



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 EPECTIVO DA «FÉDÉRATION INTERNATIONALE PHARMACELTIQUE»)

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. IX ✱ 1959

JANEIRO - MARÇO ✱ N.º 1

## TRABALHOS ORIGINAIS

### CARACTERÍSTICAS MICROSCÓPICAS DOS FRUTOS DO FUNCHO

A. FERNANDES COSTA

J. CARDOSO DO VALE

M. A. MAIA E VALE

No norte e centro do país encontra-se, com frequência, nos caminhos e campos incultos, junto das sebes e dos muros ou rochedos, uma Umbelífera característica da flora mediterrânica que na opinião dos consagrados naturalistas PEREIRA COUTINHO (1) e GONÇALO SAMPAIO (2) corresponde à espécie *Faniculum vulgare* Miller.

Na fértil veiga na foz da Ribeira da Mata, junto da Vila de Coja, Distrito de Coimbra, existe, com abundância, esta espécie, designada pelo nome vernáculo de funcho, mas que o povo dali conhece também, extensivamente, por erva doce e anis, consequência do sabor anisado e agradável dos seus frutos. O desenvolvimento da planta, como observamos no próprio local, relaciona-se com a fertilidade e frescura do solo; assim, encontramos, muitas vezes, plantas robustas, ramosas, quase com 2 metros de altura, em lugares abrigados mas insolados, junto dos muros e nos seus silveirais.

É uma espécie bem distinguida pelos seus caracteres, todavia ousamos recordar que a polimorfia observada sugere problemas de taxonomia que os naturalistas procuram resolver.

Interessou-nos saber se também nos fármacos — a essência e os frutos — se observam variações dos seus caracteres.

Uma próxima memória a publicar nesta revista (3) terá por objecto o estudo da composição química do óleo essencial. No presente trabalho descrevem-se os caracteres das plantas e frutos colhidos na referida região de Por-

tugal e em particular a estrutura microscópica dos aquénios, pormenorizando a disposição das células do endocarpo.

A planta é vivaz, robusta, glaucescente, glabra, com folhas providas de bainhas muito compridas e de limbo quadri, tri ou bipenatissecto sendo os segmentos divididos em lacínias filiformes e alongadas; umbelas grandes, com numerosos raios, cerca de vinte, sem invólucros nem involucelos; flores pequenas, sépalas de limbo sub-nulo, pétalas amarelas com apículos inflectidos, estiletos curvos e menores que os estilopódios.

A floração é estival e os frutos só amadurecem no Outono.

Os diaquénios — ligados por carpóforos no prolongamento dos pedicelos, bifendidos e presos na parte superior — são muito frágeis e na maturação separam-se, na generalidade, nos seus dois elementos.

Os aquénios são pequenos e ligeiramente arqueados, de 4 a 5 mm de comprimento e cerca de 1 a 2 mm de espessura, de cor esverdeada, mas pela maturação e exsiccção tornam-se castanho-esverdeados e castanho-escurecidos; secção transversal mediana plano-convexa com a face comissural sub-plana.



Fig. 1 — Aquénios de funcho espontâneo em Portugal. (Original)

Para as extremidades adelgaçam-se e numa delas pode observar-se o pequeno estilopódio cónico, suportando um estilete curvo-divergente e menor que ele; cinco costas nítidas, de cor amarela esbranquiçada, que alternam com quatro valéculas estreitas, de cor verde ou castanha. Cheiro agradável e aromático; sabor anisado, próprio e de amargo pouco aparente.

A estrutura microscópica dos aquénios corresponde ao modelo generalizado para os frutos das Umbelíferas aromáticas e em particular do funcho, razão por que resumimos a sua descrição.

Epiderme constituída por uma fiada de células de secção quadrada, tanto a transversal como a longitudinal, aproximadamente de  $15 \mu$  de lado, mas alongadas quando vistas de face, revestida de cutícula ténue, com raros estomas.

O mesocarpo em frente dos feixes libero-lenhosos torna-se colenquimatoso e a camada mais externa tem o aspecto de uma hipoderme; lateralmente, as

células são maiores, alongadas, de paredes celulósicas, finas, mas depois, nas camadas mais internas, mostram tendência para se lenhificarem. Junto dos feixes libero-lenhosos encontram-se umas células particulares, só de raras espécies de Umbelíferas, de paredes lenhificadas mas desigualmente espessas e de um aspecto crivoso ou reticulado irregular, por isso chamadas «células reticuladas»: umas vezes são arredondadas ou ligeiramente alongadas e medem  $20$  a  $30 \mu$ ; outras vezes mostram-se longamente rectangulares, com  $11$  a  $17 \mu$  de espessura e até  $80 \mu$  de comprimento, como se observa nos cortes longitudinais na face interna do lenho.

Na região mais interna — sobreposta aos feixes, às células reticuladas e aos canais secretores —, o mesocarpo reduz-se a uma ou duas fiadas de células de paredes modificadas, desigualmente espessadas, de preferência as internas e laterais.

Os feixes libero-lenhosos são constituídos por vasos de paredes lenhificadas, em geral anelados, com  $5$  a  $9 \mu$  de diâmetros, e por fibras; o liber, pouco desenvolvido, ocupa posições laterais de um e de outro lado do lenho.

No exame microscópico do pó observamos, com frequência, grânulos com os vasos lenhosos, fibras, algumas vezes isoladas, e as chamadas células reticuladas, muitas vezes aderentes ainda aos elementos do lenho.

Os seis canais secretores ocupam posições definidas na região das valéculas e na face comissural e estendem-se de uma extremidade à outra dos frutos: a

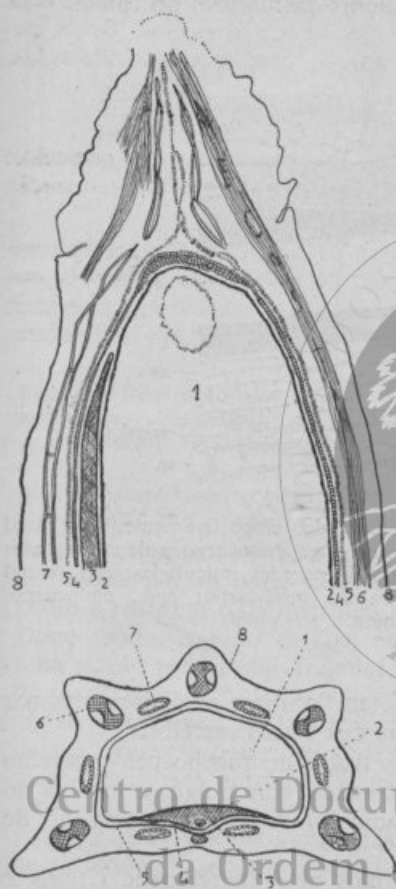


Fig. 2 — Esquemas de cortes longitudinal mediano e transversal do fruto do funcho: 1, endosperma; 2, camada castanha; 3, rafe; 4, tegumento externo; 5, endocarpo; 6, feixe libero-lenhoso; 7, canal secretor; 8, epicarpo. Ampliação:  $24$  diâmetros, aproximadamente. (Original)

sua secção transversal é elíptica e mede  $30$  a  $60 \mu$  de espessura por  $130$  a  $200 \mu$  de largura.

As células secretoras formam uma camada simples: nos cortes transversais e longitudinais mostram-se alongadas e estreitas, mas vistas de face são poligonais e identificam-se bem pela sua cor castanha escura e pelo seu conteúdo granuloso e corado. Encontram-se muitas vezes, no pó, fragmentos das paredes

do canal, facilmente reconhecíveis. Nos cortes tangenciais, raramente nos transversais, observam-se, com frequência, uns prolongamentos que parecem desempenhar o papel de sustentação com o fim de evitar o esmagamento do canal secretor, constituídos por elementos de paredes laterais espessas e alargadas nos topos, também coradas de castanho mas de conteúdo homogêneo que contrasta com as células secretoras granulosas da margem do canal.

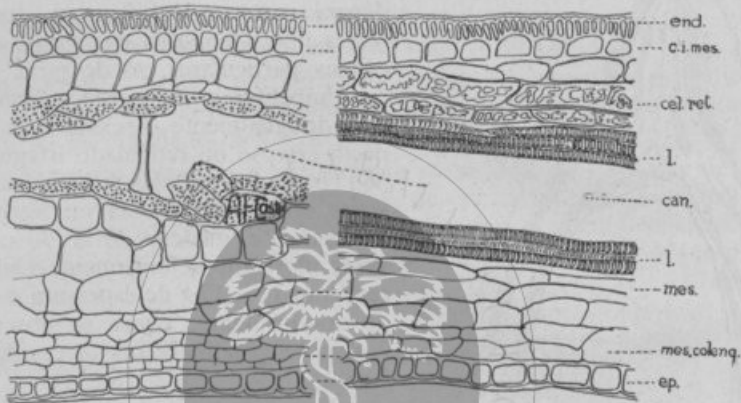


Fig. 3 — Cortes longitudinais do pericarpo, representando, respectivamente, um canal secretor e um feixe lenhoso: *ep.*, epicarpo; *mes. colenq.*, mesocarpo colenquimatoso; *mes.*, mesocarpo; *l.*, vasos lenhosos; *cel. ret.*, células de paredes reticuladas; *can.*, canal secretor óleo-resinoso; *c. i. mes.*, camada interna do mesocarpo; *end.*, endocarpo. Ampliação: cerca de 240 diâmetros. (Original)

Os reagentes microquímicos usuais permitem localizar as óleo-resinas nas células secretoras e junto das paredes internas dos canais secretores.

A dosagem do conteúdo de essência dos frutos do funcho pelo aparelho de UNGER (baseado na destilação do pó em contacto com a água e medida do volume de essência separada num tubo graduado) deu um valor médio de 3,5 %.

Não houve qualquer motivo para optarmos pelo aparelho de UNGER e certamente noutras circunstâncias não seria o preferido; era, naquele momento, o único que possuíamos.

O valor determinado aproxima-se da riqueza média do funcho do comércio e é um pouco inferior ao rendimento que obtivemos quando separamos, no nosso laboratório, uma essência do funcho espontâneo em Portugal com o fim de estabelecer a sua composição química (8).

O endocarpo é formado por uma fiada simples de células de paredes ligeiramente coradas de amarelo (por vezes mais intensamente devido à secreção dos canais resinosa que se difunde nas preparações microscópicas) com a forma de paralelepípedos compridos e baixos, com cerca de 30 a 40  $\mu$  de comprimento, próximo de 10 a 15  $\mu$  de largura e 3 a 6  $\mu$  de espessura, regularmente dispostas umas sobre as outras pelas suas faces maiores (Fig. 4).

Deste modo, aparece-nos com três aspectos diferentes: nos cortes transversais, de uma fiada de células rectangulares alongadas, unidas pelas faces

menores, com cerca de 30 a 40  $\mu$  por 10 a 15  $\mu$ ; nos cortes longitudinais radiais com uma fiada única de células muito estreitas e um pouco altas, dispostas no sentido vertical, aproximadamente de 3 a 6  $\mu$  por 10 a 15  $\mu$ ; nos cortes longitudinais tangenciais sob a forma de um pavimento de células rectangulares, regularmente dispostas, medindo próximo de 3 a 6  $\mu$  por 30 a 40  $\mu$  (Fig. 9).

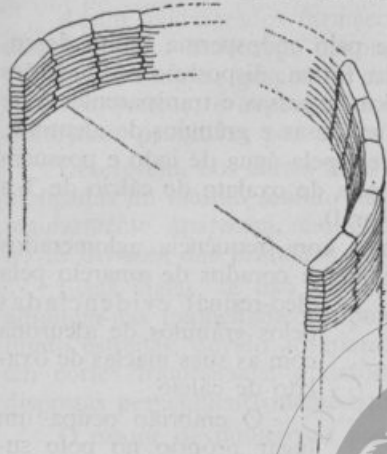


Fig. 4 — Disposição das células do endocarpo, considerando o aquénio na posição vertical. (Original)

plastos numerosos e perduráveis, de uma zona interna de células maiores de citoplasma não aparente; os cinco feixes correspondentes às costas e o sexto da face comissural e bem assim os seis canais secretores aproximam-se gradualmente para a parte superior do estilopódio e reduzem o diâmetro da abertura. Deste modo, o tubo possui, em baixo, uma secção pentagonal irregular, ocupando os feixes os ângulos salientes e os canais secretores os lados encurvados; depois, pouco a pouco, os feixes aproximam-se uns dos outros, os canais secretores diminuem de diâmetro e ocupam posições cada vez mais recuadas até que na extremidade superior do estilopódio se forma um anel lenhoso, estreito, com a comparticipação das células reticuladas, muito numerosas. O revestimento interno é formado pelas células características do endocarpo.

O tegumento está reduzido ao extremo, a uma fiada única (no polo superior, em volta da amêndoa, desdobra-se em novas camadas) de células de paredes celulósicas e espessas, mais as internas, de forma rectangular nos cortes transversais e quase quadradas nos longitudinais, com cerca de 12  $\mu$  de espessura; internamente uma camada de cor castanha, de observação muito difícil devido às suas dimensões reduzidas, revelando-se nos cortes por uma ligeira linha corada,

Adiante veremos aspectos diferentes do endocarpo consoante os ângulos sob os quais se efectuaram os cortes histológicos.

A estrutura microscópica do estilopódio revelou-se, na sua organização e natureza dos seus elementos, igual à do pericarpo do corpo do aquénio: uma epiderme de células mais arredondadas e com estomas mais frequentes, revestida de cutícula finamente estriada, ao contrário do que é uso dizer-se; mesocarpo desenvolvido, distinguindo-se uma zona externa de células menores com cloro-



Fig. 5 — Esquema de um corte transversal na zona média do estilopódio, revelando o desenvolvimento do mesocarpo e a grandeza relativa das suas células; a aproximação dos feixes libero-lenhosos e a redução do calibre dos canais secretores; o tubo central mais anguloso e de menor calibre: ep., epicarpo; mes. ext., mesocarpo externo; f. l.-l., feixes libero-lenhosos; cel. ret., células de paredes reticuladas; can., canais secretores óleo-resinosos; c. i. mes., camada interna do mesocarpo; end., endocarpo. Ampliação: cerca de 40 diâmetros. (Original)



mas ocupando uma posição própria, evidenciada na zona da rafe, e acidentalmente nos cortes histológicos, quando se destaca, isoladamente, sob a forma de uma fita corada de amarelo.

A amêndoa é constituída principalmente pelo endosperma muito desenvolvido, formado de células irregulares na sua forma, disposição e dimensões (15 a 20  $\mu$  por 25 a 50  $\mu$ ) de paredes celulósicas espessas e transparentes e de conteúdo abundante, constituído por gotas gordurosas e grânulos de aleurona, até 10  $\mu$  de diâmetro, que adquirem cor amarela pela água de iodo e possuem no interior, geralmente, só uma macla em roseta de oxalato de cálcio de 3 a 5  $\mu$  de diâmetro (observação em hidrato de cloral).

No exame microscópico do pó encontram-se, com frequência, aglomerados de células incolores do endosperma (acidentalmente corados de amarelo pela

óleo-resina) evidenciadas pelos grânulos de aleurona com as suas maclas de oxalato de cálcio.

O embrião ocupa um lugar próprio no polo superior da semente; distingue-se do endosperma, que o cerca, pelas suas células rectangulares mais pequenas, dispostas em fiadas regulares, de paredes celulósicas muito finas e de conteúdo hialino.

A rafe, disposta lateralmente, é limitada externamente pela fiada única das células do tegumento externo e do lado interior pela chamada camada castanha. Compõe-se de células alongadas de dimensões variáveis, mas sempre pequenas, de paredes celulósicas finas e de citoplasma não individualizado; numa pequena saliência virada para a face comissural observa-se um pequeno feixe condutor formado de

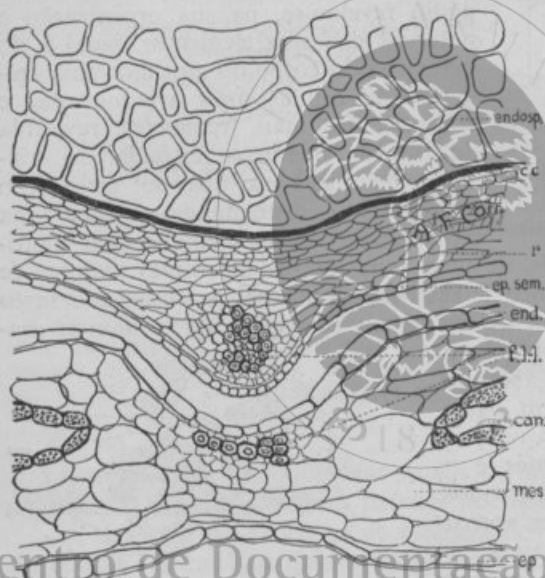


Fig. 6 — Corte transversal do fruto, incluindo o pericarpo da face comissural e a semente na região da rafe: *ep.*, epicarpo; *mes.*, mesocarpo; *can.*, canal secretor óleo-resinoso; *f. l.-l.*, feixe libero-lenhoso; *end.*, endocarpo; *ep. sem.*, epiderme externa da semente; *r.*, rafe com o seu pequeno feixe vascular na zona saliente; *c. c.*, camada castanha; *endosp.*, endosperma. Ampliação, cerca de 245 diâmetros. (Original)

escassos vasos anelados de paredes lenhificadas e cercado de células poligonais (Fig. 6).

Descrevemos, sem pormenorizações que nos pareceram dispensáveis, a estrutura microscópica dos frutos do funcho espontâneo em Portugal.

Verificamos, ao cotejar a bibliografia atinente a este assunto, que a nossa descrição se harmoniza com as características já atribuídas à droga oficial. E o nosso estudo não se justificaria se não verificássemos que certos conceitos

sobre a estrutura do endocarpo, demasiadamente generalizados, não correspondem à realidade.

Assim, consagrados farmacognosistas, como GILG (4) e MOELLER (5), ao descreverem o endocarpo afirmam aparecerem, entre as células dispostas em pavimento simples, grupos de células perpendiculares entre si formando como que «parquetes», e explicam o seu aparecimento pela divisão das células endocárpicas primitivas por septos perpendiculares entre si.

Descrevem, nos cortes transversais, as células rectangulares do endocarpo, alongadas no mesmo sentido das células epidérmicas, mas dizem também que regularmente aparecem, em grupos, outras mais estreitas, que resultam de novas divisões das primeiras por septos orientados no sentido vertical.

Estas ideias, se não são abertamente perfilhadas por outros tratadistas, admitem-nas implicitamente, pois continuam a referir as células endocárpicas muito estreitas, devido ao aparecimento de septos radiais, quando observados em cortes transversais; e todos, unânimemente, descrevem-nas agrupadas e dispostas perpendicularmente entre si de modo a formarem «parquetes» (6 a 14).

O exame de numerosas preparações microscópicas de cortes feitos particularmente nos sentidos transversal e longitudinal (confirmados pela forma e orientação dos vasos de lenho e canais secretores), permitiram-nos verificar que as células do endocarpo possuem sempre a mesma forma e disposição, como dissemos (Fig. 4), apenas aquela camada simples sofre inclinações, mormente na base e no canal anguloso do estilópódio. Os aspectos diferentes dos descritos devem-se só à variável orientação dos cortes da camada do endocarpo, diversamente inclinada.

Representamos, na Fig. 7, cortes oblíquos de uma camada de paralelepípedos achatados e a sua planificação, à semelhança do que pode surgir no campo do microscópio, quando for também oblíquo o corte do endocarpo: o seu aspecto assemelha-se a grupos de células perpendiculares e oblíquas em relação a uma camada regular pavimentosa, predominante. Do mesmo modo, quando interceptamos as células do endocarpo dispostas em fiadas que sofreram ligeira curvatura e observamos a superfície do corte de cima para baixo, como pretendemos representar na Fig. 8, as células deixam de possuir a sua largura regular para aparentarem formas mais estreitas devido ao aparecimento dos septos verticais das células pertencentes a camadas sucessivamente inferiores. Este aspecto aparece, por vezes, nos cortes transversais.

Confirma esta nossa observação, o facto de encontrarmos as chamadas células agrupadas em «parquete» sòmente nos lugares onde o endocarpo se encurva e muda de direcção: nos cortes longitudinais, quando o pericarpo se deita sobre a semente e forma a zona basilar do estilópódio; nos cortes transversais ainda nesta região, quando o tubo central do estilópódio é mais anguloso.

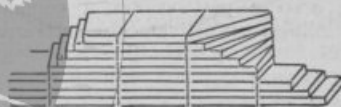


Fig. 7 — Paralelepípedos assentes pelas suas faces maiores e cortados por planos oblíquos que os interceptam sob diversos ângulos. Representa-se, depois, a projecção num único plano da superfície dos cortes. (Original)

Em conclusão, sempre que o corte histológico interceptar a camada do endocarpo num sentido que lhe for oblíquo temos probabilidade de encontrar células dispostas em pequenos grupos orientados aparentemente em direcções

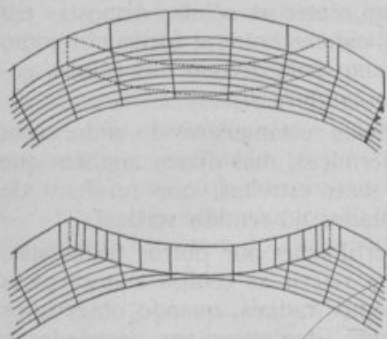
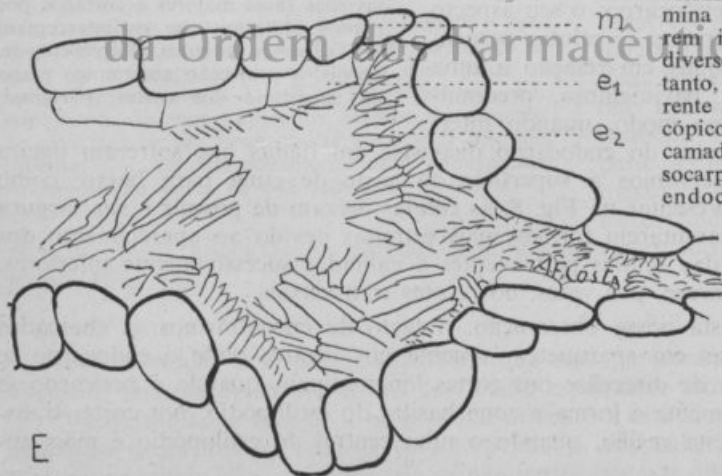


Fig. 8 — Esquema pelo qual se procura explicar o aparecimento de células aparentemente mais estreitas em consequência da superfície do corte interessar diversas fiadas dispostas em arco e pertencentes a camadas de células sucessivamente inferiores.  
(Original)

diferentes, perpendicular ou obliquamente uns aos outros. Tal circunstância observa-se, com frequência, nos cortes transversais da região do estilópódio onde o tubo central é mais anguloso e a endoderme mais se encurva em vários sentidos e, portanto pode ser simultaneamente interceptada sob ângulos diversos. Assim observámos no corte correspondente à Fig. 9, e no qual pudemos distinguir: algumas células rectangulares orientadas como é comum nos cortes transversais; outros grupos de células orientadas perpendicularmente ou obliquamente de modo diverso em relação às adjacentes; finalmente, muitas das células não se encontram limitadas inteiramente pela sua membrana, pela falta de uma das suas extremidades, o que indica, iniludivelmente, o sentido oblíquo do corte.



Fig. 9 — Células do endocarpo observadas em cortes: A — transversais; B — radiais; C — tangenciais; D — oblíquos, com o aspecto particular considerado característico do funcho; E — representa o endocarpo da região angulosa, de estilópódio, cortado transversalmente e que determina as suas células serem interceptadas sob diversos ângulos e, portanto, com aspecto diferente no campo microscópico: *m.*, células da camada interna do mesocarpo; *e<sub>1</sub>*, células do endocarpo, em secção transversal; *e<sub>2</sub>*, cortadas obliquamente, como o revela a orientação variável e por ficarem incompletas as membranas celulares. Ampliação: cerca de 292 diâmetros. (Original)



No exame microscópico do pó dos frutos do funcho atribui-se grande valor aos caracteres das células do endocarpo; considera-se indispensável para o seu reconhecimento, o aspecto particular que podem tomar — com a aparência de «parquetes», como é uso dizer-se.

## RESUMO

Descrevem-se os caracteres macroscópicos e microscópicos dos frutos de *Foeniculum vulgare* Miller, Umbelifera mediterrânica frequente em Portugal, conhecida pelo nome vulgar de funcho.

Descreve-se, com a maior pormenorização, a estrutura citológica do endocarpo, constituído por células com a forma de paralelepípedos deprimidos, medindo cerca de 30 a 40  $\mu$  de comprimento, 10 a 15  $\mu$  de largura e 3 a 6  $\mu$  de altura, assentes regularmente uns sobre os outros pelas suas faces maiores (Fig. 4). Observa-se que estas células do endocarpo são sempre iguais na sua forma e disposição e só varia a inclinação da camada simples que formam, ao longo do fruto, considerado na sua posição vertical natural; deste modo, os cortes transversais e longitudinais do endocarpo, terão sempre aspectos simples e iguais representados na Fig. 9, A, B e C.

Procura-se, depois, demonstrar que as formas diversas das descritas que as células do endocarpo podem aparentar nas preparações microscópicas, deve-se à orientação oblíquada dos cortes histológicos. Assim: se os cortes interceptarem as células por planos paralelos às arestas médias, ou um pouco oblíquados, o aspecto microscópico dos cortes é a de um pavimento regular com grupos de células orientadas perpendicularmente, ou um tanto inclinados, em relação às que as cercam, naquele aspecto designado em «parquete» e considerado característico do funcho (Fig. 7); nos cortes transversais, quando se interceptam diversas fiadas de células sucessivamente inferiores, como se representa na Fig. 8, as células do endocarpo aparentam larguras variáveis com grupos de células contraídas lateralmente.

Confirma a nossa observação o facto de só encontrarmos as células aparentemente agrupadas, como é uso dizer-se, em «parquete», nos cortes transversais e longitudinais feitos nas regiões onde mais se inclina a camada simples do endocarpo, em especial na zona do pericarpo que recobre a parte superior da semente e na região média do estilópodio, quando o tubo central possui uma forma mais angulosa (Fig. 9, E).

## RÉSUMÉ

On a décrit les caractères macroscopiques et microscopiques des fruits de *Foeniculum vulgare* Mill., Ombellifère méditerranéen spontanée au Portugal.

Nous avons étudié la constitution de l'endocarpe depuis la base du fruit à la partie supérieure du stylopode. Elle est toujours formée par les cellules avec la même forme et disposition, de parallépipèdes aplatis, très souvent mesurant 30-40  $\times$  10-15  $\times$  3-6  $\mu$ , posées régulièrement les unes sur les autres pour les faces plus grandes; seulement varie l'inclination de cette couche le long du fruit, considéré dans une position naturelle.

Nous cherchons à montrer que les formes apparemment diverses des cellules de l'endocarpe se doit à la variable orientation oblique des coupes histo-

logiques comme soit: les cellules que paraissent disposées en parquet, seront réellement cellules du pavement uniforme interceptées par les plans obliques qu'elles ont coupées sous les angles divers (Fig. 7); les cellules que dans les coupes considérées transversales présentent des largeurs diverses, appartiennent aux couches successivement inférieures interceptées par de coupes courbes (Fig. 8).

Confirmant à notre déduction le fait des appelées cellules groupées en parquet, disposition considéré caractéristique, seulement d'être observées dans les coupes transversales et longitudinales, dans les régions ou l'endocarpe se trouve plus incliné, particulièrement dans la région qui recouvre supérieurement la semence et dans la région moyenne de le stylopede ou le canal central possède une forme plus angulaire (Fig. 9).

### BIBLIOGRAFIA

- (<sup>1</sup>) A. X. PEREIRA COUTINHO, *A Flora de Portugal*, 2.<sup>a</sup> edição, Lisboa, 1939.  
 (<sup>2</sup>) GONÇALO SAMPAIO, *Flora Portuguesa*, 2.<sup>a</sup> edição, Porto, 1946.  
 (<sup>3</sup>) A. FERNANDES COSTA e J. CARDOSO DO VALE, (a publicar nesta revista).  
 (<sup>4</sup>) E. GILG-W. BRANDT, *Farmacognosia*, 2.<sup>a</sup> edição, Barcelona, 1942.  
 (<sup>5</sup>) J. MOELLER, *Guia para Ensayos Micro-Farmacognósticos*, Barcelona, 1927.  
 (<sup>6</sup>) A. TSCHIRCH, *Handbuch der Pharmakognosie*, Band II, Zweite Abteilung, Leipzig, 1917.  
 (<sup>7</sup>) H. ZÖRNIG, *Tabellen für das pharmakognostische Praktikum* (Zweite Ausgabe), Berlin, 1925.  
 (<sup>8</sup>) R. WASICKY, *Leitfaden für die Pharmakognostischen Untersuchungen im Unterricht und in der Praxis*, II. Teil, Leipzig, 1936.  
 (<sup>9</sup>) G. KARSTEN-U. WEBER, *Lehrbuch der Pharmakognosie für Hochschulen*, Jena, 1946.  
 (<sup>10</sup>) T. E. WALLIS, *Practical Pharmacognosy*, 5th ed., London, 1948.  
 (<sup>11</sup>) B. E. HÉBERT-K. W. ELLERY, *Textbook of practical Pharmacognosy*, London, 1948.  
 (<sup>12</sup>) R. FISCHER, *Praktikum der Pharmakognosie*, Dritte Aufl., Wien, 1952.  
 (<sup>13</sup>) F. BERGER, *Handbuch der Drogenkunde*, Band 3, Wien, 1952.  
 (<sup>14</sup>) G. GASSNER, *Mikroskopische Untersuchung pflanzlicher Nahrungs- und Genussmittel*, Dritte Auflage, Stuttgart, 1953.

Laboratório de Farmacognosia da Escola de Farmácia  
da Universidade de Coimbra (Portugal)

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

# NOTA SOBRE O DOSEAMENTO ENZIMÁTICO DA GLICOSE NA URINA

HENRIQUE DOS SANTOS SILVA  
Lic. em Farmácia

## INTRODUÇÃO

A maior parte dos processos de doseamento da glicosúria empregados na rotina laboratorial baseia-se, como se sabe, na propriedade redutora da glicose em presença dos iões metálicos em solutos alcalinos, embora modernamente fossem estudados reagentes orgânicos.

Numerosos são os métodos de pesquisa ou doseamento da glicose na urina, mas todos eles apresentam inconvenientes devido ao facto das reacções não serem estequiométricas ou específicas da glicose D (+). Além de outros açúcares redutores, a urina contém muitas outras substâncias redutoras em concentrações mais ou menos elevadas. A influência das substâncias redutoras tais como ácido úrico, uratos, albumina, levulose, lactose, ácido glucorónico, ácido ascórbico e uma série de medicamentos é tão perturbadora que se pensou na defecação da urina como processo de as eliminar. Contudo, só em certos limites se conseguiu o objectivo desejado na defecação.

Perante estas circunstâncias as atenções dirigiram-se para as reacções enzimáticas, atendendo a que a característica mais saliente dos enzimas é a sua especificidade (PAULING). Deste modo conseguiu-se dosear quantidades ínfimas de glicose, sem eliminação prévia das substâncias perturbadoras. Tais enzimas devem possuir as seguintes características: elevado grau de pureza de preparação, velocidade de reacção e poder de ligação com o substracto.

Infelizmente, o caminho a alcançar foi longo e penoso para chegarmos a uma fácil pesquisa ou doseamento.

Em primeiro lugar, a preparação do enzima é difícil devido à escassez, instabilidade e elevado número de enzimas, mas, felizmente, este capítulo está a encontrar a solução desejada e espera-se mais longa aplicação no campo prático.

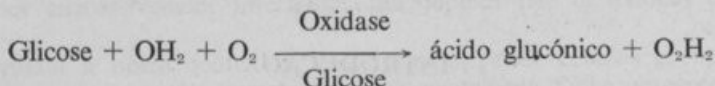
Para o caso da glicose, KEILIN e HARTREE, em 1948, conseguiram o isolamento de um enzima a que foi dado o nome de «Glicose-Oxidase». Embora se conheçam três enzimas capazes de oxidar a glicose, o certo é que o principal tomou aquele nome por que é mais conhecido, desprezando-se os sinónimos de «Notatina» e «Glicose-Aerodehidrogenase» (BENTLEY). Esta «Glicose-Oxidase» é específica da  $\beta$ -d-glicose, fundamentalmente o açúcar mais importante, sob o aspecto diagnóstico, que se encontra na urina do diabético.

Isolada a «Glicose-Oxidase», pensou-se logo na aplicação prática da pesquisa ou doseamento da glicosúria. O primitivo método baseava-se na oxidação da glicose pelo «Notatina» e no qual o consumo de oxigénio era medido manométricamente, sendo depois abandonado por se não coadunar com a prática laboratorial. Mais tarde, dada a possibilidade de ligação da «Glicose-Oxidase» a um sistema «Peroxidase-Cromogénio-Oxidável», KESTON veio colocar o problema num ponto específico e simples.

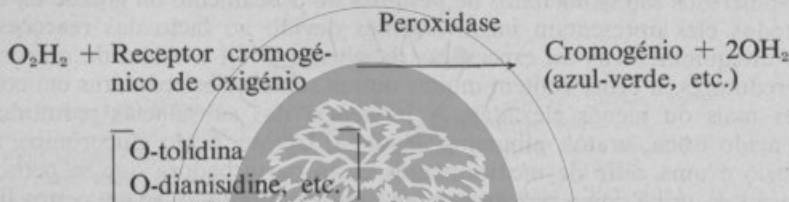
Vários laboratórios conseguiram a preparação do substracto de enzimas e impregnaram certas tiras de papel especial a que deram o nome de *glico-fitas*.

As reacções que se passam neste processo fermentativo são bem simples: o papel impregnado com os enzimas «Glicose-Oxidase» e «Peroxidase», em

contacto com o líquido e com a intervenção do flavinadeninocleotido, a  $\beta$ -d-glicose é oxidada pelo oxigénio atmosférico em reacção catalisada pela «Glicose-Oxidase», passando a ácido glucónico:



Numa reacção indicadora acoplada, o peróxido de hidrogénio,  $\text{O}_2\text{H}_2$ , assim formado, oxida por catálise enzimática pela «Peroxidase» o dador de hidrogénio, que se transforma numa substância de cor verde:



A quantidade de corante verde formado indica, portanto, a quantidade de glicose existente na urina; a coloração formada pela reacção entre a cor verde amarelada e preto acastanhada, depende da concentração de glicose.

Em 1956 apareciam no mercado, lançado pelos Laboratórios Ely Lilly & C.<sup>a</sup> (Indianapolis — Indiana — U. S. A.) e Amco & C<sup>o</sup> (Elkhbarth — Indiana — U. S. A.) tiras de papel impregnadas pelo reagente colorimétrico e que se usam de um modo análogo ao dos papéis indicadores de pH.

As glico-fitas são papéis impregnados com os enzimas «Glicose-Oxidase», «Catalase» e «Peroxidase» mais O-tolidina e um corante amarelo que dá cor à fita, servindo para mascarar a cor da própria urina, à qual está especialmente destinado. O corante O-tolidina encontra-se na cor branca e passa à cor azul intensa pela acção oxidante do sistema «Peroxidase-Hidrogénio/Peroxidase». O conjunto adopta cores que vão desde o amarelo ao azul passando pelos diferentes tons de verde à medida que se vai libertando peróxido de hidrogénio. Segundo COMMER, a «Catalase» actua como regulador da velocidade de oxidação do corante.

## PARTE EXPERIMENTAL

A técnica do *test* é fácil. Mergulha-se cerca de  $\frac{1}{2}$  cm de uma tira de 4 cm de comprimento da glico-fita na amostra de urina e retira-se imediatamente. Aguarda-se 1 minuto. Compara-se a coloração mais escura da tira com a escala corada anexa à embalagem (Amarelo = 0, Verde-Amarelo = 0,1 %, Verde = 0,25 %, Verde-Escuro = 0,5 %, Verde-Azulado = 2  $\frac{1}{2}$  ou mais). A tira de papel, que é muito absorvente, deve permanecer seca entre os dedos que a segura. Para valores superiores a 2 % devemos diluir a amostra de urina.

Os nossos ensaios realizaram-se em urinas que os doentes traziam ao laboratório para análise sumária ou simples pesquisa ou doseamento de glicose, tendo o cuidado de perguntar aos doentes a terapêutica a que estavam sujeitos.

Foram estudadas urinas de diabéticos, grávidas diabéticas e grávidas cirróticas, etc.

A glico-fita utilizada nos gluco-tests, é dos Laboratórios Lilly. Estudos comparativos foram efectuados com os reagentes de Benedict e Fehlling.

### CONCLUSÕES

De numerosas urinas estudadas, podemos chegar às seguintes conclusões:

1.º — Sob o ponto de vista qualitativo, trata-se de um bom método atendendo à especificidade dos enzimas.

2.º — Dada a sensibilidade dos enzimas, permite a detecção da glicose ( $\beta$ -d-glicose) em quantidades ínfimas (0,05 %) que os reagentes químicos não atingem.

3.º — A pesquisa de glicose é independente do pH e temperatura da urina.

4.º — A leitura da cor obtida não deve ser superior ao minuto.

5.º — Em virtude da especificidade dos enzimas permite diferenciar a glicose das outras substâncias redutoras existentes na urina.

6.º — Constitui um processo prático de distinguir a lactose da glicose nas urinas das grávidas e diabéticas grávidas, dispensando-nos de recorrer a processos químicos, aliás pouco práticos.

7.º — Sob o ponto de vista quantitativo, o método carece de valor por as cores obtidas não se diferenciarem nitidamente.

### BIBLIOGRAFIA

*Diagnóstico e Terapêutica*: N.º 2, 39 (1957).

*Laboratório*: 13, 87 (1958).

*Laboratório*: 13, 153 (1958).

*J. Lab. Clin. Med.*: 51, N.º 3 (1958).

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos



# REVISÕES DE CONJUNTO

## FACULDADES DE FARMÁCIA E CENTROS DE INVESTIGAÇÃO (\*)

JOSÉ RAMOS BANDEIRA

«Meus presados Collegas! chegou felizmente o dia desejado pelos Pharmaceuticos Portugueses! dia de júbilo e gloria, dia memoravel em que nos achamos reunidos para de comum acordo, lançar a grande *pedra fundamental* do edificio d'uma Sociedade, na qual nos tornemos mais uteis e respeitaveis a nossos Concidadãos».

Eram estas as primeiras palavras (1) de JOSÉ DYONISIO CORRÊA no «Acto de Installação da Sociedade Pharmaceutica de Lisboa», realizado pelas 8 horas da noite de 24 de Julho de 1835, na Botica do Hospital Nacional e Real de S. José de Lisboa, por gentil deferência da Comissão Administrativa do referido Hospital, a rogo do seu administrador-pharmacêutico.

Do Auto (2), nessa data lavrado, consta que «se procedeu á Installação de uma Sociedade denominada — *Pharmaceutica* — com os unicos fins do progresso da *Pharmacia* em toda a sua extensão; tudo que, nos limites da Sciencia, for concernente á *Saúde Pública*...»

Foi o primeiro grande passo para a conquista do prestígio da Farmácia Portuguesa, tão abalado nessa época. Que brilhante actividade se desenvolveu, quer lutando-se pelas prerrogativas do ensino e do exercicio da profissão, por meio de representações diversas, quer realizando trabalhos de investigação, do maior valor para a cruzada da Saúde Pública: análises de águas, médico-legais, de terras; preparação e análise de medicamentos, etc. E tudo deve ter decorrido em nível tão elevado que, cerca de 2 anos depois, Sua Majestade, a Rainha, respondeu a uma Deputação que lhe foi enviada:

«Direis á Sociedade Pharmaceutica de Lisboa que, em conformidade do seu pedido, com todo o gosto Aceito Ser Sua Protectora bem como Meu Augusto Esposo; assim como que Farei votos pela estabilidade e progresso de uma tão útil Associação» (3).

Sucedede-se a interminável e luminosa série de trabalhos da Sociedade, e, decorridos 3 anos, passa a denominar-se Lusitana, em vez de Lisboa. O Rei apadrinha a Sociedade e dá-lhe a honra de sua presença. Assim, lá está pre-

(\*) Conferência proferida no *Salão Nobre da Sociedade Farmacêutica Lusitana*, em 18de Dezembro de 1958, sob a presidência do Sr. Dr. Carlos Silveira, presidente do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, promovida pela *Comissão de Formação Profissional*.

(1) Discurso pronunciado pelo Sr. J. D. Corrêa, Pharmaceutico, Administrador da Botica do Hospital Nacional e Real de S. José &c., &c., na Installação da Sociedade Pharmaceutica de Lisboa, in *Jornal da Sociedade Pharmaceutica de Lisboa*, tomo I, segunda edição, 1845, pág. 14.

(2) Auto de Installação da Sociedade Pharmaceutica de Lisboa, no memoravel dia 24 de Julho de 1835, segundo da Restauração do Governo Legitimo nesta Capital, e no reinado da Excelsa RAINHA a Senhora D. Maria II., que Deus Guarde, &c., &c., in *Jornal da Sociedade Pharmaceutica de Lisboa*, ibid, pág. 5.

(3) *Jornal da Sociedade Pharmaceutica de Lisboa*, Tomo I, pág. 463.

sente no dia do oitavo aniversário, em 25 de Julho de 1843. É de justiça que em dia tão festivo se concedesse a palavra a JOSÉ DYONISIO CORRÊA (1):

«Senhores! = Eu que tive a fortuna de ser um d'aquelles, que lançaram a primeira pedra n'este esperançoso *Edificio Pharmaceutico*; eu que desveladamente, e com todas as minhas forças, hei depois ajudado a levantar-o até a o ponto onde se acha; eu que noute e dia me apraz de contemplar-o, e de fazer os mais ardentes votos pelo seu augmento; não podia deixar de vir hoje solemnizar convosco o oitavo anniversario da sua Instituição...»

Como nós admiramos esta proeminente figura da Farmácia Portuguesa pela sua invulgar tenacidade, genial impulsionador de uma Classe vergada ao peso do cutelo da Fiscatura, farmacêutico inteligente e culto, com certa veia literária! Repare-se no seu discurso, na Sessão Solene Aniversária da Sociedade, em 24 de Julho de 1847 (2):

«Corria o anno de 1835, melancolica, afflictiva era ainda a situação da Pharmacia Portuguesa!

«Alguns Pharmaceuticos Lisbonenses, em cujos corações ardia a chama do mais vivo e puro amor pela Profissão que cultivam e idolatram, allumiados pela fé de sua justiça, animados pela esperança nos seus esforços, e fortes com a consciencia dos seus direitos, conceberam o generoso e sublime pensamento de hastear a bandeira da emancipação da sua Faculdade; e reunindo-se na Botica do Hospital de S. José de Lisboa, no Dia 24 de Julho de 1835, la formam o nucleo d'esta brilhante Sociedade.

«Falta-lhe a eloquência dos Ciceros, o pincel dos Raphaelis, mas não fallecem a o vosso collega, a o vosso amigo, as inspirações sinceras do seu coração, a fiel expressão de sua alma; para que, cheio da mais indizível emoção, tribute... seus pobres encomios, testemunhe um humilde reconhecimento, engrinalde fulgente aureola, cinja, em fim, d'immarcesciveis louros, a radiosa fronte de nossos Beneficentissimos Instituidores.»

Na verdade, que acrisolado amor votado a uma profissão! Que fé e entusiasmo! Os nossos olhos perpassam pelas centenas de páginas do *Jornal da Sociedade Pharmaceutica de Lisboa*, depois *Jornal da Sociedade Farmacêutica Lusitana*, e sentimo-nos orgulhosos pela obra portentosa dos colegas da geração do segundo quartel do século passado! Páginas que ficaram como que gravadas a letras de ouro. Até os discursos proferidos nas Sessões solenes aniversárias da criação da **Sociedade Farmacêutica** revelam a grande envergadura intelectual, moral, científica e profissional dos seus Presidentes. Muitos são peças oratórias de grande recorte literário! Pena foi que se perdesse a antiga tradição de comemorar o dia 24 de Julho!

(1) Discurso de José Dyonisio Corrêa no dia 25 de Julho de 1843, no oitavo aniversário da Instituição, com a presença de Sua Magestade El Rei o Senhor D. Fernando II, in *Jornal da Sociedade*, ob. cit., vol. 3.º, pág. 232.

(2) *Jornal da Sociedade*, ob. cit., Tomo IV, 1847, pág. 689.

Prezados Colegas,  
Minhas Senhoras,  
Meus Senhores:

Os muros desta casa segredam-nos por toda a parte: SOCIEDADE FARMACÊUTICA LUSITANA. E, assim, como poderíamos excusar-nos ao honroso convite do nosso antigo assistente, que abandonou a ingrata e desafortunada vida universitária, em demanda do «Eldorado» que a indústria por vezes proporciona?!

Quem diria, que a tão prestigiosa e benemérita SOCIEDADE FARMACÊUTICA fosse compelida a ser a sede de um Sindicato?! A que conduz o Destino!

Não haverá um historiador, novo ou velho, que meta ombros a uma empresa da maior utilidade para prestígio da profissão? Queremos referir-nos à publicação de uma obra pormenorizada sobre a vida da SOCIEDADE. É preciso evocar, hoje, esse passado de ontem. É preciso reunir em opúsculos todos os trabalhos das grandes figuras da Farmácia Portuguesa do séc. XIX. E que magnífica obra dariam os discursos das Sessões Comemorativas do Aniversário da Sociedade!

Lamentamos que RAÚL DE CARVALHO não tivesse o ensejo de publicar todos os trabalhos especiais dos alunos do seu Curso de Legislação e Deontologia Farmacêuticas. Que magnífica colectânea, histórica, encontramos nos três *Boletins da Escola de Farmácia de Lisboa*, publicados sob a sua direcção! cremos que, depois de PEDRO JOSÉ DA SILVA, foi o Prof. Dr. RAÚL DE CARVALHO um dos farmacêuticos que mais incitou e removeu a poeira dos arquivos, orientando magníficos trabalhos de investigação histórica onde se faz reviver a Farmácia Portuguesa. Foi pena, qua a força das circunstâncias fizesse parar a sua actividade, de premente incentivo, junto dos estudantes do referido Curso. Aqui lhe rendemos as nossas homenagens de profunda admiração pelo muito que produziu neste capítulo, de monografias de interesse para a nossa profissão.

Minhas Senhoras,  
Meus Senhores:

Não nos escusamos a aceder ao convite, diziamos, mas hesitámos nos assuntos a tratar. É que tínhamos presente as palavras de um colega universitário: *conferências...* nem fazê-las, nem ouvi-las... Interpretámos esta máxima como a expressão de que, normalmente, as conferências nada apresentam de novo. Com efeito, nada de novidade vimos trazer a este selecto auditório, possivelmente nem a nossa maneira de ver, pois já muito temos escrito sobre o assunto. Todavia, atrevemo-nos a expor nesta palestra dois problemas farmacêuticos:

- 1 — *Reforma de Ensino.*
- 2 — *Centros de Investigação. Colaboração entre Indústria e Faculdades de Farmácia*

### Reforma de Ensino

Muito teríamos que dizer sobre as anomalias de que enferma a Farmácia Portuguesa. Levar-nos-ia a longa e enfadonha narrativa. Quem ler certos pala-

dinos, hoje desaparecidos, por exemplo *A Acção Farmacêutica e Monitor de Farmácia* recordará quanto a Classe bradou no deserto. E ainda hoje, como se pode ler em *Eco Farmacêutico*, muitas das reclamadas prerrogativas aguardam oportunidade...

Num trabalho que publicámos em 1938, apontámos alguns aspectos da crise do exercício farmacêutico e aí sugeríamos, até, a realização periódica de DIAS ou JORNADAS FARMACÊUTICAS, onde os assuntos profissionais fossem debatidos, evitando-se os grandes encargos dos CONGRESSOS. Isso se poderia efectuar por ocasião do jantar da família farmacêutica, que parece criar raízes. Também, numa carta particular dirigida, há anos, à directora de um jornal profissional, expusemos a conveniência de se publicarem artigos sobre problemas gerais de farmácia, na grande imprensa diária.

Um dos problemas de sempre volta a ser actual: dualidade de cursos de farmácia.

É sabido que em 1932 o Ensino Farmacêutico passou a ser ministrado em dois ciclos, tal como então existia para DIREITO mas com a agravante de somente em uma Faculdade se professarem os dois ciclos. As Faculdades de DIREITO conseguiram uma Reforma que acabou com a dualidade entre bacharéis e licenciados. A nova organização passou a formar licenciados e criou as especializações em Direito. Precisamente o que defendemos em Farmácia. O mesmo existe em Medicina. Aqui obriga-se o licenciado a efectuar um estágio, como condição indispensável para o exercício da profissão de médico.

Realmente, na hora que passa compreende-se lá que um curso, da natureza do nosso, não exija estágio e especialização? E os múltiplos inconvenientes estão bem à vista. Se não conseguirmos a sua reorganização, imediatamente, dias bem catastróficos nos esperam.

Persuadido de que tínhamos obrigação de contribuir com a nossa experiência para uma Reforma de Ensino Farmacêutico resolvemos apresentar alguns subsídios. Durante dois meses reunimos os elementos necessários, que em outros dois foram discutidos por colegas de cada um dos diferentes sectores da Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra e, da respectiva separata, fez-se uma larga distribuição pelos Poderes Constituídos, Deputados da Nação e personalidades com certa influência na vida pública.

Para não fatigar o ilustre auditório, deixemos de lado diversas considerações justificativas da nossa Reforma e passemos ao assunto que reputamos indispensável para dar vida às FACULDADES DE FARMÁCIA, quer criando possibilidades do estudante farmacêutico efectuar um estágio, quer permitindo que estes estagiários colaborem no ensino laboratorial, bem como os post-graduados das especializações, suprimindo-se a falta de pessoal docente e para investigação das nossas Faculdades. Queremos referir-nos, sobretudo, à FARMÁCIA MODELO que estaria para as Faculdades de Farmácia exactamente como os Hospitais Escolares para as Faculdades de Medicina.

Defendemos o ESTÁGIO numa FARMÁCIA MODELO nas Faculdades de Farmácia e, enquanto isso não fosse viável, far-se-ia em estabelecimentos hospitalares e farmácias particulares, de idoneidade reconhecida pelo Corpo Docente das Faculdades de Farmácia.

Mas, como podemos estar em desacordo com o Corpo Docente de outras Faculdades, que preferem esses estágios nos Hospitais Escolares (o que nós

julgamos perigoso pela série de problemas que criaria, incluindo a falta de liberdade do chefe de estágio, pela muita gente a mandar e possivelmente a influir no critério do Professor de Farmácia Galénica), em Coimbra poderia criar-se o que um antigo Ministro da Educação Nacional (1) chamou ESCOLA DE ENSAIO. Em sua opinião, antes de se proceder a uma reforma de ensino, ensaiavam-se os respectivos métodos numa escola de ensaio. Outra grande vantagem: não constituiria capital morto o dinheiro investido no apetrechamento dos Laboratórios de Farmácia Galénica. Haveria possibilidades da sua renovação periódica. Basta saber-se que durante cerca de 20 anos quase não foi possível renovar a aparelhagem do referido laboratório, na Universidade de Coimbra. Hoje, temos quase todo o material «Erweka». Mas... amanhã?

Reside precisamente na criação da FARMÁCIA MODELO o nosso critério de salvação da Farmácia Portuguesa. Se os Laboratórios monopolizarem o empacotamento de medicamentos, então a Farmácia é desnecessária: bastam postos de distribuição de caixinhas. Mas não pode ser! Cada um terá o seu lugar imprescindível: a Farmácia propriamente dita por um lado, e o Laboratório de Especialidades Farmacêuticas, por outro. Assim o pensamos nos nossos «Subsídios para uma nova organização do ensino farmacêutico».

Escreviamos neste trabalho (2):

«A técnica e a investigação constituem hoje dois problemas indissolúveis e, assim, o ensino de farmácia, para ser verdadeiramente eficiente, tem de orientar-se sob essas duas facetas. Além da investigação no campo farmacêutico, haverá necessidade imperiosa de tirocínio no mesmo campo, o qual deverá ser ministrado numa FARMÁCIA MODELO, laborando em condições similares às da vida profissional, com todas as portas franqueadas, sem reservas, tanto aos estagiários como aos profissionais que dela careçam. Neste estágio, professores e alunos concorrerem para a mesma finalidade: desenvolver o carácter formativo da profissão, o trabalho de conjunto, indispensável no exercício deste ramo da arte de curar.

«Os medicamentos deveriam preparar-se nesta FARMÁCIA MODELO, segundo um *Formulário* expressamente elaborado para esse fim, de acordo com as necessidades dos departamentos do Estado a beneficiar deste serviço: um número mínimo de Hospitais regionais e sub-regionais, e outras obras de assistência.

«Mas, além disso, o *Formulário* teria também em vista criar um determinado número de fórmulas, de fácil preparação em qualquer farmácia apetrechada segundo as necessidades da vida moderna, para os Organismos Corporativos poderem desenvolver, na maior escala possível, a assistência farmacêutica através das actuais CAIXAS DE PREVIDÊNCIA, estendendo-se mesmo às populações rurais.

(1) Prof. Dr. ELISÉBIO TAMAGNINI in *Arquivo Pedagógico*, Março-Dezembro de 1930, in *Notícias Farmacêuticas*, vol. I, 1934, págs. 54, 115 e 184; JOSÉ RAMOS BANDEIRA — Escola de ensaio e de utilidade pública.

(2) J. RAMOS BANDEIRA, M. SERPA DOS SANTOS, J. B. CARDOSO DO VALE, A. PINHO DE BRÓJO e A. DA S. CAMPOS NEVES: Subsídios para uma nova organização do ensino farmacêutico. Coimbra, 1957, págs. 9-11.

«E como tais medicamentos, *estandardizados*, seriam prescritos em quantidades apreciáveis para os diferentes beneficiários regionais, portadores da mesma doença, podiam preparar-se em maiores quantidades do que a inscrita no Formulário. Além disso, os referidos medicamentos apresentar-se-iam devidamente condicionados em embalagens sugestivas, especialmente estudadas para a sua uniformização em todo o País, diferindo unicamente no nome do farmacêutico preparador».

Já em 1927, JOSÉ MARIA PINTO DA FONSECA <sup>(1)</sup>, numa tese apresentada ao 1.º Congresso Nacional de Farmácia, defendia a publicação de um Formulário que constituisse um «repositório das fórmulas de uso corrente», com o fim de «unificar e aperfeiçoar a preparação dos medicamentos», formulário que teria «edições frequentes de modo a estarem actualizados».

O referido autor, actualmente Director do Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos, co-autor da Farmacopeia Portuguesa e proprietário e director do Laboratório SICLA, escrevia ainda na sua tese:

«O formulário, além de outras vantagens já citadas, teria a conveniência de nele se inscreverem fórmulas análogas às de muitas especialidades farmacêuticas correntes, que o clínico poderia formular, concorrendo assim para a moralização da Medicina e Farmácia portuguesas».

Ora, careceu o projectado formulário de quem lhe desse vida, com as tais edições frequentes. É precisamente a virtude da nossa Reforma de Ensino Farmacêutico: para um estágio sempre actualizado, na Farmácia Modelo, os professores de Farmácia Galénica manteriam uma estreita colaboração com as diferentes clínicas dos Hospitais Escolares e outros, e editariam fichas com a periodicidade necessária.

Tal *Formulário* teria duas edições: uma para farmacêuticos e outra para médicos. A primeira, uma colectânea de fichas didáctico-profissionais, seria elaborada com as rubricas seguintes: nome da forma medicamentosa, sinónimos, inscrição, subscrição, ensaios, apresentação, conservação, instrução (doses), contra-indicações, incompatibilidades fisiológicas, bibliografia e evolução histórica. Na edição médica, as fichas não incluiriam a subscrição, ensaios, conservação e, orientar-se-iam, antes, no género das monografias que acompanham as especialidades farmacêuticas, formando um valioso índice terapêutico.

Assim, a pequena farmácia podia acompanhar a grande evolução que se verifica, dia a dia, no campo dos medicamentos. Evolução que chega celeremente às clínicas hospitalares através de múltiplas formas, incluindo as revistas da especialidade. Portanto, é preciso acompanhar essa evolução. Para quê discutir se a pequena farmácia deve a sua estagnação à falta de literatura profissional ou se esta não existe porque o farmacêutico não a lê? Ou devido

<sup>(1)</sup> Formulário de Medicamentos, in *Livro do Primeiro Congresso Nacional de Farmácia*, Lisboa 1927, pág. 228.

à industrialização de fórmulas sem nada de especial? Sem entrar em controvérsias, pensamos como o Prof. SOLDI (1): «a técnica farmacêutica evolucionou precisamente quando a produção dos fármacos se industrializou».

Não podemos deter o progresso! Temos de o acompanhar. Procuremos uma solução para sobrevivência da pequena farmácia e da Indústria. E julgamos que a Farmácia Modelo pode contribuir para a reabilitação da pequena farmácia, e as especializações facilitar o recrutamento de pessoal técnico para a indústria.

Antes de focar o problema das especializações queremos acentuar, ainda com o Prof. SOLDI (2), que dos Hospitais desapareceram, praticamente, as fórmulas magistrais para dar lugar a medicamentos de tipo acondicionado: especialidades farmacêuticas e preparações estandardizadas, para entrega imediata. Na verdade, como muito bem diz o citado professor, morreram os pós, hóstias, ceratos, cataplasmas, emplastos, poções, vinhos, infusos, decoctos, etc. para ceder lugar aos milhares de comprimidos e ganjeias, soluções injectáveis, supositórios, cápsulas gelatinadas e pouco mais. De facto, todos os farmacêuticos sabem que os doentes já não suportam o primeiro grupo de formas farmacêuticas.

Se a pequena farmácia tem de evolucionar neste sentido é incontroverso que a cultura profissional não pode retrogradar. Viremos a ser surpreendidos, por movimento análogo ao de Maio de 1866, em que os estudantes representaram às Cortes pedindo a abolição de exames de farmácia por portaria...? (3).

Para um primeiro grande marco desta iniciativa seria necessário convidar os farmacêuticos de boa-vontade dos nossos Hospitais Escolares, Militares e Civis, a fim de se compilarem as fórmulas mais convenientes dos *Formulários* privativos dos seus serviços. Poderiam associar alguns médicos para a elaboração simultânea da edição médica. Quer dizer, a solução imediata deste importante problema está nas mãos dos colegas dos Hospitais. O seu trabalho seria apresentado a quem de direito, e uma vez aprovado serviria a causa da Medicina, Farmácia e populações, sobretudo populações rurais.

De outra forma a solução será lenta, pois teria de aguardar a publicação de uma nova Reforma de Ensino Farmacêutico e Funcionamento da Farmácia Modelo. Só então os orientadores do estágio poderiam tomar contacto com as necessidades hospitalares.

Vejamos o problema da especialização, que existe já nos Cursos de Direito, Medicina, etc. e não as possui o de Farmácia.

O farmacêutico sempre foi considerado um homem de laboratório, inclinado para a vida paciente da preparação de medicamentos, e para a vida de gabinete. Em meados do século passado, ele próprio preparava muitos dos produtos químicos indispensáveis às prescrições médicas — como é sabido da história e se encontra relatado no *Jornal da Sociedade Farmacêutica*. No século passado deram brado os seus trabalhos de análise de águas, matérias-primas, alimentos, etc. Terá perdido as suas qualidades natas de homem de labora-

(1) Prof. A. SOLDI: La Técnica farmacêutica moderna in *Galenica Acta*, Ano XI, número 2, 1958, pág. 63.

(2) Ob. cit., pág. 65.

(3) *Jornal da Sociedade Pharmaceutica Lusitana*, 4.ª série, tomo 4.º, págs. 58 e 82.

tório? Será possível que venha a ser esbulhado do direito de exercer a profissão de analista? Além do caso referente às análises clínicas, que todos conhecem, um Decreto de poucos anos atirou-nos para uma situação de inferioridade, em relação aos diplomados pelos cursos médios: Institutos industriais. Em Coimbra, prefere-se transformar o lugar de analista em preparador e preferir o licenciado em farmácia. Além disso, certos profissionais pretendem um exclusivo das análises clínicas. Tudo isto resulta de não termos conseguido, ainda, a respectiva especialização.

É preciso, portanto, estabelecer a especialidade em Análises Químico-Biológicas. Sobre este assunto publicámos três trabalhos em *Boletim da Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra*, dois deles apresentados ao II Congresso Luso-Espanhol de Farmácia, realizados no Porto.

Os diferentes passos da Indústria Farmacêutica devem distribuir-se por três especializações: Indústria Farmacêutica Química, Farmácia Galénica Industrial e Verificação de Medicamentos e Dietéticos. Nenhum laboratório deveria laborar sem licenciados possuindo esta preparação complementar.

Não somos apologistas da quantidade mas, antes, da qualidade destes especialistas e, como certamente não há Pessoal Docente em número suficiente para se ministrar eficientemente todas as especializações nas três Faculdades de Farmácia, seria de admitir que, de momento, não se repetissem. Mas uma delas teria, então, duas especializações.

Vejamossomente duas destes especialidades.

A Farmácia Galénica Industrial abrangeria as disciplinas de Técnica Farmacêutica Industrial, Bioquímica Aplicada, Medicamentos de Origem Biológica, Cosmética e Artigos de Toucador, Higiene Aplicada à Indústria e Aplicação de Rádio-Isótopos, no primeiro ano. No segundo, além de cadeira de Organização Industrial efectuar-se-iam trabalhos de investigação com o fim de resolver certos problemas de interesse para a preparação de especialidades farmacêuticas. Elaborar-se-ia um Relatório que seria discutido por um júri do qual faria parte o orientador do trabalho. Haveria assistência obrigatória a determinado número de conferências ou lições especiais, efectuadas por professores nacionais ou estrangeiros, e pelos próprios estagiários das especialidades, e repetidas nos restantes estabelecimentos de ensino farmacêutico.

Só assim este ramo da indústria farmacêutica pode recrutar colaboradores com preparação adequada. Perfilhamos as palavras do Prof. A. SOLDI (1):

«Na preparação das formas farmacêuticas chegou o momento de afrontar as novas exigências do progresso terapêutico, com mentalidade nova, para evitar que os meios mecânicos, à disposição do produtor, cheguem quase a anular o significado científico da Técnica Farmacêutica, convertendo-a num automatismo perfeito mas completamente estéril.

«... é necessário que o fármaco seja preparado e verificado por meios modernos, demonstrando, mais uma vez, que o progresso científico é património comum dos homens...»

(1) A. SOLDI: La Técnica Farmacêutica Moderna, in *Galenica Acta*, Ano XI, 1958, n.º 2, pág. 60.



Evidentemente que a indústria das especialidades farmacêuticas, para trabalhar em nível elevado, não pode nem deve ser uma simples manipuladora de medicamentos estandardizados, de fórmula corriqueira. Se não houver originalidade, inovação, não deve ser autorizada. E mesmo essa autorização, em regime de exclusivo, terá um prazo de meia dúzia de anos.

A pequena farmácia não pode resolver, com facilidade, problemas que impliquem grande maquinaria e equipamento científico bastante dispendiosos. Não é tarefa de prática simples, micronizar um pó, preparar um aerossol, fazer uma esterilização por Raios U. V. em prato vibrador ou por ultrassons ou cobalto radioactivo, preparar medicamentos por liofilização, obter água desionizada e redestilada isenta de pirogénios para a preparação de soluções injectáveis, dispor de animais de laboratório em quantidade tal que permitam os respectivos ensaios biológicos, onerosas instalações para conservação e diluição de isótopos rádioactivos, etc.

Por isso o Prof. SOLDI <sup>(1)</sup> afirma que «a técnica farmacêutica pode e deve contribuir para o progresso da terapêutica mas não se limitando a conferir um aspecto agradável e tornar mais cómodo o emprego dos medicamentos. Há que renovar, para isso, o espírito e também a preparação científica dos seus cultivadores».

Finalmente a especialidade de Verificação de Medicamentos e Dietéticos inclui, no primeiro ano, Análises Físico-Químicas, Análise Química Aplicada, Métodos Biológicos e Microbiológicos de Verificação de Medicamentos, Bromatologia e Análises Bromatológicas, Farmacodinamia. No 2.º ano: Aplicação de Rádio-Isótopos, Toxicologia e Análises Toxicológicas. Além disso, execução de trabalhos sobre diferentes ramos de verificação de medicamentos; colaboração activa com os estagiários das especializações em Farmácia Galénica Industrial e Indústria Química Farmacêutica; relatório de estágio e sua discussão, perante um júri designado pelos Conselhos Escolares. Assistência obrigatória a determinado número de conferências ou lições especiais fixadas pelos Conselhos Escolares: poderão ser efectuadas por professores nacionais ou estrangeiros, técnicos e outro pessoal da Indústria e pelos próprios estagiários das especialidades, e repetidas nos restantes estabelecimentos de ensino farmacêutico.

Escusado se torna encarecer, mais, as vantagens destas especializações. Muitos dos laboratórios sentem bem as dificuldades para ocorrer às directrizes do recente decreto n.º 41.448, de 18 de Dezembro de 1957, que obriga a cumprir certas formalidades.

.....

Não compreendemos porque tardou, tanto, um preceito oficial desta natureza. Podia lá conceber-se que, além das matérias-primas, não se verificassem as especialidades farmacêuticas?! Teria isso pouco interesse e até mesmo a conservação da sua actividade?

Se um laboratório tiver um único farmacêutico poderá cumprir cabalmente, a sua missão: verificar as matérias-primas, preparar as especialidades e verificá-las depois? Ao leigo no assunto bastaria uma vista de olhos pelo tra-

---

(1) *Ob. cit.*, pág. 64.

balho de ALVAREZ LAGE (1): «o laboratório de verificação na indústria farmacêutica», para se fazer uma ideia da delicadeza do problema e da multiplicidade de pessoal especializado.

Pensemos agora na garantia de algumas das especialidades farmacêuticas estrangeiras, verificadas por certos indivíduos que não possuem laboratórios de verificação de medicamentos. Era curioso conhecer as localizações desses laboratórios e convidar alguns dos responsáveis a repetir a respectiva análise.

A Bem da Saúde Pública o Decreto da verificação de medicamentos deve ser acarinhado mas resta saber se os interesses da pequena farmácia ficaram ressalvados. Só o tempo dirá a que caminhos nos conduzirá a perspectiva da concentração da indústria farmacêutica. Pode orientar-se num bom sentido (tipo ROCHE, CIBA, WANDER, etc.) e todos rejubilaremos com isso. O mesmo não diremos se vier eivada dos pruridos da chamada ideia da indústria de transformação, na singeleza do seu conceito, e pretender transformar tudo em empacotados... inclusive o permanganato de potássio, bicarbonato de sódio, etc. Então, lamentaremos o Decreto, pois o farmacêutico não devia ser esbulhado do direito de preparar os mesmos «empacotados», como aqueles que quase nada fazem de novo e tudo imitam. Nesta emergência seria, então, de desejar que os produtos «Sofab» se aproximassem, o mais possível, dos alemães «Stada», isto é, que tivessem um nome de fantasia, registado, como qualquer das chamadas especialidades, e a coorte de propagandistas...

Outro problema imperioso: a efectivação de Cursos de Aperfeiçoamento ou de Actualização de Conhecimentos, tanto para a pequena farmácia como para os laboratórios de preparação de especialidades farmacêuticas e de análises clínicas. Escusado será encarecer o alcance de tal medida. Mas cursos semanais, tipo«full-time», de forma a evitar perturbações nos serviços, por ausência prolongada dos profissionais. De preferência, de natureza prática, acompanhados de colóquios.

Repare-se que na Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra, vários destes Cursos se realizarem, já, sem a mínima ajuda material do Orçamento Geral do Estado, nem para reagentes, nem para qualquer subsídio aos colaboradores, o que não sucede, por exemplo, nas Faculdades de Letras. As despesas de deslocação e instalação de alguns dos conferencistas desses cursos foram suportadas pela bolsa particular dos professores da Escola.

Embora com algum sacrifício, esperamos que em meados do próximo ano de 1959, o Centro de Estudos Bio-Galénicos, anexo aos Laboratórios de Farmácia Galénica e Criptogamia e Fermentações, da Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra, possa realizar um Curso Prático, Quantitativo, de Cromatografia em Papel, e bem assim uma série de trabalhos de interesse para os farmacêuticos dos laboratórios de análises de aplicação à clínica. Pena temos que não seja possível apresentar a primeira dezena de fichas do citado Formulário da Farmácia Modelo, igualmente num curso de aperfeiçoamento. Mas não desistiremos.

Para que toda esta obra frutifique, e seja devidamente apreciada pelos Poderes Constituídos, pensamos que em 1959 o *Boletim da Escola de Farmácia*

---

(1) J. L. ALVAREZ LAGE: El Laboratorio de Control en la Industria Farmaceutica, in *Galenica Acta*, ano XI, número 2, de 1958, págs. 43-57.

da Universidade de Coimbra terá duas edições: uma científica, e outra didáctica com o fim de estabelecer contacto com os profissionais e difundir os trabalhos de actualização.

## Centros de Investigação

### Colaboração entre Indústria e Faculdades de Farmácia

Lamentamos que não tenhamos tempo para referir o resultado de um inquérito realizado junto da Indústria Farmacêutica portuguesa, brasileira e suíça. Não fugimos, todavia, à tentação de salientar a resposta de um antigo aluno nosso, director de Laboratório de Especialidades Farmacêuticas:

«Os estabelecimentos de ensino farmacêutico não devem limitar-se a fazer profissionais, mas sim acompanhá-los pela vida fora, de modo a valorizá-los profissionalmente, criando-lhes cursos de especialistas, para que possam desempenhar a sua missão dentro dos diferentes campos da sua actividade. Os métodos analíticos indispensáveis para verificação de Especialidades Farmacêuticas é matéria das mais necessárias num Laboratório e, como tal, tudo o que V. Ex.<sup>a</sup> fizer a esse respeito presta um serviço notável, não só à Classe Farmacêutica como à Indústria em geral.

«Não só concordamos com a admissão de estagiários, como achamos que ela se torna indispensável para criar técnicos competentes nas diferentes especialidades que são, a bem dizer, a vida técnica dum Laboratório. Julgamos que não há nenhum Laboratório com espírito científico que não aceite de bom grado pagar as despesas desses estagiários que, mesmo assim, sairá à Organização Industrial mais económico do que fazer esses técnicos nos seus Serviços que só se encontrarão aptos depois de muito tempo e depois de muita despesa, quer de vencimentos, quer de material e reagentes. E, depois disto, não poderão ficar nunca com os mesmos conhecimentos técnicos, se estes fossem adquiridos numa Escola de ensino de Farmácia».

Depois, a propósito da possibilidade do II Plano de Fomento subsidiar a investigação nos estabelecimentos de ensino farmacêutico, responde:

«... se as entidades oficiais não compreenderem essa necessidade, não terá outro remédio a Indústria senão colaborar nesse sentido, porque ela é a primeira beneficiada do alto nível científico dos técnicos farmacêuticos nacionais.

«Pela nossa parte, não nos importáramos de garantir ao nosso serviço mais alguns técnicos que demonstrassem um aproveitamento e uma capacidade que garantissam a sua competência e interesse profissionais. Trabalhar na Indústria requer conhecimentos que vão, muitas vezes, mais além do que o normal curso de Farmácia; há necessidade de conhecimentos profundos dentro de determinados

campos técnicos que formam verdadeiras especializações e que, infelizmente, o profissional actual normalmente não possui.

«Tudo o que seja valorizar o Farmacêutico é obra útil e indispensável ao País, que os Laboratórios acarinharão com a noção exacta do cumprimento de um dever que deve ser seguido por todos e, muito principalmente, pela Indústria Farmacêutica Nacional».

Quando há uma boa dezena de anos pensámos em publicar um trabalho sobre as novas directrizes do Ensino Farmacêutico, era nosso pensamento uma colaboração íntima entre a Indústria Farmacêutica e Faculdades de Farmácia. E mais: os professores não deviam estar ligados a laboratórios de Especialidades Farmacêuticas mas compelidos a estagiar nessa indústria, tal como obrigávamos os seus técnicos a frequentar cursos de aperfeiçoamento. Igualmente desejávamos que os professores visitassem laboratórios e centros de estudo estrangeiro.

Hoje, continuamos a preconizar essa colaboração mas, julgando não ser viável a obrigatoriedade, escolhemos um caminho diferente.

Quando em 29 de Maio de 1956 se inauguraram os novos edifícios da Faculdade de Medicina e da Biblioteca da Universidade de Coimbra, o Senhor Ministro da Educação Nacional, entre outras passagens do seu discurso, disse:

«Muitas das especializações só devem ser dadas em cursos ou em Centros de Estudo post-graduação. É a única forma de evitar o aumento excessivo da escolaridade...

«... qualquer investigação científica nos laboratórios do Estado pode ser feita em colaboração e subsidiada pela indústria...

«No que respeita a investigações ligadas ao ensino há todo o interesse que se realizem em torno de um problema real. Se se tratar de questão de interesse para entidade estranha à Escola, é justo que tal entidade subvencione os trabalhos. É prática corrente na maioria dos países onde as escolas não pesam sobre o orçamento do Estado».

Até ao presente, a Indústria Farmacêutica não tem sido muito pródiga nas ajudas aos estabelecimentos de ensino farmacêutico, tanto em dotações para laboratórios de investigação como em subsídios para revistas ou atribuição de prémios. Todavia, no campo médico... Má visão! Se os laboratórios de aprendizagem, dos farmacêuticos, não estiverem convenientemente apetrechados (e toda a gente sabe as minguadas dotações do Orçamento Geral do Estado para as Escolas de Farmácia) qual será o nível técnico dos recém-diplomados? Não serão os próprios laboratórios vítimas do seu egoísmo, da sua falta de compreensão? Os seus técnicos farmacêuticos recentemente admitidos não podem dar o rendimento desejado. Isso deve-se por um lado a má orgânica do ensino, como procurámos demonstrar, por outro a carência de meios didácticos e de pessoal, — em número insuficiente para maior rendimento do ensino e da investigação.

Basta revelar, aqui, que, em 1956, fizemos um apelo aos Laboratórios de Especialidades Farmacêuticas para ajudarem a publicação do *Boletim da Escola de Farmácia*: 19 foram as respostas afirmativas! Não se julgue que o

montante dessa contribuição atingiu qualquer verba apreciável: uns escassos 9 contos. Algumas das maiores empresas farmacêuticas portuguesas chegaram a dar-nos o modesto subsídio de 200\$00 anuais, nem sequer o valor de um anúncio de página, da série de 6 a 12 que costumam inserir nas revistas de medicina!... Grandes laboratórios não nos responderam, e alguns, onde pontificam amigos nossos, disseram-nos que não contribuíam por discordarem da multiplicação de revistas farmacêuticas...

As publicações universitárias não procuram criar certo ambiente, e, até, fomentar o volume de permutas bibliográficas? Poderemos nós, nas universidades viver sem livros e revistas? Felizmente que uma aragem de sorte bafejou a nossa Biblioteca, este ano: 90 contos para livros e revistas. Se não fora isto, onde obter o dinheiro para tais aquisições? E, demais, sabendo-se que, normalmente, um professor de uma Escola de Farmácia auferia menos de metade do ordenado mensal de qualquer director-técnico de laboratório, não contando com as gratificações de fim de ano. Faça-se ideia das suas condições de trabalho!

Na cooperação para 1958 tivemos 6 deserções, ficando em 13 o número de contribuintes. E um dos colossos de Farmácia Portuguesa reduziu o seu subsídio de 200 para 100 escudos.

.....

Vamos contar, em duas palavras, a história de um projectado Centro de Estudos Bio-Galénicos na Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra, e os seus fins ao serviço da Indústria Farmacêutica, o auxílio que esta lhe pode (íamos dizer deve) prestar e a forma de o fazer.

.....

Sem querer entrar em pormenores diremos que efectuadas diversas diligências, coroadas de êxito, obtivemos subsídios especiais do Ministério da Educação Nacional, Fundo Sá Pinto (distribuído pelo Senado Universitário de Coimbra) e Fundação Calouste Gulbenkian, no montante de cerca de 500 contos. Estava realizada uma das primeiras aspirações. Entretanto, necessitávamos de instalações, e, também, uma feliz casualidade nos proporcionou numerosos compartimentos: treze para os departamentos de ensino e sete para investigação. Nestes últimos está incluído um grande salão, de 18 metros de comprimento por 4 de largura, outro de nove e um terceiro de sete de comprimento.

Comparem-se as auspiciosas condições de trabalho conseguidas em 14 de Maio do decorrente ano de 1958, com as do tempo em que cursámos a Faculdade de Farmácia de Coimbra, há uns bons 30 anos! O correspondente *Laboratório de Criptogamia e Fermentações e de Microbiologia aplicada*, funcionava no edifício central da Faculdade em duas pequenas saletas (uma de 4,20 m × 7,20 m e outra de 4,90 m × 3,30 m); dispunha de um microscópio sofrível e dois razoáveis, uma estufa de 25 × 25 cm, que funcionava a petróleo, duas centrífugas de mão, uma platina de Malassez, dois fios de platina, uma tina de porcelana e pouco mais, servindo a autoclave e outro material do Laboratório de Farmácia Galénica.

.....

Com tais instalações, como poderia haver estímulo para trabalhos de larga projecção? Mesmo assim, nestes pseudo-laboratórios se efectuaram duas dissertações de doutoramento e trabalhos diversos de investigação, enviados a Congressos nacionais e internacionais.

Felizmente que o panorama melhorou e, hoje, quase nos consideramos num palácio.

Como primeira manifestação de vitalidade do almejado Centro de Estudos Bio-Galénicos, pensámos na organização de um Curso de Cromatografia qualitativa, em Especialidades Farmacêuticas. O método, que mereceu dois prémios **Nobel**, é bem conhecido, hoje, e fácil de aplicar a substâncias simples, mas torna-se mais difícil quando aplicado a misturas, — caso das especialidades farmacêuticas. Durante quatro meses ininterruptos se trabalhou para apuramento de técnicas, destinadas a identificar medicamentos antigripais, anti-piréticos, alcalóides, aminoácidos e vitaminas. Removidas as dificuldades analíticas para 64 produtos, anunciou-se o Curso para dez lugares de trabalho, destinados a farmacêuticos, preferindo-se os dos laboratórios. Afluíram os pedidos de inscrição e, com sacrifício da bolsa particular de alguns dos colaboradores, fizeram-se as obras indispensáveis para elevar o número de lugares para trinta. Mas em breve havia cinquenta inscrições. Resolveu-se desdobrar o Curso, que se realizou em Julho, e repeti-lo em Outubro, com a frequência de médicos, médicos-veterinários, engenheiros-químicos, engenheiros-agrónomos, licenciados em ciências físico-químicas e licenciados em farmácia.

As despesas efectuadas, para realização dos Cursos Práticos de Cromatografia em papel, ascenderam a trinta contos. Recebemos doze de inscrições e uma ajuda de cinco contos para pequenas obras, por parte da Comissão de Obras da Cidade Universitária. «Deficite»: treze contos. Esperamos suprir este prejuízo com a publicação do opúsculo referente aos trabalhos apresentados nos referidos Cursos, separata do vol. 18 do Boletim da Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra. Os laboratórios interessados poderão receber o respectivo opúsculo, oferecendo certa importância para pagamento de reagentes.

O Centro começou a receber, nesta data, o material adquirido pelo generoso e quantioso subsídio da Fundação Calouste Gulbenkian, esperando que nas mesmas datas de Julho e Outubro de 1959 possamos efectuar Cursos Práticos de Cromatografia, Quantitativa.

Aqui testemunhamos publicamente o nosso profundo agradecimento, na pessoa do seu ilustre Presidente, Dr. JOSÉ DE AZEREDO PERDIGÃO, pelo valioso subsídio de 250 contos que a referida Fundação concedeu ao Centro.

Ora, a vida do projectado Centro de Estudos Bio-Galénicos precisa de uma vida mais activa e de maior projecção. Necessita de estagiários que, passados seis meses a um ano, podem ser recrutados pela Indústria Farmacêutica dando lugar a novos estagiários. Vejamos como isso se poderia obter, com a desejada e indispensável colaboração da Indústria.

Na Suíça um estagiário paga de propinas, para os cofres do Estado, 4.000\$00 por ano ou seja cerca de 400\$00 por mês útil de trabalho. Faz uma caução de 100 francos suíços, aproximadamente 680\$00, para indemnização do material de vidro e outro inutilizado. Paga trimestralmente os produtos químicos requisitados, que normalmente oscila por 200 francos mensais (1.360\$00). Paga mensalmente 20 francos suíços de direitos de biblioteca (136\$00). Se o estagiário é mantido pelo Fundo Nacional Suíço de Investigação todas estas despesas saem desse Fundo. O subsídio individual, mensal, para o estagiário é de 700 francos suíços: 4.760\$00. O orientador igualmente percebe

uma verba, por cada investigador: 200 francos suíços (1.360\$00). Como se vê, assim pode haver dinheiro para trabalhos de laboratório, e o investigador suíço não se preocupa de começar por repetir o que outros fizeram, para afinar técnicas. Assim pode haver amor à investigação e mesmo estímulo por parte de quem dirige um estagiário.

O dinheiro de tal Fundo Nacional, concedido pelo Estado, é gasto e distribuído, nestas condições, pelos investigadores da equipa de certos professores, que escolhem a seu bel-prazer a natureza dos trabalhos a efectuar. No nosso País é preciso cumprir inúmeras burocracias e só o Instituto de Alta Cultura concede bolsas.

Vejamos, agora a colaboração entre a Indústria Suíça e a Universidade:

Uma das modalidades de cooperação funciona exactamente como referimos para Fundo Nacional Suíço de Investigação: as indústrias entregam ao professor X uma certa importância, para este lhe dar o destino que entender, evidentemente no campo da investigação. Outra forma: determinada empresa dá toda a verba necessária a um cientista para a sua equipa resolver um problema de síntese ou de outra natureza, mas os resultados não podem ser divulgados, ficam propriedade dessa empresa.

Será possível levar por diante, em Portugal, uma tarefa similar? Embora seja bem espinhosa a missão que nos propomos, vamos fazer uma tentativa.

Daqui lançamos um apelo aos Laboratórios de Especialidades Farmacêuticas para contribuirem para um Fundo de Investigação Farmacêutica, de forma a imitar-se a frutuosa organização suíça.

No volume II de *Medicamentos Especializados e Produtos Químicos Medicinais*, publicado em 1956 pela Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos vêm mencionados 59 Laboratórios de Especialidades Farmacêuticas (não incluindo os pequenos laboratórios privativos das farmácias), 11 fabricantes de Produtos Químicos Medicinais e Produtos afins não incluídos na denominação anterior.

Com a sua cooperação seria possível dar início ao aperfeiçoamento técnico e cultural de uma meia dúzia de licenciados em farmácia, anualmente, que amanhã ingressariam nos próprios laboratórios. Isto independentemente daqueles que se especializassem, quando tivermos uma nova Reforma de Ensino Farmacêutico. Insistimos: a qualidade deve sobrelevar a quantidade.

Se os 59 laboratórios e 11 fabricantes de produtos químicos (num total de 70 organismos), num magnífico esforço de boa vontade, quisessem dar exemplo da colaboração, podíamos reunir apreciável verba anual:

5 × 500\$00 mensais .....	6.000\$00	anuais .....	30.000\$00
10 × 400\$00 mensais .....	4.800\$00	anuais .....	48.000\$00
25 × 300\$00 mensais .....	3.600\$00	anuais .....	90.000\$00
30 × 200\$00 mensais .....	2.400\$00	anuais .....	72.000\$00
			240.000\$00

Assim, poderia pagar-se a estagiários que amanhã passariam a estar ao serviço da indústria, e contribuir para a criação de condições de trabalho para um aperfeiçoamento técnico e científico:

6 Bolseiros a 1.500 mensais ... 18.000\$00      anuais ... 108.000\$00

Livros e revistas .....	20.000\$00
Reagentes .....	30.000\$00
Aparelhagem .....	82.000\$00

Não devíamos esquecer que seria justo retirar uma parte destas verbas para o Pessoal Docente que orientasse os bolseiros, como na Suíça.

O que serão estas verbas mensais comparadas com as vultuosas despesas gastas nos anúncios das revistas médicas?!

Haverá homens de boa vontade nos vários departamentos da Indústria Farmacêutica? Não cremos que reconhecendo-se a necessidade de aumentar o nível dos farmacêuticos a recrutar para a indústria, esta não contribua para manutenção de estagiários no incipiente Centro de Estudos Bio-Galénicos da Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Os Centros de Investigação das Faculdades de Farmácia têm um duplo fim: criar prestígio às Faculdades e Profissão, aumentar o nível técnico, científico e cultural de uma meia dúzia de bolseiros, anualmente, indivíduos que vão, depois, trabalhar, certamente, na indústria ou em centros de investigação. Contava-nos um nível-licenciado, que pretendeu colocação num laboratório de especialidades farmacêuticas da capital e foi-lhe recusada por não ter estágio post-graduação. Onde o obter? Só nalgum organismo do Estado, pois os laboratórios particulares não desejam revelar os seus pretensos segredos.

O Centro de Estudos Bio-Galénicos de Coimbra vai orientar-se no sentido da verificação de medicamentos, de momento por métodos biológicos, electroforéticos e cromatográficos. Pretendemos que os estagiários executem determinadas tarefas de trabalho, ficando a saber como se esclarece um problema científico-profissional, desde a colheita de bibliografia até à planificação do trabalho, sua execução e conclusões a tirar. Pretendemos, além disso, um possível contacto com outros Centros de Investigação da Universidade de Coimbra. Aconselharemos esses estagiários a matriculem-se em Cursos práticos de língua Inglesa da Casa de Inglaterra, e em outros de línguas de feição prática, da Faculdade de Letras, para o que procuraremos aplinar as dificuldades que surgirem.

Mas, para tudo isto é preciso criar uma fonte de receita para manter os beneficiados ou estagiários.

É preciso aumentar o escol farmacêutico. É preciso multiplicar o número de farmacêuticos no campo da investigação. Hoje, como ontem, o farmacêutico deve colaborar na descoberta de tantos problemas de interesse para a humanidade. Além fronteiras agita-se esta ideia e com mais forte razão no nosso país.

Que os farmacêuticos portugueses, ao serviço da Indústria, ponderem bem nestas judiciosas considerações. Se não ajudarem a criar as condições de trabalho, no género das sugeridas e que a preparação académica não tem facultado, sobretudo por carência de meios materiais, não se esqueçam de que as suas funções, amanhã, serão relegadas para plano inferior, em benefício de médicos, engenheiros-químicos e licenciados em ciências físico-químicas. Se não aumentarmos as possibilidades científico-profissionais dos laboratórios, não virá longe o dia em que as fórmulas dos medicamentos serão criadas ex-



clusivamente por médicos, e qualquer preparação de natureza química ou de síntese e a verificação de medicamentos efectuados por engenheiros-químicos ou licenciados em ciências físico-químicas. Não aumentarão os encargos dos laboratórios, com esta nova série de diplomados?

Devemos informar que além dos Cursos de Cromatografia, o Centro de Estudos Bio-Galénicos resolveu a dificuldade surgida num Instituto de Medicina Legal do País, sobre a identificação das substâncias que poderiam ter ocasionado determinados acidentes. O problema parecia ter solução por espectrofotometria e cromatografia. Resolvemo-lo, no citado Centro, por cromatografia. Actualmente procuramos ajudar determinado Laboratório português a esclarecer qual o teor em certo antibiótico.

Outra consulta recebemos para a determinação quantitativa de alguns princípios activos em especialidades farmacêuticas. O assunto terá uma solução, em breve, assim que recebamos todo o material adquirido através do valioso subsídio da Fundação Calouste Gulbenkian. Neste momento, além do Pessoal Docente dos Laboratórios de Criptogamia e Fermentações e de Farmácia Galénica, estagia uma licenciada em farmácia, que se destina a Laboratório oficial, onde se desejam desenvolver os trabalhos de Cromatografia e Electroforese.

Podemos, também, referir que o Instituto de Farmacognosia da Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra, que tem uma obra científica de grande projecção na análise de plantas aromáticas, oferece a sua colaboração para análise de fármacos; reconhecimento, extracção e doseamento dos seus princípios activos. Igualmente para determinadas formas farmacêuticas. Isto subentende-se tanto para trabalhos efectuados pelo pessoal do Laboratório como a realizar por estagiários.

Sugere o Prof. A. SOLDI<sup>(1)</sup> que está iminente a concessão às Empresas Farmacêuticas de laboratórios de investigação, a faculdade de emitir certificados de prática profissional para obtenção do grau de Doutor em Farmácia nas Universidades Italianas». Tal privilégio tem sido «exclusivo dos farmacêuticos designados pelas Faculdades». Sem querer denotar a nossa concordância ou discordância (tudo depende da forma como for organizado o doutoramento entre nós), não deixa de ser digno de realce o nível científico que se reconhecerá a certas organizações farmacêuticas de Itália. Cremos que em Portugal alguma coisa se possa fazer no mesmo género. É do nosso conhecimento que, em determinado laboratório, cerca de uma dezena de licenciados em farmácia, médicos e engenheiros-químicos, realizaram trabalhos de investigação com o fim de se resolverem problemas científicos, de interesse para o laboratório e para os próprios diplomados. Supomos, mesmo, que nesse laboratório da indústria farmacêutica se executou uma grande parte de uma dissertação para concurso ao título de professor agregado, de uma das Escolas de Farmácia do País.

Só temos que render as nossas homenagens por tão feliz iniciativa, formulando os melhores votos porque frutifique. É de aplaudir toda a iniciativa que reverta em benefício do prestígio da vida farmacêutica.

(<sup>1</sup>) Ob. cit., pág. 60.

Minhas Senhoras,  
Meus Senhores:

.....  
E é tempo de finalizar. Não o faremos sem recordar que um dos maiores poetas de Itália, dos séc. XIII-XIV, quis ser aluno de um Boticário e o seu nome ficou no Registo dos Médicos e Boticários de Florença. Queremos referir-nos ao imortal DANTE, que considerou uma dignidade ou favor tal inscrição (1). O mesmo sucedeu a outro grande poeta e romancista, do séc. XX, que também ficou registado na Corporação Farmacêutica Romana: GABRIEL D'ANNUNZIO.

Hoje, não sabemos se a Botica goza de prestígio igual, para actos desta natureza, mas não andaremos longe da verdade afirmando que através dos séculos sempre tem havido personalidades farmacêuticas de grande prestígio. Nós portugueses também as tivemos: Químicos, Botânicos, Escritores, etc. Não é esta a ocasião para trabalho evocativo de tanta monta.

A Farmácia Portuguesa também conheceu as suas glórias. Neste momento resplandece perante os nossos olhos a festa daquele dia 25 de Julho de 1843, em que Sua Majestade, o Rei D. Fernando II, assistiu, embora com o atrazo de um dia, por motivos imperiosos, ao Acto Solene, comemorativo do Aniversário da Sociedade Farmacêutica Lusitana. Foi orador o grande Boticário JOSÉ DYONISIO CORREIA. Com palavras suas, proferidas nesse dia (2), terminamos:

Senhores:

«... e como a nossa indispensavel e utilissima Profissão é uma das que mais pode contribuir para aquelle, sôbre todos, importante fim (melhorar a condição humana), cultivemol-a e com afincó; empreguemos todas as nossas fôrças em enriquecêl-a e eleva-l-a; continuemos junctos n'esta sancta empreza; e, tantas vontades, tantos desejos, tantas lucubrações reunidas, serão, inquestionavelmente coroados do mais feliz successo.

«Bem sei eu, Senhores, que não precisas de estímulo; o vosso amor e o estudo, a vossa dedicação ás Sciencias, de sobejo se manifesta no formoso pensamento que dictou este Dia, dia sempre memoravel, que marca uma grande epocha na Historia da Pharmacia Lusitana...»

(1) TORAUDE — Les Galéniennes, pág. 1.

(2) *Jornal da Sociedade Pharmaceutica Lusitana*, tomo III, pág. 244.

# RESUMOS

## QUÍMICA FARMACÊUTICA

### DETERMINAÇÃO DA PROMAZINA E SUA SEPARAÇÃO DA CLOROPROMAZINA E PROMETAZINA

CAVATORTA, L.: *J. Pharm. Pharmacol.* 11, 49 (1959)

O Autor descreve um método baseado no de Overholser e Yoe para o ensaio da fenotiazina e fundamenta-se na formação de um complexo corado com o cloreto de paládio.

#### Reagentes:

a) *Solução tampão de pH = 2 ± 0,1*

Dissolver 10 g de acetato de sódio trihidratado em 50 ml de água; juntar 80 ml de soluto N/1 de ácido clorídrico e completar com água o volume de 200 ml.

b) *Solução de cloreto de paládio*

A 50 mg de cloreto de paládio adicionar ácido clorídrico até 50 ml.

#### Técnica:

A 0,5 ml de solução de cloreto de paládio adicionar uma mistura de 5 ml de solução tampão e 1 ml de solução de cloridrato de cloropromazina, ou 1 ml da solução de cloridrato de promazina ou 1 ml da solução de cloridrato de prometazina, contendo 50 a 150 µg do produto a ser ensaiado. Completar com água o volume de 7 ml. Agitar a mistura e ao fim de 15 minutos ler a densidade óptica em 500 mµ, utilizando tinhas de 1 cm.

Utilizar como ensaio a branco uma amostra preparada do mesmo modo, mas sem a adição de substância activa.

Nas mesmas concentrações a curva de calibração é idêntica para os três compostos.

A cor observada com a reacção anterior pode ser extraída com acetato de etilo que retira a coloração devida à cloropromazina e prometazina, mas não extrai a originada pela promazina. A técnica usada é a seguinte:

Numa ampola de decantação adicionar 5 ml da solução tampão, 0,5 ml da solução de cloreto de paládio, 1 ml da solução dos componentes, contendo 500 µg quer de cloropromazina, quer de prometazina ou um total de 500 µg de ambos. Adicionar 1 ml de água. Agitar dez vezes e adicionar 10 ml de acetato de etilo.

A mistura é novamente agitada dez vezes e removida a camada aquosa. A camada orgânica é lavada com 5 ml de CIH N/1.

Após 5 minutos leia a densidade óptica da cor extraída na fase orgânica, em 440 mµ usando como ensaio a branco os reagentes sem produtos activos.

Use como padrão um soluto contendo 500 µg/ml de cloropromazina ou de prometazina ou um total de 500 µg/ml de ambos.

Para a prometazina o autor estabelece outra técnica:

#### Reagente:

Dissolver 5 g de óxido amarelo de mercúrio numa mistura de 80 ml de SO<sub>2</sub>H<sub>2</sub> conc. e 20 ml de água.

**Técnica:**

A 1 ml de reagente adicionar 1 ml duma solução aquosa contendo 50 a 100 g/ml de prometazina. A mistura é aquecida em banho de água fervente durante 10 minutos.

Resfriar e ajuntar água até 5 ml. Ler a densidade óptica em 500 m $\mu$  usando como ensaio a branco 1 ml do reagente adicionado de 4 ml de água.

Esta reacção é negativa para a cloropromazina e promazina.

Pelas técnicas indicadas é possível fazer a determinação isolada ou em mistura dos produtos indicados.

A. L. N.

**FARMÁCIA GALÉNICA****COLORAÇÃO DE DRAGEIAS COM CORANTES INSOLÚVEIS**TUCKER, S. J. e colab.: *J. Am. Pharm. Ass.* (Sc. Ed.) 47, 849 (1958)

Os AA. apresentam um novo processo para coloração de drageias com revestimento de açúcar, o qual teria assinaladas vantagens sobre as técnicas clássicas, que utilizam, como se sabe, corantes solúveis na água.

O método consiste, essencialmente, na substituição dos corantes solúveis por matérias corantes insolúveis. Estes corantes autorizados para medicamentos fabricados por Ansbacher-Seigle Corp., Rosebank, N. J., são diluídos em determinada proporção (proporção que determina a tonalidade) com dióxido de titânio, e suspensos em xarope.

As fórmulas propostas são as seguintes:

**Suspensão mãe:**

Água purificada .....	250 cm <sup>3</sup>
Diocilsulfossuccinato de sódio (Aerosol O. T.) ...	0,01 g
Laca ou corante insolúvel na água .....	1-15 g
Dióxido de titânio .....	100 g
Xarope comum .....	500 cm <sup>3</sup>

**Suspensão para drageificação:**

Suspensão mãe .....	100 g
Xarope para drageificação q. b. p. ....	500 cm <sup>3</sup>

A suspensão mãe prepara-se misturando primeiramente durante 15 minutos a água com o diocilsulfossuccinato de sódio e o corante. A esta mistura, agitando sempre, junta-se o xarope e o dióxido de titânio.

Esta inovação seria um notável aperfeiçoamento das técnicas actualmente em uso. Assim, a operação de alisamento que, ordinariamente, precede a coloração, pode ser eliminada ou substancialmente reduzida, sendo o alisamento obtido durante a coloração.

Esta economia de tempo e de material acentua-se com a aplicação de uma única concentração de matéria corante, em vez de três, sucessivamente crescentes, como são, necessárias normalmente. Este facto deriva de a suspensão obtida com a matéria corante insolúvel e o óxido de titânio ser opaca determinando, assim, um único tom de coloração para uma dada concentração.

Pode, ainda, dispor-se de novas e diferentes tonalidades de cor e consegue-se constância de coloração em cada lote, o que representa uma vitória sobre uma das mais sérias dificuldades das técnicas correntes.

Estas cores são, ainda, notavelmente estáveis à luz.

M. B. R. L.

## OS CORRECTIVOS DE SABOR DOS MEDICAMENTOS

CAPRA, C.: *Il Farmaco* (Ed. Pr.) 13, 499 (1958)

Trata-se duma boa revisão de conjunto sobre o assunto, de bastante interesse em Indústria Farmacêutica e Farmácia Hospitalar, em que o A. depois de uma introdução de carácter geral sobre o problema da melhoria de sabor de medicamentos, aborda os seguintes capítulos: tipos de correctivos (aromáticos, edulcorantes, adensantes), e técnicas de correcção do sabor.

Neste capítulo o A. apresenta vários exemplos e os respectivos correctivos aconselhados para diferentes grupos de medicamentos (amargos, alcalinos, ácidos, metálicos, oleosos, antibióticos, sulfonamidas, amino-ácidos, vitaminas, barbitúricos, brometos, sais ferrosos, alcalóides, etc.). Entre outras fórmulas citam-se uma emulsão de óleo de ricino (com vanilina, sacarina e extracto de café); uma suspensão tri-sulfamídica (com xarope de canela e sacarina); elixir de fenobarbital (com tintura de laranja e ácido clorídrico); um xarope de uretano (com mentol e xarope de hortelã pimenta); um xarope de cloreto ferroso (com vitamina C e xarope de hortelã pimenta); um xarope de PAS sódico (com ácido ascórbico e xarope de limão), etc. O trabalho apresenta finalmente sob a forma de quadro, bastante completo, os principais correctivos descritos (por ordem alfabética) suas características e as substâncias medicamentosas em que são utilizados. Bibliografia com 73 referências.

A. M. L.

## ANTIOXIDANTES NO CAMPO FARMACÊUTICO: SUA ACÇÃO SOBRE A VITAMINA A EM SOLUÇÃO OLEOSA

F. DAL BROLLO - G. POLASEK - S. RIGAMONTI: *Il Farmaco* (Ed. Pr.) 13, 615, (1958)

Os AA estudaram a acção de diversos antioxidantes sobre a estabilidade de um concentrado vitamínico diluído em azeite, na concentração de 20.000 U.I./g em vitamina A.

Cada amostra foi ensaiada em três condições diferentes de armazenagem:

à temperatura ambiente, ao calor e por exposição à luz

Os antioxidantes usados foram: galhato de propilo, butilhidroxianisol, palmitato de ascorbilo,  $\alpha$ -tocoferol, ácido nordihidroguaiarético, galhato de dodecilo e ácido cítrico, quer isoladamente quer em associação de dois ou mais produtos.

O antioxidante escolhido foi dissolvido no azeite a quente, e, após arrefecimento adicionou-se o concentrado vitamínico.

O palmitato de ascorbilo e o ácido cítrico, foram previamente dissolvidos em propileno-glicol na concentração de 20 % e depois adicionados à solução restante.

As amostras assim preparadas foram divididas em 3 séries, e sujeitas às condições de armazenagem seguintes:

- 1.<sup>a</sup> série: frascos de vidro escuro obturados com rolha de borracha própria para soluções oleosas — conservados à temperatura ambiente e ao abrigo da luz;
- 2.<sup>a</sup> série: frascos idênticos, mas conservados na estufa a 50°;
- 3.<sup>a</sup> série: frascos idênticos, conservados à temperatura ambiente sob a acção da luz.

Os resultados vêm assinalados em tabelas, e os AA. concluem o seguinte:

Desde que se observem as normas que a seguir se indicam, não parece que seja indispensável a adição de um antioxidante às soluções de vitamina A:

- a) efectuar a diluição da vitamina com um óleo privado de peróxidos;
- b) saturar a solução com gás inerte;
- c) trabalhar ao abrigo da luz;
- d) distribuir a solução em frascos bem cheios e herméticamente fechados;
- e) conservar os frascos em sítio fresco e ao abrigo da luz.

O antioxidante só seria necessário, quando a solução vitamínica tivesse que ser conservada por longos períodos de tempo e em condições desfavoráveis. Para estes casos, aconselham o ácido nordihidroguaiarético a 0,05 % ou o butilhidroxianisol a 0,03 %. Este último teria a vantagem de não alterar a coloração da solução vitamínica.

A. M.

## ANÁLISES APLICADAS

### ENSAIOS DE LABORATÓRIO DE UMA PROVA COM TIRA DE PAPEL PARA A PROTEINURIA

FRAZER, S. C.: *Laboratório*, 14, 95 (1959)

Esta prova recente da proteinúria emprega tiras de papel impregnadas (albusix) com um tampão citrato de pH aproximadamente 3 e um indicador (azul de tetrabromofenol), as quais permanecem amarelas quando se submergem em urina normal, mas que se tornam verdes se existe proteína. Estabelece-se uma escala de cor de cinco graus que correspondem a 30, 100, 300 e 1.000 mg de proteína por 100 cm<sup>3</sup> de urina. Esta nova prova que não exige aparelhos, tem a vantagem da rapidez e da simplicidade, mas como se baseia numa alteração na margem de pH efectivo de um indicador, é possível que diferentes condições de pH, concentração e capacidade tampão da urina possam originar algumas variações nos resultados. Por esta razão, as tiras ensaiaram-se em certo número de urinas naturais e modificadas com o fim de julgar da sensibilidade e reproductibilidade, variando artificialmente o pH e a capacidade tampão nas urinas que continham proteína para determinar a probabilidade dos erros derivados destes factores.

As variações da acidez ou da alcalinidade urinária, dentro dos limites fisiológicos, não produziu interferência nos resultados qualitativos, mas afectou ligeiramente a apreciação quantitativa.

As grandes fermentações alcalinas da urina podem conduzir a indicações positivas falsas. Por outro lado, a adição à urina de ácidos ou tolueno, como

conservadores, pode dar lugar a falsas reacções negativas. As variações, naturais da urina na sua concentração e capacidade tampão constituem pontos de erro improváveis.

A eficácia dos resultados depende da porção impregnada da tira de prova, a qual deve submergir-se completamente e retirar-se rapidamente da urina. Nunca se deve deixar a tira na urina para inspecção subsequente. Não se encontraram reacções positivas falsas devidas a substâncias não proteicas (sais biliares, glucose, acetona, salicilatos, sulfonamidas, iodetos, etc.). A presença de sangue em quantidades visíveis dá reacção positiva mas não a hematuria microscópica.

A prova ainda que menos sensível do que os métodos habituais parece adequada para usos correntes.

J. O.

### TÉCNICA SIMPLES PARA A CONCENTRAÇÃO DOS TROMBOCITOS

LORIAN, VÍCTOR: *Laboratório*, 14, 75 (1959)

As variações morfológicas dos trombocitos foram descritas, depois do seu descobrimento, por Bizzozero. Jurgens fez uma classificação dos trombocitos em normais e patológicos, entre os quais descreve os trombocitos sem granulações, com vacuolos ou com alterações da corabilidade.

Bessis descreveu recentemente diversas malformações trombocitárias encontradas nas doenças do sangue.

Para se ter a imagem da morfologia trombocitária de um sangue é preciso examinar um grande número de plaquetas, a fim de se poder estabelecer o que pode chamar-se: a fórmula trombocitária ou trombocitograma.

A técnica que o autor propõe, simples e ao alcance dos laboratórios clínicos, permite uma concentração destes elementos, com vista ao seu exame morfológico sobre porta-objectos.

*Técnica* — Com uma seringa contendo 2 cm<sup>3</sup> de uma solução de citrato de sódio a 3,8 % ou, melhor, 0,5 cm<sup>3</sup> de heparina a 1 % extraem-se 8 cm<sup>3</sup> de sangue venoso, introduz-se a mistura numa proveta a qual se coloca em estufa vertical à temperatura de 37°, durante 24 horas.

Ao fim deste tempo, retira-se, com pipeta de bola, o plasma sobrenadante (sem mover o sedimento) e introduz-se em tubo de centrifuga. Centrifuga-se 10 minutos a 1000-1500 rotações por minuto. O sedimento resultante é constituído quase na totalidade por trombocitos. Decanta-se o plasma sobrenadante conservando uma gota deste, com o qual se mistura o sedimento por meio de pipeta de Pasteur.

Toma-se do sedimento uma pequena gota que se estende segundo a técnica corrente dos esfregaços para a fórmula leucocitária.

A coloração May-Grünwald-Giemsa, tamponada a PH 7-7,8 dá bons resultados.

O exame microscópico apresenta-nos a imagem de uma camada constituída quase exclusivamente por trombocitos. Os trombocitos mantêm a sua morfologia típica bem como todas as suas variedades normais e patológicas.

Devem utilizar-se vidros de boa qualidade e instrumentos e soluções estéreis.

J. O.

# BIBLIOGRAFIA

## LIVROS PUBLICADOS

EXPOSÉS ANNUELS DE BIOCHIMIE MÉDICALE, 20<sup>ème</sup> Série, 1 vol. br. 248 pgs., 58 grav., Masson & Cie., Éd., 120 boul. St. Germain, Paris, 6<sup>ème</sup>, Pr. 3.500 frs.

A noção de *doenças moleculares* da hemoglobina introduzida por PAULING e colaboradores levou à descoberta de um novo pigmento respiratório, a hemoglobina dos Sicklanémicos. Esta difere da hemoglobina normal na estrutura molecular. Outras hemoglobinas como as hemoglobinas normais de diferentes géneros, a hemoglobina fetal, e as hemoglobinas anormais (hemoglobinas S, C, D, etc. de PAULING) foram detectadas. O processo usado por PAULING para essa detecção baseia-se fundamentalmente na diferente mobilidade electroforética que apresentam.

Todos estes resultados e ainda o facto de que a biosíntese das porfirinas passou a ser interpretada pela intervenção do ácido aminolevulínico (ALA), tornaram evidentemente promissora a organização de um Simpósio sobre as hemoglobinas em que fosse efectuada a «mise au point» do estado actual dos conhecimentos sobre este assunto e se apresentassem algumas vias abertas à investigação. Eis o que se propõe levar a cabo a Série n.º 20 destes *Exposés Annuels* reservando dez artigos do volume que a constituiu para estudo deste problema.

Nestes artigos da autoria de estudiosos eminentes como os professores ROCHE, NEUBERGER, INGRAM e outros, o tema é observado de diferentes pontos de vista.

Assim, após uma apresentação da amplitude do problema do ângulo da Evolução Bioquímica (RITTENBERG), passamos a uma revisão de conjunto dos conhecimentos actuais sobre a estrutura da molécula de hemoglobina e pigmentos afins (ROCHE) e depois ao estudo da biosíntese da hema a partir do ALA e metabolismo do mesmo ALA (NEUBERGER). A biogénese da hemoglobina, a apresentação de um novo factor plasmático que a acelera *in vitro*, a síntese da hema e da globina encaradas do ângulo do seu assincronismo e o renovamento molecular da hemoglobina constituem os assuntos que a seguir são versados. (NIZET, LONDON, DREYFUS).

Finalmente, o estudo particular das diversas hemoglobinas quer normais quer anormais constituem os temas dos artigos seguintes assinados por JONXIS, DERRIEU e INGRAM.

Este último aborda inclusivamente aspectos de extremo interesse relativos à genética bioquímica e à estrutura das hemoglobinas.

Sem ligação com o tema anterior outros assuntos são focados nesta série: o «papel dos polipeptidos» (FELIX), «os problemas químicos relacionados com a tuberculose» (LEDERER), «o papel bioquímico do núcleo celular» (BRACHET), os «Lysosomas» (DUVE) e um problema especificamente médico, a «artrite reumatisal» (BADIN). Além do interessante artigo do prof. BRACHET permitimo-nos sublinhar o artigo do prof. LETTHÉ sobre a «Acção de factores químicos sobre células *in vitro*». De um ângulo profundamente médico é aqui estudado o problema da interacção entre elementos celulares e agentes químicos, assunto que à primeira vista antes pareceria farmacêutico dado que a morfologia da célula é destruída pelos processos que modernamente permitem o estudo dos seus constituintes. Esta série contém finalmente um índice alfabético de autores relativo às 19 séries anteriores cuja utilidade é desnecessário sublinhar.

E. Simões

2<sup>ND</sup> SUPPLEMENT TO THE PHARMACOPEIA OF THE UNITED STATES, 15<sup>th</sup> revision, 24 pgs.

Neste segundo suplemento da Farmacopeia dos Estados Unidos da América do Norte aparecem, pela primeira vez, as monografias da Prednisolona, com pomada e comprimidos; Prednisona e comprimidos de Prednisona; Reserpina e suas formas farmacêuticas mais comuns, comprimidos e injectável. Apresentam-se algumas modificações à monografias já publicadas no primeiro suplemento e alteram-se certas alíneas de outros artigos, destacando-se como mais importantes as referentes aos seguintes: Injectável de Cianocobalamina (insolúveis); cápsulas e comprimidos de Decavitamina (doseamento); Ácido fólico com diversas formas farmacêuticas (doseamento); Polietilenoglicol 4.000 (zona de fusão); Polisorbato 80 (pH); Água para injectáveis (pesquisas de amoníaco e de substâncias oxidáveis); Vitamina A (doseamento).

Nos doseamentos microbiológicos da Bacitracina e da Tirotricina, verificam-se algumas mudanças nas respectivas técnicas. O dispositivo usado para a prova de desintegração de comprimidos é ligeiramente aperfeiçoado, com a introdução de um disco de plástico transparente nos tubos destinados a conter os comprimidos submetidos a ensaio. Aponta-se, também, a interpretação dos resultados.

L. Sousa Dias



ÜBERSICHT DER GEBRÄUCHLICHEN UND NEUEREN ARZNEIMITTEL, por E. BERNOULLI & H. LEHMANN, 1 vol. enc. 555 + XLVIII pgs., Benno Schwabe & C.ª, Basel, 9.ª ed., 1959, Pr. Fr. 22.50.

Neste pequeno mas valioso livro escrito em estilo que poderemos chamar telegráfico, os autores conseguiram condensar o essencial sobre os mais importantes medicamentos da terapêutica actual.

Agrupados segundo o critério farmacológico, encontramos ali descritas as substâncias quimicamente definidas, desde as minerais mais simples às orgânicas mais complexas; os fármacos vegetais, desde as malvas à beladona; os fármacos animais, desde as cantáridas ao veneno de abelhas; os produtos complexos naturais, desde o bálsamo de Tolu ao Ópio; preparados vitamínicos, hormonais, enzimáticos, bacterianos (produtos lácticos, soros, vacinas, etc.) e até mesmo algumas das especialidades farmacêuticas já consagradas pelo valor terapêutico que têm revelado dentro de cada um dos grandes grupos farmacológicos em que dividiram a obra.

Para cada medicamento citam os caracteres, as acções, o modo de administração e as doses. O penúltimo capítulo consta de um pequeno formulário de associações medicamentosas e o último encerra um quadro sinóptico com as doses máximas dos principais fármacos activos.

Como se indica na portada, o livro destina-se a médicos, farmacêuticos e dentistas e não resta dúvida de que a todos poderá ser muito útil.

A. Pereira

MALARIA ERADICATION, 1 vol. br. 12 pgs., World Health Organization, Palais des Nations, Genebra, 1958.

Esta publicação da ORGANIZAÇÃO MUNDIAL de SAÚDE chama a atenção para os vários aspectos do problema da malária, (o sanitário, o económico e o social), e para o da sua eliminação no mundo. No prólogo salienta-se, em especial, a extrema urgência em resolver este assunto, em virtude do aumento da resistência aos insecticidas, verificada nos mosquitos vectores da doença, afirmando-se que terá que se escolher entre a erradicação rápida da doença ou a impossibilidade de o vir a conseguir.

As sete páginas do texto mostram de maneira clara, a importância do problema da malária, referindo que, ainda em 1955, 200 milhões de pessoas foram atacadas pela doença tendo morrido 2 milhões. Foi consideravelmente elevada a perda de dias de trabalho motivada por doença, calculando-se

que, só na Índia, essa perda foi de cerca de 130 milhões de dias de trabalho durante o mesmo ano. Grandes extensões de terrenos férteis continuam incultos ou abandonados devido à malária. Apresenta-se o programa a seguir na erradicação da doença no qual desempenha papel importante o DDT.

Salienta-se a urgência de se proceder à erradicação da doença e refere-se que a ORGANIZAÇÃO MUNDIAL de SAÚDE estabeleceu um plano mundial para o período de 1958-1962, calculando-se em cerca de 600 milhões de dólares a despesa a efectuar nesse tempo. Referem-se pormenores de financiamento da operação.

Termina, afirmando que o capital gasto na erradicação da malária será facilmente recuperado em alguns anos.

A. Teixeira

CONGRÈS NATIONAL DES SCIENCES MÉDICALES, Communications des invités étrangers, 1 vol. enc. 908 pgs., Éditions de l'Académie de la République Populaire Romaine, Bucarest, 1957.

No presente trabalho o Comité da Organização do CONGRESSO NACIONAL de CIÊNCIAS MÉDICAS efectuado em Bucarest de 5 a 11 de Maio de 1957 reúne cerca de 150 trabalhos científicos enviados por médicos estrangeiros, a maior parte deles professores ou pertencentes a institutos superiores de investigação médica.

Trata-se, por consequência, duma obra de bastante interesse, em especial para médicos e, também, para os farmacêuticos que queiram obter um maior conhecimento sobre alguns assuntos microbiológicos e modo de acção de determinados medicamentos. A maior parte dos trabalhos são escritos em francês e inglês e portanto de fácil leitura. Os A.A. agrupam as comunicações consoante o seu carácter em diferentes grupos:

- I — Fisiologia normal e patológica
- II — Medicina interna e cirurgia
- III — Neurologia e endocrinologia
- IV — Infarmacobiologia, microbiologia e parasitologia
- V — Assuntos vários.

Edição cuidada na sua apresentação, sendo os diferentes trabalhos, por vezes, acompanhados de gráficos ou fotografias adequadas, com vista a um maior esclarecimento dos assuntos focados.

M.ª H.ª Rosa

CURSOS PRÁTICOS DE CROMATOGRAFIA EM PAPEL, I e II, 1 vol. br. 187 pgs., Universidade de Coimbra, 1958.

Esta brochura constitui uma separata do Boletim da Escola de Farmácia de Coimbra.

Contém as bases teóricas e os trabalhos práticos efectuados no primeiro e segundo cursos de Cromatografia em papel realizados no CENTRO de ESTUDOS BIO-GALÉNICOS da ESCOLA de FARMÁCIA da UNIVERSIDADE de COIMBRA, em Julho e Outubro de 1958.

Numa primeira parte descrevem-se os fundamentos dos métodos de análise cromatográfica, salientando-se a cromatografia de adsorção e a cromatografia de partilha. Seguem-se as técnicas gerais de cromatografia em papel, destacando-se os vários tempos operatórios: escolha e preparação do papel de filtro; preparação da mistura a separar; aplicação da mistura no papel; escolha do solvente; desenvolvimento do cromatograma; secagem do cromatograma e revelação das manchas.

A segunda parte refere os trabalhos de laboratório executados, tendo em vista a aplicação da cromatografia em papel ao estudo de especialidades farmacêuticas e que incidiram sobre medicamentos contendo vitaminas hidrosolúveis, alcalóides, antipiréticos, antigripais e sulfonamidas. Em cada caso se dá indicação do método cromatográfico seguido, aparelhos e material utilizados, papel usado, padrão e reagentes empregados, assim como as diversas especialidades farmacêuticas estudadas, sua origem, composição e pormenores técnicos operacionais.

Livro digno de nota, pela clareza da sua exposição, interesse e actualidade do assunto tratado, que honra os seus autores e a Farmácia Portuguesa.

E. Gonçalves

STATUTS, RÈGLEMENTS ET ORGANISATION de l'Association Pharmaceutique Belge, 1 vol. br. 96 pgs., 1957.

Desde há muito que consideramos os farmacêuticos belgas como uma Classe das mais bem organizadas do Mundo. Esta publicação confirma inteiramente a ideia formada porque, pelo seu conteúdo, se pode avaliar da importância e do valor que neste país se atribue aos Farmacêuticos e aos serviços por eles prestados. A ASSOCIAÇÃO FARMACÊUTICA BELGA é uma Federação Nacional das Uniões Profissionais de Farmacêuticos Belgas e tem por fim a defesa dos interesses das Uniões Profissionais filiadas e dos seus membros, coordenando e centralizando, sob um plano nacional, a actividade das Uniões Profissionais.

Tem por missão representar o Corpo Farmacêutico e, especialmente, aqueles que exercem a profissão, perante os poderes públicos, reivindicando o direito de ser consultada em todos os problemas de interesse vital da profissão, postos em jogo.

Os principais serviços da Associação dos Farmacêuticos Belgas são os seguintes:

SERVIÇO DE VERIFICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Tem por fim encarregar-se de executar, em nome dos farmacêuticos, todas as operações destinadas a facilitar aos membros da União, filiados, o aperfeiçoamento das obrigações impostas pela lei ao exercício da profissão do farmacêutico, em vista ao monopólio que lhe foi confiado.

SERVIÇO DOS SEGUROS SOCIAIS E SIMILARES: a) Serviços de documentação — Este Serviço está à disposição dos farmacêuticos, universidades, estudantes, produtores e de todas as pessoas que possam justificar um interesse pertinente, facilitando-lhe toda a documentação contida na sua Biblioteca e Serviço de Revistas, mesmo sem terem necessidade de aí se deslocarem: empréstimo de livros, fotocópias, etc. b) Serviço de organização económica da Farmácia e dos Comitês especiais no seio da União. — É criado um Serviço de economia da Farmácia. Os Comitês têm por missão prestar auxílio na luta contra a concorrência desleal. c) Comissão encarregada de coordenar todos os problemas relativos à óptica, à ortopedia e acústica, uma vez que existem muitos farmacêuticos que praticam correntemente a óptica, a ortopedia e a acústica médicas. d) Serviços de regulamentação de preços. e) Serviços Administrativos. Serviços jurídicos e de contencioso. Serviços de Imprensa profissional.

A. Moz Teixeira

L'ÉLECTROPHORÈSE, 1 vol. br. 44 pgs., Documents Midy, Paris, 1959.

Este pequeno folheto destina-se a fornecer algumas noções elementares sobre os fundamentos físico-químicos da electroforese.

Assim, as noções base fornecidas encontram-se reforçadas por um apêndice onde, de forma acessível, se descrevem os fenómenos que condicionam a migração das proteínas séricas. Dentro deste espírito encontram-se algumas referências à immuno-electroforese.

Os editores abordam, igualmente, o estudo da electroforese do soro normal — proteinograma, lipidograma e glucidograma, e descrevem as principais aplicações da electroforese em patologia: nefrose lipóidica, mieloma múltiplo, hemoglobinoses, agamaglobulinémia, afecções hepáticas, doenças inflamatórias, artério-esclerose.

E. Simões

LES MALADIES HÉMOLYTIQUES, 1 vol. br. 40 pgs., Documents Midy, 1958.

Trata em primeiro lugar das doenças hemolíticas por anomalia globular hereditária,

destacando a icterícia hemolítica congénita de Minkowski-Chauffard e as hemoglobinoses, aludindo, em seguida, aos métodos laboratoriais mais utilizados no diagnóstico diferencial, dando especial relevo à electroforese da hemoglobina, que permitiu distinguir uma dezena de hemoglobinoses, sendo as mais conhecidas e as mais graves a talassémia (caracterizada pela persistência da hemoglobina do tipo fetal), e as anemias de hematias falciformes, espalhadas sobretudo pela raça negra da África e da América.

O segundo capítulo é dedicado às hemólises imunológicas adquiridas, passando em revisão os vários sistemas antigénicos e as variedades principais de anticorpos anti-eritrocitários (aglutininas, hemolisinas e opsoninas), referindo os acidentes hemolíticos mais frequentes na transfusão, atribuídos a incompatibilidade sanguínea, sua fisiopatogenia e sua prevenção. Esquemáticamente são tratadas algumas afeições resultantes da incompatibilidade sanguínea filho-mãe (anemia hemolítica, icterícia grave), dificuldades de uma terapêutica de prevenção e citados vários tipos de anemias hemolíticas imunológicas por auto-anticorpos e seu tratamento.

O terceiro e quarto capítulos reúnem breves apontamentos sobre anemias hemolíticas de origem tóxica, infecciosa e parasitária, e hiperesplenismos primários e secundários. Esta pequena monografia, bem esquematizada e escrita de maneira clara e acessível salienta algumas das descobertas mais recentes e importantes da hematologia moderna.

E. Gonçalves

IV CONGRESSO FARMACEUTICO Y BIOQUIMICO ARGENTINO. Resúmenes de Conferencias, Relatos y Trabajos, 27 pgs., Buenos Aires.

Inclue esta pequena obra de 27 páginas, alguns resumos de conferências, relatórios e

trabalhos apresentados ao IV CONGRESSO FARMACEUTICO e BIOQUIMICO ARGENTINO. Assim, sob a designação de «Aspectos enzimáticos», LELOIR cita, no seu trabalho, alguns grupos de substâncias cuja importância fisiológica se tem acentuado ultimamente.

O autor refere, entre elas, os ácidos neuramínico e hialurónico, a heparina e as substâncias dos grupos sanguíneos. Estuda a sua localização e o mecanismo de acção que ocorre nos seres vivos. Do mesmo modo ETCHEVERRY considera os aspectos imunológicos dos mucopolisacarídeos cujo papel é, também, importantíssimo, indicando a composição química dos antigénios sanguíneos. Dentro da Química Orgânica alguns autores apresentam sínteses de substâncias relacionadas com as vitaminas K. Vários trabalhos pertencem à secção de Química Analítica. Os autores dedicam-se principalmente a estudos sobre investigações da reserpina, determinação de clorofilinas cupro-sódicas, análise de vitamina A, identificação do ácido acetil-salicílico, salicilamida, fenacetina, piramido e cafeína, análise do cádmio, determinação do arsénio em drogas farmacêuticas e a uma micro-determinação colorimétrica do ácido fórmico em meios complexos naturais e artificiais. Muito resumidamente, são indicadas algumas modificações em métodos de doseamento, separação e estabilidade de produtos biológicos, tais como tripsina e hialuronidase.

No campo farmacodinâmico é estudada a acção do 1-4-diacetoxi-2-metil-naftil, novo composto de amónio quaternário e feito um ligeiro estudo sobre crescimento. Composição química e actividade da *Digitalis Purpurea* L. A finalizar, algumas determinações bromatológicas preenchem a secção correspondente.

M.<sup>o</sup> Gonçalves

## DIVERSAS PUBLICAÇÕES RECEBIDAS

NORSK FARMACEUTISK ETAT 1958, 1 vol. br. 257 pgs., Norges Farmaceutiske Forening

THE CHEMIST AND DRUGGIST DIARY AND YEAR BOOK 1959, 1 vol. enc. 382 pgs., Morgan Brothers (Publishers), Ltd.

INQUÉRITO À INDÚSTRIA DO SAL, 7.<sup>o</sup> vol. br. 475 pgs., C. R. P. Q. F., 1958.

BREVES NOTAS SOBRE A 42.<sup>a</sup> SESSÃO DA CONFERÊNCIA INTERNACIONAL

DO TRABALHO, M. DE ÁVILA, 1 vol. br. 20 pgs., Genebra, 1958.

LISTE DÉVELOPPÉE DES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES AGRÉÉES À L'USAGE DES COLLECTIVITÉS ET DIVERS SERVICES PUBLICS, 1 vol. br. 54 pgs., suppl. Pharmacien de France, n.º 22, 1958.

LIST OF MEMBERS, 1 vol. br. 38 pgs., The New Zealand Institute of Chemistry, 1958.

INSTRUÇÕES PARA O ANO ACADÉMICO DE 1958-1959, publ. n.º 9 br., 60 pgs., Instituto de Medicina Tropical, Lisboa, 1958.

DISCURSO CORRESPONDIENTE A LA APERTURA DEL CURSO ACADÉMICO 1958-1959, J. PALANCA, Universidad de Madrid, 1958.

## NOTICIÁRIO BIBLIOGRÁFICO

BRITISH MEDICAL JOURNAL, DRUG TREATMENT OF DISEASE.

ARCHIVES OF ORAL BIOLOGY, Revista bimestral, Pergamon Press Ltd., 4, 5 Fitzroy Square, London W1.

Esta conceituada revista médica inglesa começou no número de 4 de Outubro passado uma série de revisões sobre estudo farmacológico e terapêutico das drogas. Estes artigos, submetidos ao título geral «Tratamento de doenças pelos medicamentos», comparando drogas entre si e dando algumas bases farmacológicas para melhor conhecimento dos seus efeitos no doente, serão um complemento dos comentários que o mesmo jornal publica sob o título «Drogas de hoje».

O primeiro artigo da série, assinado por J. H. BURN, professor de farmacologia da Universidade de Oxford, trata em palavras breves e concisas, de antihistamínicos, estando o trabalho dividido em quatro partes: a uma breve introdução segue-se o mecanismo de acção dos antihistamínicos, apresentando-se em seguida outras propriedades e modo de administração. O autor completa o artigo com citações bibliográficas. É, por certo, grande o interesse da série de estudos referidos, atendendo não só à categoria da revista mas também ao valor do artigo que tivemos ocasião de apreciar.

Anunciam os Editores a publicação desta nova revista bimestral, que incluirá trabalhos referentes à investigação sobre tecidos e ossos da boca e dentes, seus anexos, suas funções, focando o aspecto da anatomia, fisiologia, química, física, patologia, bacteriologia, epidemiologia ou outros. Aceitar-se-ão para publicação, também, trabalhos que aumentem o conhecimento de problemas importantes na investigação clínica. Os «Archives» poderão conter artigos de revisão, relatórios de reuniões, revistas de livros e cartas ao editor. Numa secção que se intitulará «Current Papers» virá incluída uma lista de autores e títulos de trabalhos importantes publicados em todo o mundo incluindo a URSS e o Japão.

Os trabalhos serão publicados dentro de 3 a 4 meses após a aceitação do manuscrito pelos editores; pequenas comunicações e cartas aos editores serão publicadas dentro de 2 meses. Prefere-se o emprego da língua inglesa, mas, não sendo possível, também se poderá usar o francês ou o alemão, acompanhado de um sumário em inglês.

As comunicações originais deverão ser enviadas para os editores, obedecendo a determinadas normas que vêm descritas com pormenor na folha anexa à notícia da publicação dos ARCHIVES OF ORAL BIOLOGY e que poderão ser obtidas na Biblioteca do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos.

M.<sup>a</sup> A.<sup>a</sup> Constantino

A. Teixeira

# SECÇÃO PROFISSIONAL

## DOCTRINA

### A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA NACIONAL

*A indústria farmacêutica nacional representa hoje uma força enorme no concerto da economia da Nação e uma posição de prestígio no campo das realizações técnicas do País.*

*Milhares de pessoas de todas as categorias sociais, desde a simples empregada até aos técnicos de diversa natureza (farmacêuticos, médicos, químicos, engenheiros, veterinários, etc.), trabalham nesta indústria, representando muitas famílias que vivem desta já vultuosa actividade.*

*A par desta importância económica que ocupa e que deve ser considerada quando a ela se façam referências, procura a indústria farmacêutica nacional trabalhar em condições de seriedade que devem merecer respeito a todas as pessoas esclarecidas e conscientes.*

*Não obstante tudo isto constituir uma verdade evidente, certas pessoas, não suficientemente esclarecidas, não deixam de denegrir esta indústria e, concomitantemente, o bom nome dos profissionais que nela laboram, atingindo, igualmente em última análise, o prestígio pátrio, todas as vezes que a ela se referem.*

*A insistência com que o facto se está a assinalar é deveras preocupante e inadmissível. Há que pôr cobro a este estado de coisas absolutamente intolerável. Não está certo, não se pode permitir — exigem-no a verdade, o bom nome do farmacêutico, o prestígio e o interesse nacional — que se lance o desprestígio sobre um grupo numeroso de técnicos que procura trabalhar com seriedade e acerto, fomentando o descrédito de toda uma classe de profissionais próbos. Tais infundadas asserções podem criar enormes dificuldades futuras a um ramo de actividade que, na fase de desenvolvimento em que se encontra, requiere não ataques inopinados, mas a compreensão e o estudo atento que possam permitir-lhe desenvolver-se no melhor sentido e na maior projecção.*

*Como é por vezes notório entre nós, são pessoas não em contacto com os reais problemas que sobre eles falam e escrevem.*

*Aqueles que opinam sobre assunto de tamanha transcendência como a indústria farmacêutica não estão na indústria, desconhecem por isso inteiramente os seus verdadeiros problemas e, se a circunstância já os inferiorizava para poderem avaliar os factos com conhecimento de causa, ainda por cima, abordam-nos com leviandade e uma ligeireza inadmissíveis, resultando permitirem-se afirmações erróneas e deturpadas com a maior das serenidades.*

*Excluindo, para não se tornar fastidioso, a citação de alguns artigos publicados anteriormente em que se ataca o nível técnico da indústria farmacêutica nacional, limitar-nos-emos a rapidamente assinalar alguma coisa do que já no incompleto trimestre deste ano se escreveu atacando, por forma inconsistente e inaceitável, a actividade profissional do farmacêutico que labora dignamente na indústria farmacêutica.*

*Na realidade, os temas e os planos em que os ataques são formulados atingem directamente e, antes de mais nada, a actividade do profissional farmacêutico, como adiante se reconhecerá.*

*Estamos a menos de 3 meses do começo do presente ano. Pois em 1959, já algumas vezes se gastou tinta de imprensa para reeditar os costumados ataques.*

*Inseriu o Diário Ilustrado nas suas páginas, no mês de Janeiro, 13 locais a que deu a designação de inquérito (?!), possuindo o título genérico de «As farmácias e os seus problemas».*

É lastimável que assuntos de tamanha transcendência, importância e delicadeza, sejam tratados de ânimo leve, sem a exactidão e a ponderação exigidas pela seriedade e importância dos temas focados.

A imprensa diária, com uma alta missão divulgadora, esclarecedora e mesmo formadora, falha quando se põe a tratar problemas técnicos que demandam sério e profundo estudo, movida pela preocupação de agitar leitores pelo lado do sensacional.

Subordinado ao título geral de «As farmácias e os seus problemas», o suposto inquérito abrangeu vários e pesados problemas, já não apenas das farmácias mas da Farmácia e, reflexamente, da Nação, tratados em meia dúzia de períodos diários, com uma ligeireza e inexactidão inaceitáveis.

São dignos de se avaliarem cada um dos artigos inseridos no referido diário que teve a pretensão de ter tratado, de uma penada rápida, o delicado problema farmacêutico. «Supomos ter abordado os pontos fundamentais da questão (?): a Farmácia e a Escola; o Laboratório e a investigação; a Propriedade de Farmácia; e o Farmacêutico e a Nação» — escreveu-se, no último artigo, à laia de balanço.

Tratou-se de tudo, naquele turbilhão confuso!

Embora todos os treze artigos tivessem muito que comentar, apenas deteremos a atenção naquelas passagens em que, exclusivamente, se considera o estado da indústria farmacêutica, particularmente o último artigo da série.

Escolhemos esta questão não só por ser ela que constitui o objectivo deste escrito, como por ser, dentre as consideradas nos referidos artigos, aquela da qual possuímos perfeito conhecimento, visto trabalharmos na indústria farmacêutica, e ser ainda ao considerar-se esta indústria que mais afrontosamente se atinge o farmacêutico português, atacando-se o técnico que nela trabalha.

Já é tempo de os farmacêuticos que trabalham na indústria põem cobro a este desaforo e chamarem a atenção para a circunstância de que é na actividade do profissional que elabora na indústria que se encontra representada a Farmácia que opera com maior elevação científica.

Mas deixemos este tema, para, rapidamente, se anotarem as afirmações inadmissíveis que se fazem no último artigo da série do Diário Ilustrado e que possuía o título: «O inquérito teve muito interesse e li os artigos com proveito» — declarou ao «Diário Ilustrado» o Ministro da Saúde que informou ter nomeado comissões para estudar os vários problemas expostos.

Como noutros, o artigo é elaborado extensamente sem a colaboração do entrevistado. Neste caso concreto, as únicas afirmações atribuídas ao distinto entrevistado, o ilustre Ministro da Saúde, apontam-se rapidamente no final do artigo e todas as suas palavras foram aproveitadas para constituir o cabeçalho do mesmo.

Mas, no entanto, neste décimo terceiro artigo escrevem-se coisas pasmosas, arrepiadoras.

Vejamos algumas das afirmações do articulista. Merecem ser relidas:

«É inquietante o estado actual da Farmácia Portuguesa. A exploração comercial, animada sem dúvida pelo período de agitação económica provocada pela última guerra, tomou conta dos Laboratórios e estes abandonaram totalmente a investigação científica. Portugal passou a importar em massa medicamentos fundamentais, nada criando que os substituisse. Os laboratórios limitaram-se a copiar, a manufacturar produtos que enviaram em catadupas para um mercado atónito (neste artigo parece que as palavras perderam os seus verdadeiros significado e peso).

«Milhares e milhares de especialidades encheram as estantes farmacêuticas, os consultórios médicos foram invadidos por uma febril propaganda e a desorientação acabou por se instalar em todo o quadro farmacêutico português».

«A inquietação e a angústia dos jovens que frequentam as escolas superiores e mesmo a Faculdade do Porto é compreensível e alarmante. O tempo passa, o progresso acentua-se e o farmacêutico português fica parado e inútil».

*Analisemos estas afirmações, não porque o seu som troante de catástrofe tenha lançado o pânico no país, que não podia tomar a sério a tragédia que descreviam; mas para se aquilatar quantos problemas extremamente delicados podem ser tratados com inconsciência e inexactidão extraordinárias.*

**«A exploração comercial tomou conta dos laboratórios e este abandonaram, totalmente, a investigação científica»** — escreve-se neste mesmo artigo.

*Em que dados sérios se assenta para se afirmar que os laboratórios, por exploração comercial, abandonaram totalmente a investigação científica, quando o prestígio e o interesse da Nação — e os próprios interesses da Indústria — exigiam cada vez maior esforço na investigação?!*

*Quem induziu o articulista à ideia de que os laboratórios de especialidades farmacêuticas «abandonaram totalmente a investigação» foi uma entrevista relatada na 11.ª publicação. Para não subsistirem quaisquer dúvidas, o título desse 11.º artigo, em letras de tipo forte, esclarece: «O abandono da investigação científica tem paralizado o desenvolvimento da Indústria — afirma o Prof. Dr. Ramos Bandeira».*

*Até hoje, abandonar alguma coisa consistia em cessar de considerá-la, em largá-la, neste caso, em deixar de realizar o que se praticava. Afirmar, numa generalização absoluta, que não se pratica a investigação, constitui uma falsidade. Asseverar que a investigação foi abandonada ainda é mais surpreendente! Numa palavra, estaríamos a caminhar para traz! Aliás, a investigação na indústria farmacêutica iniciou-se de há 10 anos para cá; antes de mais, pois, surge como absurdo o abandono do que não existia...*

**«Há laboratórios que dispõem de um único técnico para toda a elaboração»** — acrescentou reforçando a ideia

*Ora devemos informar que a actividade dos laboratórios que contam um único farmacêutico representa, no que se reporta à actividade global da indústria de especialidades, menos de 5 por mil do total.*

*Sendo necessário, poderemos concretizar números que confirmem a afirmação do que deixamos escrito: mais de 99,5 por cento do volume total da produção é elaborada em laboratórios possuindo mais de um farmacêutico. Poderemos concretizar ainda: mais de 90 por cento da elaboração nacional de especialidades farmacêuticas é executada em laboratórios que têm bem mais do que dois técnicos, alguns com vários.*

*A afirmação feita nos termos transcritos, num diário, ao grande público, cria uma ideia desfavoravelmente deturpada do verdadeiro padrão em que trabalham os laboratórios de preparação de especialidades farmacêuticas.*

*Contra as afirmações infundadas que atrás reproduzimos (transcritas do citado diário), a minha qualidade de director-técnico de um dos laboratórios farmacêuticos nacionais permite-me afirmar — estribado em dados concretos e verdadeiros — que no laboratório onde trabalho alguns farmacêuticos, químicos, engenheiros e médicos laboram na investigação. Que vários trabalhos de investigação realizados no ou a expensas deste laboratório (alguns levados acabo até por cientistas estrangeiros) têm sido publicados em diversas revistas nacionais e estrangeiras. Que alguns trabalhos têm constituído comunicações enviadas a Congressos científicos. Que alguns destes congressos foram realizados tão distantemente como no Paquistão (por exemplo, este laboratório apresentou algumas comunicações no 2nd Pakistan Pharmaceutical Conference, Karachi, Novembro de 1956), tendo enviado expressamente um dos seus técnicos a assistir às suas reuniões e tendo construído um pavilhão na Exposição anexa ao Congresso, para expor os seus preparados.*

«Os laboratórios limitaram-se a copiar». Esta generalização não é verdadeira. Limito-me a referir-me ao laboratório onde trabalho, mas claro que alguns outros poderão sustentar outro tanto. Para citar só um exemplo, referiremos que num produto novo, como o pantotenato de estreptomicina, tem o referido laboratório tido um papel criador de relevo no estudo químico, toxicológico, farmacológico e clínico com diferentes trabalhos publicados em diversas revistas; referindo só as revistas estrangeiras, podemos citar Nature (na Inglaterra), Minerva Médica (na Itália), Presse Médicale (na França), Praxis (na Suíça), Acta Scandivanica Tuberculosea (na Suécia),

Sobre outro sal deste antibiótico, foi até agora o único laboratório em toda o mundo que o estudou farmacológica e clinicamente, (parte num sanatório suíço), com trabalhos neste momento em publicação em revistas estrangeiras e sobre o qual se apresentará uma comunicação no 7th Symposium Annual of Antibiotics, a realizar de 4 a 6 de Novembro de 1959, em Washington.

Uma fórmula antibiótica de concepção deste laboratório para tratamento da amebíase, foi clinicamente experimentada no Departamento de Medicina Tropical da Universidade de Alexandria, por um Professor de Medicina daquela Universidade e o respectivo trabalho publicado na revista norte-americana — Antibiotics and Medicine.

Este laboratório tem em funcionamento uma instalação piloto de fermentações, e desde há largo tempo que desenvolve um programa de investigação neste ramo.

Em que se baseia a afirmação de que em Portugal não se investiga no campo da Farmácia?

Como se vê, os laboratórios nacionais não se «limitam exclusivamente a copiar», como se afirma.

Por outro lado, fora do campo de preparação de drogas (tantas vezes, sob o condicionalismo das patentes) ou de novas drogas, o nível da produção transformadora, galénica, da indústria farmacêutica portuguesa não é tão baixo como o articulista quer fazer crer, uma vez que o País exporta para inúmeros mercados, com aceitação geral.

Por exemplo, o laboratório a que me refiro exporta para meia centena de países, devendo assinalar-se que entre estes se contam alguns como a Itália e a Suíça, citada como um exemplo no artigo. Para a América do Norte, chega o laboratório a enviar matéria prima preparada entre as suas paredes. A propósito ao referirmo-nos à Suíça, país culto e prestigiado, queremos, despretenciosamente, referir um episódio que mostra que os laboratórios nacionais nem sempre deixam o seu nome mal colocado. Foi pelo laboratório onde trabalho enviada em data altura, precisamente para a Suíça, uma preparação galénica antibiótica. Posteriormente, foi recebida reclamação por que a dosagem do produto revelava um teor um tanto inferiorizado, fazendo-se indicação do método usado e que vinha expresso na Farmacopeia Suíça. Tomada a questão, o laboratório verificou no seu Departamento Analítico que a concentração do produto enviado estava justa, a diferença de resultados provindo de o método usado na Suíça ser incorrecto. Comunicado o facto para aquele país, não só ao laboratório nacional foi reconhecido que a sua preparação se encontrava perfeitamente em ordem, como, sendo oficial o laboratório suíço a quem se indicou o erro da técnica seguida, nos foi comunicado que ia ser recomendada à Comissão permanente da Farmacopeia Suíça que o método de dosagem que havia determinado o equívoco fosse alterado, no sentido de se corrigirem as irregularidades assinaladas pelo laboratório, nacional, apontadas.

Várias viagens a todos os continentes (mais do que uma vez traduzindo-se em viagens fechando o périplo terrestre) têm sido feitas por elementos deste laboratório, estudando e organizando vendas para todos os mercados abertos do mundo, representando uma despesa vultuosa que, redundando em ulteriores aumentos do volume de exportações, se traduz, no final, em actividade prestigiosa para a indústria farmacêutica nacional e em proveito para a Nação.



*Não é por vaidade que referimos apenas o que se passa no laboratório onde trabalhamos; fazêmo-lo apenas por podermos assegurar factos com total conhecimento. Embora o referido laboratório farmacêutico seja o que, a grande distância, mais exporta, é evidente que outros laboratórios nacionais, em maior ou menor escala, poderão apontar casos semelhantes.*

*Aliás, sabemos que pelo menos outros 4 laboratórios, igualmente ocupam técnicos exclusivamente na investigação e com esta dispendem cifras de elevada importância.*

*A Indústria Farmacêutica nacional trabalha calma, embora afincadamente, sem ruídos nem propagandas exageradas, numa obra construtiva e digna de respeito, embora o jornalismo de sensação levasse a ficar escrito num diário nacional um quadro que seria trágico e vergonhoso, se fosse verdadeiro.*

**«Exploração comercial por parte dos laboratórios»... «Os laboratórios abandonaram totalmente a investigação científica» — «Os laboratórios enviaram produtos em catadupas para um mercado atónico» «os consultórios médicos foram invadidos por uma febril propaganda» «a desorientação acabou por se instalar em todo o quadro farmacêutico português».**

**«Exploração comercial» «Abandono da investigação».**

*Onde estará a verdade?*

*No laboratório onde trabalho, a aparelhagem destinada à parte analítica, à investigação, representa muito mais de meio milhão de contos. A instalação piloto, a que já nos referimos, para investigação no campo das fermentações, custou algumas centenas de milhares de escudos.*

*O custo mensal de material de reagentes é vultuoso. A experimentação de um novo produto como o pantotenato de estreptomicina, só numa 1.ª fase e em Portugal (visto que este produto nacional foi experimentado também num sanatório suíço) representou o encargo do tratamento de um número de doentes da casa das centenas, e durante alguns meses.*

*Que saberão de real e verdadeiro as pessoas que atacam a indústria farmacêutica sobre o que se passa no interior silencioso de alguns laboratórios de produtos farmacêuticos em que se pratica um esforço sério de trabalho? Que saberão mesmo o que seja a verdadeira investigação farmacêutica, para desavisadas e de ânimo leve, mancharem o bom nome do farmacêutico português que com dignidade trabalha na indústria?*

*Não há dúvida que a indústria farmacêutica portuguesa, como, aliás toda a indústria nacional, tem um extenso caminho a percorrer e um enorme esforço a dispendir para atingir um plano prestigioso e vultoso, como urge que atinja.*

*No entanto, é inaceitável que se fale desta indústria com uma tamanha ligeireza ou má vontade. «O farmacêutico português ficou parado e inútil». Não, o farmacêutico português trabalha sem ruídos, mas procurando prestigiar-se e ao próprio país a que pertence.*

★

*Já depois deste escrito gizado, no mesmo Diário Ilustrado, se insere novo trabalho no dia 22 de Março em que a mesma tecla é tocada, num artigo com o título, a grandes letras «Com a Instituição de uma Ordem dos Farmacêuticos e a desejada reforma do ensino todos os problemas seriam resolvidos» — afirmam vários estudantes que visitaram o «Diário Ilustrado».*

*Nova publicação saiu onde, novamente o trabalho dos profissionais que laboram na indústria merece desprestigiada apreciação. Agora o ataque é posto na boca dos estudantes de Farmácia. Como podem os estudantes, a maioria dos quais entretida com os temas gerais de cadeiras gerais dos primeiros anos do curso, discorrerem sobre os*

*mais transcendentos problemas, como estrutura corporativa, arranjos de Ensino, moldes de elaboração da Indústria Farmacêutica!*

No Diário Ilustrado de 22 de Março escreve-se:

«Os estudantes de Farmácia situam os seus principais problemas na falta de Ordem dos Farmacêuticos (quando hoje o estado corporativo aceita a designação de ordem como inadequada) e na Reforma do Ensino de Farmácia» (quando os próprios professores mostram não se entenderem sobre a melhor estrutura a conferir-lhe)!

Pois segundo este diário, e quanto ao problema que nos ocupa — a defesa do farmacêutico que trabalha na indústria — «os estudantes criticaram o número exagerado das especialidades farmacêuticas, relatando-nos o caso recente do lançamento no mercado de uma nova especialidade. E no entanto tratava-se de penicilina com estreptomicina, produto de que o mercado já estava suficientemente abastecido. Não teve, assim a intervenção necessária, uma comissão recentemente nomeada, segundo acentuam os estudantes».

*Nada escapa à leviandade da crítica. Como poderão saber os estudantes das ponderosas ou não justificações que levaram a Comissão Técnica dos Novos Medicamentos a aprovar uma fórmula?*

«Não havendo 25.000 especialidades diferentes em todo o Mundo, Portugal tinha, em Dezembro último — disseram-nos — 36.000 especialidades».

*Pelos números citados neste período confuso seria fácil concluir que Portugal estava fora do Mundo, já que uma parcela não pode ser superior ao todo. Sim, parece que há muita gente fora da realidade do mundo...*

*Estes números, mesmo procurando perceber o que lá não está escrito, estão muito grosseiramente inexactos.*

*Em Portugal, foram requeridos, até fins de Dezembro de 1958, vinte mil e poucas variedades nacionais, correspondentes à volta de 5 mil marcas. Sucede, porém, que desses preparados para os quais foi requerida a aprovação, muitos, nunca viram a luz da existência, nunca chegaram a constituir realizações e outros deixaram de se preparar.*

*Por esse motivo, uma estimativa feita com grande aproximação, por consulta de uma casa depositária praticamente totalmente abastecida, levou-nos ao conhecimento de que o número circulante de especialidades nacionais é, considerando incluso as preparadas por farmácias e tendo em conta todas as variedades, aproximadamente 8 mil. A estas oito mil variedades de apresentação devem corresponder, apenas, pouco mais de 2 mil marcas distintas (\*).*

«Referiram-se, ainda, os universitários à existência de centenas de laboratórios em Portugal que se limitam a ser manipuladores de medicamentos sem se dedicarem à investigação». «A indústria, entre nós, não é de molde, por diversas razões (?), a suscitar confiança» — tudo isto se lê no referido jornal, no citado artigo!

*Como sabem os estudantes tantas coisas deturpadas?*

*Por amor de Deus, não ensinem mentiras, nem empurrem estes rapazes novos que deveriam merecer mais respeito!*

*Na publicação elaborada pelo C. R. P. Q. F., «Medicamentos Especializados e Produtos Químicos Medicinais», Volume II, 1956 (uma informação, portanto, garantida pelo cunho oficial) referem-se, a página II, todos os «Laboratórios de Especialidades*

(\*) No livro, já referido, «Medicamentos especializados e Produtos Químicos medicinais», editado pela Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos, vol. II, a página 137, o último ano que se considera é 1954 e refere-se que, até 31 de Dezembro desse ano, haviam sido registadas na C. R. P. Q. F. (incluindo, claro, as que nunca chegaram a ter realização e as que deixaram de se preparar) 9.812 e 5.300 variedades, respectivamente preparadas em laboratórios e farmácias.

Farmacêuticas» existentes no País e que são em número de 59 (um dos quais já cesso a sua actividade).

Quando se fala em laboratórios não se devem englobar as farmácias que também preparam especialidades farmacêuticas, mas, mesmo incluindo estas, esse número não ultrapassa uma centena.

No «Relatório e Contas da Direcção» do Grémio Nacional dos Industriais de Especialidades Farmacêuticas, Ano de 1957, refere-se a existência total de 93 laboratórios e farmácias que preparam especialidades.

Onde estão as centenas de laboratórios (e estas centenas ainda são os que não praticam a investigação) e que sabem os alunos do que se passa nos laboratórios?

Ensinem-lhes, mais profunda e conscientemente ministradas, as ciências básicas: química orgânica, criptogamia e fermentações, química biológica, etc., ensinem-lhes a estudar e a procurar a verdade objectivamente, que é do que eles carecem para o seu futuro, para um dia poderem confirmar, pessoalmente, com conhecimento seguro, que, afinal, há... alguma investigação na indústria farmacêutica portuguesa!

«Estamos atrasados na investigação, na nossa colaboração para a indústria» — afirmavam os alunos, segundo a mesma local.

O que entenderão alunos de escolas com cursos de três anos por investigação e estar atrasados na investigação?

Sejam esses alunos de boa qualidade, que investigarão, pois algum departamento, oficial ou particular, os aproveitará, proporcionando-lhes condições de investigar e levando-os a cultivarem-se em centros estrangeiros!

É pena que cada qual não se entregue ao estudo dos problemas com que de perto trata, com calma, com a modéstia construtiva de quem se sabe respeitar a si e aos outros, com a serenidade e verdade dadas pela consciência de um saber de experiência feito.

Seria muito mais proveitoso!

O efeito entre os juizes conscientes, junto dos Poderes Públicos deve ser e é simplesmente desastroso!

É lastimável, ainda, que certos órgãos da imprensa diária (que tem um papel orientador e, mais, criador da opinião pública), tenham uma actuação (e, o que é mais lastimável, pela boca e pena de farmacêuticos menos escrupulosamente esclarecidos) de molde a criar uma ideia falsa, prejudicial, ofensiva para um ramo da indústria nacional, probo, que procura desenvolver-se em termos de seriedade científica e que envolve uma actividade de elevada importância a todos os títulos, incluindo o económico (o rendimento da indústria farmacêutica nacional é da ordem de grandeza de cerca de meio milhão de contos anuais), pelo que deveria merecer o inteiro respeito público.

Procurando-se atacar a crescente indústria farmacêutica, digna de merecer o carinho e o respeito de todos, atiram-se números grosseirissimamente deturpados: «centenas de laboratórios», quando realmente existem apenas 59; «36 mil especialidades», quando nacionais circulam apenas escassas 2.500 marcas com um total de desdobramento para todas as variedades de apresentação de cerca de 8.000; etc.

A melhoria das condições técnicas, o aperfeiçoamento dos seus profissionais e a intensificação da investigação não se atingem criando, no público em geral e nas entidades governamentais, uma ideia falsa, desprimorosa, inferiorizada em relação ao verdadeiro estado, ao verdadeiro espírito e ao verdadeiro esforço que apresenta, sente e promove a Indústria Farmacêutica nacional.

Não é por esta forma de ataques, nem com vanidades de outras naturezas, que se deve procurar e se pode atingir o nível técnico superior exigido pela complexidade e seriedade científica da Indústria Farmacêutica.

Pelo Vogal da Direcção, Dr. L. Silva Carvalho foi apresentada a seguinte

### PROPOSTA

Chamo a atenção da Direcção do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos para um assunto que reputo da maior importância, se não da mais urgente gravidade:

a) Vêm-se publicando artigos com certa insistência que, difamando a actividade industrial farmacêutica, atingem, concomitantemente, o bom nome do profissional farmacêutico.

b) A actividade técnica exercida pelos farmacêuticos que apresenta o mais elevado padrão científico corresponde, precisamente, à exercida pelos farmacêuticos que laboram na Indústria; incluso os farmacêuticos que trabalham nos hospitais, e que mantêm igualmente um nível elevado da profissão, praticam a sua actividade em condições industriais.

c) Além da defesa do bom nome da Farmácia Portuguesa, o farmacêutico que trabalha na indústria tem de acautelar certos interesses na evolução e desenvolvimento da indústria farmacêutica.

Todos estes factos justificam, se não exigem, que o farmacêutico que trabalha na indústria se organize e defenda o seu prestígio e interesses.

Assente nestas premissas, e como ao S. N. F. incumbe defender os interesses dos seus associados, e assegurar o bom nome do Farmacêutico, apresento a seguinte proposta, para a qual peço o imediato interesse e andamento:

Proponho que ao abrigo da faculdade que lhe confere a alínea m) do Art. 4.º dos Estatutos que regem a sua actividade, o Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, crie, sem demora, uma «Comissão, permanente, de Interesses dos Farmacêuticos que trabalham na Indústria».

Podemos informar que esta Proposta foi imediatamente estudada pela Direcção do S. N. F. e aprovada, uma vez que foi reconhecida a indispensabilidade, presente, de ser criada a referida Comissão.

### MORAL FARMACÊUTICA

Trazemos hoje à apreciação dos nossos leitores o projecto do Código Internacional de Deontologia Farmacêutica que a Federação Internacional Farmacêutica apresentou na sua Assembleia Geral de Setembro último, em Bruxelas.

Um Código Deontológico quando se refere às relações entre os membros duma mesma profissão, não é mais do que um Código de Honra baseado nos preceitos morais universais e tem por fim superar o erro daqueles para quem a oportunidade e o egoísmo são o seu credo, tentando evitar que estes na sua cegueira — que no entanto lhes permite ver bem mas só o dia de hoje — venham a comprometer não só o seu próprio futuro económico e moral, como o daqueles para quem a honra, a lealdade, o brio e a dignidade não são meras fantasias destinadas a serem calcadas aos pés.

Todo o profissional que não possui a noção exacta daqueles sentimentos e deveres não merece fazer parte duma comunidade que, como a nossa, é possuidora duma missão social asseguradora dum verdadeiro serviço público.

Deixar «abandonada às inspirações e interesses individuais» o destino e a honra da nossa profissão constitui erro grave que é necessário remediar urgentemente.

O Código deontológico que a seguir publicamos deve ser lido e meditado por todos e, especialmente, por aqueles que não vêm na profissão senão um processo de ganhar o mais possível, nem que para isso seja necessário cometer ilegalidades e deslealdades.

A luta contra todos os que, querendo manter-se fora das regras e da lei, enxovalham o bom nome da profissão do farmacêutico, vai ser travada dentro em breve não só no nosso país como internacionalmente. Assim o exige a sobrevivência do farmacêutico como profissional probo que tem uma missão universal a cumprir.

O projecto dos novos estatutos do Sindicato que brevemente será apresentado à Classe para apreciação e discussão juntamente com o Código Deontológico que daqueles

estatutos faz parte integrante, não tem outra finalidade senão a de tentar com êxito assegurado, graças a uma efectiva acção disciplinar corporativa, a moralização e o engrandecimento da profissão.

O Sindicato Nacional dos Farmacêuticos também sob este aspecto possui a preocupação de acompanhar o pensamento farmacêutico internacional e de continuar a representar uma Classe que não quer deixar de ser ilustre, digna e considerada tanto dentro como fora do país. Assim o ensino, cuja reforma se impõe, nos preceda e auxilie.

## CÓDIGO INTERNACIONAL DE DEONTOLOGIA FARMACÊUTICA

### PREÂMBULO

*«Sii orgoglioso, o Farmacista, della tua professione; Essa si abbela di scienza e di sacrificio, di opere e di sentimento».*

VITALI

#### A FEDERAÇÃO INTERNACIONAL FARMACÊUTICA

que congrega todos aqueles que exercem a nossa Profissão, afirma solenemente que os Farmacêuticos têm uma *missão social* a cumprir, verdadeiro serviço público a assegurar que não poderá ser abandonado às inspirações individuais.

#### A FEDERAÇÃO INTERNACIONAL FARMACÊUTICA

toma por missão assegurar o respeito de todos os deveres profissionais, a fim de que sejam mantidas as tradições de HONRA e de DIGNIDADE, assegurando ao mesmo tempo a MORALIDADE e a INDEPENDÊNCIA da Farmácia.

#### A FEDERAÇÃO INTERNACIONAL FARMACÊUTICA

entende que é ao serviço do Público, que o Farmacêutico como cúpula dos deveres do seu cargo, se compenetra da importância da sua profissão.

#### A FEDERAÇÃO INTERNACIONAL FARMACÊUTICA

proclama que o Código da Moral profissional fundamenta as suas exigências sobre o íntimo sentido de *unidade da família farmacêutica*, quer dizer, sobre a aceitação de comunidade do destino pela semelhança dos deveres. Esse Código reúne todas as regras que se impõem ao Farmacêutico, garantindo, sobre um plano supranacional, as qualidades que possuem todos aqueles que em todo o universo se consagram à protecção e à defesa da saúde.

### PRIMEIRA PARTE

#### DEVERES GERAIS DOS FARMACÊUTICOS

##### CAPÍTULO I

##### Disposições Gerais

Artigo 1.º — O farmacêutico deve abster-se de todo o acto ou manifestação de natureza a desconsiderar a profissão, mesmo quando não a esteja exercendo.

Artigo 2.º — O farmacêutico quando em exercício da sua profissão não deve exercer outra actividade incompatível com a dignidade profissional.

##### CAPÍTULO II

##### Da contribuição do farmacêutico na obra da protecção da saúde

Artigo 3.º — O farmacêutico considera-se sempre ao serviço do público. Ele deve demonstrar a mesma devoção junto dos doentes.

Qualquer que seja a sua função ou especialidade, a não ser em caso de força maior, dentro dos limites dos seus conhecimentos, socorrer um doente em perigo imediato, se os cuidados médicos lhe não podem ser prestados.

Artigo 4.º — Em circunstâncias especiais (epidemias, calamidades públicas, etc.) o farmacêutico não pode abandonar o seu posto a não ser de acordo com as autoridades competentes.

Artigo 5.º — O farmacêutico não deve favorecer nem por conselhos nem por actos, as práticas contrárias aos bons costumes.

Artigo 6.º — O segredo profissional impõe-se a todos os farmacêuticos, salvo as excepções estabelecidas nas leis do seu país.

Artigo 7.º — A fim de assegurar o respeito do segredo profissional, o farmacêutico abster-se-á de discutir em público, especialmente no local do trabalho, problemas relativos às doenças dos seus clientes e aos seus tratamentos.

Ele evitará toda a alusão de modo a comprometer o segredo profissional nos seus anúncios.

### CAPÍTULO III

#### Da responsabilidade e independência do farmacêutico

Artigo 8.º — O farmacêutico prepara e entrega pessoalmente os medicamentos e vigia atentamente a execução de todos os actos que não executa pessoalmente.

Artigo 9.º — Toda a farmácia deve exhibir-duma maneira bem patente, o nome ou os nomes dos farmacêuticos proprietários, ou, se se tratar duma farmácia explorada em sociedade, o nome ou os nomes dos farmacêuticos gerentes responsáveis.

Artigo 10.º — O farmacêutico *assistente* é o diplomado que auxilia um farmacêutico director-técnico dum estabelecimento farmacêutico (farmácia, ou laboratório).

Artigo 11.º — Sejam quais forem os proprietários (farmacêuticos), directores-técnicos, assistentes ou substitutos, os farmacêuticos não devem em nenhum caso, fazerem entendimentos, que conduzam à transmissão, mesmo parcial da sua independência técnica no exercício da profissão.

### CAPÍTULO IV

#### Do arranjo (asseio) dos estabelecimentos farmacêuticos

Artigo 12.º — A preparação e entrega dos medicamentos e dum modo geral todos os actos farmacêuticos devem ser executados *secundum Artem*.

Artigo 13.º — Os estabelecimentos farmacêuticos devem ser instalados em locais bem adaptados às actividades que neles se exercem, convenientemente equipados e aseados.

Artigo 14.º — Todo o produto que se encontre num estabelecimento farmacêutico deve poder ser identificado pelo seu nome que deve estar escrito num rótulo colocado de maneira apropriada. Este rótulo deve ser eventualmente conforme o modelo regulamentar.

## SEGUNDA PARTE

### PROIBIÇÃO DE DETERMINADOS PROCESSOS DE RECRUTAMENTO

#### DE CLIENTELA

#### CAPÍTULO I

#### Da publicidade

Artigo 15.º — Os farmacêuticos não devem recrutar clientela por processos e meios contrários à dignidade da sua profissão, mesmo que esse processo e meios não sejam expressamente proibidos pela legislação em vigor.

Artigo 16.º — No exercício da sua profissão, o farmacêutico não deve fazer acompanhar o seu nome a não ser dos títulos oficiais (universitário, hospitalares, científicos etc.).

Artigo 17.º — À excepção daqueles que a legislação particular de cada país impõe, as únicas indicações que os farmacêuticos podem fazer figurar nas suas firmas, sobre os cabçalhos dos seus documentos particulares ou de negócios e nos armários, são:

- 1.º — Aqueles que facilitem as suas relações com os clientes ou fornecedores tais como: nomes, apelidos, endereços, números telefónicos, e dias e horas de abertura;
- 2.º — O anúncio das diversas actividades que exerçam.
- 3.º — Os títulos e funções previstas no Artigo 16.º.
- 4.º — As distinções honoríficas reconhecidas e admitidas por cada país.

Artigo 18.º — Toda a publicidade junto do Corpo Médico e farmacêutico deve ser verídica e leal.

## CAPÍTULO II

## Da concorrência desleal

Artigo 19.º — A *livre escolha* é um direito imprescritível dos doentes. É rigorosamente proibido ao farmacêutico contrariar esse direito concedendo directa ou indirectamente a alguns deles vantagens que a lei explicitamente o não autorize.

Artigo 20.º — É especialmente proibido perante um serviço médico-farmacêutico colectivo a substituição dum produto por outro, mesmo que seja considerado como possuindo um valor equivalente ou superior.

Artigo 21.º — Os farmacêuticos devem recusar-se a tomar quaisquer atitudes de complacência.

Artigo 22.º — Os farmacêuticos investidos de mandados eleitorais ou administrativos não devem usá-los com o fim de aumentar a sua clientela.

## CAPÍTULO III

## Proibição de determinados acordos ou interpretações

Artigo 23.º — É considerado contrário a moral profissional todo o acordo ou todo o acto que tenha por fim especular sobre a saúde bem como a repartição com terceiros da remuneração dos serviços farmacêuticos.

São particularmente proibidos:

- 1.º — Todos os investimentos e aceites não explicitamente autorizados de dinheiros entre as pessoas que exercem actividades relacionadas com a saúde.
- 2.º — Todos os investimentos e aceites de comissões entre os farmacêuticos e outras pessoas.
- 3.º — Toda a comissão ilícita em dinheiro ou artigos sobre o preço dum produto ou dum serviço.
- 4.º — Todo o acto de natureza a dar a um cliente uma vantagem ilícita.
- 5.º — Toda a facilidade dada a alguém que se dedique ao exercício ilegal de farmácia.

Artigo 24.º — Todo o compadrio entre os farmacêuticos e médicos, enfermeiros ou quaisquer outras pessoas, é proibido. Por definição, o compadrio é a combinação entre duas ou mais pessoas visando vantagens obtidas em prejuízo do doente ou de terceiros.

Artigo 25.º — Não são compreendidos nos contratos ou acordos proibidos entre farmacêuticos e membros do Corpo médico aqueles que representam investimentos de direitos de autor ou de inventor.

Artigo 26.º — Os farmacêuticos podem receber as rendas que lhes forem reconhecidas pela sua contribuição ao estudo e à afinação de medicamentos ou de aparelhos, desde que estes tenham sido prescritos ou aconselhados por outrem que não por eles próprios.

## TERCEIRA PARTE

## DAS REGRAS A OBSERVAR NAS RELAÇÕES COM O PÚBLICO

Artigo 27.º — Sempre que necessário, o farmacêutico deve aconselhar os seus clientes a consultar um médico.

Artigo 28.º — Os farmacêuticos não podem modificar uma prescrição a não ser com o acordo expresso do seu autor.

Artigo 29.º — Devem responder com circunspecção às perguntas feitas pelos doentes ou por quem os represente para reconhecerem a natureza da doença tratada ou o valor dos meios curativos prescritos ou aplicados.

Artigo 30.º — Devem abster-se de fazer diagnóstico ou prognóstico sobre a doença ou tratamento sobre que são chamados a colaborar.

Especialmente devem evitar fazer comentários de carácter médico junto dos doentes ou dos seus representantes sobre as conclusões das análises prescritas.

## QUARTA PARTE

### RELAÇÕES COM OS MEMBROS DAS PROFISSÕES MÉDICAS

#### CAPÍTULO I

##### Relações com os membros das profissões sanitárias

Artigo 31.º — Os farmacêuticos devem esforçar-se por criar entre si e os membros do Corpo médico sentimentos de estima e confiança.

Devem, nas suas relações com os membros das outras profissões sanitárias, manter as respectivas independências.

Artigo 32.º — A citação de trabalhos científicos numa publicação, seja qual for a sua natureza, deve ser fiel e escrupulosamente leal.

Artigo 33.º — Os farmacêuticos devem evitar todas as atitudes tendentes a prejudicar os outros membros do Corpo Sanitário, perante a sua clientela.

Artigo 34.º — Os farmacêuticos devem observar que as consultas médicas não sejam dadas nas farmácias seja para quem for.

#### CAPÍTULO II

##### Relações dos farmacêuticos com os seus colaboradores

Artigo 35.º — Os farmacêuticos devem tratar com equidade e benevolência todos aqueles que com eles colaborem.

Artigo 36.º — Devem exigir de si próprios uma conduta de acordo com o presente Código.

Artigo 37.º — Os farmacêuticos adjuntos devem ser tratados como confrades pelos directores-técnicos com que trabalham e com os outros farmacêuticos.

#### CAPÍTULO III

##### Deveres dos Chefes de Estágio

Artigo 38.º — O farmacêutico é um professor e o estudante estagiário é seu aluno.

O professor de estágio esforçar-se-á para dar ao estudante estagiário uma instrução prática em conjunto com as actividades técnicas da sua farmácia. Deve inspirar-lhe o amor e o respeito pela profissão e dar-lhe exemplo de qualidades profissionais.

Artigo 39.º — Nenhum farmacêutico deve propor-se ensinar um estagiário se não dispõe do tempo necessário para assegurar pessoalmente a sua instrução e se não possui o material necessário.

Artigo 40.º — O professor de estágio deve poder contar com a fidelidade, a obediência e o respeito do seu aluno que o deve ajudar na medida dos seus conhecimentos.

#### CAPÍTULO IV

##### Deveres de confraternidade

Artigo 41.º — Todos os farmacêuticos devem ajudar-se, mútua e assistencialmente, para o cumprimento dos seus deveres profissionais. Em todas as circunstâncias devem provar a sua lealdade uns perante os outros, e solidariedade.

Artigo 42.º — Todo o contrato entre farmacêuticos deve ser sincero e justo, As obrigações que deles dependem devem ser repletas dum grande espírito de confraternidade.

Artigo 43.º — Os farmacêuticos devem evitar incitar um colaborador dum colega a deixar de o servir. Antes de tomar ao seu serviço um antigo colaborador dum colega



vizinho ou dum concorrente directo, devem informá-lo disso previamente. Todo o atrito sobre este aspecto deve ser submetido à decisão do organismo profissional competente.

Artigo 44.º — Toda a palavra ou todo o acto que possa trazer um prejuízo material ou moral a um colega sob o ponto de vista profissional, é repreensível, mesmo que tenha tido lugar privadamente. O seu dever de confraternidade obriga os farmacêuticos, que entre si tenham um desentendimento de ordem profissional, a tentar reconciliar-se; se eles o não puderem conseguir, devam avisar o presidente da organização profissional competente.



## O FARMACÊUTICO E O MÉDICO — RELAÇÕES MÚTUAS (\*)

1 — O Farmacêutico, o Médico e o problema da saúde.

2 — O Farmacêutico ao serviço da saúde pública — campos de acção:

- a) o Farmacêutico, proprietário e director-técnico;
- b) o Farmacêutico Industrial;
- c) o Farmacêutico Hospitalar;
- d) o Farmacêutico Analista;
- e) o Farmacêutico e a Investigação Científica.

3 — Inter-relações médico-farmacêuticas.

Sua Santidade o Papa Pio XII dirigindo-se em Setembro de 1954 aos farmacêuticos reunidos no Congresso Internacional dos Farmacêuticos começou a Sua alocução por estas palavras:

«A dignidade de uma profissão avalia-se pela altura, extensão e importância dos interesses que lhe estão confiados. Ora, de entre os bens de ordem material que o homem possui, o primeiro é indubitavelmente a saúde. É dela que depende a utilização das outras energias recebidas da natureza. O Farmacêutico, participando com o Médico dos cuidados que reclama a vida, contribui para a conservação de um dos bens mais preciosos do homem.»

É ainda Sua Santidade o Papa que ao falar à Assembleia Mundial de Saúde, em Junho de 1949, afirma:

«A expressão — saúde — não é puramente negativa, como se a saúde em geral, consistisse na simples exclusão da doença corporal e das perturbações físicas, como se a saúde mental, em particular, nada mais significasse, que a exclusão de toda a alienação ou anomalia. Ela comporta positivamente o bem-estar espiritual e social da Humanidade, e por este motivo é uma das condições da paz universal e da segurança comum. A doutrina social da Igreja Católica não deixa lugar a qualquer dúvida sobre o facto de que a saúde do corpo e do espírito, desde que reine também a saúde das relações sociais, pode contribuir eficazmente para estabelecer uma atmosfera das mais favoráveis à paz interior e mútua dos povos.»

Encontramos, assim, o Farmacêutico e o Médico trabalhando para o mesmo fim eminentemente social: conservar a saúde, curar a enfermidade, aliviar a dor.

Nos primórdios da civilização as tentativas de curar e a obtenção de medicamentos eram atributos de um mesmo indivíduo, um misto de Médico e Farmacêutico. Percorrendo os vários períodos da arte de curar, encontramos nomes célebres, como o de Hipócrates, conhecido pelos seus aforismos e considerado o verdadeiro pai da Medicina.

«É necessário trabalhar sempre — disse Hipócrates — a obra é longa, a vida é curta, a ocasião fugaz e a experiência enganadora.»

A esta escola dogmática opõe-se a Aristotélica, e surge a escola empírica que criou a poli-farmácia. A Medicina árabe inicia a alquimia e dá-nos médicos célebres como Avicena e Averrhois.

Só a partir do século VIII os dois ramos do conhecimento humano se começaram a separar, criando-se um dualismo — Medicina-Farmácia.

(\*) Trabalho apresentado à Associação dos Farmacêuticos Católicos sobre problemas deontológicos — Março, 1958.

No século XIII foi proibida esta ligação, e no século XVI as duas funções sociais são absolutamente independentes embora trabalhando para o mesmo fim.

Surgem assim duas profissões distintas — a de Medicina e a de Farmácia — com um objectivo comum e postas ao serviço da mesma causa — a saúde.

Cabe por isso perguntar — que podemos nós farmacêuticos, levar aos outros que os ajude a viver com menos sofrimento, menos amargura, mais esperança e mais fé? Como detentores do bem-estar dos povos qual a posição actual do Farmacêutico, quais os seus campos de acção?

## II

São múltiplos os campos de acção do Farmacêutico, mas qualquer que seja a actividade a que se dedique, ela será sempre digna e honrosa uma vez posta ao serviço da saúde e bem-estar dos outros.

Começaremos por considerar o Farmacêutico, que na oficina da sua farmácia se mantém atento como símbolo do profissional devotado ao interesse público.

O Farmacêutico, proprietário e director-técnico vê hoje a sua actividade profissional quase que reduzida a uma função puramente comercial.

A vaga sempre crescente de especialidades farmacêuticas limita cada vez mais a manipulação e leva o Médico a formular cada vez menos.

O facto de o Médico recorrer de preferência a especialidades não implica ignorância da composição e propriedades do medicamento receitado, nem lhe diminui o valor do acertado diagnóstico que por ventura haja feito. O Médico deixou de formular, porque grande parte dos medicamentos modernos exigem na sua preparação, condições laboratoriais, impossíveis de existir no simples âmbito de um laboratório de farmácia, tendo que recorrer às especialidades que a Indústria lhe oferece.

A Indústria Farmacêutica nasceu deste modo, filha das necessidades impostas pelas circunstâncias.

O problema da industrialização progressiva, ocasionou uma invasão tal do mercado que torna impossível a existência nas farmácias de toda a gama de especialidades, por incompatível com as disponibilidades e obrigar a um empate numérico muito superior aos lucros que dele podem ser tirados. Tem-se dito muita vez que a Indústria mata a Farmácia. Não deveria ser assim, se o regime em que se vive não se prestasse tanto à concorrência desleal e ao aviltamento de preços.

Actualmente o Médico deixa ao Farmacêutico Industrial, a arte de formular, e de um modo geral, limita-se a optar por esta ou aquela especialidade, consoante a maior ou menor confiança que o Laboratório lhe merece, e a maior ou menor propaganda de que o produto vem acompanhado.

Mas se nas capitais e grandes cidades, o receituário magistral de manipulação é bastante escasso, nas pequenas localidades do interior do país o formulário magistral de manipulação ainda abunda.

Mesmo admitindo que o Farmacêutico na sua farmácia, somente tenha de vender ao público especialidades farmacêuticas industrializadas, mesmo assim, não deve afastar-se da farmácia, delegando a outros as suas funções, uma vez que o Farmacêutico é fonte de preciosas informações para o público, que só ele, pelos seus conhecimentos técnico-profissionais pode consciente e proficientemente dar.

A presença do Farmacêutico à frente da farmácia impõe-se como medida de segurança pública, e de tal modo, que no caso de erro de formulário ou receituário, é ele perante a lei o principal responsável, visto ser obrigado a chamar a atenção do Médico para uma dose que ultrapasse o limite máximo e até recusar-se a aviar a respectiva receita, sempre que se convença do perigo que daí pode resultar para o doente.

Se nos grandes centros a figura do Farmacêutico é presentemente, uma figura passiva, o mesmo já não sucede no meio rural, nos recantos mais afastados das nossas províncias, onde o Farmacêutico, presente na sua farmácia, é um elemento manifestamente útil na defesa da saúde pública. É frequente o cliente pedir ao Farmacêutico esclarecimentos quanto à finalidade e modo de usar certo medicamento receitado pelo Médico. Nestes casos o Farmacêutico tem grande responsabilidade deontológica e esta conversa esclarecedora coloca o Farmacêutico na sua posição de profissional, desmentindo que a nossa profissão seja actualmente meramente comercial.

As relações entre o Farmacêutico e o Médico, são nos grandes centros praticamente inexistentes e só surgem para esclarecimento de determinada dúvida ou para confirmação de um parecer.

Põe-se algumas vezes a possibilidade de substituição de determinada especialidade por um similar, ainda que os produtos difiram apenas no nome comercial e no laboratório produtor.

O medicamento só deverá ser substituído de acordo com o Médico, em obediência a um preceito deontológico.

Nos centros pequenos as relações são já mais intensas, e Médico e Farmacêutico são por vezes grandes colaboradores. E não custa aceitar que em um meio de assistência médica reduzida, onde a acção do Médico mais dificilmente chega, se recorra à farmácia como centro esclarecedor e de informação.

Nos Estados Unidos as farmácias começam a ser centros organizados de informação e divulgação científica, iniciando as grandes campanhas contra o cancro, a tuberculose, a poliomielite, as doenças venéreas.

Compreende-se que sendo íntimas as relações entre o Farmacêutico e o público, a campanha chegue mais facilmente aos meios onde a ignorância, a indiferença e os preconceitos constituem barreira difícil.

As circunstâncias impuseram a Indústria Farmacêutica, e a dirigi-la surge o Farmacêutico Industrial.

No laboratório de indústria, o Farmacêutico encontra-se frente a grande número de dificuldades. Ele próprio terá de formular, de compor o medicamento. Terá por isso de ter bem presentes quais as associações medicamentosas, as incompatibilidades, as vias e as condições de absorção, o acondicionamento e conservação do produto, a correcção do gosto, bem como problemas técnicos. A acrescentar teremos o controle químico das substâncias, os ensaios biológicos para verificação da actividade, etc.

O grande progresso da Medicina nos últimos anos deve-se na sua grande parte, aos novos remédios criados quase sempre pela Indústria Farmacêutica.

Será o Farmacêutico que fornece ao Médico as armas com que há-de preservar a saúde e enfrentar a morte. E assim se compreende que será deficitária esta colaboração se qualquer dos sectores for deficiente.

Dos campos de acção do Farmacêutico, no campo Hospitalar, o papel do Farmacêutico é indiscutivelmente dos mais importantes e a colaboração do Farmacêutico com o Médico das mais proveitosas.

No ensaio de novos métodos terapêuticos, no estudo de novas formas de aplicação e de novos medicamentos, o clínico hospitalar encontra no Farmacêutico precioso elemento de colaboração.

Essa missão do Farmacêutico Hospitalar alarga-se ainda ao ocupar-se da preparação dos medicamentos de rotina, no abastecimento das enfermarias e outros serviços, superintendendo na esterilização do material cirúrgico, de pensos, etc.

Consideramos Farmacêutico Analista, o Farmacêutico que se ocupa das análises toxicológicas, bromatológicas e clínicas. Nos dois primeiros campos o Farmacêutico trabalha livremente, sem obstáculos, o mesmo não sucedendo no terceiro campo.

A preparação bromatológica do Farmacêutico, pode ser um elemento valioso no controle de alimentos e das águas destinadas à alimentação, e permitir-lhe-á ocupar-se com mais proficiência das análises dos alimentos, da tecnologia alimentar e do estabelecimento de rações. Esta actividade torna-se sobretudo útil na fiscalização sanitária dos meios rurais, constituindo elemento valioso no plano da higiene e da luta contra a doença. De tal modo este aspecto tem interesse, que no II Congresso Luso-Espanhol de Farmácia realizado no Porto em 1952, foi apresentado um tema oficial designado «A colaboração do Farmacêutico rural na fiscalização sanitária dos géneros alimentícios».

Em Espanha, a existência de laboratórios municipais é obrigatória para populações de mais de 10.000 habitantes. Tem como principais funções analisar diariamente as águas potáveis, analisar o solo e subsolo, organizar a inspecção e análise de toda a espécie de alimentos e bebidas, proceder ao exame de drogas, materiais e produtos industriais; organizar e proceder aos serviços de desinfecção e contribuir para a resolução dos problemas higiênicos-sanitários.

Com o progresso da agricultura e as formas de luta contra os inimigos das culturas, com o emprego de insecticidas e fungicidas, um novo campo de actividade surge para o Farmacêutico.

A preparação bromatológica do Farmacêutico dá-lhe hoje entre nós a possibilidade de ocupar uma nova posição. Decorre no Hospital de Santa Maria o segundo curso de dietistas realizado em Portugal, e que tem entre as 20 alunas algumas farmacêuticas,

Do primeiro curso, duas das dietistas formadas são farmacêuticas, e o seu papel junto do Médico e do doente é de extraordinária valia.

Permito-me ter a opinião de que o lugar de dietista é uma porta aberta para a Farmacêutica, e que deveríamos tomar para nós este campo de actividade, lutando como em muitos outros sectores pela causa da saúde, quer no controle dos alimentos, quer no estabelecimento de rações alimentares, quer na composição de dietas, quer ainda na vulgarização de conhecimentos sobre o valor nutritivo dos produtos usuais.

No que se refere às análises clínicas, o Farmacêutico tem sido, sobretudo ultimamente, julgado como incompetente para esse género de análises.

Como teve ocasião de dizer o Prof. Dr. Correia da Silva numa conferência pronunciada durante o «Convívium» realizado pela Juventude Universitária Católica e pela Associação dos Estudantes da Faculdade de Farmácia do Porto em 1955:

«Os problemas internos, aquilo a que habitualmente se chama crise e se transformou num estado permanente, a necessidade cada vez mais instante de ganhar a vida, levam cada classe, cada profissão a procurar novas áreas de actividade, garantindo para si um exclusivismo confortável...

Ora o problema que se põe para aqueles que contestam a nossa competência é o de conquistar novas posições. O facto tem pois uma explicação, nunca uma justificação.

No capítulo das análises, os Farmacêuticos não reivindicam um exclusivo: defendem um direito, e isto tem uma justificação sem necessitar de uma explicação.

Se tivermos presente o programa que regula o curso de Farmácia, concluimos que pela sua formação o Farmacêutico é um analista e um técnico de laboratório; do mesmo modo que o Médico é pela sua formação um clínico.

É curioso notar, no entanto, que a grande maioria dos laboratórios de Análises Clínicas dispersos pelas províncias são dirigidos por Farmacêuticos.

Apesar de todas as limitações que nos são impostas, apesar da Investigação Científica ser quase inexistente em Portugal, o Farmacêutico terá de lutar pela sua actividade científica. Seja qual for o campo em que trabalhe, alguma parcela haverá para a investigação, e aí o Farmacêutico deverá firmar-se e ser um valor.

O Ultramar português oferece-nos um campo imenso de investigação com as suas drogas vegetais e as plantas medicinais de uso indígena.

Longe de haver motivo que leve o Médico a afastar-se do Farmacêutico, razões bem fortes os aproximam e tornam elementos inestimáveis à defesa da saúde pública. E se assim é no campo da Ciência Aplicada, o Médico diagnosticando e receitando; e o Farmacêutico preparando os medicamentos, no caminho da Ciência Pura, no âmbito do Laboratório de Investigação Científica, mais estreita deve ser essa união, num dar de mãos, numa elevação de espírito em que as rivalidades não são de admitir.

Mas raramente o Médico e o Farmacêutico são chamados a intervir e a colaborar na Investigação Científica. Parece-nos ser este o campo em que o Médico e o Farmacêutico se não de import, parece-nos ser no plano da Ciência Pura que o valor das duas profissões mais se revelará.

### III

O Congresso Internacional dos Farmacêuticos Católicos, realizado de 6 a 9 de Setembro de 1956 na Alemanha, teve como tema geral «Profissão liberal — necessidade do mundo moderno. A Farmácia é necessária?».

Daqui se pode concluir que o problema da Farmácia atravessa fronteiras para passar de preocupação nacional a preocupação internacional.

A Farmácia Portuguesa atravessa uma crise de ordem económica, o que é grave, mas muito mais grave é, e mais comprometedor que essa crise afecte e abale o seu prestígio profissional. Não falta entre nós, quem procure esconder-se na fórmula tão habitual do — faço o que posso. Como diz um provérbio italiano: «antes de mais faz-se o que se deve e até ao fim, em seguida faz-se o que se pode, e só depois é que será possível fazer o que se quer.»

E faremos nós, nós Farmacêuticos católicos aquilo que devemos?

É conhecida de muitos a frase de Nietzsche dirigida aos Cristãos: «Não serão os vossos pecados que vos condenam, mas a vossa insuficiência». E esta advertência é desoladoramente verdadeira.

Todos nós Cristãos, instalados no nosso comodismo sonolento, somos mais ou menos insuficientes. Insuficientes na nossa caridade e na nossa fé, insuficientes no nosso amor ao próximo, insuficientes na nossa conduta e no nosso trabalho.

Abraçamos uma religião, mas não vivemos uma doutrina.

Contentamo-nos com uma vida banal e vulgar, com uma normalidade mediocre, e esquecemo-nos de que a perfeição da vida cristã não consiste em fazer coisas cada vez mais difíceis, mas como dizia Santa Teresa, em as fazer cada vez com mais amor.

E não será uma maneira de amar a Deus, amarmos o nosso trabalho?

Quem ama, dá-se; e a doação irrevogável é exigência espontânea do próprio amor.

E como nos damos nós à nossa profissão?

Não será honrar a Deus, fazermos da nossa vida uma oração constante, sermos em cada momento testemunho real do Senhor?

Mas não nos admiremos de por vezes sentirmos a fadiga. Não há amor sem sofrimento, e um Cristianismo sem cruz não é Cristianismo. Todo o homem tem de se perder; ou entre os outros homens ou em Deus. Saibamos nós perder-nos em Deus.

ELISETT ALDINA DE SÁ GONÇALVES



## EM DEFESA DA PEQUENA FARMÁCIA

A rapidez das modificações e das alterações do esquema assistencial clássico, sobrepondo instituições que obedecem a princípios diferentes, criou um mosaico heterogéneo, determinando o aparecimento de novos problemas, ou agravando outros já existentes. Só agora, com a criação, há muito esperada, do Ministério da Saúde, se torna possível coordenar e procurar resolver as inúmeras situações anómalas existentes. E temos fundadas esperanças de ver muitas delas resolvidas a curto prazo.

Como a nossa assistência se foi organizando um pouco ao acaso, embora sob diretrizes renovadoras e bem intencionadas, criando organismos novos mas às vezes paralelos uns aos outros, sem se pensar na necessária coordenação, é grande o número de pontos desarticulados neste esquema assistencial. Como médicos, que vivemos os problemas da clínica diária, compete-nos indicá-los — dos mais importantes aos mais comzeinhos — a fim de que deles tomem conhecimento os que ocupam posições que lhes permitam resolvê-los.

Uma das peças de grande importância da nossa orgânica assistencial é constituída pela pequena farmácia — a farmácia de bairro ou do pequeno aglomerado populacional —, cuja missão insubstituível nunca se poderá nem deverá confundir com o comércio banal de qualquer artigo de primeira necessidade.

Ora, estas pequenas farmácias encontram-se a braços com vários problemas, originados principalmente pela multiplicidade desmedida das especialidades farmacêuticas, pelo aparecimento constante de novos medicamentos, muitas vezes de acção heróica, mas cujo preço elevado dificulta a sua aquisição pela grande massa dos doentes, manietados pela desorganização económica resultante da sua incapacidade para o trabalho, temporária ou permanente.

As farmácias que se apoiam em grandes organizações comerciais ou industriais podem dispor do capital necessário para arrostar com todos os investimentos indispensáveis, mas a pequena farmácia vê-se numa situação difícil, que é imperioso corrigir, protegendo-a convenientemente, de modo que não encontre entraves na sua missão essencial, ou seja a distribuição rápida e eficiente dos medicamentos que sejam necessários. Não será, por certo, exequível que disponham de todas as especialidades farmacêuticas existentes, nem tal facto teria interesse de maior, dado que, num caso de urgência, com a boa colaboração geralmente existente com os médicos, é muitas vezes possível a este último, substituir o produto receitado por outro equivalente.

No entanto, deveriam os farmacêuticos dispor de um lote de medicamentos de urgência, mesmo dos menos usados ou de preço mais elevado, em todas as apresentações, sobretudo daqueles que não sejam facilmente substituíveis, de modo que nunca fosse necessário procurá-los desnorteadamente — e quantas vezes desesperadamente — em mais do que um local.

Acontece, no entanto, que a maior parte destes medicamentos são drogas de elevado preço, muitas vezes sujeito a grandes baixas quando a sua preparação se generaliza, e o farmacêutico que as adquira corre o risco de ver bruscamente desvalorizada a sua existência, o que representa, ao fim do ano, um prejuízo que, infelizmente, muitas farmácias não podem suportar.

Convém, pois, que intervenha uma autoridade superior, na sua função de coordenação e orientação. Não será, por certo, nem justo nem lógico que seja a farmácia a suportar exclusivamente os encargos da criação deste depósito de possíveis medicamentos

de urgência, tanto mais que se deveria considerar esta designação no sentido mais lato. No entanto, o problema não se nos afigura de muito difícil solução e bastaria, possivelmente, criar para estes medicamentos um regime especial, que poderia ser o de consigna-ção condicionada ou outro semelhante, ou um auxílio oficial para a criação de um fundo que financiaria os possíveis prejuízos resultantes das desvalorizações.

As pequenas farmácias, geralmente instaladas nos bairros excêntricos das cidades, ou nas aldeias mais distantes, têm uma missão insubstituível a cumprir, de manifesta utilidade pública, e têm-na desempenhado com proficiência, embora sem qualquer protecção. Justo é que se auxiliem na sua tarefa de facilitar o tratamento dos doentes, de modo a que seja mais perfeita a sua coordenação com todo o sistema assistencial.

Só quem nunca conheceu a angústia da espera junto de um doente, a cujo sofrimento moral e a cuja dor física se assiste, desarmado e impotente, enquanto a família percorre sucessivamente várias farmácias, à procura de um medicamento que não se encontra e que talvez permita salvar a vida desse infeliz que sofre, duvidará da necessidade de resolver este problema, que, por certo, não é dos de mais difícil solução.

CIDRAIS RODRIGUES

Transcrito, com a devida vénia, de «Jornal do Médico», 19, 139 (1959)

## PERGUNTAS E RESPOSTAS

193) *Pergunta* — Muito me obsequiariam informando-me por intermédio da vossa Revista se uma especialidade farmacêutica com a seguinte fórmula:

Profamina .....	0,0025 g
Inosito-hexafosfato de ferro .....	2,975 g
por comprimido	

pode ser vendida sem receita médica. — Maria dos Prazeres Figueiredo.

*Resposta* — A especialidade farmacêutica que indica só pode ser cedida por receita médica, conforme preceitua o Despacho de 6 de Junho de 1947, que inclui os medicamentos *Pervitin*, *Profamina*, *Ortedrine*, *Neuridrine*, etc., na tabela dos tóxicos, abortivos e antigenésicos.

Veja resposta à pergunta n.º 188, inserta no N.º 4, Vol. VIII, 1958, desta mesma Revista. — M. T.

194) *Pergunta* — Desejava adquirir Laurato de Morfolina e álcool vínico pois não os encontro nem em Lisboa nem no Porto. Podem informar-me onde os poderei encontrar? ou haverá qualquer produto que substitua o Laurato de Morfolina? A. S. (não farmacêutico).

*Resposta* — Se o álcool que pretende é puro (de 95%) parece-nos indiferente que ele seja vínico ou de outra origem. É álcool etílico e encontra-se em qualquer farmácia. O Laurato de Morfolina pode ser substituído com vantagem económica pela Trietanolamina, no produto que deseja preparar (emulsão de parafina para o cabelo).

N. B. — Para o podermos informar onde pode adquirir este produto é necessário enviar-nos um endereço. — M. T.

195) *Pergunta* — «... Também é frequente aparecerem (na minha farmácia) clientes procurando adquirir aquilo a que vulgarmente se chama açúcar mascavado, garantindo e por vezes provando que o adquiriram nalgumas farmácias. Sendo, como suponho, o açúcar mascavado um produto impróprio para consumo e, segundo também julgo, proibida a sua importação, não será de considerar a venda de um tal produto pelas farmácias uma ilegalidade punível a bem da Saúde Pública?» — A. B. C.

*Resposta* — Tem o consulente toda a razão. É na verdade deplorável (e isso é devido em grande parte à ausência dum profissional competente) que algumas farmácias mantidas e criadas para defender o doente, se prestem, desprestigiando a profissão, a alimentar credences populares prejudiciais, fornecendo um produto (adquirido por contrabando) que, muito bem diz, é considerado impróprio para consumo.

Aqui fica a sua informação e a nossa opinião com vista à fiscalização respectiva. Pena é que o nosso Sindicato a não possa coadjuvar por enquanto, chamando à pedra

todos aqueles que tão irreflectidamente exploram e colaboram com o doente ignorante. — M. T.

**196) Pergunta** — Solicito a fineza de me informar se numa barbearia pode ser vendida a Pasta Medicinal X, visto tratar-se duma especialidade farmacêutica. Na minha maneira de ver as especialidades farmacêuticas só podem ser vendidas nas farmácias. — A. S.

**Resposta** — Em primeiro lugar devemos esclarecê-lo que algumas especialidades farmacêuticas para uso externo, podem ser vendidas nas drogas que possuam Alvará Sanitário. Como não é provável que uma barbearia possua esse alvará, supomos que não possa vender as referidas pastas medicinais.

N. B. — A outra especialidade farmacêutica, a que faz referência, não pode ser vendida numa loja de ferragens. — M. T.

**197) Pergunta** — Um indivíduo casado com uma licenciada em Farmácia, sem ser ajudante-técnico, pode dirigir e estar à frente, atendendo o público numa farmácia? — A. S.

**Resposta** — Qualquer indivíduo que possua a instrução primária, mesmo não sendo ajudante-técnico, pode atender o público (com o que não concordamos) desde que esteja inscrito no Sindicato Nacional dos Ajudantes de Farmácia e Offícios Correlativos. — M. T.

## DISPOSIÇÕES OFICIAIS

### NOMENCLATURA INTERNACIONAL DA REGRA N

PORTARIA N.º 17 052

A introdução do sistema métrico decimal em Portugal, a partir de 1852, levou à tradução de livros franceses sobre a matéria e à inclusão nos livros de aritmética portugueses das normas francesas da numeração falada.

Em França a designação das unidades de diferentes ordens a partir de um milhão mudava sempre que a unidade se multiplicava por mil. Assim, a palavra «bilião» correspondia a mil milhões, a palavra trilião a mil biliões, etc.

Esta numeração falada foi adoptada nos Estados Unidos, na Itália e na Bélgica. No nosso sistema tradicional, análogo ao britânico, espanhol, holandês e alemão, as designações só mudavam quando era necessário introduzir uma palavra nova, isto é, de milhão em milhão. Assim, em Portugal a palavra «bilião» designava um milhão de milhões (conto de conto); um trilião, um milhão de biliões, etc.

Há cerca de um século que existem em Portugal as duas formas de dizer: a clássica, que é a racional, e a norma francesa.

Como não era corrente o emprego de grandes números, a divergência aparecia no campo puramente académico. Porém, a desvalorização de certas moedas, os números alcançados pela produção económica, as distâncias interplanetárias ou estelares trouxeram uma confusão, patente todos os dias na imprensa e até em publicações oficiais.

As divergências sobre a nomenclatura dos grandes números existentes entre diversos países impuseram a adopção de uma regra internacional.

O assunto foi debatido em organismos científicos e submetido à 9.ª Conferência Internacional de Pesos e Medidas, que adoptou por unanimidade a chamada regra N, segundo a qual a potência  $6N$  de  $10$  é designada por **Nlião**. Adoptou-se assim internacionalmente a nomenclatura tradicional portuguesa.

A resolução internacional constitui a norma portuguesa definitiva NP-18, aprovada pela Portaria n.º 14 608, do Ministério da Economia, publicada no «Diário do Governo», 1.ª série, de 11 de Novembro de 1953.

Nestas condições:

Manda o Governo da República Portuguesa, pelo Ministro da Educação Nacional, que no ensino da numeração falada e nos livros didácticos se adopte a nomenclatura internacional da regra N, idêntica à nomenclatura tradicional portuguesa, segundo a

qual um milhão é  $10^6$ , um bilião é um milhão de milhões, ou seja  $10^{12}$ , um trilião é  $10^{18}$ , um quadrilião é  $10^{24}$ , e assim sucessivamente.

Ministério da Educação Nacional, 4 de Março de 1959. — O Ministro da Educação Nacional, **Francisco de Paula Leite Pinto**.

(«Diário do Governo», 1 Série, N.º 49, de 4-3-1959)

## SANÇÕES PELA VENDA DE MEDICAMENTOS POR PREÇO INFERIOR AO LEGALMENTE FIXADO

### PARECER DA PROCURADORIA-GERAL DA REPÚBLICA

Processo n.º 51/57 — Livro n.º 59 — Medicamentos — Descontos no preço de venda de medicamentos

O Grémio Nacional das Farmácias tem competência para aplicar sanções disciplinares pela venda de medicamentos por preço inferior ao legalmente fixado.

1) Em 17 de Abril de 1957 foi enviada a V. Ex.<sup>a</sup> uma exposição em que se entendia ser ilegal, anti-social e anti-constitucional a deliberação do Grémio Nacional das Farmácias, de combinação com outros organismos da mesma categoria sócio-profissional, segundo a qual se proibiu às farmácias, sob pena de sanções, nalguns casos efectivamente aplicadas, qualquer desconto na venda de medicamentos ao público.

Sobre essa exposição se pronunciou a Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos, tendo V. Ex.<sup>a</sup> determinado que se consultasse a Procuradoria-Geral da República. É a esta determinação que passa a dar-se cumprimento.

2) A referida exposição distingue entre medicamentos especializados e não especializados, para afirmar que, pelo menos quanto a estes últimos, a deliberação em causa carece de fundamento legal. Teremos, portanto, de considerar à parte cada uma das espécies de produtos.

Os termos em que deve efectuar-se a venda ao público de medicamentos especializados encontram-se estabelecidos no Regulamento do Comércio de Medicamentos Especializados, aprovado por despacho de V. Ex.<sup>a</sup> de 15 de Abril de 1941. No artigo 7.º e seus parágrafos preceitua-se que os preços de venda ao público desses medicamentos constarão obrigatoriamente dos rótulos e embalagens, serão propostos pelos fabricantes nacionais e importadores àquela Comissão Reguladora para aprovação e, «depois de aprovados e sancionados superiormente, têm valor legal para efeito do disposto no Decreto n.º 29 537, de 18 de Abril de 1939», isto é, consideram-se oficialmente tabelados. O artigo 9.º dispõe:

É expressamente proibida a venda ao público de medicamentos especializados por preços diferentes dos fixados.

Trata-se, nitidamente, não de preços máximos de venda ao público, mas de preços fixos, cuja alteração importava, nos termos do artigo 11.º a aplicação de penalidades previstas no artigo 30.º do Decreto n.º 30 270, de 12 de Janeiro de 1940. A alteração desses preços, reduzindo-os, constituía infracção disciplinar, punível pela Comissão Reguladora, segundo decorria do artigo 13.º do mesmo regulamento e dos artigos 30.º e 33.º daquele decreto.

Efectivamente, a referida Comissão Reguladora foi criada, nos termos do artigo 4.º do mesmo diploma, para orientar, disciplinar e fiscalizar as actividades relacionadas com a importação, o comércio interno e a indústria dos produtos químicos e farmacêuticos, propondo-se, entre outros objectivos, «a manutenção do justo preço dos produtos». Ainda mais terminante quanto a este aspecto é o artigo 5.º, n.º 11.º, ao atribuir-lhe competência para «fixar, com a sanção ministerial, as características e os preços dos produtos». Finalmente, os n.ºs 12.º e 13.º cometem-lhe a fiscalização do exacto cumprimento das normas legais e das suas próprias determinações pelas actividades que disciplina, bem como a aplicação de penalidades pelas infracções verificadas.

Não pode, portanto, levantar-se dúvida séria de que o citado regulamento, ao permitir à Comissão Reguladora fixar o preço de venda ao público dos medicamentos especializados, se funda naqueles preceitos legais. A proibição expressa da sua venda por preços diferentes dos fixados é apenas uma providência destinada a garantir aquela determinação.



É oportuno notar que no preâmbulo daquele decreto se apontava a «disciplina dos preços» como uma das preocupações fundamentais da Comissão.

Resulta claramente do exposto que todas as razões que se apontem contra ou a favor de um regime de preços máximos ou de preços fixos não podem afectar a competência desse organismo de coordenação económica, que legalmente se orientou no sentido da venda por preços fixos. No fundo, essas razões constituem tão-sòmente uma tomada de posição doutrinária em face daquele regime, mas sem atenderem ao seu suporte legal. E desde que aquela orientação obteve sanção ministerial, pode considerar-se que é o próprio Governo, através da Comissão, a ordenar superiormente as actividades económicas deste sector e a submetê-las a directrizes tidas por inadequadas para os restantes sectores da vida económica do País.

Há, de resto, correspondência entre o regulamento, ao determinar que os preços fixados pela Comissão Reguladora carecem de ser sancionados superiormente (artigo 7.º, § 2.º), e aquele Decreto n.º 30 270, ao exigir no artigo 4.º, n.º 11.º, a sanção ministerial para o preço dos produtos. É precisamente em cumprimento destes preceitos que foi proferido o mencionado despacho de V. Ex.ª aprovando o regulamento.

Todo este regime de disciplina de preços veio articular-se com o Decreto-Lei n.º 41 204, de 24 de Julho de 1957, que, no seu artigo 46.º, define genéricamente como infracção disciplinar no domínio da actividade económica «toda a conduta ofensiva, por acção ou omissão, dos princípios reguladores da vida económica inscritos na Constituição Política e no Estatuto do Trabalho Nacional ou dos deveres especiais que para o exercicio de determinadas actividades sejam impostos por lei».

Exemplificando, o artigo 47.º indica, nos n.ºs 1.º, 3.º, 7.º e 9.º, como infracções disciplinares a desobediência às determinações dos organismos corporativos e de coordenação económica competentes, a inobservância dos deveres impostos pelos estatutos dos organismos em que as pessoas singulares ou colectivas estejam inscritas, a concorrência ilícita ou desleal e a prática de actos lesivos dos interesse ou do bom nome do respectivo ramo profissional ou da economia nacional. Qualquer destas infracções faz incorrer nas penas do artigo 48.º, n.ºs 1.º a 7.º

Deste modo, averiguada a legalidade da determinação regulamentar sobre o preço fixo desses medicamentos, torna-se irrecusável que a alteração destes por parte das farmácias constitui infracção disciplinar sujeita àquele regime repressivo.

3) Pelo que respeita aos medicamentos que não sejam especializados, e que, por consequência, não estejam compreendidos nas determinações do citado regulamento, há que ter em atenção a Portaria n.º 14 064, de 26 de Agosto de 1952, que aprovou o Regimento dos Preços dos Medicamentos e Manipulações. Logo no seu artigo 1.º se preceitua que «os preços deste regimento serão aplicados exacta e escrupulosamente, por proposta da respectiva Comissão». Toda a série de precauções constante dos artigos seguintes visa claramente à rigorosa observância dos preços regimentais, que têm de considerar-se não como preços máximos de venda ao público, mas como preços fixos.

Vê-se deste modo que, em atenção às razões especiais que concorrem para dar a este sector carácter próprio, até porque ele visa a defender a vida humana, se procurou subtrair a fixação dos preços ao livre jogo da concorrência, ainda que não se trate de medicamentos especializados.

Para determinação das consequências resultantes da inobservância desses preços há que atender a que em relação aos produtos manipulados não tem a comissão reguladora fiscalização directa. Aquela portaria foi emanada do Ministério do Interior, com base no artigo 15.º, n.º 26.º, do Decreto-Lei n.º 35 108, de 7 de Novembro de 1945, segundo o qual compete à Direcção-Geral de Saúde organizar, actualizar e publicar o regimento farmacêutico.

Ora o Grémio Nacional das Farmácias foi constituído ao abrigo do Decreto-Lei n.º 24 715, de 3 de Dezembro de 1934, o que significa que se trata de um grémio facultativo. A distinção entre grêmios obrigatórios ou de direito público e facultativos assenta no facto de os primeiros serem criados pelo Governo e na obrigatoriedade de inscrição das empresas e os segundos serem formados por iniciativa dos interessados, cuja inscrição é facultativa. Aqueles, como ensina o Prof. Marcelo Caetano, correspondem mais à concepção do corporativismo do Estado, pelo seu carácter de quase institutos, ao passo que os facultativos pertencem à fórmula corporativista de associação, não exercem prerrogativas de autoridade, mas colaboram com o Estado na acção corporativa e estão sujeitos à sua fiscalização (\*).

(\*) O Sistema Corporativo, pp. 88 e 89.

Esta colaboração dos grêmios facultativos com o Estado exerce-se num plano de interesse público, na medida em que personificam uma categoria económica e tutelam os interesses das empresas agremiadas. Com efeito, nos termos do artigo 9.º do aludido Decreto-Lei n.º 24 715, eles «são considerados, para todos os efeitos legais, como elementos primários da organização corporativa, instituída no Estatuto do Trabalho Nacional; gozam de personalidade jurídica; representam legalmente todos os elementos do mesmo ramo de comércio ou indústria existentes na área da sua influência, estejam ou não inscritos... tutelam nos termos gerais da lei os interesses que representam perante o Estado e os outros organismos corporativos, e ficam sujeitos às cominações do artigo 20.º do Decreto-Lei n.º 23 050...». Além disso, por força do artigo 10.º, dependem directamente do Ministério das Corporações e encontram-se submetidos à regular fiscalização e vigilância do Instituto Nacional do Trabalho, além do mais no que se refere à sua posição no quadro da organização corporativa e às suas relações com os demais organismos corporativos e acção social.

Em face deste conjunto de disposições poderá duvidar-se se os grêmios facultativos terão competência para a fixação de preços, já que pelo seu carácter e forma de constituição não beneficiam da delegação de funções de autoridade que concorre nos grêmios obrigatórios.

Todavia, esta questão não é decisiva para o caso em análise. É que, por um lado, a fixação de preços não foi efectuada pelo Grémio Nacional das Farmácias, mas pelo citado regimento, aprovado por despacho de S. Ex.ª o Subsecretário de Estado da Assistência Social. Portanto, o Grémio limita-se a, dentro das suas funções de disciplina da respectiva actividade económica, suscitar, por parte das empresas agremiadas ou sujeitas à sua acção, o cumprimento rigoroso dessa determinação governamental.

Nos estatutos desse organismo corporativo, aprovados por despacho de 16 e alvará de 19 de Novembro de 1940, expressamente se incluiu na sua competência «promover a fiscalização da actividade farmacêutica no aspecto económico, o cumprimento das leis e regulamentos que lhe dizem respeito e dos acordos pelo Grémio celebrados» (artigo 4.º, alínea b).

Parece, assim, poder afirmar-se que ao Grémio incumbe fiscalizar a observância daquele regimento, como conjunto de determinações que é, sobre um dos aspectos do exercício da actividade farmacêutica — o aspecto económico.

Estabelecida essa competência e verificada que a proibição de alteração do preço dos medicamentos não especializados deriva da lei, e não de deliberação do Grémio, resta encarar o problema, intimamente ligado, da aplicação de sanções por parte deste.

4) A disposição daqueles estatutos, constante do artigo 40.º, segundo a qual «as infracções às regras estabelecidas nestes estatutos e às determinações dos órgãos directivos do grémio, dentro da sua esfera de competência...», sujeitam a determinadas penalidades, poderia entender-se como visando apenas as obrigações derivadas da qualidade de sócio, ou sejam obrigações para com o Grémio. A este entendimento restritivo pode opor-se que no artigo 47.º se indicam como causa de perda da qualidade de sócio factos relativos ao exercício da actividade farmacêutica (exercício desta com fraude, dolo ou má fé).

Como quer que seja, parece-nos que a questão encarada sob este prisma se encontra hoje ultrapassada. Como já se mencionou a propósito dos medicamentos especializados, o artigo 46.º do Decreto-Lei n.º 41 204 considera infracção disciplinar no domínio da actividade económica toda a conduta ofensiva dos deveres especiais que para o exercício de determinadas actividades sejam impostos por lei.

Este princípio é exemplificado nos diversos números do artigo seguinte. Por sua vez, o artigo 48.º enumera as penas aplicáveis a tais infracções.

Ora é precisamente para essas penas que o artigo 51.º veio preceituar:

A aplicação das sanções disciplinares compete à direcção do organismo corporativo e, na falta deste, à do organismo de coordenação económica respectivo.

Deste modo, incluída entre as infracções disciplinares a venda de medicamentos por preço inferior ao legalmente fixado para os medicamentos não especializados, ficou com aquele artigo estabelecida a competência disciplinar do organismo corporativo encarregado de disciplinar o sector da actividade económica em que a mesma infracção se verificou.

Há também a ponderar que o referido texto não distingue entre organismos corporativos obrigatórios e facultativos e que estes são também, como se viu, legalmente considerados elementos primários da organização corporativa. Toda a economia do diploma se mostra orientada no sentido de abranger ambas as espécies de organismos, sem o que os fins do sistema repressivo por ele criado ficariam gravemente comprometidos.

As dúvidas que no domínio da legislação anterior seriam porventura legítimas quanto à competência disciplinar dos organismos corporativos, relativamente às infracções disciplinares contra a economia nacional, parece-nos terem ficado resolvidas com este diploma.

5) De todo o exposto resulta a seguinte conclusão:

O Grémio Nacional das Farmácias tem competência para aplicar sanções disciplinares pela venda de medicamentos por preço inferior ao legalmente fixado.

Este parecer foi votado no conselho consultivo da Procuradoria-Geral da República em 20 de Março de 1958.

Procuradoria-Geral da República, 12 de Abril de 1958. — O Ajudante do Procurador-Geral da República, *António Miguel Caeiro Júnior*.

Está conforme.

Procuradoria-Geral da República, 28 de Novembro de 1958. — O Secretário da Procuradoria-Geral da República, *Carlos Cecílio Nunes Góis Mota*.

(«Diário do Governo», II Série, de 10-12-1958)

## NOTICIÁRIO

### COMISSÃO DE ESTUDO DA LEI DA PROPRIEDADE DE FARMÁCIA

A Comissão nomeada pelo Sr. Ministro da Saúde e Assistência para estudar a legislação respeitante à Propriedade de Farmácia, que reuniu pela primeira vez no dia 17 de Fevereiro de 1959, tem prosseguido os seus trabalhos sob a presidência do Sr. Prof. Dr. Guilherme de Barros e Cunha, director da Escola Superior de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Aquela Comissão é composta pelos Srs. Dr. Souto Teixeira, director dos Serviços Técnicos de Farmácia da Direcção-Geral de Saúde; Professor Doutor Guilherme Barros e Cunha, representante das Faculdades e Escolas Superiores de Farmácia; Dr. Carlos Góis Mota, representante do Ministério da Justiça; Dr. Henrique Santa Clara Gomes, representante do Ministério das Corporações; Dr. Augusto Ferreira de Almeida, representante da Ordem dos Médicos; Dr. António Ribeiro Mendes, representante da Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos; Prof. Dr. Albano Pereira Júnior, representante do Grémio Nacional das Farmácias; Prof. Dr. Joaquim Mendes Ribeiro, representante do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos; e Cândido Falcão de Magalhães, representante dos Sindicatos Nacionais dos Ajudantes de Farmácia.

### ADENDA À FARMACOPEIA PORTUGUESA

Segundo informações que colhemos, a Comissão Permanente da Farmacopeia Portuguesa pensa publicar, ainda este ano, a I Adenda à F. P. — Ed. 1946.

Pelos elementos colhidos junto de alguns membros daquela Comissão, podemos informar que estão já elaboradas e aprovadas bastantes monografias de novas drogas a incluir e também alguns preparados galénicos.

Seguidamente referimos uma lista das monografias elaboradas:

Acetato de desoxicorticosterona	Fenilbutazona
» » hidrocortisona	Ftalilsulfatiazol
» » cortisona	Iodoclorohidroquinoleína
Aferição biológica de insulinas	Isoniazida
Aminofilina	Menadiona-bissulfato de sódio
Azotato de fenilmercúrio	Meprobamato
Bacitracina	Niquetamida
Benzoato de estradiol	Pantotenato de cálcio
Calcifenol	Parahidroxibenzoato de metilo
Cianocobalamina	Paraminosalicilato de cálcio
Cloranfenicol	Paraminosalicilato de sódio
Cloreto de benzalcónio	Penicilina
Cloridrato de antazolina	Penicilina benzatina
» » cinchocaína	Penicilina procaína
» » lidocaína	Pentetrazol
» » metadona	Prednisona
» » oxicodona	Prednisolona
» » petidina	Preparações injectáveis
» » piridoxina	Riboflavina
» » tetracaína	Soluto injectável de glicose e cloreto de sódio
» » tetraciclina	Soluto injectável de cloreto de sódio, hipertónico
Clorobutanol	Soluto injectável de cloridrato de papaverina
Colírios	Sulfadiazina
Comprimidos	Sulfato de anfetamina
» de ácido ascórbico	» » dihidroestreptomicina
» » fenobarbital	» » estreptomicina
» » isoniazida	» » neomicina
» » sulfadiazina	Tartarato de ergotamina
» » sulfato de quinina	Tirotricina
Corrigenda à F. P. IV	
Dietilestilbestrol	
Ensaio de pirogénios	
Etinilestradiol	

## CONFERÊNCIAS NO SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS

Além da mui interessante conferência, já referenciada no fascículo anterior da «Revista Portuguesa de Farmácia» e nele publicada na íntegra, proferida pelo insigne Secretário-Geral da Academia das Ciências de Lisboa e ilustre Director da Faculdade de Ciências de Lisboa, Prof. Doutor D. António Pereira Forjaz, foram pronunciadas na sala de conferências do nosso Sindicato, mais as seguintes conferências:

No dia 11 de Dezembro, de 1958, pelo Prof. Doutor Joaquim Mendes Ribeiro, ilustre Director da Escola Superior de Farmácia de Lisboa, sobre «Escola de Farmacêuticos»;

No dia 18 do mesmo mês pelo Prof. Doutor José Ramos Bandeira, sobre «Faculdades de Farmácia e Centros de Investigação»;

No dia 15 de Janeiro de 1959 pelo Dr. José do Souto Teixeira, distinto Director dos Serviços Técnicos do Exercício de Farmácia e Comprovação de Medicamentos, da Direcção-Geral de Saúde, sobre «Intervenção dos Estados nas Actividades Farmacêuticas».

As mesas constituídas, em todas as sessões, foram presididas pelo Sr. Presidente da Direcção do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, Dr. Carlos Silveira e em todas elas proferiu algumas palavras de apresentação o Presidente da Comissão de Formação Profissional do Sindicato, Dr. Luis da Silva Carvalho.

Todas as conferências, a que assistiu uma interessada e numerosa assistência, redundaram em brilhantes trabalhos atentamente escutados e prolongadamente aplaudidos.

Estas conferências pelo alto nível em que decorreram constituíram prestigiosas manifestações da classe.

A conferência pronunciada pelo Prof. Doutor J. Ramos Bandeira é publicada, na íntegra, noutro lugar deste mesmo fascículo da «Revista Portuguesa de Farmácia».

#### IV CONGRESSO DA SOCIEDADE ITALIANA DE FARMÁCIA HOSPITALAR

Em Catania, entre 25 e 28 de Setembro, realizou-se mais uma reunião anual dos Farmacêuticos Hospitalares Italianos.

A conferência inaugural foi feita pelo Prof. Caronna, da Faculdade de Farmácia de Catania, e intitulou-se: «Simpaticomiméticos e tranquilizantes».

O Congresso constou, além duma visita a um laboratório de indústria farmacêutica, da apresentação de vários trabalhos agrupados em dois temas:

- a) *Actualidades terapêuticas e novidades da técnica farmacêutica.*
- b) *Organização farmacêutica hospitalar.*

Dentro do primeiro grupo apresentaram-se 11 trabalhos dos quais destacaremos os seguintes:

- 1) Embalagem de supositórios na prática hospitalar.
- 2) A sulfoniazida, novo antituberculoso.
- 3) Resinas permutadoras de iões.
- 4) O palmitoilglicolato de-cloranfenicol e seu emprego em preparados orais.
- 5) Preparação injectável de hidrazida cianoacética.

Do segundo grupo apresentaram-se 8 trabalhos entre os quais:

- 1) A contabilidade numa farmácia hospitalar.
- 2) Farmácias hospitalares com serviço público.
- 3) O problema dos estupefacientes.
- 4) Atribuições de carácter administrativo do farmacêutico-chefe.

A redacção da Revista Portuguesa de Farmácia fica aguardando com interesse a publicação das Actas deste IV Congresso da SIFO, que os farmacêuticos hospitalares italianos têm tido sempre a gentileza de nos enviar.

A. MARQUES LEAL

#### CAIXA SINDICAL DE PREVIDENCIA DO PESSOAL DA INDÚSTRIA E COMÉRCIO DOS PRODUTOS QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS

Realizaram-se, no dia 11 de Dezembro último, as eleições para o cargo de Vogais dos Corpos Gerentes desta Instituição para o triénio de 1959-1961, cuja constituição é a seguinte:

**Direcção** — *Vogais*: Representantes das entidades patronais: Fernando Pedro de Carvalho; António Augusto Duarte da Silveira; Dr. António Burnay Morales de los Rios da Silva Leitão. Representantes dos Beneficiários: Dr. António Augusto Moz Teixeira; Rodrigo Morgado Bentes e Armindo Marques de Oliveira.

**Conselho Geral** — *Vogais*: O Presidente da Assembleia Geral do Grémio Nacional dos Industriais de Especialidades Farmacêuticas; o Presidente do Conselho Geral do Grémio Nacional das Farmácias; o Presidente do Conselho Geral da União de Grémios dos Industriais e Exportadores de Produtos Resinosos; o Presidente da Assembleia Geral do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos; o Presidente da Assembleia Geral do Sindicato Nacional dos Ajudantes de Farmácia e Ofícios Correlativos do Distrito de Lisboa e o Presidente da Assembleia Geral do Sindicato Nacional do Pessoal das Indústrias Químicas do Distrito de Lisboa.

#### NOVOS CORPOS GERENTES DO GRÉMIO NACIONAL DAS FARMÁCIAS

Realizou-se, em Janeiro do corrente, a eleição dos novos corpos gerentes do Grémio Nacional das Farmácias, para o triénio de 1959-1961, tendo-se verificado os resultados seguintes:

**Direcção** — Farmácia Aliança, Lisboa, representada por António Augusto Duarte da Silveira; Farmácia do Intendente, Lisboa, representada por Jacinto Pereira; Farmácia Vieira, Lisboa, representada por José Luis Palma.

**Assembleia Geral** — Farmácia Lab, Lisboa, representada pelo Prof. Dr. Bernardo Augusto da Costa Simões; Farmácia Cortês, Lisboa, representada por Joaquim Fernandes Pestana; Farmácia Correia dos Santos, Cartaxo, representada por António Correia dos Santos.

**Delegados ao Conselho Geral** — Farmácia Lemos, Porto, representada por José Augusto Lopes de Lemos; Farmácia Almeida, Espinhal, Coimbra, representada por Augusto de Almeida.

## SERVIÇOS DE FISCALIZAÇÃO

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

- Drogaria Felismino & Sá — Porto — 3-1-959  
 » Magalhães & Serra — Porto — 9-1-959  
 » Felismino & Sá — Porto — 12-2-959  
 » Costa Alves & C.\* — Porto — 12-2-959  
 » Magalhães & Serra — Porto — 14-3-959

## DIRECÇÕES TÉCNICAS DE FARMÁCIAS

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

Nomes	Farmácias e Localidades
Maria A. N. Sousa da Silveira .....	<i>Das Amoreiras</i> — Lisboa
Marília Coutinho Gameiro .....	<i>Leitão</i> — Alpiarça
Maria Fernanda C. Galo .....	<i>Central</i> — Soudos (Torres Novas)
Arménio do Amaral Ferreira .....	<i>Ferrão</i> — Carapinheira do Campo
Maria Armanda M. Costa Flórido .....	<i>Ferreira</i> — Coimbrões
Maria do Céu T. D. C. Ferreira Pacheco .....	<i>S. Marcos</i> — S. Marcos da Serra
Manuel Claudino N. Pinho .....	<i>Pinho</i> — Malta (Vila do Conde)
Alzira Gomes de Oliveira .....	<i>Oudinot</i> — Aveiro
Manuel Pontes de Sousa .....	<i>Cardoso e Sousa</i> — Maiorca
Palmira Amália de Sousa Chora .....	<i>Da Póvoa de S. Miguel</i> — Póvoa S. Miguel
Maria da Graça S. M. David .....	<i>Higiênica</i> — Lisboa
Maria L. Brito Caldeira .....	<i>De Santo António</i> — Lisboa
Maria Fernanda C. A. Nunes da Graça .....	<i>Central</i> — Lisboa
Maria Alice Grilo de Matos .....	<i>Baptista</i> — Arronches
Maria Alice C. Caetano Simão .....	<i>Pereira</i> — Souzel
Mário F. Rodrigues dos Santos .....	<i>Serrano</i> — Lousã
Olga Lena B. R. de Oliveira .....	<i>Nova</i> — Benedita (Alcobaça)
Maria E. V. Nunes Moita .....	<i>Martins</i> — Lisboa (C. Estrela)
Otilia Rodrigues Patrício .....	<i>Moderna</i> — Oliveira de Azeméis
Maria de Lourdes F. R. S. Gouveia ...	<i>Pita</i> — Sines
Imelda Palhares Braga .....	<i>Aigil</i> — Vila Nova de Cerveira
Maria de Lourdes Mira Orespo .....	<i>Simões</i> — Sintra
Laura Monteiro da Costa .....	<i>Lealdade</i> — Lisboa
Maria Alcina Leitão Jorge .....	<i>Nobre Sobrinho</i> — Alvito
Maria Margarida Rego de Oliveira .....	<i>Central</i> — Mira de Aire
Carlos T. Infante da Câmara .....	<i>Pereira Suc.</i> — Lisboa
José Luís Beirão Garcia Rodrigues .....	<i>Marteleirense</i> — Marteleira
Bernardina M. A. Salgado Sanches .....	<i>Gusmão, Suc.</i> — Alhos Vedros
Jenny R. M. Carvalho Barbosa .....	<i>Gramaxo</i> — Moreira da Maia
João P. C. Guedes Faria Simões .....	<i>Leite de Faria</i> — Regilde (Vizela)
Maria Júlia Rebelo Morais .....	<i>Leça do Balio</i> — Leça do Balio
Leonor da Silveira .....	<i>Freitas</i> — Serpins
Alice Alves de Carvalho .....	<i>Nova</i> — Monte de Caparica

## LICENCIAMENTO DE FARMÁCIAS

Pela direcção-Geral de Saúde foram licenciadas as seguintes farmácias:

N.º e data do alvará	Farmácia e Localidade	Director Técnico ou Proprietário
833 — 8-11-958	<i>Europa</i> — Lisboa .....	Armando Martins de Paiva
834 — 14-11-958	<i>Chinde</i> — Lisboa .....	Maria A. Fazenda de Sousa
835 — 17-11-958	<i>Alameda</i> — Lisboa .....	Manuel Ribeiro Cabral
836 — 17-11-958	<i>S. João</i> — S. João do Estoril .....	Beatriz Marques de Menezes e Vasconcelos
837 — 20-11-958	<i>Oleirense</i> — Oleiros .....	Maria do Céu Cavalheiro Catarino
839 — 2- 1-959	<i>Freitas</i> — Alfeizerão .....	Custódio Maldonado de Freitas
840 — 2- 1-959	<i>Ferreira, Suc.</i> — Alcanede .....	Maria G. Ferreira L. Monteiro
841 — 2- 1-959	<i>Moraís</i> — Gafanha da Nazaré ...	Maria Ester da Silva Ramos
842 — 2- 1-959	<i>Janeiro</i> — Moufisca do Vouga ...	Joaquim A. Gomes da Silva Janeiro
843 — 2- 1-959	<i>Gomes da Costa</i> — Oliveira de Azemeis .....	Orlando Gomes da Costa
844 — 2- 1-959	<i>Dos Capuchos</i> — Lisboa .....	Maria Fernanda da Silva Moreira
845 — 12- 1-959	<i>Gasparinho</i> — Lisboa .....	Maria do Céu S. Gasparinho
846 — 14- 1-959	<i>Nova Iorque</i> — Lisboa .....	Fernanda Gameiro Lopes
847 — 22- 1-959	<i>Gil</i> — Queluz .....	Artur Duarte Gil
848 — 3- 2-959	<i>Nova</i> — Caxias .....	Luísa A. Costa Adolf Voss
849 — 3- 2-959	<i>Britânica</i> — Lisboa .....	Maria Ascensão Pinto de Albuquerque
850 — 3; 2-959	<i>Santa Cruz</i> — Lisboa .....	Maria Helena Simões Correia Dinis
851 — 3- 2-959	<i>Sepol</i> — Lisboa .....	Francisca Maria Ramos Lopes
852 — 3- 2-959	<i>Dilena</i> — Lisboa .....	Fausta Maria E. Marchã M. Ripado
853 — 3- 2-959	<i>Celta</i> — Lisboa .....	Maria Valentina Pereira Alves de Sousa
854 — 3- 2-959	<i>Maldonado</i> — Caldas da Rainha	Artur Maldonado Freitas
855 — 23- 2-959	<i>Higiênica</i> — Lisboa .....	Maria da Graça S. M. David
856 — 26- 2-959	<i>Nova Fátima</i> — Baixa da Banheira	Maria Isabel dos Santos Ribeiro Sanches

Centro de Documentação Farmacêutica  
REGISTOS DIVERSOS

- ★ A Farmácia Nacional, da Foz do Douro, passou a ser propriedade da firma Maria Arminda & C.ª Lda., de que são sócias as farmacêuticas licenciadas Maria Arminda de Barros Moura e Maria Angela Ribeiro de Carvalho.
- ★ A propriedade da Farmácia Ferro Junior, de Olhão, foi averbada em nome do farmacêutico Francisco Mateus Mercante Ferro.
- ★ A farmacêutica Beatriz Marques de Menezes e Vasconcelos cedeu a quota que possuía na firma Cordeiro & Vasconcelos, Lda., proprietária da Farmácia Lopes, de Monte Estoril, à farmacêutica Mariana da Conceição Vilar Figueiredo, ficando a firma a ser constituída pela mesma farmacêutica e pelo farmacêutico licenciado Vítor Hugo da Silva Cordeiro.
- ★ Foi averbada, por motivo de compra, a propriedade da Farmácia Moura, de Viseu, à farmacêutica Maria Amélia Lima Campos.
- ★ Passou a denominar-se Farmácia Fernandes Machado, a antiga Farmácia Castro, Suc., de Santo Tirso.
- ★ A sociedade Coelho de Jesus, Lda., proprietária da Farmácia Peninsular, de Lisboa, passou a ser constituída pelas farmacêuticas licenciadas Natividade Alves Barreiros e Arminda Gonçalves Vieira.
- ★ A Farmácia Nova Iorque, de Lisboa, passou a ser propriedade da firma Lopes & Gameiro, Lda., de que são sócias as farmacêuticas licenciadas Fernanda Gameiro Lopes e Joana Celeste Vilares Teixeira Cepeda.

# 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. IX \* 1959

ABRIL - JUNHO \* N.º 2

## TRABALHOS ORIGINAIS

### ESTUDO DO PISOLITHUS TINCTORIUS

(MICHELI EX PERSOON) COKER ET COUCH

1.ª Comunicação

PROPRIEDADES ANTIBIÓTICAS DOS ESPOROS

ISOLAMENTO DE UMA SUBSTÂNCIA ESTERÓIDE

ALBANO PEREIRA

LÍCIO DA SILVA GODINHO

Prof. Agreg. de Esc. de Farm. da Univ. de Lisboa

Assist. da Esc. de Farm. da Univ. de Lisboa

da Ordem dos Farmacêuticos

#### 1. INTRODUÇÃO

Vamos dar a primeira notícia dos estudos que realizámos num fungo provindo de Monte Pequito (Pavia) e enviado pelo Sr. Simão Aleixo Cravidão, a quem manifestamos o nosso agradecimento, não só pelos exemplares recebidos, mas também pelas informações prestadas que facilitaram o nosso trabalho.

Assim, por essas informações, ficámos a saber que o mesmo já se empregava naquela região desde longa data, no tratamento de feridas de animais, particularmente gado muar e se encontra de preferência nos terrenos xistosos, não lavrados, da charneca, próximos de vegetação arbustiva.

O efeito benéfico exercido por este fungo sobre as feridas podia ser devido ou a uma acção puramente mecânica de isolamento ou então, também, a qualquer substância antibiótica. Para nos esclarecermos, empreendemos o seu estudo procurando, em primeiro lugar, saber se existia qualquer acção



antibiótica. Como isso se confirmasse, tentámos, em seguida, isolar e estudar a substância responsável, visto não termos encontrado na bibliografia científica qualquer alusão a seu respeito, como também nada encontrámos quanto ao desenvolvimento dos seus esporos, o que nos levou, da mesma maneira, a fazer o seu estudo, por o julgarmos de grande interesse.

Aos Srs. Profs. Drs. Mendes Ribeiro e Almeida Ribeiro mostramos também o nosso reconhecimento pelas facilidades concedidas nos seus laboratórios. À Sr.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> D. Judite Gonçalves agradecemos a confecção de alguns meios de cultura. E ao Sr. Prof. Dr. Neves Tavares ficamos a dever a gentileza de ter procedido à classificação do fungo e de nos ter facilitado a consulta de vários elementos bibliográficos.

## 2. SISTEMÁTICA, MORFOLOGIA E DISPERSÃO GEOGRÁFICA DO GÉNERO *PISOLITHUS*

O género *Pisolithus* (ALBERTINI ET SCHWEINITZ) pertence à família das Sclerodermaceæ que também abrange o género *Scleroderma*, diferindo apenas por persistirem, nos exemplares adultos do primeiro, as lâminas de trama que formam um pseudo-tecido semelhante a um favo de mel, enquanto no segundo se desagregam e desaparecem. Isto é devido às hifas dessas lâminas estarem entrançadas e gelatinizadas, o que dá a ideia de um tecido compacto, de aspecto carbonoso e quebradiço.

Na maturidade, uma massa de esporos enche por completo as cavidades, enquanto que, durante o desenvolvimento, essa massa está envolvida por uma delicada camada de hifas sem as lâminas de trama. FRIES deu a estas massas a denominação de peridiola que tem persistido, embora CUNNINGHAM (1) a considere imprópria.

Nos exemplares típicos, o perídio, com uma fina camada membranosa que se desagrega irregularmente a partir do ápice, é suportado por uma base em forma de tronco, radiculada, consistente, também de aspecto carbonoso. Esta, devido à sua estrutura, persiste frequentemente nos espécimens adultos muito tempo após o desaparecimento dos perídios mais frágeis.

A gleba está dividida pelas lâminas de trama persistentes em compartimentos poligonais que estão cheios de esporos, sem capilício verdadeiro. Os esporos são corados, globosos e verrugosos.

A deiscência realiza-se a partir do ápice, bem como a maturação da gleba, pelo que os espécimens velhos são representados, frequentemente, só pela base estéril persistente.

As lâminas de trama persistentes da gleba são características e, durante o desenvolvimento do fungo, encerram a camada himenial que consta de hifas dispostas junto da parede da trama e de uma camada irregular, interior a esta, de basídios mais ou menos piriformes, contendo quatro a seis esporos, mas normalmente seis.

Este género prefere as regiões quentes e arenosas (1).

Encontra-se espalhado pela Europa, América do Norte, Península Indus-tânica, África, Austrália e Nova Zelândia.

Além da espécie *Pisolithus tinctorius*, objecto do nosso estudo, que tem naquela área de dispersão, são conhecidas mais duas: *P. microcarpus*, confinado

à Austrália e o *P. boudieri* (*Polysaccum boudieri* LLOYD) que só tem aparecido na Córsega.

Na gravura 1 que reproduzimos de CUNNINGHAM (1) podem apreciar-se alguns aspectos de *P. tinctorius* e *P. microcarpus*.



GRAV. 1

- 1 — *Pisolithus tinctorius*  $\times \frac{3}{4}$ : duas formas pequenas; na da esquerda vê-se o aspecto mosqueado que aparece com frequência nos espécimens não abertos; a da direita está seccionada para mostrar as grandes cavidades da gleba e a base radiculada bem desenvolvida.
- 2 — *Pisolithus tinctorius*  $\times \frac{3}{4}$  aprox.: base radiculada de um espécimen desenvolvido mostrando a natureza persistente dos agrupamentos carbonosos da gleba e o grande porte atingido pela base em alguns indivíduos.
- 3 — *Pisolithus microcarpus*  $\times \frac{3}{4}$ : espécimen típico, ao centro; à esquerda, um exemplar seccionado e à direita uma das formas que pode apresentar.
- 4 — *P. tinctorius*: esporos  $\times 750$ .
- 5 — *P. microcarpus*: esporos  $\times 750$ .

### 3. CARACTERES GERAIS, TAXINOMIA E DISSEMINAÇÃO EM PORTUGAL DO *PISOLITHUS TINCTORIUS*

O tamanho e a forma do *Pisolithus tinctorius* variam de 3 a 18 cm de altura por 3 a 10 cm de diâmetro, com ou sem base forte radiculada.

O perídio tem uma única camada, inicialmente lisa, brilhante, esbranquiçada ou ligeiramente ocre e, depois, castanha ou negra quebrando-se, finalmente, de modo irregular a partir do ápice.

A gleba está dividida em compartimentos poligonais ou lenticulares, desiguais na forma e no tamanho, sendo maiores na parte superior e à periferia. Os compartimentos estão ocupados pela massa pulverulenta dos esporos cuja cor varia do castanho ocre ao castanho âmbar, sendo mesmo, por vezes, púrpura. Os esporos são globosos, com 7-12  $\mu$  (vulgarmente 7-9  $\mu$ ) de diâmetro; episporo com 0,5  $\mu$  de espessura, de tom ferruginoso, coberto de espículas densamente distribuídas cujo tamanho pode atingir 1,5  $\mu$ .

Esta é a espécie mais largamente disseminada, como já assinalámos, e extremamente variável em tamanho e forma, dimensão das cavidades, cor da gleba e natureza externa do perídio. Muitas das variações receberam nomes como se de espécies novas se tratasse, mas HOLLOS<sup>(2)</sup> mostrou que as oito classificadas por FRIES são todas formas do *P. tinctorius*.

A forma predominante é a piriforme com uma base radiculada consistente, negra, bem desenvolvida. O aspecto típico do exterior do perídio é liso e escuro, ainda que pálido ou ligeiramente ocre no início do desenvolvimento, mas podem aparecer formas rugosas, principalmente nos espécimens em que o perídio é delgado.

Deu-se a designação de *Polysaccum album* a uma forma em que o perídio é pálido corado. Quando estas formas brancas, ainda incompletamente desenvolvidas, sofrem um traumatismo aparece a pigmentação e, se esta apresenta um aspecto marmorado, os espécimens tomam as características da forma descrita como *Polysaccum marmoratum*.

Embora a base típica tenha a forma de tronco e seja bem desenvolvida, por vezes é exigua ou inexistente, característica que serviu de base à designação de *Polysaccum tuberosum*. As formas que apresentam uma base fortemente desenvolvida receberam a designação de *P. crassipes*.

Como referimos, a gleba é normalmente de tonalidade ocre nos espécimens jovens, mas com a idade toma o tom ferruginoso e finalmente castanho âmbar. *Scleroderma umbrina* serviu para designar as variações que satisfaziam esta última condição.

Têm sido referidas algumas espécies em que os esporos são lisos. CUNNINGHAM crê tratar-se de um erro, uma vez que não se conhece o aparecimento de esporos lisos no género ou mesmo na família<sup>(1)</sup>.

A espécie *Pisolithus tinctorius* foi durante muito tempo conhecida como *Polysaccum crassipes* (sem mencionar os inúmeros sinónimos propostos por FRIES) e também *P. pisocarpium*. Como mostraram SCHROETER<sup>(3)</sup> e HOLLOS<sup>(2)</sup>, a espécie foi anteriormente designada *Pisolithus arenarius*. LLOYD<sup>(4)</sup>, aceitando a sinonímia dada por HOLLOS, em que se incluía a *Scleroderma tinctorium* (MICH.) PERS., mostrou que o nome para a espécie podia perfeitamente ser o usado por PERSOON, baseando-se em que o fungo continha um pigmento amarelo empregado popularmente como corante.

Nesta ordem de ideias COKER e COUCH designaram a espécie por *Piso-*

*lithus tinctorius* (MICHELI EX PERSOON) COKER ET COUCH, o que está de acordo com as regras de nomenclatura botânica.

Entre nós, em 1804 BROTERO tinha-a classificado como *Lycoperdon tinctorium*. COLMEIRO, em 1889, deu-lhe a designação de *Scleroderma tinctorium* que considerou sinónimo de *Polysaccum crassipes* e, em 1919, PEREIRA COUTINHO criou a combinação *Pisolithus granulatus* (BROT.), tomando-a como equivalente a *Pisolithus arenarius* e *Polysaccum pisocarpium*.

Todas estas designações, assim como as de *Pisolithus crassipes* e *Polysaccum tinctorium* devem ser consideradas, na opinião de VITTADINI e PINTO LOPES (5), como correspondentes ao fungo objecto do nosso estudo. Na verdade, este último autor é de parecer que a designação *Pisolithus tinctorius* (MICH. EX PERS.) COKER ET COUCH é a que deve ser usada para agrupar todos os exemplares deste género encontrados até hoje no nosso país, seja qual for o seu aspecto morfológico.

PINTO LOPES admite, todavia, tal como anteriormente o havia defendido CUNNINGHAM (5, 2), a existência de duas formas: *crassipes* (com pé muito desenvolvido) e *tuberosus* (sésil).

Ambas são vulgares entre nós, aparecendo frequentemente entre *Cistus ladaniferus*, como já foi assinalado por TORRENT (6). Têm a designação popular de fungão e utilizam-se em marcenaria para dar cor aos móveis.

A PINTO LOPES (5, 7, 8) se deve o estudo destas formas, de que recolheu exemplares em vastas zonas do país.

Quanto à forma *crassipes*, assinala a sua presença nas duas margens do Douro, desde a Régua até próximo da fronteira e também na Beira Litoral (São Pedro de Muel) e na Extremadura (Caldas da Rainha).

Por nossa parte, recebemos exemplares e recolhemos nós próprios grande quantidade no Alto Alentejo (arredores de Pavia). Também a encontramos na Beira Alta, arredores de Castro Daire, no sítio do Fojo numa vinha de terreno saibroso.

Pelo que respeita à forma *tuberosus*, PINTO LOPES assinala-a nas mesmas regiões que indicou para a forma *crassipes* e, além dessas, também na Beira Alta (arredores

Desenho de um exemplar de *Pisolithus tinctorius*, forma *crassipes*, recolhido nos arredores de Pavia.  $\times \frac{3}{4}$

GRAV. 2

de Viseu), na Extremadura (arredores do Estoril), no Alto Alentejo (arredores do Ameixial) e no Algarve (próximo das Caldas de Monchique e Serra do Caldeirão).



Os nossos estudos incidiram sobre a forma *crassipes*, de que apresentamos um desenho na gravura 2, cujas investigações químicas e biológicas vamos passar a descrever.

#### 4. INVESTIGAÇÕES BIOLÓGICAS E QUÍMICAS

##### 4.1 GENERALIDADES

Com a finalidade de investigar a acção antibiótica dos esporos, pusemos em prática ensaios análogos aos preconizados para os antibióticos de uso corrente, em caixas de PETRI.

Começámos por fazer sementeiras de *Micrococcus pyogenes*, var. *aureus* e *Bacillus subtilis* em gelose com infuso de cenoura e gelose de SABOURAUD que infectámos com esporos retirados de *P. tinctorius*.

As placas, colocadas em estufa a 37° C., não conduziram ao desenvolvimento do fungo e apenas houve fraco desenvolvimento bacteriano.

Procurámos, portanto, determinar a temperatura eugenésica para a germinação dos esporos. O desenvolvimento máximo foi obtido à temperatura de 20° C.

Colocámos, então, as placas semeadas e infectadas a esta temperatura até desenvolvimento do fungo e incubámo-las seguidamente a 37° C. O desenvolvimento bacteriano era ainda fraco, o que nos levou a ajustar a pH 7 os meios de cultura referidos. Nestas condições todos os microorganismos se desenvolveram exuberantemente, vendo-se nítidos halos de inibição bacteriana em redor das colónias fúngicas.

No decorrer destes ensaios, ao realizar o estudo das colónias provenientes do fungo, verificámos estar em presença de um *Penicillium*. Este facto causou-nos natural estranheza e levou-nos a recorrer à técnica da microcultura para o seu estudo. Assim pudemos confirmar que da sementeira dos esporos retirados de *P. tinctorius* resultava um *Penicillium*.

Dos esporos originais de *P. tinctorius* tentámos isolar a substância ou substâncias responsáveis pela acção antibiótica, esgotando-os com vários dissolventes. Os extractos respectivos foram ensaiados quanto à acção antibiótica, tendo-se verificado actividade nos clorofórmio e etéreo.

Nestes últimos e particularmente no etéreo que mostrava halos de maior diâmetro nos ensaios de antibiose, procurámos os componentes activos.

Procedemos, para isso, ao seu fraccionamento cromatográfico tendo isolado deste modo uma substância que mostrou actividade antibiótica.

Esta substância, purificada por recristalização em metanol, apresentou um ponto de fusão de 168-169° C. Estudos que temos vindo a realizar e que serão objecto de uma futura comunicação, permitiram-nos concluir que se trata de uma nova substância esteroide para a qual propomos o nome de *pisomicina*.

Em virtude da sementeira dos esporos em meio sólido ter conduzido ao aparecimento de um *Penicillium*, fizemos a sua cultura num meio líquido adequado com a finalidade de apreciar a actividade antibiótica do caldo. Verificada esta, empreendemos também, a partir do caldo de cultura, o isolamento da substância responsável.

Orientados pelos resultados dos ensaios anteriores, procedemos a extracções com éter e clorofórmio, tendo obtido igualmente extractos activos. Uma vez mais o éter sulfúrico se revelou como solvente de escolha. O extracto res-

pectivo foi submetido a cromatografia, resultando uma fracção cristalina. A identidade do comportamento na separação por cromatografia de coluna, levou-nos a pôr a hipótese da presença de pisomicina nos caldos de cultura.

A cromatografia em papel desta fracção cristalina, bem como a dos extractos etéreo e clorofórmico, obtidos a partir dos caldos, pareceu ser favorável a tal hipótese.

## 4.2 CULTURAS

### 4.21 Em placa de PETRI

Usámos como meios de cultura a gelose de SABOURAUD e a gelose com infuso de cenoura, mas o primeiro revelou-se mais adequado, conduzindo a um desenvolvimento mais exuberante do fungo para iguais intervalos de tempo.

As sementeiras foram feitas a partir dos esporos do fungo, segundo a técnica habitualmente empregada em bacteriologia.

As placas semeadas foram incubadas em estufa a 20° C., temperatura que encontrámos como óptima. A incubação a 37° C. não conduz ao desenvolvimento dos esporos semeados.

Depois de 48 horas de incubação, a 20° C. e ao abrigo da luz, nota-se num ou noutro ponto da placa uma leve opalescência.

Às 72 horas aparecem colónias brancas, opacas, circulares e de bordos lisos que 24 horas depois atingem um diâmetro médio de cerca de um centímetro, podendo observar-se nelas uma região central de cor verde escura.

O seu exame microscópico permitiu notar a existência de hifas septadas, formas de reprodução do tipo *Penicillium* e esporos globosos, lisos, abundantes, de cor castanha e muito refringentes.

O facto de, em todas as colónias observadas, nos aparecerem apenas as formas reprodutoras em pincel levou-nos a procurar seguir o desenvolvimento dos esporos, recorrendo à técnica da microcultura.

### 4.22 Microculturas

Foram feitas microculturas entre lâmina e lamela, colocando esta paralelamente à primeira, a uma distância de cerca de 1 mm, apoiada em cera por dois lados opostos, de modo a constituir uma câmara.

Os meios de cultura ensaiados foram ainda a gelose de SABOURAUD e a gelose com infuso de cenoura, sendo absoluto o paralelismo dos resultados.

O meio de cultura fundido foi introduzido assépticamente, entre lâmina e lamela, em quantidade suficiente para ocupar cerca de um terço do volume total da câmara, junto de um dos bordos livres da lamela.

Realizámos a sementeira introduzindo os esporos pelo único bordo da câmara que permanece livre e colocando-os junto da superfície do meio de cultura.

As lâminas assim preparadas foram colocadas em caixas de PETRI cuja atmosfera se manteve saturada de humidade com o auxílio de tampões de algodão embebidos em água.

Incubadas em estufa à temperatura de 20° C., só ao fim de 48 horas teve início o desenvolvimento do fungo, com a saída de hifas transparentes e septadas a partir dos esporos cuja refringência tinha aumentado gradualmente até à rotura do episporo.

Às 72 horas já era possível observar os órgãos de reprodução, apresentando-se as conídias dispostas segundo o modo característico dos *Penicillium*, como se mostra em três das microfotografias feitas (Grav. 3).



Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

GRAV. 3

Formações reprodutoras de *Penicillium* que surgiram nas microculturas

96 horas depois do início da incubação, separaram-se alguns esporos globosos, lisos, menores do que os iniciais e mais refringentes, mas sensivelmente com a mesma cor.

Em algumas dezenas de micro-culturas feitas não foi possível observar o aparecimento de outras formas reprodutoras.

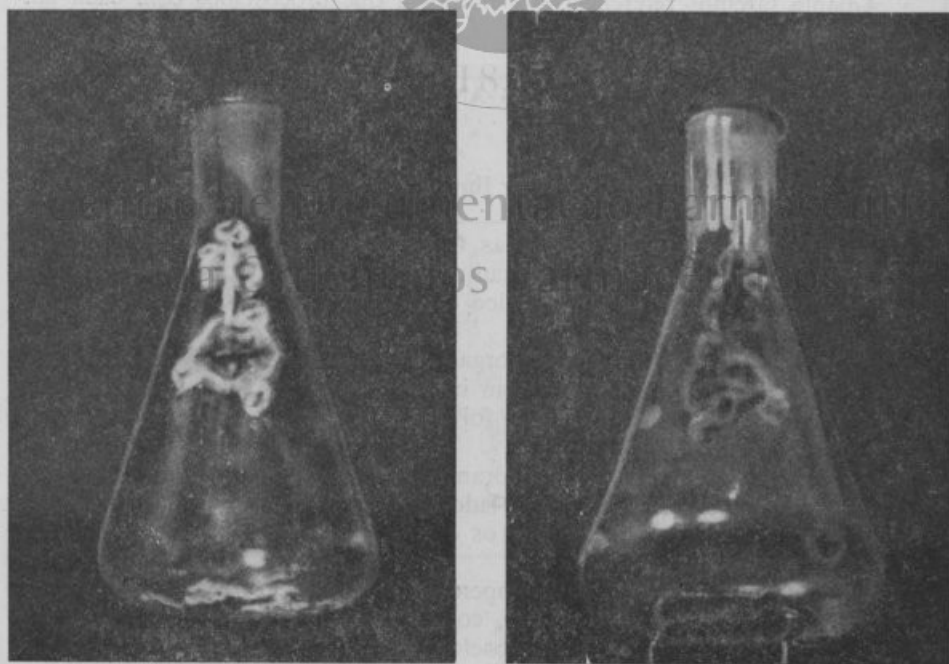
#### 4.23 Culturas em meio líquido

Empregámos um meio líquido, estéril, com a seguinte composição:

Ácido fenilacético .....	0,3	g
Lactose monohidratada .....	44,0	g
Glucose monohidratada .....	3,0	g
Digesto de milho .....	78,0	g
Nitrato de sódio .....	3,0	g
Fosfato monopotássico .....	0,50	g
Sulfato de magnésio heptahidratado .....	0,25	g
Sulfato de zinco, heptahidratado .....	0,022	g
Água destilada, q. b. p. ....	1.000	cm <sup>3</sup>

Ajustado o pH a 5,8 com hidróxido de potássio, o meio foi distribuído por matrizes de ERLLENMAYER de 200 cm<sup>3</sup> de capacidade, colocando cerca de 100 cm<sup>3</sup> em cada. Os matrizes com o meio de cultura foram esterilizados em autoclave a 120° C. durante 30 minutos.

Procedeu-se à sementeira adicionando, com os cuidados de assépsia habituais, cerca de 50 mg de esporos a cada matraz.



GRAV. 4

Colónias de *Penicillium*, obtidas por cultura em meio líquido



Um lote de vinte matrizes foi colocado em estufa a 20° C. e outro, testemunha, foi mantido entre 10 e 13° C.

No primeiro lote o fungo atingiu o máximo desenvolvimento ao sétimo dia de incubação. No segundo lote o início do desenvolvimento tardou cerca de vinte e quatro horas e o máximo só foi atingido ao oitavo dia.

As colónias desenvolvem-se à superfície livre do meio de cultura, seguindo as fases descritas a propósito das culturas em placa. À medida que envelhecem, as colónias mais exuberantes começam a enrugar-se a partir do centro para a periferia e o seu núcleo central, inicialmente verde escuro, passa a verde acastanhado e finalmente a castanho-âmbar. As fotografias mostram dois aspectos de uma colónia típica (Grav. 4).

Nalguns matrizes apareceram, além destas colónias, outras diferentes em pequeno número. Trata-se de inquinações que não são de estranhar, uma vez que nos não foi possível obter em rigorosas condições de assépsia os esporos originais de que nos servimos para estas sementeiras.

De acordo com o aspecto que apresentaram, os matrizes do primeiro lote foram distribuídos pelos seguintes grupos:

- C<sub>1</sub> — Caldo de cultura claro e colónias sem pigmento.
- C<sub>2</sub> — Caldo de cultura claro e colónias pigmentadas.
- E<sub>1</sub> — Caldo de cultura escuro e colónias sem pigmento.
- E<sub>2</sub> — Caldo de cultura escuro e colónias pigmentadas.

Com os matrizes do segundo lote constituiu-se um único grupo que designamos por A.

Adiante faremos referência aos ensaios a que procedemos com cada um destes grupos.

### 4.3 PESQUISAS DE PROPRIEDADES ANTIBIÓTICAS

#### 4.31 Ensaios com os esporos

Os primeiros ensaios tiveram por fim verificar a existência de propriedades antibióticas nos esporos.

As espécies bacterianas utilizadas foram *Bacillus subtilis* e *Micrococcus pyogenes*, var. *aureus*. Partindo de culturas de 24 horas em gelose inclinada, fizemos suspensões em soro fisiológico estéril, usando duas ansas de cultura para 1 cm<sup>3</sup> de soro.

Semearam-se os referidos microorganismos em placas de PETRI com meio de gelose de SABOURAUD e gelose com infuso de cenoura, colocando em cada caixa quatro ansas de suspensão que foi uniformemente distribuída por toda a superfície do meio.

Os esporos originais do fungo foram colocados à superfície da gelose nos pontos correspondentes ao meio dos lados de um triângulo equilátero inscrito. Procedeu-se de modo idêntico com os esporos obtidos a partir das culturas laboratoriais referidas em 4.21.

As placas foram mantidas à temperatura de 20° C. e ao abrigo da luz até formação de colónias. Seguidamente, colocaram-se em estufa a 37° C. até se observar um bom desenvolvimento bacteriano.

Realizaram-se, para cada caso, dois ensaios a branco em que todas estas condições foram mantidas sem se proceder, contudo, à contaminação das placas com os esporos.

QUADRO I

MEIO DE CULTURA	MICROORGANISMO DE PROVA	NATUREZA DOS ESPOROS	TEMPO DE DESENVOLVIMENTO DAS COLÓNIAS A 20°	TEMPO DE INCUBAÇÃO A 37°	RESULTADOS	
					ENSAIO A BRANCO	ENSAIO PROBLEMA
Gelose de SABOURAUD	<i>B. subtilis</i>	originais	66 horas	32 horas	Bom desenvolvimento microbiano	Halos de inibição em volta das colónias
		culturais	48 »	idem	Idem	Idem
	<i>M. pyogenes</i>	originais	66 »	»	Muito fraco desenvolvimento bacteriano	Muito fraco desenvolvimento bacteriano
		culturais	48 »	»	Idem	Idem
Gelose de SABOURAUD levada a pH 7	<i>B. subtilis</i>	originais	60 »	»	Bom desenvolvimento bacteriano	Halos de inibição em volta das colónias
		culturais	40 »	»	Idem	Idem
	<i>M. pyogenes</i>	originais	60 »	»	Idem	Idem
		culturais	40 »	»	Idem	Idem
Gelose com infuso de ce-noura.	<i>B. subtilis</i>	originais	66 »	»	Idem	Idem
		culturais	48 »	»	Idem	Idem
	<i>M. pyogenes</i>	originais	66 »	»	Ausência de desenvolvimento bacteriano	Ausência de desenvolvimento bacteriano
		culturais	48 »	»	Idem	Idem
Gelose com infuso de ce-noura levada a pH 7	<i>B. subtilis</i>	originais	60 »	»	Bom desenvolvimento bacteriano	Halos de inibição em volta das colónias
		culturais	40 »	»	Idem	Idem
	<i>M. pyogenes</i>	originais	60 »	»	Idem	Idem
		culturais	40 »	»	Idem	Idem

Como tivéssemos verificado que o *M. pyogenes*, var. *aureus* crescia mal em meios de cenoura e de SABOURAUD devido à sua acidez, todos os ensaios foram repetidos com os meios de gelose levados a pH 7 por adição de hidróxido de sódio 2,5 N e esterilizados em seguida.

Apresentamos no quadro (I) os resultados obtidos. Pelo seu exame podemos facilmente concluir que em todos os casos, mesmo no das colónias obtidas por repicagem, foi nítida a acção antibiótica.

#### 4.32 Ensaio com os caldos de cultura

Notada a acção antibiótica dos esporos, procedeu-se a uma série de ensaios com a finalidade de verificar se a mesma acção persistia no meio líquido em que este fungo tinha sido cultivado.

Em placa de PETRI, contendo gelose simples semeada em toda a superfície com *B. subtilis*, pela técnica já indicada, secas na estufa a 37° C. por 30 minutos, colocaram-se assépticamente cilindros metálicos, em número de três por cada placa e dispostos a meio dos lados de um triângulo equilátero inscrito. Em cada um destes introduzimos 0,2 cm<sup>3</sup> do caldo de cultura em estudo.

As placas assim preparadas permaneceram na estufa a 37° C. durante 24 horas.

Este ensaio foi executado com meio líquido retirado dos matrizes de cada um dos grupos A, C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, E<sub>1</sub> e E<sub>2</sub> atrás referidos. Em todos os casos se observou a existência de vastas zonas de inibição em torno dos cilindros.

#### 4.4 PESQUISA E ISOLAMENTO DA SUBSTÂNCIA RESPONSÁVEL PELA ANTIBIOSE

##### 4.41 Nos esporos

###### a) *Extracção de orientação.*

A fim de encontrar a técnica apropriada para o isolamento da substância activa, procedeu-se ao tratamento dos esporos com vários dissolventes.

500 mg de esporos provenientes de *P. tinctorius* foram macerados durante 4 horas com 15 cm<sup>3</sup> do dissolvente à temperatura do laboratório (20° C.). O líquido extractivo foi separado por filtração em funil de BÜCHNER e evaporado a uma pressão de cerca de 160 mm Hg.

No quadro (II) indicam-se as características do resíduo da evaporação para os vários solventes ensaiados.

###### b) *Ensaio dos resíduos extractivos.*

Cada um dos resíduos referidos no quadro anterior foi adicionado de 0,5 cm<sup>3</sup> de soro fisiológico estéril de modo a obter uma solução, ou uma dispersão homogénea nos casos em que a solubilização completa não foi possível.

Prepararam-se cinco caixas de PETRI, usando gelose simples como meio de cultura e semeando toda a superfície com uma suspensão de *B. subtilis* em soro fisiológico, segundo a técnica referida, seguida de secagem na estufa a

37° C. por 30 minutos. Em quatro das caixas foram colocados assépticamente três cilindros metálicos, perfazendo-se deste modo um total de doze cilindros.

Nestes se introduziram 0,2 cm<sup>3</sup> de cada das soluções ou dispersões. A quinta caixa serviu como testemunha do desenvolvimento de *B. subtilis*.

Outras cinco caixas de PETRI foram preparadas de igual modo, mas usando como microorganismo de prova *M. pyogenes*, var. *aureus* em vez de *B. subtilis*.

QUADRO II

DISSOLVENTE	CARACTERÍSTICAS DO EXTRACTO
Acetato de etilo	Pardacento, tendendo a cristalizar; escasso.
Acetona	Castanho escuro; abundante.
Água	Castanho escuro; abundante.
Benzeno	Com aspecto ceroso; muito diminuto.
Butanol	Levemente acastanhado; escasso.
Clorofórmio	Com aspecto ceroso; muito diminuto.
Etanol a 60°	Castanho claro; abundante.
Etanol a 95°	Castanho amarelado; muito abundante.
Éter de petróleo	Com aspecto gorduroso; muito diminuto.
Éter sulfúrico	Com aspecto ceroso; escasso.
Metanol a 70 %	Castanho escuro; abundante.
Metanol absoluto	Pouco corado; escasso.

As placas de PETRI assim preparadas foram colocadas em estufa a 37° C. por 24 horas.

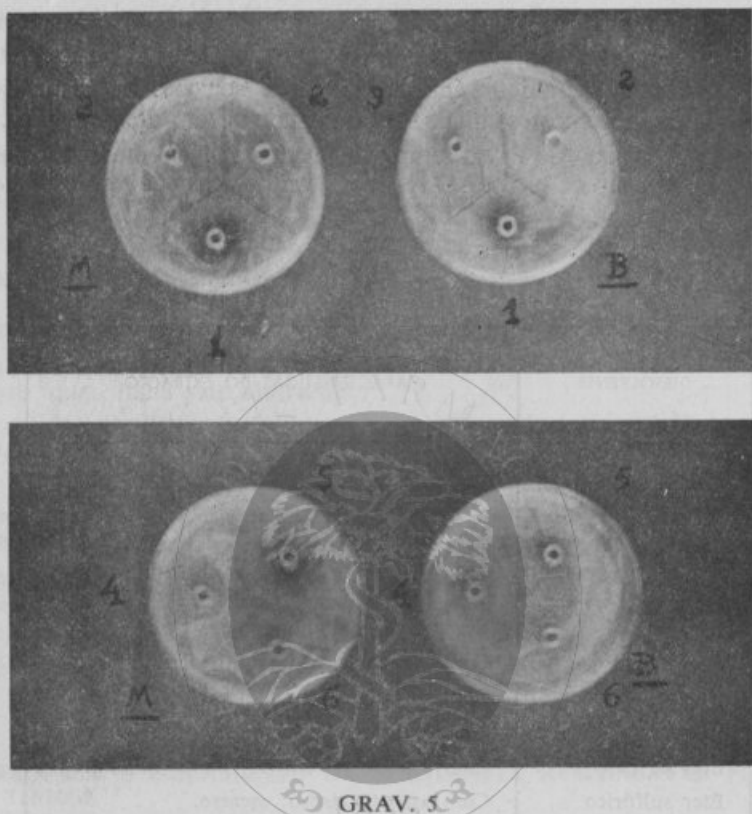
Apenas os extractos etéreo e clorofórmico produziram halos de inibição, tanto para o *Micrococcus pyogenes*, var. *aureus* como para o *Bacillus subtilis*. Estes halos podem observar-se nas fotografias juntas (Grav. 5).

Os restantes extractos não mostraram qualquer poder inibidor.

#### c) Obtenção do extracto etéreo.

Partimos de 100 gr de esporos a que se adicionaram 500 cm<sup>3</sup> de éter sulfúrico. Deixou-se em contacto, à temperatura ambiente, durante 30 minutos, agitando frequentemente.

O extracto etéreo foi separado por funil de BÜCHNER e o resíduo da filtração foi lavado com novos 50 cm<sup>3</sup> de éter. Repetiu-se a extracção mais três vezes nas mesmas condições.



GRAV. 5

*Ensaio de antibiose.* As placas assinaladas por «M» e «B» foram cultivadas, respectivamente com *M. Pyogenes*, var. *aureus* e com *B. subtilis*. Os números (1-6) indicam os extractos obtidos com cada um dos seguintes dissolventes: (1) acetona; (2) clorofórmio; (3) benzeno; (4) éter sulfúrico; (5) álcool de 60°; (6) álcool de 95°. Podem observar-se os fios de inibição correspondentes aos extractos clorofórmico e etéreo

As fracções etéreas foram evaporadas separadamente, sob pressão reduzida, e pesadas:

Extracções	Peso dos resíduos
1. <sup>a</sup> .....	1,1266 g
2. <sup>a</sup> .....	0,7851 g
3. <sup>a</sup> .....	0,5883 g
4. <sup>a</sup> .....	0,2228 g
<b>TOTAL</b> .....	<b>2,7228 g</b>

Os resíduos da evaporação de todas as fracções cristalizaram espontaneamente. Nas duas últimas, quase isentas de pigmentos, notou-se a existência de agulhas cristalinas agrupadas em forma de rosetas.

#### d) *Análise cromatográfica do extracto.*

Os resíduos da extracção foram reunidos e uma parte do extracto total foi submetida a cromatografia como se indica:

## COLUNA N.º 1

Diâmetro do tubo: 1,2 cm

Peso de substância: 600 mg

Peso de  $O_3Al_2$ : 18 gVolume de dissolvente por fracção: 60 cm<sup>3</sup>

FRACÇÃO	DISSOLVENTE	PESO DO RESIDUO em mg	CARACTERES DO RESIDUO
1	éter	122,0	Oleoso, amarelo e fluido.
2	»	263,9	Não cristaliza com metanol. Seco e amarelado.
3	»	53,8	Cristaliza espontaneamente. Seco e esbranquiçado.
4	»	19,3	Cristaliza com metanol. idem
5	»	17,9	»
6	»	15,4	»
7	éter com 0,1 % de metanol	7,5	»
8	éter com 0,1 % de metanol	6,4	Ligeiramente oleoso e amarelado. Cristaliza com metanol.
9	éter com 0,2 % de metanol	9,2	idem
10	éter com 0,5 % de metanol	6,2	Nítidamente oleoso. Cristaliza com metanol.
11	éter com 1 % de metanol	7,1	Um tanto oleoso. Cristaliza com metanol.
12	éter com 2 % de metanol	7,0	Um tanto oleoso. Não cristaliza com metanol.
13	éter com 5 % de metanol	9,5	idem
14	éter com 5 % de metanol	5,0	»
15	éter com 10 % de metanol	5,5	»
16	éter com 20 % de metanol	3,1	»
17	éter com 20 % de metanol	1,9	»
18	metanol	5,8	»

SOMA ..... 566,5  
 RETIDO ..... 33,5 (5,6 %)

TOTAL ..... 600,0

Repetiu-se este tratamento cromatográfico sobre maiores quantidades do extracto. O comportamento foi sempre idêntico e por isso omitimos a descrição destas várias colunas.

e) *Purificação das fracções n.º 2.*

Com a intenção de obter uma amostra destas fracções suficientemente pura que pudesse ser recristalizada com bom rendimento, recorreremos uma vez mais à cromatografia líquida em coluna de alumina:

COLUNA N.º 2

Diâmetro do tubo: 1,2 cm  
Peso de substância: 500 mg  
Peso de  $O_2Al_2$ : 15 g  
Volume de dissolvente por fracção: 50 cm<sup>3</sup>

FRACÇÃO	DISSOLVENTE	PESO DO RESÍDUO em mg	CARACTERES DO RESÍDUO
1	éter	53,0	Oleoso. Cristaliza em rosetas.
2	»	325,3	Seco. Cristalino.
3	»	69,3	» »
4	»	26,5	» »
5	»	8,0	» »
6	metanol	12,5	» »
7	»	3,4	Oleoso.

SOMA ..... 498,0  
RETIDO ..... 2,0 (0,4%)  
TOTAL ..... 500,0

A fracção 2 desta coluna cristalizou espontaneamente durante a evaporação do éter sob pressão reduzida, com o aparecimento de agulhas de aspecto sedoso.

300 mg do cristalizado foram dissolvidos a quente em 3 cm<sup>3</sup> de metanol absoluto. A solução quente filtrou-se por talco com pressão reduzida e o filtrado foi arrefecido em banho de gelo durante 30 minutos, tempo suficiente para que se completasse a formação dos cristais. Estes foram separados por filtração e lavados com metanol arrefecido a 0° C. Os cristais lavados foram secos em corrente de ar e completou-se a secagem no vácuo em presença de  $P_2O_5$  durante 24 horas.

Estes cristais que se apresentam sob a forma de finas agulhas têm um ponto de fusão entre 168 e 169° C. (\*) determinado pelo processo do capilar em tubo de THIELE.

(\*) Esta mesma substância, conservada no vácuo em presença de  $P_2O_5$ , apresentou, 18 meses depois, um ponto de fusão entre 135 e 136° C.

Estamos, pois, em presença de uma substância pura, que designámos *pisomicina* e cujo estudo químico estamos prosseguindo.

f) *Ensaio para pesquisa da actividade antibiótica da pisomicina.*

Estes ensaios foram executados como se indica a propósito do ensaio dos resíduos extractivos, usando a *pisomicina* em suspensão em soro fisiológico estéril.

Os resultados obtidos, tanto em relação ao *M. pyogenes*, var. *aureus*, como em relação ao *B. subtilis*, foram análogos aos verificados com o extracto etéreo total, havendo inibição do crescimento destas bactérias em redor dos cilindros em que se tinha colocado a suspensão de *pisomicina*.

Deste modo, parece ser esta substância responsável pela acção antibiótica do *P. tinctorius*.

No entanto, queremos chamar a atenção para o facto de, após 18 meses de conservação no vácuo sobre  $P_2O_5$ , tanto a substância como o extracto etéreo total não inibirem os microorganismos citados. Resultados igualmente negativos foram obtidos com o extracto etéreo proveniente do tratamento dos esporos conservados por idêntico período de tempo, na obscuridade e à temperatura ambiente.

4.42 *Nos caldos de cultura*

a) *Extracções de orientação.*

Tendo em vista os resultados obtidos nas extracções de orientação que fizemos a partir dos esporos, decidimos usar o éter sulfúrico e o clorofórmio para a extracção. Dos caldos de cultura obtidos, aproveitámos apenas os provenientes de matrizes onde não houve desenvolvimento de fungos inquinantes, desprezando todos os outros.

10 cm<sup>3</sup> de caldo de cultura foram agitados com igual volume de dissolvente em ampola de decantação. Após o repouso necessário para separação das duas camadas, recolheu-se a fase extractiva. Esta foi desidratada por agitação com cloreto de cálcio anidro e filtrada. Depois de evaporada sob pressão reduzida, à temperatura de 20° C., o resíduo da destilação foi seco no vácuo em presença de  $P_2O_5$ .

b) *Ensaio dos resíduos extractivos.*

Os resíduos de evaporação dos extractos etéreo e clorofórmico foram ensaiados quanto à sua acção antibiótica frente ao *M. pyogenes*, var. *aureus* e ao *B. subtilis*, como ficou indicado a propósito dos ensaios dos resíduos da extracção dos esporos.

Tanto o extracto etéreo como o clorofórmico produziram nítidos halos de inibição nas culturas dos microorganismos referidos sendo, em iguais condições, o diâmetro destes maior com o extracto etéreo.

c) *Obtenção do extracto etéreo.*

10 litros do meio líquido foram semeados com esporos de *P. tinctorius*, segundo a técnica referida, sendo os matrizes conservados ao abrigo da luz



e à temperatura de 20° C. durante sete dias. Ao fim destes procedeu-se à decantação dos caldos de cultura, seguida de filtração, separando deste modo as colónias que neles se haviam formado.

Reunidos os caldos de cultura, foram agitados durante uma hora à temperatura ambiente com igual volume de éter sulfúrico isento de peróxidos. A camada etérea, após repouso durante doze horas, foi separada por decantação e o tratamento repetido por mais quatro vezes, usando igual volume de éter por cada vez.

As fases etéreas foram reunidas e desidratadas por tratamento com cloreto de cálcio anidro e evaporadas à secura por destilação a uma pressão de cerca de 160 mm Hg.

O resíduo, seco no vácuo em presença de anidrido fosfórico, durante 24 horas, pesou 370 mg.

d) *Separação cromatográfica do extracto, em coluna.*

O resíduo anterior, proveniente dos 10 litros de caldo de cultura, foi submetido a cromatografia como se segue:

COLUNA N.º 3

Díâmetro do tubo: 1,2 cm

Peso de extracto: 370 mg

Peso de O<sub>2</sub>AL: 11 gr

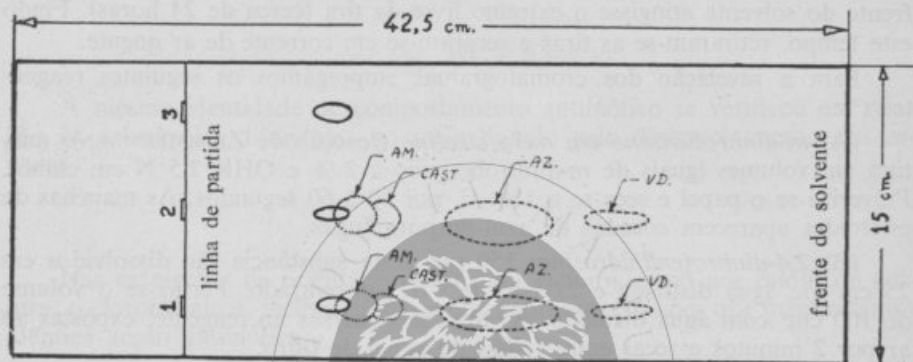
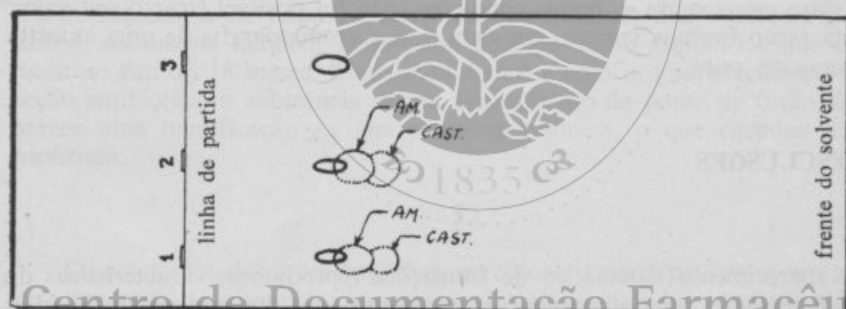
Volume de dissolvente por fracção: 37 cm<sup>3</sup>

FRACÇÃO	DISSOLVENTE	QUANTIDADE em mg	CARACTERES DO RESIDUO
1	éter	35,0	Oleoso.
2	»	25,9	Ligeiramente oleoso. Cristaliza parcialmente.
3	»	1,4	Oleoso.
4	»	0,2	»
5	»	1,0	»
6	éter com 0,5 % de metanol	1,5	»
7	éter com 2 % de metanol	2,7	»
8	éter com 10 % de metanol	4,0	»
9	metanol	25,7	»

SOMA .....	97,4
RETIDO .....	272,6 (73,5 %)
TOTAL .....	370,0

## e) Cromatografia em papel.

Usámos papel Whatman n.º 1, lavado com água destilada e álcool de 95° e seco à temperatura ambiente, em tiras de 45×15 cm. Estas foram impregnadas com a fase estacionária constituída por propilenoglicol e metanol 1:1 (v/v) e o excesso desta retirado por compressão entre folhas de papel de filtro.

(A) Tira revelada com *m*-dinitrobenzeno alcalino

(B) Tira revelada com 2,4-dinitrofenilhidrazina

GRAV. 6

## Legenda:

- manchas de esteróide.
- - - - manchas de pigmentos cuja separação foi incompleta: amarelo (am) e castanho (cast).
- - - - manchas observadas ao ultra-violeta, após revelação: azul (az) e verde (vd).

As amostras foram dissolvidas em metanol e colocou-se um volume correspondente a 0,5 mg de cada, a 8 cm do extremo da tira medidos no sentido do comprimento. A distribuição das amostras em cada tira foi feita como se segue:

- (1) Extracto clorofórmico.
- (2) Extracto etéreo.
- (3) Pisomicina.

Em seguida foram as tiras introduzidas numa câmara para cromatografia descendente, devidamente equilibrada com a fase móvel. Esta é uma mistura, em partes iguais, de ligroina e éter sulfúrico, saturada com a mistura alcoólica que constitui a fase estacionária.

Depois de uma permanência de 30 minutos na câmara, foram as tiras postas em contacto com a fase móvel durante o tempo necessário para que a frente do solvente atingisse o extremo livre da tira (cerca de 24 horas). Findo este tempo, retiraram-se as tiras e secaram-se em corrente de ar quente.

Para a revelação dos cromatogramas empregámos os seguintes reagentes (9):

(A) *m*-dinitrobenzeno em meio alcalino (reacção de ZIEMMERMANN): mistura em volumes iguais de *m*-dinitrobenzeno a 2% e OHK 2,5 N em etanol. Pulveriza-se o papel e seca-se a 110° C. por 30 a 60 segundos. As manchas de esteroides aparecem coradas de azul-púrpura fugaz.

(B) 2,4-dinitrofenilhidrazina: 150 mg desta substância são dissolvidos em 25 cm<sup>3</sup> de água destilada e 22 cm<sup>3</sup> de ClH concentrado. Perfaz-se o volume de 100 cm<sup>3</sup> com água destilada. As tiras são imersas no reagente, expostas ao ar por 2 minutos e secas entre folhas de papel de filtro.

Os resultados obtidos com estes reagentes mostram-se na gravura 6.

O R<sub>f</sub> varia extraordinariamente com o grau de impregnação do papel com a fase estacionária e, nestas condições, não foi possível fixar o seu valor. Por esta razão fizemos sempre, em cada tira, a cromatografia de uma amostra de pisomicina pura.

## 5. CONCLUSÕES

O aparecimento sistemático de formações reprodutoras características do género *Penicillium*, como consequência da sementeira dos esporos do basidiomiceta *Pisolithus tinctorius* em meios artificiais surpreendeu-nos. Em mais de uma centena de culturas e micro-culturas efectuadas, sempre este facto se verificou.

Embora não tivesse sido ainda estudado o desenvolvimento dos esporos de *P. tinctorius* pelos autores que procederam à sua classificação, como afirma CUNNINGHAM (1), não restam dúvidas de que se trata de um basidiomiceta.

Os esporos que obtivemos a partir das colónias laboratoriais são lisos, globosos e sensivelmente com a mesma cor dos iniciais, embora menores. Queremos lembrar, a propósito, que CUNNINGHAM interpretou como um erro o facto de terem sido referidos esporos lisos em algumas espécies, por não se conhecerem esporos lisos nem no género, nem na família.

Estaremos nós em presença de um fenómeno absolutamente revolucionário cuja interpretação nos escapa? Ou, pelo contrário, tratar-se-á muito simplesmente de um caso de parasitismo de *Pisolithus tinctorius* por um *Penicillium*? Embora esta última hipótese nos leve a supor um elevado grau de parasitismo e a ausência de germinação dos esporos do basidiomiceta nos meios empregados, não queremos deixar de a admitir.

## II

Verificou-se identidade de comportamento antibiótico entre os esporos retirados directamente do *P. tinctorius* e os provenientes de sub-culturas em meios sólidos, embora estes, como facilmente se compreende, se tenham desenvolvido num mais curto período de tempo.

## III

A mesma identidade de comportamento antibiótico se verificou em relação às substâncias difundidas no meio líquido pelo desenvolvimento dos esporos.

## IV

Nas extracções de orientação, tanto nos esporos como nos caldos de cultura, o clorofórmio e, melhor ainda, o éter retiraram fracções que manifestaram idêntica acção antibiótica.

## V

A substância de natureza esteróide que isolámos dos esporos e denominámos *pisomicina* também manifestou análoga acção antibiótica que desapareceu ao fim de 18 meses. Concomitantemente com o desaparecimento da sua acção antibiótica, a substância sofreu abaixamento do ponto de fusão, fazendo prever uma modificação na sua estrutura química, o que estamos tentando confirmar.

## VI

Os resultados das cromatografias em coluna e em papel levam-nos a admitir a presença de *pisomicina* nos meios de cultura líquidos. A diminuta quantidade presente faz supor que ela provenha apenas dos esporos semeados.

## da Ordem dos Farmacêuticos

## VII

O facto de existir nos esporos uma substância com acção antibiótica justifica o uso empírico que lhes está sendo dado no Alto Alentejo.

Se o campo da sua aplicação terapêutica poderá ser mais vasto, é outra das questões que procuraremos esclarecer no prosseguimento dos nossos trabalhos.

### RESUMO

Apresenta-se um primeiro estudo das propriedades biológicas e químicas de *Pisolithus tinctorius* cujos esporos são usados empiricamente no tratamento de feridas de animais.

As culturas destes esporos em meios de gelose revelaram inesperadas formações reprodutoras do tipo *Penicillium*.

Os esporos, as colónias deles provenientes e o meio líquido em que foram cultivados mostraram acção antibiótica frente ao *Micrococcus pyogenes*, var. *aureus* e ao *Bacillus subtilis*.

Do extracto etéreo dos esporos, isolámos uma substância em estado puro cristalino, de natureza esteróide e ponto de fusão 168-169° C., a que demos o nome de *pisomicina*, cujos estudos estamos prosseguindo.

## SUMMARY

A first study is presented of the biological and chemical properties of *Pisolithus tinctorius*, the spores of which are empirically used in the treatment of wounds in animals.

Cultures of these spores in gelose media have revealed unexpected reproductive forms of the *Penicillium* type.

The spores, the colonies produced by them and the liquid medium in which they were cultivated revealed antibacterial activity with regard to *Micrococcus pyogenes*, var. *aureus* and *Bacillus subtilis*.

From the ethereal spore extract a pure crystalline substance of steroid structure and a melting point of 168-169° C. was isolated to which the name was given of *pisomicina* and which is being further investigated.

## BIBLIOGRAFIA

- (<sup>1</sup>) CUNNINGHAM, G. H., «The Gasteromycetes of Australasia XIII. The genus *Pisolithus*». *Proc. LINN. Soc. N. S. W.*, LVI, 4, 288, (1931).
- (<sup>2</sup>) HOLLOS, *Gast. Ungarns*, 133, (1904).
- (<sup>3</sup>) SCHROETER, *Krypt., Fl. Schles.*, 704, (1889).
- (<sup>4</sup>) LLOYD, *Lyc. Aus.*, 13, (1905).
- (<sup>5</sup>) PINTO LOPES, J., «Contribuição para o estudo dos Basidiomicetas Portugueses» (2.ª comunicação), *Bol. Soc. Brot.*, 16, (2.ª série), 222, (1942).
- (<sup>6</sup>) TORREND, C., «Notes de Mycologie portugaise. Résultats d'une excursion à la propriété royale de Villa Vicosa» (1909), citado por PINTO LOPES (1.ª com.).
- (<sup>7</sup>) PINTO LOPES, J., «Contribuição para o estudo dos Basidiomicetas Portugueses» (1.ª comunicação), *Brotéria, Sér. Ciên. Nat.*, XIII (XL), 4, 237, (1944).
- (<sup>8</sup>) PINTO LOPES, J., «Contribuição para o estudo dos Basidiomicetas Portugueses» (3.ª comunicação), *Brotéria, Sér. Ciên. Nat.*, XIV (XLI), 1, (1945).
- (<sup>9</sup>) BLOCK, R. J., DURRUM, E. L., ZWEIG, G., «A manual of paper chromatography and paper electrophoresis», Academic Press Inc. Publishers, New York, (1958).

# REVISÕES DE CONJUNTO

## ALTERAÇÕES NOS MEDICAMENTOS INJECTÁVEIS (\*)

L. NOGUEIRA PRISTA

Prof. ext. da Fac. Farm. do Porto

Na preparação de soluções injectáveis podem surgir diversas dificuldades que, quando não convenientemente resolvidas, se traduzem em alterações, umas vezes imediatamente observáveis, outras só denunciadas ao fim de largo tempo de armazenagem. Casos há mesmo em que, além de uma quebra ou desaparecimento de actividade, podem surgir modificações da acção farmacodinâmica, chegando o injectável a tornar-se tóxico.

A moderna Indústria Farmacêutica resolve, em grande parte, estes inconvenientes, conseguindo-se preparar soluções injectáveis perfeitamente estabilizadas ou, pelo menos, com um período de utilização relativamente amplo. Isto, contudo, nem sempre é possível, havendo medicamentos cujas soluções são exclusivamente de preparação extemporânea.

A neoursefenamina, a triparsamida, a ametocaina, etc., constituem exemplos dessa utilização. Além delas podem ser citadas a benzilpenicilina, a penicilina-procaína, a estreptomina base e seus sais, a par de fórmulas constituídas por medicamentos que em solução apresentam incompatibilidades difíceis de evitar.

Como meio de preparação destes injectáveis, cita-se o simples enchimento de um recipiente, que se fecha herméticamente, com o pó esterilizado, por exemplo pelo óxido de etileno ou pelos raios ultravioletas. Esse pó será dissolvido, no momento do emprego, num veículo apropriado, naturalmente, também, previamente tornado estéril. Além deste método, economicamente mais frutuoso, pode ser citada a liofilização que se emprega largamente pelas enormes vantagens que proporciona, especialmente em medicamentos de natureza biológica.

Ocupemo-nos, porém, das soluções injectáveis definitivas já que delas é o assunto da nossa conversa.

As alterações das soluções injectáveis podem ocorrer essencialmente por *contaminação microbiana* ou por *decomposição das substâncias medicamentosas*.

### A) ALTERAÇÕES POR CONTAMINAÇÃO

Naturalmente que a preparação de soluções injectáveis não esterilizadas, como se fez durante muito tempo e como era sancionado na Farmacopeia Portuguesa de 1876 (!), está contraindicada por razões óbvias. Actualmente é lema fundamental que as soluções injectáveis sejam estéreis, devendo obe-

(\*) Lição proferida no Sindicato Nacional dos Farmacêuticos (Março, 1959).

decer a condições de controle bem definidas. Por outro lado, sempre que a solução injectável esteja acondicionada em frascos multidose, tantas vezes usados na farmácia hospitalar, parece imprescindível a presença de um agente conservante que evite proliferações por contaminação, quando o líquido é aspirado para a seringa ou quando a rolha é perfurada pela agulha.

Os meios habitualmente usados como processos de esterilização das soluções injectáveis são o calor, a filtração e certas radiações. Esteriliza-se, assim, por aquecimento, a 100° com um bactericida, a 110°, a 115° ou mesmo mais. A filtração é correntemente utilizada, sendo considerada muito mais eficaz do que os processos do calor descontínuo, a temperaturas inferiores a 100°. É notório, por exemplo, que as Farmacopeias Internacional (2) e Britânica (3) tenham retirado das suas monografias este último processo de esterilização.

Quando se trate de soluções oleosas, o aquecimento do veículo e, se possível, do veículo com a droga deve ser conduzido a 150° na estufa, pelo menos durante uma hora (2, 3).

As radiações estão hoje em dia a ser empregadas por muitos laboratórios de produtos farmacêuticos, atendendo à grande facilidade de aplicação — já que muitos injectáveis são esterilizados depois de embalados e aptos a expedir — e às contra-indicações relativamente raras.

O seu uso requer, porém, aparelhagem altamente dispendiosa e, por isso, só susceptível de ser adquirida por laboratórios muito desenvolvidos (4, 5, 6, 7).

Ainda no que diz respeito à contaminação, parece-nos dever aludir aos pirogénios já que tanto interesse têm suscitado na moderna técnica farmacêutica. Os produtos de natureza biológica, a glucose e o citrato de sódio podem contê-los, para não falarmos já na água destilada onde a sua existência pode verificar-se especialmente se a destilação se efectuou em más condições, como, por exemplo, tendo-se dado o fenómeno da «primage». A presença destes polissacarídeos aminados pode evitar-se por vários processos (8, 9, 10, 11, 12, 13, 14), que se podem, em grande parte, substituir pela máxima de Dolique — «trabalhar depressa e com limpeza» (15).

O controle da ausência de pirogénios deve ser efectuado, sempre que haja suspeita da sua existência, ou quando o volume a injectar seja relativamente elevado. Os métodos habitualmente utilizados baseiam-se na hipermia provocada em coelhos, apreciando-se de preferência, a subida de temperatura por ensaios seriados (16). Em França, de uma maneira geral, é obrigatório o controle, sempre que o volume a injectar seja superior a 125 ml. Considera-se actualmente um pouco elevado este valor, lembrando-se a vantagem de se reduzir aquela cifra pelo menos para 15 ml.

## B) DECOMPOSIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS MEDICAMENTOSAS

A decomposição das substâncias medicamentosas pode ocorrer por numerosas causas, designadamente por oxidação, por hidrólise, por acção da luz, por acção do calor, por insolubilização, por incompatibilidades entre os constituintes e por influência dos recipientes. Muitas vezes mesmo, não só um destes factores, mas vários, intervêm na alteração. É o que acontece com a oxidação que se acelera pela acção do calor e da luz.

Apenas por comodidade de estudo consideraremos estas alíneas, mencionando em cada uma delas as substâncias mais directamente alteráveis por esse mecanismo.

## I — Oxidação

A oxidação depende essencialmente da composição química do princípio, da acção do ar, da presença de catalizadores, da intervenção da luz e do calor. A alcalinidade também a favorece de uma maneira geral.

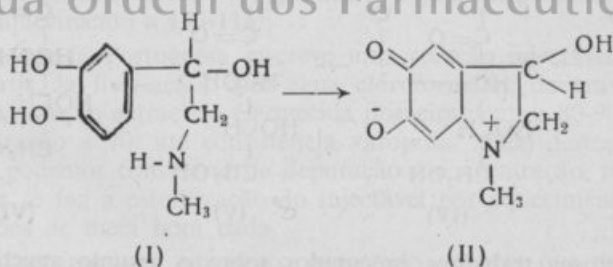
É hábito, para evitar a oxidação, recorrer ao uso de ampolas quase cheias de líquido injectável, cheias em atmosfera de gás inerte (azoto ou anidrido carbónico) ou redutor (anidrido sulfuroso), ou à junção de redutores e catalizadores negativos (<sup>16a</sup>).

Entre os primeiros, cita-se o sulfito (<sup>17</sup>), hipossulfito (<sup>17</sup>), bissulfito (<sup>17</sup>) e metabissulfito de sódio (<sup>17</sup>), ao lado da acetona bissulfito (<sup>18</sup>) e do formaldeído sulfoxilato de sódio (<sup>56</sup>). Trata-se, como é evidente, de redutores utilizados em soluções aquosas. Ao lado destes agentes menciona-se o emprego dos redutores para soluções cujo veículo seja um óleo, salientando-se, entre outros, o acetato de tocoferol (<sup>20</sup>), os galhatos de etilo, propilo e octilo (<sup>22</sup>) e a própria hidroquinona, embora com o inconveniente de escurecer ao oxidar-se (<sup>19</sup>). Recentemente tem sido muito utilizado o ácido nor-dihidroguaiarético (<sup>21</sup>), dotado de forte poder anti-oxidante. O propilenoglicol, empregado tantas vezes como veículo em injectáveis, tem sido aconselhado pelas suas propriedades reductoras, (<sup>23</sup>) só, ou até associado ao ácido nor-dihidroguaiarético.

Como catalizadores negativos ou agentes sequestradores, substâncias que actuam por quelação com metais capazes de catalizar diversas oxidações, tem sido proposto o uso de ácido etilendiamino-tetracético (EDTA) (<sup>24</sup>), do ácido tartárico (<sup>25</sup>), do ácido cítrico (<sup>26</sup>), do trilon B (<sup>27</sup>), da tioureia (<sup>28</sup>), do dimercaprol (BAL) (<sup>29</sup>), do monotiosorbitol (<sup>30</sup>), do monotioglicerol (<sup>30</sup>), etc. Estes compostos reagem complexando diversos metais, designadamente o cobre e o ferro que são mais particularmente activos no que diz respeito à oxidação.

São numerosas as substâncias eminentemente oxidáveis, como a adrenalina, o ácido ascórbico, a morfina, a apomorfina, a ergobasina, a eserina, a glucose, a vitamina A, etc. A preparação de soluções de tais substâncias exige, quase sempre, a adição de estabilizantes que as mantenham sem apreciável alteração.

A adrenalina (I), por exemplo, é facilmente oxidável, transformando-se em adrenocromo (II), de cor vermelha e de diferente acção farmacodinâmica.



A oxidação é favorecida pela presença de metais, como o cobre e o ferro. Sendo, por outro lado, pouco solúvel, dissolve-se habitualmente sob a forma de sal, com ácido clorídrico ou tartárico (<sup>31</sup>). A Farmacopeia Britânica (<sup>3</sup>) utiliza mesmo o tartarato de adrenalina já que, desta maneira, além da solubilização, consegue evitar a acção oxidativa do cobre ou ferro pre-

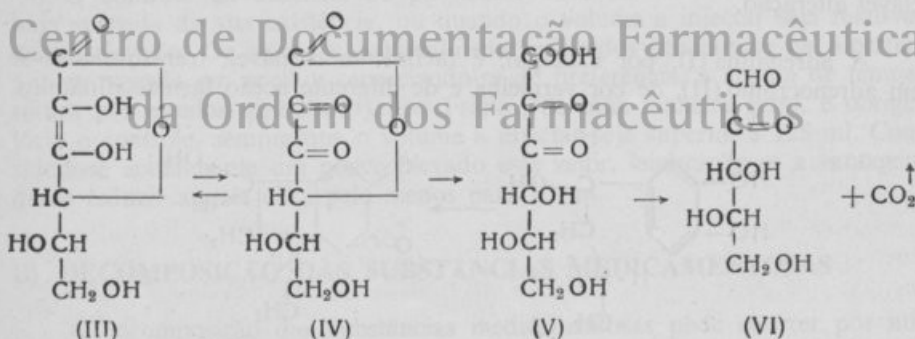


sentés, visto serem complexados pelos oxidrilos alcoólicos do ácido tartárico. Assim mesmo é conveniente criar um meio redutor com bissulfito ou metabissulfito, devendo as ampolas serem cheias em presença de gases inertes ou de anidrido sulfuroso. A solução preparada com estes cuidados pode ser aquecida a 115°, sem alteração, o que constitui uma enorme garantia do ponto de vista da esterilidade.

Se se pretender solubilizar a adrenalina com ácido clorídrico convirá adicionar-lhe um catalizador negativo, como a tioureia. Na nossa farmacopeia, inscreve-se a solução de adrenalina simples e com procaína, ordenando-se que a primeira seja preparada pelo método asséptico e a segunda esterilizada por aquecimento descontínuo a 70°. Em nenhum dos injectáveis se faz referência ao emprego de catalizadores negativos e os métodos de preparação preconizados não dão uma sólida garantia de esterilidade<sup>(32, 33, 34)</sup>.

Muito recentemente, propôs-se 1% de ácido fumárico, ficando as soluções de fumarato de levorrenina com um pH 3-3,5. Estas soluções seriam mais estáveis do que as anteriormente citadas, sendo extremamente lento o seu envelhecimento<sup>(35)</sup>. Finalmente, não queremos deixar de referir a utilização do ácido ascórbico como conservante, apontando os autores do método, a vantagem de poder ser considerado o redutor fisiológico, já que no organismo impediria a formação de adrenocromo<sup>(36)</sup>.

As soluções de ácido ascórbico (III) oxidam-se amarelecendo e, por vezes, libertando anidrido carbónico que, além do estufado que pode produzir ao abrirem-se as ampolas, chega a criar incompatibilidades diversas. Com efeito, numa primeira fase, forma-se ácido dehidroascórbico (IV), por oxidação da função dienol. Teóricamente a reacção é reversível mas, na prática, como o ácido dehidroascórbico é muito instável, forma-se por delactonização o ácido dicetogulónico (V), libertando-se simultaneamente anidrido carbónico<sup>(37)</sup>. O ácido dicetogulónico pode ainda alterar-se, resultando daí a formação de outros compostos carbonílicos (VI), entre os quais o próprio ácido oxálico<sup>(38)</sup>.



Os numerosos trabalhos executados sobre o assunto sugerem evitar a oxidação, criando um meio redutor com bissulfito ou metabissulfito de sódio<sup>(39, 40, 41)</sup>, enchendo as ampolas em atmosfera de gás inerte<sup>(42, 43)</sup> ou adicionando-lhes anidrido carbónico antes da introdução do soluto<sup>(44)</sup>. A presença de metais, como o ferro ou o cobre, tem sido apontada como factor determinante da oxidação, tendo-se proposto o uso de diversos catalisadores negativos<sup>(45, 41, 46)</sup>. Como, por outro lado, as soluções injectáveis têm habitualmente

uma função enólica do ácido ascórbico total ou parcialmente neutralizada, o pH da solução deve ser levado à volta de 5-6,3<sup>(47)</sup>. Com o tempo de armazenagem as soluções assim preparadas baixam o seu pH. Propõe-se, deste modo, o uso de tampões, como o fosfato trissódico<sup>(48)</sup>. O método, devido a CIMINERA e WILCOX, é bastante bom mas, entre nós, não deve ser aplicado, dado o emprego habitual das associações de vitamina C e gluconato de cálcio na mesma seringa.

Trabalhos muito recentes de DREVON e colaboradores<sup>(37)</sup> fazem incidir nova luz sobre o problema, já esquecido, do ácido ascórbico. Assim puderam concluir estes autores que o ascorbato de sódio é bastante mais estável do que o ácido ascórbico. Por outro lado, e isto é verdadeiramente revolucionário, verifica-se que o melhor agente de estabilização é o glicerol, seguindo-se-lhe de perto o cloreto de sódio e a frutose, o que, aliás, se encontra em oposição com as conclusões a que chegou HUELIN<sup>(49)</sup>. O bissulfito de sódio só deve ser empregado quando estejam presentes catalisadores negativos. O EDTA parece ser prejudicial à estabilidade do ácido ascórbico, visto originar fenómenos de catálise inversa quando exista muito pouco oxigénio no meio, o que acontece sempre que se faça o enchimento em presença de gás inerte.

Ao lado da teoria de DREVON que acabámos de traçar, em linhas muito gerais, pode ser citado o caso da fórmula da nossa farmacopeia que nos parece bastante imperfeita.

Pessoalmente, temos tido bons resultados obtendo ampolas praticamente sem coloração e estáveis por mais de 2 anos, associando ao bissulfito de sódio a tiourea a 0,012 %. A quantidade de bicarbonato de sódio adicionada é da ordem suficiente para neutralizar uma função enol e o pH da solução fica 6-6,2. Como meios de esterilização usamos o calor a 100°, durante meia hora, em presença de um agente bacteriostático como o fenol a 0,5 %.

A ergobasina ou ergometrina e a ergotoxina são substâncias facilmente alteráveis por oxidação. A primeira é mesmo eminentemente oxidável adquirindo cor parda. Esta oxidação é retardada ou mesmo impedida por adição de ácido tartárico<sup>(50)</sup> ou de ácido ascórbico a 1 %<sup>(51, 52)</sup>, recomendando-se esterilizá-la por filtração com vela. Para outros, o maltrato de ergobasina seria o sal preferível, recomendando a sua preparação a pH 3,5-4<sup>(53)</sup> ou 2,7-3,3<sup>(3)</sup>. Sob esta forma e em atmosfera de gás inerte é possível proceder à sua esterilização por aquecimento a 115-116°.

A Farmacopeia Portuguesa inscreve uma solução injectável de ergotino, obtida a partir da lixiviação, com água cloroformada, da cravagem desengordurada. A solução extractiva é aquecida primeiramente a 80-90° seguindo-se uma concentração a 70° até consistência xaroposa. Além destes dois aquecimentos, que podemos considerar de depuração e concentração, inclui um terceiro em que se faz a esterilização do injectável por aquecimento a 100° durante 4 sessões de meia hora cada.

O método parece-nos um pouco exagerado, se bem que numa primeira fase os alcalóides estejam teóricamente protegidos pelo ácido tartárico que se utiliza na sua solubilização. Cremos que seria útil rever este método já que, além do defeito apontado, a quantidade de ácido tartárico adicionada se mostra insuficiente para poder vencer o poder tampão do fosfato dipotássico existente na droga<sup>(54)</sup>.

A sulfadiazina constitui outro exemplo de substâncias alteráveis por oxi-

dação. O enchimento em atmosfera de gás inerte e o uso de bissulfito de sódio resolve a dificuldade (55, 56).

A eserina, alcalóide da fava de Calabar, é facilmente oxidável originando rubreserina, composto quinónico semelhante ao adrenocromo. Dos seus sais, o mais estável é o salicilato, se bem que, mesmo assim se altere profundamente. O uso do bissulfito (57), metabissulfito (2), e de ácidos tem sido proposto para evitar a alteração (59). Também não observámos qualquer vantagem na adição de catalisadores negativos do tipo da tiourea.

A oxidação da apomorfina é bem conhecida sabendo-se que as suas soluções injectáveis se coram com frequência, de verde, podendo depois dar origem à formação de um precipitado pardo. Num trabalho recentemente por nós executado chegámos à conclusão de que a presença de vestígios de metais, como o ferro e o cobre, poderia catalisar a oxidação, tendo então sugerido que se executasse a preparação dessas soluções injectáveis associando um redutor e um catalisador negativo e esterilizando a 100°, durante 30 minutos, em presença de fenol.

Verificámos ainda que a adição de substâncias, como o propilenoglicol, recentemente preconizado (60), não trazia apreciável vantagem.

Entre as oxidações mais estudadas e discutidas, pode citar-se a da morfina que, se bem que menos sensível do que a apomorfina, pode com facilidade — por perda de dois hidrogénios, à custa de duas moléculas — originar oxidimorfina, amarela. Esta alteração tem sido evitada, nem sempre da maneira mais elegante. Assim, a Farmacopeia Portuguesa adiciona ácido clorídrico de modo a impedir a oxidação, por diminuição de pH e, em contrapartida, manda aquecer a 110°, temperatura sem dúvida um pouco excessiva. Quase todos os formulários aconselham de preferência a junção de um redutor, procedendo a aquecimentos apenas a 100° por 30 minutos (60, 61, 61a, 62, 63). A presença de vestígios de metais pesados, como agentes de catálise oxidativa, tem sido posta em dúvida pelos holandeses (64) e pelo checo MOLNAR (65). Parece porém que essa acção é de considerar, dados os trabalhos mais recentes de uma comissão de farmacêuticos dinamarqueses, noruegueses e suecos. Esta última aconselha proteger a morfina, sob a forma de cloridrato ou sulfato (sal que, como o tartarato, é mais estável do que o cloridrato) pela adição de EDTA e de metabissulfito de sódio em quantidade superior a 0,1 % (66a).

Para finalizar este assunto queremos ainda aludir à vitamina A, composto que, pela existência de numerosas duplas ligações isoprénicas, é muito facilmente alterável. O seu uso, especialmente sob a forma de palmitato mais estável (66b), recomenda-se que seja acompanhado da adição de redutores, como os ésteres do ácido gálico. Quando a sua aplicação se faça em dispersão aquosa deve usar-se, para maior estabilidade, 0,4 % de ácido ascórbico que, segundo os trabalhos de DAL BROLLO e colaboradores, se revela o melhor agente redutor (66c).

## 2 — Hidrólise

As alterações por hidrólise são extremamente numerosas. Muitos ésteres e vários compostos cuja solubilização se consegue por alcalinização, tendem a decompôr-se precipitando, ao fim de algum tempo de armazenagem.

O uso de veículos não aquosos capazes de, por isso mesmo, impedirem a hidrólise ou pelo menos retardá-la tem sido largamente recomendado, citando-se, entre outros, o propilenoglicol (<sup>23, 65a, 66</sup>) a glicerina (<sup>67, 68</sup>) o dióxano (<sup>71</sup>), o glicofurol (<sup>72</sup>), etc.

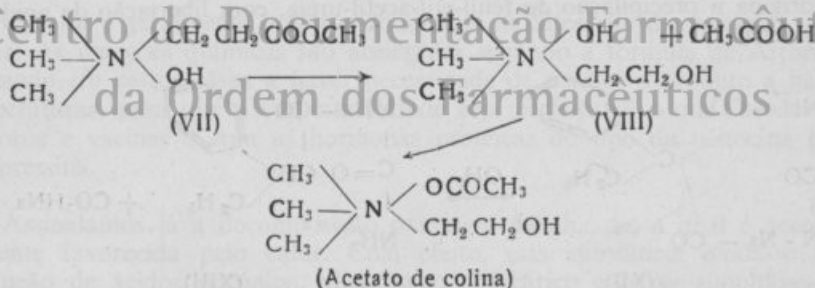
Entre as soluções alteráveis por este mecanismo, consideraremos a procaína, a atropina, o ácido adenosinotрифосфórico, a acetilcolina, a penicilina, o cloranfenicol e os barbituratos alcalinos.

A procaína, em solução injectável, é facilmente hidrolisavel durante a esterilização, tendo a cinética da sua destruição atraído a atenção de numerosos investigadores (<sup>73, 74</sup>). Deste modo, tem sido proposta a utilização da cafeína como retardante dessa decomposição (<sup>75</sup>), embora se descreva habitualmente o emprego exclusivo de procaína, desde que o pH seja de 4,3. A este pH a taxa de destruição é da ordem dos 2% aumentando para 75% quando o pH atinge o valor de 5,2 (<sup>76, 77, 78</sup>).

As soluções de atropina que, por seu turno, marcam já uma etapa da alteração da hiosciamina, isómero levógiro 5 a 8 vezes mais activo fisiologicamente, são facilmente alteráveis por hidrólise. A sua máxima estabilidade consegue-se a pH 3,24 a 100° ou a pH 4,11 a 0°, valores em que não há produção de ácido trópico e tropanol (<sup>79, 80</sup>).

O ácido adenosinotрифосфórico, que actualmente está sendo tão utilizado, produz soluções aquosas cuja decomposição chega a atingir os 50% ao fim de alguns meses de preparação. A adição de glicerina e de etilenoglicol aumenta a estabilidade, conseguindo-se reduzir para 10% a taxa de destruição ao fim de 1 ano de preparação (<sup>81</sup>).

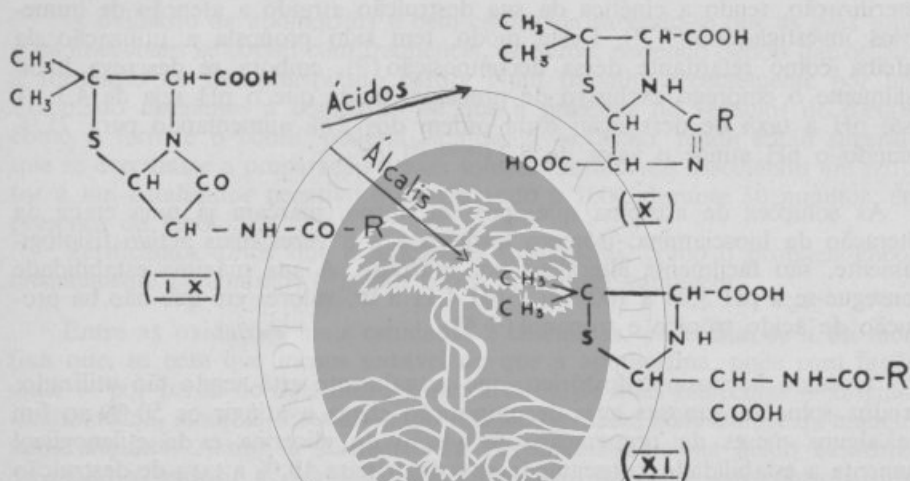
A acetilcolina (VII) é classicamente citada como uma substância sofrendo os inconvenientes da hidrólise já que, decompondo-se em ácido acético e colina (VIII), perde praticamente toda actividade terapêutica.



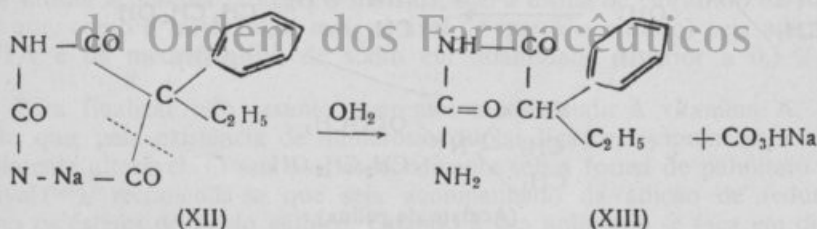
Os métodos propostos para resolver este inconveniente variam desde o uso de solventes não aquosos, como o dietilenoglicol, propilenoglicol, acetilcolridrina do glicol e glicofurol, à preparação extemporânea (<sup>82, 83</sup>).

A velocidade de destruição da penicilina (IX) em solução depende do pH e da temperatura. Sabe-se também, que a pH baixo se origina o ácido penílico (X), enquanto que a alcalinidade leva à produção de ácido penicilóico (XI).

A estabilidade deste antibiótico, em solução, tem sido conseguida tamponando o meio, geralmente com substâncias dotadas, secundariamente, de poder de quelação. Referimo-nos ao emprego do citrato de sódio<sup>(86)</sup>. Este problema tem especial interesse quando se trate de soluções de penicilina associada à procaína, já que é esta a sua forma de utilização mais corrente. Nesse caso há vantagem em impedir a hidrólise das duas substâncias, juntando um excesso de 2 % de cloridrato de procaína, tamponando com 10 % de citrato de sódio e adicionando 40 % de d-sorbitol<sup>(84)</sup>.



A solubilização dos barbitúricos na água pode ser facilmente conseguida por alcalinização, substituindo-se um átomo de hidrogénio por um de sódio. Quando este composto se encontra em presença da água vai-se hidrolisando lentamente, acabando por precipitar. É clássico o exemplo do luminal sódico que origina a precipitação de fenil-etil-acetil-ureia, com libertação de anidrido carbónico<sup>(85)</sup>.



A fim de evitar esta decomposição, aconselha-se preparar as suas soluções com 60 % de propilenoglicol, esterilizando a 100° em presença de álcool benzílico<sup>(86)</sup>. Assim mesmo o método está longe de ser satisfatório, visto que o período de validade da fórmula é apenas de três meses.

As soluções de cloranfenicol são também pouco estáveis, tendo sido proposto com o fim de evitar a sua hidrólise o tamponamento e a preparação em presença de propilenoglicol<sup>(146, 147, 148, 149)</sup>.

Além destes, muitos outros exemplos podem ser citados como o da lobe-lina, cuja decomposição, com libertação de acetofenona, é menos acentuada a pH 3,6, e o da cocaína cujas soluções mesmo esterilizadas a 100° acidificam com o tempo produzindo-se, numa primeira fase, benzoilecgonina. Regnier aconselha o emprego de sulfato ácido de cocaína que lhe parece mais estável<sup>(87)</sup>.

### 3 — Acção da luz

São muito numerosas as soluções que se alteram pela acção da luz. Para já não falarmos em lugares comuns como a morfina, adrenalina ou o óleo iodado, lembramos o que sucede com o fosfato de riboflavina. Esta substância é largamente utilizada em lugar da riboflavina, dada a sua maior solubili-dade. As suas soluções injectáveis são, porém, muito sensíveis às radiações ultravioletas, devendo por isso ser resguardadas em embalagens opacas ou, pelo menos absorventes dos pequenos comprimentos de onda<sup>(29, 87a)</sup>.

A vitamina B<sub>12</sub>, cujas soluções se recomenda sejam preparadas a pH 4,5, é particularmente destruída por acção da luz. Essa fotodecomposição chega a atingir a cifra de 10 % em cada meia hora de exposição à luz solar, correspondente a uma intensidade de cerca de 8000 velas/pé<sup>(88)</sup>.

A acção dos raios ultravioletas sobre as soluções de cloridrato de apo-morfina tem também sido discutida. Verificámos ultimamente<sup>(60)</sup> que a acção destas radiações, por período de 30 dias, sobre as ampolas contendo como estabilizante a tiourea associada ao bissulfito é praticamente nula.

A vitamina K<sub>3</sub> ou menadiona, tão estável à acção do calor, é muito in-fluenciada pela luz, como aliás diversas quinonas<sup>(89)</sup>.

### 4 — Acção do calor

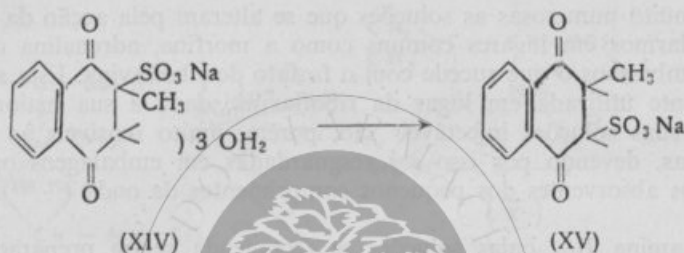
O calor é geralmente o factor dominante na alteração das soluções injec-táveis. As reacções químicas são aceleradas segundo a fórmula de Arrhenius chegando em certos casos a haver necessidade de manter o produto a baixas temperaturas, para que a sua estabilidade seja perfeita. É o que sucede com os soros e vacinas e com as hormonas proteicas do tipo da ocitocina e da vasopressina.

Assinalámos já a decomposição oxidativa da glucose, a qual é acentua-damente favorecida pelo calor. Com efeito, esta substância oxida-se com produção de ácidos glicónico, glicurónico e sacárico e baixa simultânea do pH. A fim de evitar este inconveniente propôs-se o emprego de tamponantes como o bicarbonato de sódio<sup>(90)</sup>, o citrato de sódio<sup>(91)</sup> a ureia<sup>(91)</sup>, sendo contudo os resultados pouco animadores, dado o aumento da cor amarela das soluções<sup>(92)</sup>. Parece porém que o aparecimento das mencionadas colora-ções — e é conveniente verificar-se se não são exclusivamente devidas à má qualidade da glucose podendo, nessa circunstância, ser melhorado o seu aspecto por tratamento com carvão animal<sup>(93)</sup> — se deve à formação de polí-meros de 5-oximetilfurfural, os quais se formam especialmente quando a temperatura atinge 115°. É curioso notar-se que a formação destes polímeros

corados varia na razão inversa da concentração da glucose<sup>(94)</sup>, podendo ser removidos das soluções por tratamento com xilol, éter de petróleo, etc.<sup>(95)</sup>.

As soluções de menadiona bissulfito (XIV) ou solução aquosa de vitamina K são alteráveis pelo calor sofrendo um rearranjo molecular com produção de 2-metil-1:4-naftohidroquinona-3-sulfonato de sódio (XV).

A fim de impedir esta alteração, manda a Farmacopeia Britânica adicionar 0,2 % de metabissulfito de sódio, esterilizando por autoclavação.



O método tem sofrido várias críticas afirmando-se que no injectável assim preparado há sempre apreciável quantidade daquele derivado que pode pôr-se em evidência com o complexo o-fenantrolino-ferroso que com ele produz um precipitado cor de tejo<sup>(96)</sup>.

S. YEH e G. WIESE, estudando também o problema<sup>(97)</sup>, propõem uma fórmula estabilizada contendo um excesso de 0,2 % de bissulfito de sódio. Segundo estes autores a solução conservar-se-ia 1 ano aquecida a 60°, 2 anos e meio a 20° e 1 ano e meio a 30°.

A decomposição da vitamina B<sub>1</sub>, que cinde a sua molécula em fracções pirimidínica e tiazólica pela acção conjugada do calor e da alcalinidade constitui outro exemplo das mencionadas alterações.

Nós mesmo chegámos a verificar, num complexo vitamínico B, a taxa de destruição do cloridrato de tiamina a pH 4,8 em função dos aquecimentos a que foi submetido. Observámos, deste modo, que o aquecimento a 70° em três sessões de 1 hora decompunha 11 % da vitamina. Essa destruição baixava para 7,2 % quando o aquecimento era conduzido a 100° apenas por um período de 30 minutos. A 110° e 120° por 20 minutos a destruição é respectivamente, de 11,2 % e 13,2 % e a 134°, pelo mesmo período de tempo, decompõem-se 23,5 % de aneurina<sup>(98)</sup>.

## 5 — Insolubilização

Muitos compostos habitualmente utilizados por via parenteral têm coeficientes de solubilidade menores do que as concentrações exigidas. Daí o usarem-se soluções sobressaturadas ou recorrer-se à complexação com produtos que os dissolvam. Está nestes casos o clássico gluconato de cálcio de estabilidade tão discutida, atendendo à fácil precipitação por influência de núcleos de cristalização. As técnicas propostas para resolver esta dificuldade são tão numerosas<sup>(100, 101, 102, 103, 104, 105, 106)</sup> que poderiam ocupar toda esta conversa. Assinalaremos por isso apenas uma das mais recentes formas de preparação

que consiste na adição de EDTA <sup>(107)</sup>. Pessoalmente temos tido bons resultados quer pelo processo da Farmacopeia Internacional, isto é, com sacarato de cálcio, quer pelo método, largamente utilizado em França, do canfossulfonato de cálcio.

A criogenina é também muito pouco solúvel em água. Podem ser preparadas soluções estáveis adicionando-lhe cisteína ou complexona, ou recorrendo ao propilenoglicol <sup>(108)</sup>.

A aminofilina, em que o constituinte etilenadamina desempenha a função de solubilizante, é facilmente decomponível por acção do anidrido carbónico, precipitando a teofilina. É costume estabilizar as suas soluções adicionando 60 mg de etilenadamina por-cada grama de aminofilina <sup>(21)</sup>.

A quelina tem sido solubilizada com benzoato de amónio ou com tioureia <sup>(109)</sup>; a tioacetazona com dimetilacetamida <sup>(110)</sup>. A rutina pode dissolver-se com bórax em presença de glucose ou de hexametileno-tetrazoto, sendo as suas soluções estáveis mesmo em presença de ácido ascórbico ou de aminofilina <sup>(111)</sup>. A própria hexametileno-tetrazoto tem sido proposta associada à quercetina em meio glicerinado <sup>(112)</sup>, sugerindo-se ainda o uso dos sais terrosos como a gluconato ou o lactato <sup>(113)</sup>.

Finalmente, a riboflavina cuja solubilização dificultou os primeiros passos da preparação do complexo B, foi solubilizada à custa da ureia <sup>(114)</sup>, do uretano <sup>(114)</sup>, da vitamina PP, da antipirina <sup>(115)</sup>, da tirosinamina <sup>(116)</sup>, do triptofano <sup>(117)</sup>, do PAS sódico <sup>(118)</sup>, da gentisamida <sup>(119)</sup>, etc.

Hoje as suas soluções injectáveis são habitualmente conseguidas empregando-se sob a forma de fosfato de riboflavina <sup>(120)</sup>.

## 6 — Incompatibilidades

Nos nossos dias, com o uso crescente de novos medicamentos, o problema das incompatibilidades adquire uma enorme importância. As associações polivitamínicas constituem um dos aspectos mais difíceis cuja resolução por vezes se não encontra. Por outro lado, a junção de produtos de baixo coeficiente de solubilidade a que é necessário proporcionar um meio ácido ou alcalino, como processo de solubilização, origina também dificuldades por vezes intransponíveis. É o que sucede com a associação da vitamina B<sub>1</sub> ao ácido glutâmico. Com efeito, a solubilização deste carece da associação de bicarbonato de sódio até que o pH esteja próximo da neutralidade. Como, porém, a vitamina B<sub>1</sub> se altera logo que o pH seja superior a 6-6,5, acontece que teremos de solubilizar o ácido glutâmico, elevando quando muito o pH até 5,5. Isto limita obrigatoriamente a concentração do ácido glutâmico <sup>(19)</sup>.

É vulgar o uso do chamado complexo B injectável. Trata-se naturalmente da associação de um conjunto de vitaminas como a B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, PP, B<sub>6</sub>, ácido pantoténico ou pantenol, associados ou não à vitamina B<sub>12</sub> e ao ácido fólico. Mesmo admitindo apenas a presença das primeiras 5 vitaminas, surgem diversas dificuldades, já que o pH de melhor estabilidade não é igual para todas. Por outro lado, admitindo que o farmacêutico utilize fosfato de ribofla-



vina, é-se obrigado a empregar o pantotenato de sódio ou o pantenol, pois que o sal cálcio precipitaria sob a forma de fosfato. O pantotenato de sódio é preferentemente estável a pH 5-7 podendo contudo ser substituído com vantagem pelo pantenol desde que o pH possa baixar para 3-4<sup>(121)</sup>. Nestas circunstâncias aconselhamos preparar o complexo B, em meio tamponado a pH 5, submetendo-o a um aquecimento a 100° por 30° minutos, em presença de um bacteriostático. Se bem que seja de recear mesmo assim qualquer quebra de título do pantotenato, o método dá uma relativa margem de segurança, desde que se atribua à fórmula um período de validade<sup>(122)</sup>.

A associação da vitamina B<sub>12</sub> complica um pouco o problema, dada a sua instabilidade em presença das vitaminas B<sub>1</sub> e PP. Numerosos são os trabalhos publicados sobre o assunto e nem sempre se encontra concordância entre os autores<sup>(123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 129a, 130, 131)</sup>. Pode conseguir-se no entanto uma taxa mínima de destruição, desde que se prepare o complexo em meio tamponado a pH 4,5-5,5<sup>(127)</sup>, tendo essencialmente o cuidado de se evitar a cisão molecular da aneurina já que são os seus produtos de desagregação os responsáveis pela alteração da cianocobalamina<sup>(128)</sup>.

Se, finalmente, se pretender incluir na fórmula o ácido fólico, as dificuldades aumentam, visto que, além desta substância ser pouco solúvel na água a pH baixo, há destruição oxidativa exercida pelas vitaminas B<sub>1</sub> e B<sub>2</sub>. Autores americanos propõem resolver esta dificuldade empregando 25 % de propilenoglicol como solubilizante impedindo a oxidação com ácido nordihidroguaiarético<sup>(132)</sup>. Deste modo, evita-se ter de elevar o pH da solução com o fim de solubilizar o ácido fólico, o que assegura a estabilidade das restantes vitaminas.

Em qualquer dos casos deverá recorrer-se ao emprego simultâneo de um agente bacteriostático. Apesar de o álcool benzílico ter sido largamente recomendado<sup>(121)</sup> parece ser pouco aconselhável, neste caso, dada a sua incompatibilidade com o cloridrato de tiamina que amarelece<sup>(124)</sup>. O clorobutanol parece por seu turno apresentar antagonismo com a vitamina B<sub>12</sub> e, por outro lado, decompõe-se com facilidade acima de 60°<sup>(89)</sup>. Pessoalmente temos tido bons resultados recorrendo ao fenol redestilado, como agente conservador. Com efeito, não há a assinalar destruições executadas por esta substância, desde que não contenha vestígios de ferro<sup>(134)</sup>.

Ainda dentro do aspecto das associações vitamínicas não queremos esquecer a associação da vitamina C com a cianocobalamina cuja incompatibilidade tem sido bastante discutida. Parece, porém, que se pode conseguir uma fórmula estável, desde que se evite a formação do ácido dehidro-arcórbico que é o principal agente de destruição da cianocobalamina<sup>(135)</sup>.

Quanto ao uso dos antibióticos muito poderia ser dito. Apontaremos, contudo, apenas alguns casos mais nítidos como o da penicilina nas suas numerosas limitações. Assim é bem conhecida a incompatibilidade da penicilina com os oxidantes, os álcoois, os ácidos, substâncias alcalinas, aminas primárias, etc. Dentro destas, tem para nós especial interesse a sua reacção com as aminas primárias como a procaina com que constitui um derivado de acção retardada. É ainda o que se verifica na penicilina oxiprocaínica em que o radical do ácido para-aminosalicílico confere um maior espectro bactericida<sup>(136)</sup>.

As associações de tetraciclina com diversas substâncias tem criado também difíceis problemas, designadamente a sua junção às vitaminas do com-

plexo B ou a diluição em líquidos similares dos fisiológicos (137). Com efeito, é conhecida a destruição da tetraciclina pela vitamina B<sub>2</sub>, em presença da luz, decomposição essa que se pode impedir associando à fórmula tiosulfato (138). Por outro lado, é também conhecida a impossibilidade de associar aureomicina ao subtosan a 3,5 %, a pH 6. O próprio soro fisiológico apenas suporta concentrações de aureomicina inferiores, a 1 % (139).

## 7 — Influência dos recipientes

Não queremos ainda deixar de assinalar a influência dos produtos cedidos pelos próprios recipientes e rolhas sobre a estabilidade das soluções injectáveis.

Para já não citarmos casos extremamente banais, como a alcalinidade, lembramos a enorme importância da presença de ferro, de cobre, de manganésio, magnésio ou de cálcio, quer como factores de precipitação, quer como elementos de catálise. Num trabalho executado no ano transacto por MACARELLI e ROCHI faz-se uma excelente revisão de conjunto para onde remetemos os nossos leitores (140).

No entanto, este assunto reveste-se do maior melindre dado o advento das soluções contendo políois que atacam muito particularmente os vidros contendo boro e facilitam a cedência dos silicatos (141).

Quando se trate de frascos multidose a presença de rolhas de borracha pode acarretar sabores vários. BERRY e WHITTET (142) indicam que os solutos perdem normalmente o seu conservante, absorvido pela rolha, ao fim de algumas semanas de contacto. Naturalmente que a dificuldade é resolúvel utilizando rolhas previamente maceradas em solução de conservante. Pode ainda suceder que as rolhas cedam os antioxidantes ou plasticizantes que contêm os quais poderão vir a alterar o soluto injectável. GRANGER e TELMA CARR mencionam mesmo um aumento de cerca de 10 vezes no conteúdo de matéria oxidável de uma água destilada, após um contacto de 20 minutos com rolhas de borracha (89).

## C) DECOMPOSIÇÃO DOS MEDICAMENTOS COM FORMAÇÃO DE PRODUTOS TÓXICOS

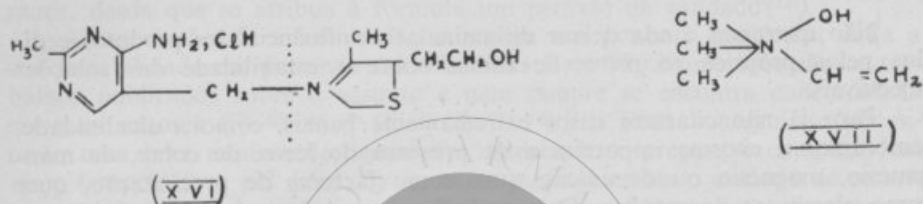
Se a maioria das vezes a alteração das soluções injectáveis se traduz numa baixa de princípios activos, casos há em que pode provocar acidentes mais ou menos graves.

Apenas a título de exemplo recordemos alguns casos mais vulgares.

A vitamina B<sub>1</sub> (XVI), substância relativamente estável a pH baixo, decompõe-se facilmente quando aquecida em solução próxima da neutralidade. Dessa decomposição resulta uma fracção tiazólica e uma pirimidínica. Ora, justamente a fracção primidínica apresenta uma certa toxicidade que se traduz, ao ser injectada, no chamado choque tiamínico. CHARONNAT e LECHAT descrevem e estudam o fenómeno que, no fundo, se cifra como dissemos, numa decomposição perfeitamente susceptível de ser evitada (14).

A injecção gluconato de cálcio pode provocar também diversos acidentes, como alteração de temperatura, arritmia, etc., tendo chegado a ocasionar mesmos casos mortais, quando aplicada por via endovenosa. Julga-se que sejam o racemo-tartarato e o oxalato de cálcio as impurezas responsáveis por essas acções (144).

O tartarato de potássio e antimónio pode ocasionar, quando injectado, acidentes que se tem atribuído a um aumento de toxicidade. Embora se tenha responsabilizado a temperatura de esterilização e a armazenagem pelos sucesos ocorridos, SOMERS e WHITTET<sup>(145)</sup> demonstraram que se pode esterilizar esta substância por autoclavagem e mantê-la armazenada por 12 meses entre 4° e 40°, sem qualquer acréscimo de toxicidade. Para concluir este assunto queremos aludir, finalmente, aos lamentáveis acidentes da alteração da colina.



Referimo-nos à sua desidratação em solução alcalina com produção de neurina (XVII), substância extremamente tóxica. Esta última pode originar-se ainda na putrefacção de matéria orgânica contendo colina.

### BIBLIOGRAFIA

- (1) *Pharmacopoeia Portugueza*, Lisboa, 1876.
- (2) *Pharmacopoea Internationalis*, Ed. prima vol. II, Genève, 1955.
- (3) *The British Pharmacopoeia*, London, 1958.
- (4) *El Farmaceutico*, **34**(9), 40 (1958).
- (5) COLOVOS, C. e CHURCHILL, B: *J. Am. Pharm. Assoc. Sc. Ed.*, **46**, 580 (1957).
- (6) GOLDSTEIN, S.: *J. Am. Pharm. Assoc. Pr. Ed.* **16**, 623 (1955).
- (7) GOLDBLITH, S. A.: *El Farmaceutico*, **32**, (2), 21 (1956).
- (8) MÜNZEL, K.: *J. Suisse Pharm.*, **18** (1955).
- (9) WHITTET, T e HUTCHINSON, W.: *J. Pharm. Pharmacol.*, **9**, 950 (1957).
- (10) RAJKOWSKI, S. e col.: *Pharm. Zeit.*, **97**, 1 (1958) seg. *Boll. Chim. Farm.*, **91**, 251 (1958).
- (11) *Symposium on Pyrogens I. Pharm. Pharmacol.*, **6**, 303 (1954).
- (12) CHARONNAT, M. e LECHAT, M.: *Journées Pharm. Françaises (Soc. Techn. Pharm.)* (1951).
- (13) NOGUEIRA PRISTA, L.: *An. Fac. Farm. Porto*, **10**, (1950).
- (14) GREPPIN, R.: *Pharm. Acta Helv.*, **31**, 1 (1956).
- (15) DOLIQUE: *Ann. pharm. franç.*, **9**, 18 (1951).
- (16) *The Pharmacopoeia of the United States of America, 15Th Rev.*, 1955.
- (17) JAMINET, F.: *Farmaco, Sc. ed.*, **14**, 3 (1959).
- (18) SHOTTON, C.: *Pharm. J.*, **173**, 297 (1954).
- (19) RIVA, A. e GATTI, E.: *Pharm. Acta Helv.*, **4** (1957).
- (20) LECLERQ, L.: *Farmaco, Ed. Pr.*, **9**, 491 (1954).
- (21) WADEL e STTEEBOCH: *J. Nutrition*, **4**, 79 (1931).
- (22) *Remington's Practice of Pharmacy*, 1956.
- (23) BOEHM, E. WILLIAMS, R.: *Pharm. J.*, 1951, **53**, (1944).
- (24) GIALDI, F. e BARUFFINI, A.: *Farmaco, Ed. Pr.*, **10**, 278 (1955).
- (25) *El Farmaceutico*, **32**, (5), 27 (1956).
- (26) DELGADO, J. e BURLAGE, H.: *Am. Prof. Pharm.*, **23**, (6), 530 (1957) e **23**, (7), 620 (1957).
- (27) LESTER e SMITH: *J. Pharm. Pharmacol.*
- (28) JAEGER, H.: *Pharmazie*, **3**, 536 (1948).
- (29) SOLDI, A. e col.: *Farmaco*, **6**, 94 (1951).
- (30) *The Marck Index, sixth edition*, 1952.
- (31) HANUS, E.: *Pat. USA* n.º 2719812.

- (<sup>81</sup>) *The British Pharmacopeia*, London, 1948.
- (<sup>82</sup>) GIRARD, M. e GERMAINE KERNY, M.: *Ann. pharm. franç.*, **8**, 463 (1950).
- (<sup>83</sup>) KRÄI: *Sci. Pharm.* **26**, 1 (1958) seg. *J. Pharm. Pharmacol.* **10**, 453 (1958).
- (<sup>84</sup>) *Amer. Prof. Pharm.*, **24**, 254 (1958) seg. *Boll. Chim. Farm.*, **98**, 375 (1958).
- (<sup>85</sup>) POPESCO e col.: *Franc Pharm.*, **11**, 656 (1958).
- (<sup>86</sup>) *Pharm. Acta Helv.* seg. *J. Pharm. Belg.*, **35**, 99 (1953).
- (<sup>87</sup>) DREVON, R., NOFRE, C. e CIER, A.: *Ann pharm. franç.*, **16**, 495 (1958).
- (<sup>88</sup>) JENKINS e HARTUNG: *Chemistry of Organic Medicinal Products*, 1949.
- (<sup>89</sup>) BOSSERHOFF: *Pharm. Zent.*, **82**, 481 (1941) e *Boll. Chim. Farm.*, **85**, 104 (1946).
- (<sup>90</sup>) DOTTORI: *Rev. San. Mil. Arg.*, **47**, 126 (1948).
- (<sup>91</sup>) LEAL, A., RODRIGUES, D., FERREIRA, S., BALTAZAR, A., ANDRADE, A., FITAS, E.: *Rev. Port. Farm.*, **2**, 80 (1952).
- (<sup>92</sup>) SENGUPTA, S. e GUPTA, H.: *J. Am. Pharm. Assoc.*, **38**, 22 (1949).
- (<sup>93</sup>) SILVA, N.: *Rev. Farm. Odont.*: Janeiro de 1949.
- (<sup>94</sup>) DALESIO, G.: *Rev. Farm.* (Buenos Aires) **124** (1951) seg. *Mon. Farm. Terap.*, **58**, 25 (1952).
- (<sup>95</sup>) GERO, E. e PERROT, J.: *C. R. Soc. Biol.*, **143**, 1450 (1949).
- (<sup>96</sup>) BRYAN, G. e D'ARCY, P.: *Pharm. J.*, **172**, 247 (1954).
- (<sup>97</sup>) JENSEN, F.: *Dansk. Tids. Farm.*, **29**, 125 (1955) seg. *J. Pharm. Pharmacol.*, **8**, 150 (1956).
- (<sup>98</sup>) J. CIMINERA, J.: e WILCOX, P.: *J. Am. Pharm. Assoc.*, **35**, 365 (1946).
- (<sup>99</sup>) HUELIN: *Food. Res.*, **18**, 633 (1953) seg. *Am. Prof. Pharm.*, **20**, 366 (1954).
- (<sup>100</sup>) CAZZANI, H.: *Hipodermoterapia*, Buenos Aires, 1949.
- (<sup>101</sup>) SALOMON, A. e SPANHOFF, R.: *Pharm. Weekblad*, **7** (1938) e *C. A.*, **48**, 10299 (1954).
- (<sup>102</sup>) OSTRINER, F.: *Arch. Pharm. Berl.*, **393**, 288 (1955).
- (<sup>103</sup>) REICHEL, J. e SAFARIK, L.: *Ceskofov. Farm.*, **4**, 404, 1955 seg. *J. Pharm. Pharmacol.*, **8**, 553, 1956.
- (<sup>104</sup>) GORIZ, A. e LIOT, A.: *Pharmacie Galénique*, Paris 1949.
- (<sup>105</sup>) HOM, S. e AUTIAN, J.: *J. Am. Pharm. Assoc. Sc. Ed.*, **45**, 608 (1956).
- (<sup>106</sup>) SWARTZ, C. e AUTIAN, J.: *J. Am. Pharm. Assoc. Sc. Ed.*, **47**, 650 (1958).
- (<sup>107</sup>) MILLER, C.: *Pat. USA* n.º 2678899 seg. *C. A.*, **48**, 9632 (1954).
- (<sup>108</sup>) DUBUCQUET, L.: *J. Pharm. Chim.*, **25**, 373 (1922).
- (<sup>109</sup>) NOGUEIRA PRISTA, L.: *An. Fac. Farm. Porto*, **16**, (1956).
- (<sup>110</sup>) NOGUEIRA PRISTA, L., MORGADO, R., MACHADO, M. L.: *An. Fac. Farm. Porto*, **18**, (1958).
- (<sup>111</sup>) FOSTER, H.: *J. Pharm. Pharmacol.* (1950).
- (<sup>112a</sup>) LAMBIN, S., JANOT, A., ROBERT-BOYER, M.: *An. pharm. franç.*, **11**, 414 (1953).
- (<sup>112b</sup>) IONESCO-MATIU, POPESCU, A. e MONCIU, L.: *An. pharm. franç.*, **6**, 140 (1948).
- (<sup>113</sup>) BERRY, H.: *Public Pharmacist*, **2**, 2 (1941).
- (<sup>114</sup>) EVAN ARKEL, G. e P. WAELT, J.: *Pharm. Weekblad*, **85**, 319 (1950).
- (<sup>115</sup>) MOLNAR, L.: *Farmazia*, **24**, 131 (1955) seg. *C. A.*, **49**, 14271 (1955).
- (<sup>116a</sup>) MEHTA, H. e DROMMOND, F.: *J. Am. Pharm. Assoc. Pr. Ed.*, **15**, 103 (1954).
- (<sup>116b</sup>) *Pharm. J.*, **181**, 317 (1958).
- (<sup>116c</sup>) *El Farmaceutico*, **31**, (12), 24 (1955).
- (<sup>117</sup>) PONCI, R. e GIALDI: *Farmaco Ed. Sc.*, **10**, 766 (1955).
- (<sup>118</sup>) DAL BROLO, F. e POASEK, ROSSI, G.: *Boll. Chin. Farm.*, **97**, 727 (1958).
- (<sup>119</sup>) *New and Nonofficial Remedies*, 1949.
- (<sup>120</sup>) SCHMITZ, R. e HILL J.: *J. Am. Pharm. Assoc. Pr. Ed.*, **11**, 500 (1950).
- (<sup>121</sup>) KRAUSE, G. e CROSS, J.: *J. Am. Pharm. Assoc. Pr. Ed.*, **11**, 500 (1950).
- (<sup>122</sup>) HANZLIK, P.: *Ind. Eng. Chem.*, **24**, 836 (1932).
- (<sup>123</sup>) CERDA, V. e IGLESIAS, G.: *Medicamentos inyectables*, Valencia, 1944.
- (<sup>124</sup>) *Arz Forsch.* **6**, 75 (1956) seg. *Farmaco Sc. Ed.*, **11**, 492 (1956).
- (<sup>125</sup>) RICHTER, J.: *Arz Forsch.*, **4**, 686 (1954).
- (<sup>126</sup>) MARCUS, A. e TARARAIZKA, A.: *J. Am. Pharm. Assoc. Sc. Ed.*, **46**, 29, (1957).
- (<sup>127</sup>) LACHMAN, L., RAVIN, L. e HIGUCHI, T.: *J. Am. Pharm. Assoc. Sc. Ed.*, **45**, 293 (1956).
- (<sup>128</sup>) STEIGER e BERGMAN: *Pharm. Acta Helv.*, **22**, 613 (1947).
- (<sup>129</sup>) BUCHI e HORLER: *Pharm. Acta Helv.*, **20**, 202 (1945).
- (<sup>130</sup>) SCHON e ABILGAARD: *Pharm. Acta Helv.*, **10**, 38 (1935).
- (<sup>131</sup>) KONDRITZER, A. e ZVIRBLIS, P.: *J. Am. Pharm. Assoc. Sc. Ed.*, **46**, 531 (1957).
- (<sup>132</sup>) *Pharm. J.*, **181**, 317 (1958).
- (<sup>133</sup>) MOLNAR, L. e CLORARA, J.: *France Pharm.*, **11**, 657 (1958).
- (<sup>134</sup>) LEMATTE, L. e BOINOT, G., KAHANE, E.: *J. Pharm. Chim.*, **15**, 49 (1932).

- (83) ANTOINE, G. e DEBAY, A.: *Bull. Acad. Méd.*, **133**, 536 (1949) seg. M. LACHAUX em *J. Pharm. Franc. (Soc. Techn. Pharm.)* (1951).
- (84) *El Farmaceutico*, **32**, (7), 35 (1956).
- (85) TOMSKI, H. e WALLER, L.: *Pharm. J.*, **160**, 421 (1937).
- (86) RAINE, G. e COOPER, R.: *Pharm. J.*, **178**, 427 (1955).
- (87) REGNIER, R. e DAVID, R.: *Bull. Sc. Pharm.*, **321**, (1934).
- (87a) MAGGIORELLI, E.: *Boll. Chim. Farm.*, **97**, 481 (1958).
- (88) MERRE, L. e WILSON, C.: *J. Am. Pharm. Assoc. Sc. Ed.*, **45**, 129 (1956).
- (89) GRAINGER, H. e TELMA CARR: *Techn. Pharm.*, **2**, (1) (1955).
- (90) STUGER, K. e BERGMANN, M.: *Schw. Apoth. Ztg.*, **84**, 812 (1946).
- (91) ANSELM, A.: *Boll. Chim. Farm.*, **93**, 341 (1954).
- (92) VÖLKSEN, W.: *Archiv. der Pharm.*, **285**, 392 (1952).
- (93) LUIZA SANTOS, M. e ALVES, M. A.: *II Congresso Luso-Espanhol de Farmácia*, vol III, 534, 1952.
- (94) WEBB, N., SPERANDIO, G. e MARTIN, A.: *J. Am. Pharm. Assoc. Sc. Ed.*, **47**, 101 (1958).
- (95) *Pharmazie*, **9**, 574, 1954 seg. *Boll. Chim. Farm.*, **95**, 275 (1956).
- (96) BRYAN, G.: *Pharm. J.*, **181**, 439 (1958).
- (97) YEH, S. e WIESE: *Drug Standards*, **26**, 22 (1958).
- (98) NOGUEIRA PRISTA, L., MORGADO, R. e GUERRA, F.: *An. Fac. Farm. Porto*, **16**, 5 (1956).
- (99) VECCHI, G.: *Scienza Farm.*, **116** (1933).
- (100) MERCK, E.: *Pharm. Ztg.* 766 (1935).
- (101) ROTHEINHEIM, A.: *Pharm. Acta Helv.*, **114** (1935).
- (102) *Pat. USA* n.º 1965535 seg. *Chem. Zentr.*, **2**, 3792 (1934).
- (103) BLOJ, J.: *Pharm. Weekblad.*, **72**, 890 (1935).
- (104) SVENSON: *Svensk. Tids.*, **39**, 550 (1935).
- (105) PANZANI: *Scienza Farm.*, **24** (1934).
- (106) CHAKRAVARTY, D. e JONES, W.: *Drug Standards*, **25**, 4 (1957).
- (107) VAN ABBE, J.: *Chemis. and Druggist*, **163**, 39 (1955).
- (108) POPESCO, C., e col.: *France Pharm.*, **11**, 656 (1958).
- (109) FAHMY, R., BADRAN, N. e MASSEIL, M.: *J. Pharm. Pharmacol.*, **1**, 535 (1949).
- (110) LARDE, M.: *Prod. Pharm.*, **1**, 421 (1946).
- (111) DONGOROZI, S. e col.: *France Pharm.*, **11**, 657 (1958).
- (112) HARTWICH, W.: *Boll. Chim. Farm.*, **96**, 318 (1957).
- (113) KEWSON, C. e CONCH, J.: *J. Am. Pharm. Assoc. Sc. Ed.*, **41**, 83 (1952).
- (114) STECHER, P.: *Pat. USA* n.º 2480517.
- (115) LEAL, A. M.: *J. dos Farmaceuticos*, **9**, 1 (1950).
- (116) BIRD e KUNA: *Pat. USA* n.º 2407624.
- (117) HARTE, R. e CHEN, J.: *J. Am. Pharm. Assoc. Sc. Ed.*, **38**, 568 (1949).
- (118) LEAL, A. M., ANDRADE, M. e ALVES, M.: *II Congresso Luso-Espanhol de Farmácia*, 1952.
- (119) HOFFER, M.: *Pat. USA* n.º 2463461.
- (120) VOLO, S.: *Boll. Chim. Farm.*, **94**, 6 (1955).
- (121) SIEMENS, G.: *Drug and Cosmetic Ind.*, **69**, 318 (1950).
- (122) NOGUEIRA PRISTA, L., MORGADO, R. e GUERRA, F.: *An. Fac. Farm. Porto*, **16**, 97, (1956).
- (123) BLITZ e EISEN: *J. Am. Pharm. Assoc. Sc. Ed.*, **43**, 651 (1954).
- (124) MACEK e FELLER: *J. Am. Pharm. Assoc. Sc. Ed.*, **44**, 254 (1955).
- (125) CAMPBELL e MC LEOD: *J. Am. Pharm. Assoc. Sc. Ed.*, **44**, 253 (1955).
- (126) GRAMBIER, A. e RAHN, G.: *J. Am. Pharm. Assoc. Sc. Ed.*, **46**, 134 (1957).
- (127) PONCI, R.: *Farmaco Sc. Ed.*, **10**, 997 (1955).
- (128) FELLER e MACEK: *J. Am. Pharm. Assoc. Sc. Ed.*, **44**, 662 (1955).
- (129) GAMBIER, A. e RAHN, E.: *J. Am. Pharm. Assoc. Sc. Ed.*, **47**, 385 (1958).
- (129a) G. DI PACO: *Farmaco Ed. Pr.*, **13**, 662 (1958).
- (130) MUKHERJEE e SEN: *J. Pharm. Pharmacol.*, **9**, 759 (1957).
- (131) DCNY, J. e CONTER, J.: *J. Pharm. Belg.*, **38**, 186 (1956).
- (132) TANSEY, R. e SCHNELES, G.: *J. Am. Pharm. Assoc. Sc. Ed.*, **44**, 34 (1955).
- (133) LIOT, A. e GORIS, A.: *Incompatibilités pharmaceutiques*, pág. 124.
- (134) GAKENHEINER, W.: *Bull. Parental Drug Assoc.*, **6**, 5 (1952).
- (135) EISEN, H.: *J. Am. Pharm. Assoc. Sc. Ed.*, **47**, 43 (1948).
- (136) NIENSH e SITT: *Muench Med. Wschr.*, **28**, 1418 (1952).
- (137) BUCKWALLER, F.: *J. Am. Pharm. Assoc. Pr. Ed.*, **15**, 694 (1954).
- (138) DONY-CROTTEUX: *J. Pharm. Belg.*, **39**, 268 (1957).

- (139) CLOSSET, A.: *Farmaco Pr. Ed.*, 9, 549 (1954).  
(140) MACARELLI e ROCHI: *Boll. Chim. Farm.*, 96, 561 (1958).  
(141) CARRERO: *Pharm. Acta Helv.*, 9 (1956).  
(142) WHITTET, T.: *J. Pharm. Pharmacol.*, 1, 393 (1946).  
(143) CHARONNAT, R. e LECHAT, M.: *Ann. pharm. franç.*, 11, 27 (1953).  
(144) CHARONNAT, R., PARIS, R., LANGLOIS, J. e MORIN, C.: *Ann pharm. franç.*, 4, 76 (1946).  
(145) SOMERS, G. e WHITTET, T.: *Pharm. J.*, 181, 495 (1958).  
(146) DONY, J.: *J. Pharm. Belg.*, 38, 347 (1956).  
(147) FENTON, A.: *Pharm. J.*, 175, 67 (1955).  
(148) HOEST: *J. Pharm. Belg.*, 40, 121 (1958).  
(149) BRUNZELL, A.: *Svensk. Farm. Tids.*, 61, 129 1957) seg. *Gal. Acta*, 11, (4), 89 (1958).



## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

## ESTERILIZAÇÃO E ESTERILIDADE DE MEDICAMENTOS INJECTÁVEIS (\*)

A. LUPI NOGUEIRA

Assist. da Escola de Farmácia de Lisboa

### Nomenclatura

É do conhecimento geral que toda a linguagem está sujeita a desenvolvimento e que algumas palavras adquirem novos significados e perdem outros à medida que os anos decorrem.

Por outro lado, muitas delas apresentam mais que um significado.

Se bem que tudo isto seja aplicável à nomenclatura antimicrobiana, existem termos como *estéril*, *esterilizar* e *esterilização* que só devem ser usados num sentido absoluto.

Na realidade, a *esterilização tem por fim a completa destruição ou remoção de todas as formas de vida, incluindo as formas esporoladas e a inactivação de virus* (1, 2, 3).

O número de agentes capazes de conseguir este «desideratum» é muito limitado e, portanto, o termo «esterilização», com muita frequência é aplicado a métodos que conduzem, apenas, à destruição de organismos patogénicos.

Contra este abuso de palavra «esterilização», insurge-se o Conselho de Farmácia e Química da Associação Médica Americana, declarando que a sua utilização relativa, num sentido bacteriológico diferente do verdadeiro, é incorrecta e presta-se a confusões.

Contudo, muitas farmacopeias são coniventes com esse erro, talvez por falta de nomenclatura apropriada.

Para todos esses casos em que se verifica uma acção letal incompleta, estão a ser adoptados, com bastante frequência, os termos *desinfecção*, *desinfectar* e *desinfectantes*.

As duas últimas designações, muito anteriores à teoria do germe, applicavam-se a substâncias químicas destinadas a mascarar maus cheiros.

Estes termos evoluíram e, hoje, a ideia de *desinfecção* está ligada a agentes, físicos ou químicos, que têm por fim *destruir a infecção* e, portanto, eliminar os germes patogénicos, mas não necessariamente as formas esporoladas.

De conceito justaponível ao de desinfectante, usa-se o termo *anti-séptico*. Derivado do grego e significando inicialmente «contra a putrefacção» sofreu evolução no seu significado, considerando-se actualmente como uma substância «contra a sepsis» ou infecção.

No entanto applica-se geralmente este termo a *tecidos vivos*, reservando o de *desinfecção* para objectos inanimados.

Porém, entre nós, é vulgar ouvir dizer: «desinfectar uma ferida», «desinfectar as mãos», etc.

Nota-se, portanto, uma necessidade premente de definir e oficializar esta nomenclatura, quiçá criando novos termos que não se prestem a confusões.

(\*) Lição proferida no Sindicato Nacional dos Farmacêuticos (Março, 1959).

Para os métodos que garantam, apenas, a destruição ou remoção de organismos patogénicos, sugerimos a palavra *asseptização*.

### Mecanismo da esterilização ou da desinfecção

Como acontece com todas as células vivas, o crescimento, multiplicação e características bioquímicas dos microorganismos são o resultado duma complexa série de reacções enzimáticas.

Os fermentos, sejam constitutivos ou adaptativos, actuando como catalizadores de reacções individuais específicas, têm, pelo menos, quatro funções a preencher:

- a) — Fornecer energia necessária à continuação da espécie.
- b) — Fornecer os metabolitos e nutrimentos essenciais.
- c) — Tornar atóxicos os produtos metabólicos tóxicos.
- d) — Estabilizar o meio interno para condições variáveis exteriores.

Dada a sua estrutura proteínica, pelo menos parcial, estes fermentos poderão ser inactivados por coagulação, seja esta conseguida pelo calor, ou por qualquer outro agente físico, ou ainda por uma gama de substâncias químicas.

Em virtude do extraordinário equilíbrio enzimático, poderia prever-se que uma quebra no ciclo conduziria à morte do microorganismo.

Isto é apenas parcialmente verdadeiro pois que se devem considerar vários graus de inactivação.

Na verdade, algumas das acções enzimáticas são mais fundamentais do que outras e, assim, poderá conceber-se que muitos tratamentos possam sómente transtornar o sistema de modo a impedir o normal crescimento da célula, sem destruir completamente a sua viabilidade.

Dá-se uma estase celular e os agentes que a provocam serão *germistáticos* (bacteriostáticos, fungistáticos, etc., conforme os microorganismos inibidos).

O processo é reversível pois que os elementos microbianos, quando colocados em condições favoráveis, reassumem o seu ciclo de vida normal.

Se, pelo contrário, o tratamento é letal, o dano provocado no sistema enzimático, é tão extenso ou os enzimas afectados são tão fundamentais que o processo é irreversível e a célula morre.

Os agentes que provocam essa impossibilidade de restabelecimento vital serão *germicidas* (bactericidas, fungicidas, virucidas, etc.).

A aumentar a extraordinária complexidade destes mecanismos, há que contar com o aparecimento de resistências, que podem ir desde simples adaptações a verdadeiras mutações, umas e outras levadas a cabo por enzimas adaptativas, sejam elas criadas no momento oportuno ou pré-existam na célula no estado recessivo.

A formação de penicilinase ou a presença de uma fase inicial de atraso, bastante extensa, na curva de crescimento de bactérias sobrevivendo aos processos de desinfecção, são exemplos de adaptações.



### Dinâmica da desinfecção ou da esterilização

A desinfecção ou esterilização não são instantâneas, antes seguem um processo gradual.

Este facto já verificado por ABBOT em 1891 <sup>(4)</sup>, teve o valioso contributo

de PAUL e KRÖNIG <sup>(5)</sup> ao estudarem, quantitativamente, o poder desinfectante de várias substâncias químicas.

Foi, porém, CHICK <sup>(6)</sup> que, examinando os resultados destes ensaios verificou uma perfeita relação entre o número de microorganismos sobreviventes e os tempos de contacto.

Assim, na figura n.º 1 representa-se a curva de sobrevivência de um microorganismo termófilo cujos esporos foram submetidos à acção do calor durante tempos variados.

Inscrevendo em ordenadas os logaritmos dos números de sobreviventes e em abscissa os respectivos tempos de aquecimento, obtém-se uma linha recta.

CHICK admitiu, então, que o fenómeno era muito semelhante ao decorrer

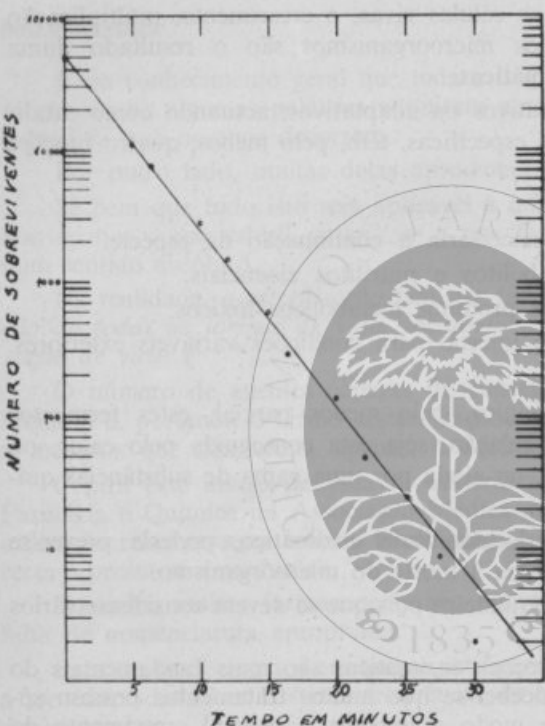


Fig. 1

duma reacção monomolecular e que, portanto, a clássica equação de ARRHÉNIUS:

$$K = \frac{1}{t} \ln \frac{C_1}{C_2}$$

seria aplicável ao processo de desinfecção, se, substituíssemos as concentrações  $C_1$  e  $C_2$  respectivamente pelo número  $n_i$  de microorganismos existentes inicialmente e pelo número  $n_s$  de microorganismos sobreviventes ao fim do tempo  $t$  de contacto.

Então a expressão anterior passará a ser:

$$K = \frac{1}{t} \ln \frac{n_i}{n_s} \quad \text{ou} \quad K = \frac{2,303}{t} \log \frac{n_i}{n_s}$$

Por influência de numerosos factores, dos quais a concentração e a temperatura são de extraordinária importância, as curvas obtidas diferem do tipo que referimos anteriormente, adquirindo, com muita frequência, a forma sigmoide.

É o que se observa na figura n.º 2, onde se representam várias curvas de sobrevivência para concentrações variáveis de fenol.

Para as concentrações mais fracas observa-se com muita nitidez uma velocidade de desinfecção inicial bastante lenta, seguida dum rápido aumento de mortalidade, praticamente logarítmico, ficando finalmente um número de células residuais mais resistentes ao agente letal.

Para concentrações mais fortes a fase inicial de atraso fica muito reduzida e as curvas tendem para logarítmicas.

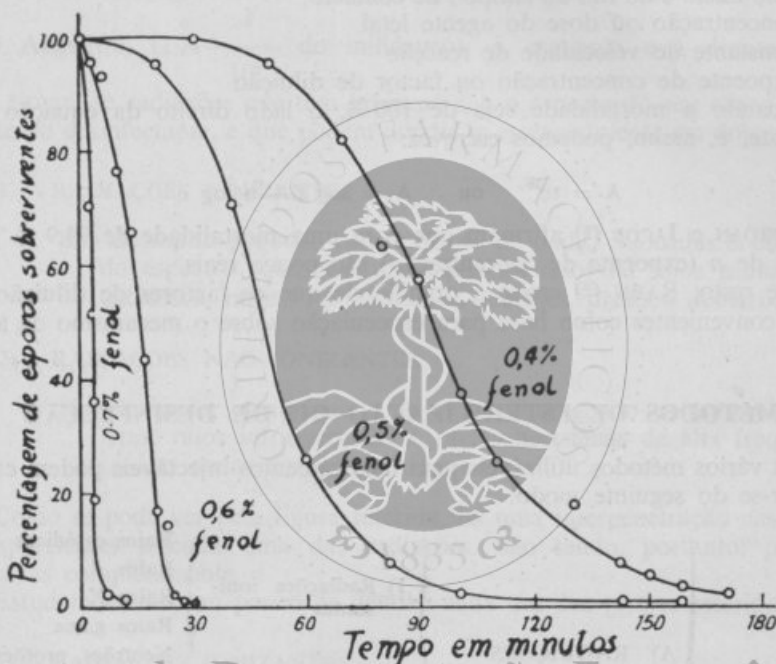


Fig. 2

Segundo HENDERSON SMITH (1) essa fase estacionária inicial existe sempre, embora, muitas vezes, não possa ser detectada pelos métodos vulgares de apreciação.

Irregularidades neste tipo de curvas são umas vezes devidas a erros de ensaio, outras vezes a resistências variáveis nos elementos que constituem a mesma população microbiana.

A influência da temperatura na dinâmica da desinfecção ou da esterilização, pode ser definida pelo *coeficiente de temperatura* que será a mudança na velocidade de desinfecção para cada aumento de um grau de temperatura.

Este índice de calor é apreciado num intervalo de 10 graus e expresso pela fórmula seguinte:

$$C_t = \frac{tx^{\circ}}{t(x^{\circ} + 10)}$$

em que o numerador é o tempo necessário para matar um certo número de microorganismos a  $x$  graus, e o denominador o tempo para matar o mesmo número de microorganismos a  $x + 10$  graus.

Este coeficiente é uma função exponencial do aumento de mortalidade.

A influência da concentração pode ser avaliada pelo *expoente de concentração ou índice de diluição*, expresso pela seguinte equação:

$$Ktc^n = \frac{\log n_i}{\log n_s}$$

em que  $n_i$  e  $n_s$  são, respectivamente, os números de microorganismos existentes no início e no fim do tempo  $t$  de contacto;

$c$  = concentração ou dose do agente letal

$k$  = constante de velocidade de reacção

$n$  = expoente de concentração ou factor de diluição

Quando a mortalidade seja de 100%, o lado direito da equação será constante, e, assim, podemos escrever:

$$A = tc^n \quad \text{ou} \quad A = \log t + n \log c$$

JORDAN e JACOB (8) afirmam que para uma mortalidade de 99,9% já os valores de  $n$  (expoente de concentração) são pouco reais.

De resto, RAHN (9) emite a opinião de que os factores de diluição são pouco convenientes como base para especulação sobre o mecanismo de acção letal.

## MÉTODOS DE ESTERILIZAÇÃO OU DE DESINFECÇÃO

Os vários métodos utilizáveis para medicamentos injectáveis podem esquetizar-se do seguinte modo:

MÉTODOS DE ESTERILIZAÇÃO OU DE DESINFECÇÃO

I	A FRIO	A) RADIAÇÕES	1) Radiações ionisantes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Raios catódicos</li> <li>Raios <math>\beta</math></li> <li>Raios X</li> <li>Raios gama</li> <li>Neutrões, prótons, etc.</li> </ul>
			2) Radiações não ionisantes	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Ultra-violetas</li> <li>b) Ultra-sons</li> <li>c) Rádio-freqüência</li> </ul>
		B) FILTRAÇÃO ESTERILIZANTE		<ul style="list-style-type: none"> <li>a) formaldeído</li> <li>b) óxido de etileno</li> <li>c) <math>\beta</math>-propiolactona e outros compostos</li> </ul>
II	PELO CALOR	C) SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS NO ESTADO GASOSO		
		A) CALOR SECO		
		B) CALOR HÚMIDO	1) à pressão normal	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Tindalização</li> <li>b) 100° C</li> <li>c) vapor fluente</li> <li>d) 100°C + bacteriostático</li> </ul>
		2) sob pressão		Autoclavagem

## I — ESTERILIZAÇÃO OU DESINFECÇÃO A FRIO

### A) — Esterilização ou desinfecção por radiações

Se agruparmos as diversas radiações por ordem dos seus comprimentos de onda, ou da sua frequência, obtemos aquilo a que poderemos chamar «espectro electromagnético», representado na figura 3.

Como se verifica, a zona visível do espectro solar é mínima em relação às restantes. Abrange radiações com o comprimento de onda entre 4.000 e

8.000 Angström ( $1 \text{ \AA} = \frac{1}{10^7}$  do milímetro). À esquerda e à direita desta

zona situam-se radiações que têm interesse sob o aspecto do seu efeito esterilizante ou desinfectante, e que podem dividir-se essencialmente em dois grupos:

#### 1) — RADIAÇÕES IONIZANTES

São de muito pequeno comprimento de onda, colocadas à esquerda do espectro solar. Compreendem os raios X, raios gama, raios catódicos, raios  $\beta$ , partículas  $\alpha$ , neutrões, prótons, deuterões, etc.

#### 2) — RADIAÇÕES NÃO IONIZANTES

São de maior comprimento de onda, abrangendo os raios ultravioletas, raios infra-vermelhos, ondas hertzianas de alta frequência (radar, ondas curtas) e ultra-sons.

Como se pode ver pela figura referida, há uma interpenetração nas zonas correspondentes a cada uma das radiações, não sendo, portanto, possível separá-las completamente.

Estudemos com um pouco de detalhe cada um dos grupos referidos:

#### 1) — RADIAÇÕES IONIZANTES

Quando se fala em «esterilização fria» ou «esterilização electrónica», termos tão em voga nos nossos dias, quer-se referir à aplicação das várias formas de radiações ionizantes, aquelas que representam, de resto, o campo onde maiores avanços se tem feito nos últimos anos.

##### a) — Mecanismos de acção

A absorção da radiação incidente conduz a mudanças moleculares, no material irradiado, com produção de complexos activados. Essa activação é reversível na maior parte dos compostos com moléculas relativamente simples. Pelo contrário, nos microrganismos, de estrutura molecular muito complexa, originam-se mudanças químicas irreversíveis, especialmente nos cromosomas<sup>(10, 11)</sup>.

Portanto a interferência no metabolismo celular seria, neste caso, trazida por transformações estruturadas nas nucleoproteínas e em certos amino-ácidos essenciais.

# ESPECTRO ELECTRO-MAGNÉTICO

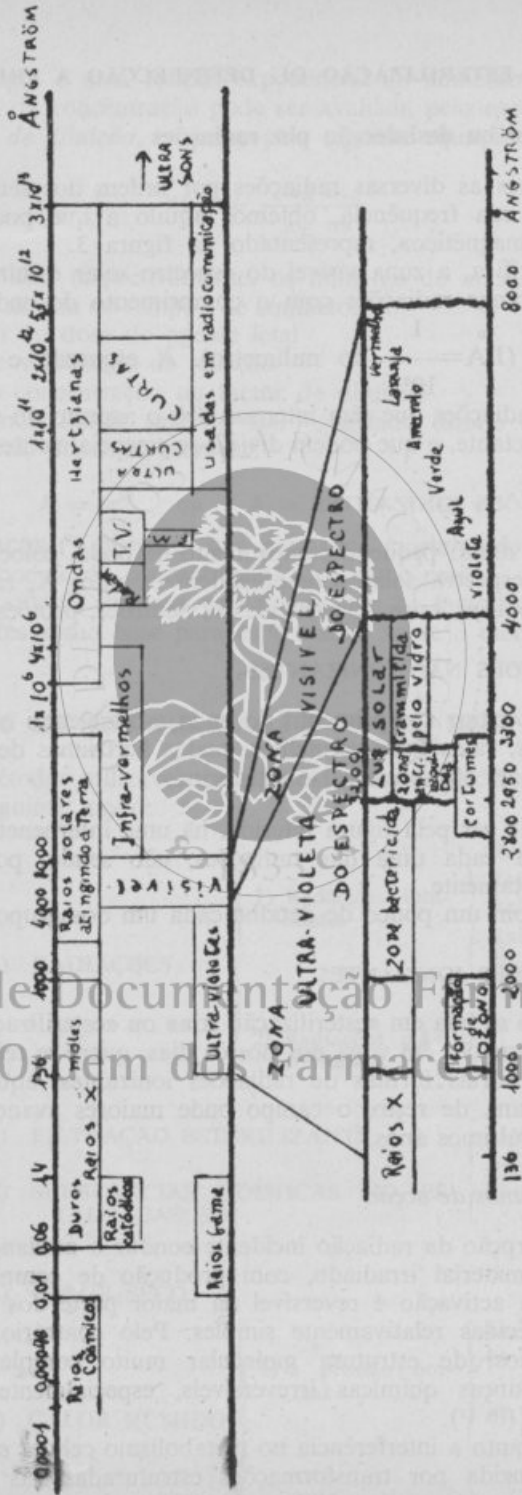


Fig. 3

Centro de Documentação Farmacêutica  
 da Ordem dos Farmacêuticos

Contudo o mecanismo da acção desinfectante ou esterilizante destas radiações, está longe de ser bem conhecido, o que justifica a existência de duas teorias: — *a da acção directa* (1, 2, 3, 12, 13), que estabelece que o efeito letal é devido a um impacto directo das radiações com um alvo constituído por elementos sensitivos, cujo volume seria de 0,06 do da própria bactéria; e *a da acção indirecta*, apoiada por PROCTOR e GOLDBLITH (14), que atribui a acção esterilizante à ionização, seja ela levada a efeito sobre nucleoproteínas ou sobre fermentos. Portanto, neste caso, haveria uma marcada acção química resultante dos iões produzidos quer nos próprios microorganismos, quer no meio que os rodeia. Os efeitos da irradiação são complexos, mas parecem estar bastante relacionados com oxidações biológicas.

#### b) — Dinâmica do processo

Considera-se geralmente que, a semelhança do que acontece com outros processos de esterilização ou de desinfecção, a influência letal segue, também, neste caso, uma forma exponencial embora algumas vezes se possa obter uma curva tipicamente sigmoide (11). A resposta logarítmica obter-se-á sempre que o microorganismo necessite, para a sua inactivação, apenas um «tiro». Se precisa de dois ou mais «tiros», o gráfico de sobrevivência será antes sigmoide.

Isto pode ser demonstrado com leveduras, respectivamente haplóides e diplóides.

Para o caso das bactérias, geralmente aceita-se a curva exponencial, cuja inclinação é independente do número de germes, isto é, para determinado microorganismo e determinada dose de radiação a percentagem de mortalidade é constante.

O processo, aparentemente não depende da temperatura nem da velocidade de aplicação e pode exprimir-se pela seguinte equação:

$$N/N_0 = e^{-Lt}$$

em que:

$N$  = número de sobreviventes ao fim do tempo  $t$

$N_0$  = número inicial de microorganismos

$L$  = constante da velocidade de reacção

se definirmos  $L$  em termos do número médio,  $a$ , de quanta de energia absorvida por segundo, poderemos escrever:

$$\frac{N}{N_0} = e^{-0,06 at}$$

uma outra forma da primeira expressão é a seguinte:

$$\frac{N}{N_0} = e^{-\frac{D}{D_0}}$$

em que o primeiro membro é a fracção de microorganismos sobrevivendo a uma dose  $D$  de radiação, sendo  $D_0$  a *dose média letal* (quantidade de radiações de que resulta uma sobrevivência de 37 %).

a') — **Raios catódicos**

Quando se estabelece uma alta diferença de potencial entre um cátodo e um ou mais ânodos, num tubo onde se fez um vácuo bastante grande, o cátodo emite feixes de electrões chamados raios catódicos.

Sob a influência de forças electrostáticas esses electrões adquirem alta velocidade, aumentando a sua energia cinética e o seu poder de penetração. Podem também ser acelerados e reunidos num feixe estreito que sairá do tubo através de uma «janela». São estes os princípios básicos observados na construção de várias máquinas produtoras e aceleradoras dos raios catódicos, das quais citaremos o gerador de VAN GRAAF, o acelerador linear, o transformador ressonante, o capacitador e o betatrão<sup>(10, 12, 15)</sup>. Somente os dois primeiros possuem valor prático, tendo os restantes apenas um interesse académico.

A energia ganha por um electrão em movimento através de uma diferença de potencial de um volt, denomina-se *electrão-volt*, por abreviatura, «e. v.».

Para fins de esterilização, a energia necessária é muito maior, adoptando-se, como unidade prática, a energia de um «milhão de electrões-volt» abreviadamente M. E. V.

As unidades usadas para medir as radiações ionisantes são as seguintes<sup>(2, 10, 12)</sup>:

*röntgen* — equivale à absorpção de energia de 83 ergs/gm de ar.

*rad* — equivale à absorpção de energia de 100 ergs por gr. de material a irradiar.

*rep* — *equivalente físico do roentgen* — é a quantidade necessária para produzir o equivalente de ionização do roentgen.

Para fins práticos estas unidades equivalem-se.

Com o intuito de medir as doses de radiações dispõe-se actualmente de vários métodos:

*electrométrico* — em que a radiação é recebida num pequeno condutor metálico e a energia colectada é avaliada pela corrente produzida.

*calorimétrico* — em que a energia pode ser expressa em quantidades de calor originado.

*electrostático* — que implica a passagem de radiação através de placas carregadas, verificando-se a mudança de carga.

químico — possivelmente o mais promissor, baseado por exemplo na oxidação do sulfato ferroso a férrico, em solução.

O poder penetrante máximo dos raios catódicos pode ser avaliado pela expressão:

$$R_{\max} = \frac{0,542E - 0,133}{\rho}$$

em que E é o número de MEV com que os electrões foram acelerados. Portanto, «à priori», quanto maior for o valor de E, maior será a penetrabilidade.

No entanto, verificam-se limitações impostas pela possibilidade do aparecimento de radioactividade induzida, para valores de E superiores a 15 MEV<sup>(12)</sup>.

Quanto à ionização provocada pelos raios catódicos verifica-se, pela figura n.º 4, que não é uniforme, no mesmo meio, atingindo o máximo a cerca de 1/3 da sua penetração extrema, caindo, por último, a zero, porque os electrões ionizantes perdem a sua energia e tornam-se progressivamente mais dispersos.

Algumas instalações industriais, utilizando electrões acelerados, estão já em funcionamento rotineiro<sup>(16, 17)</sup>.

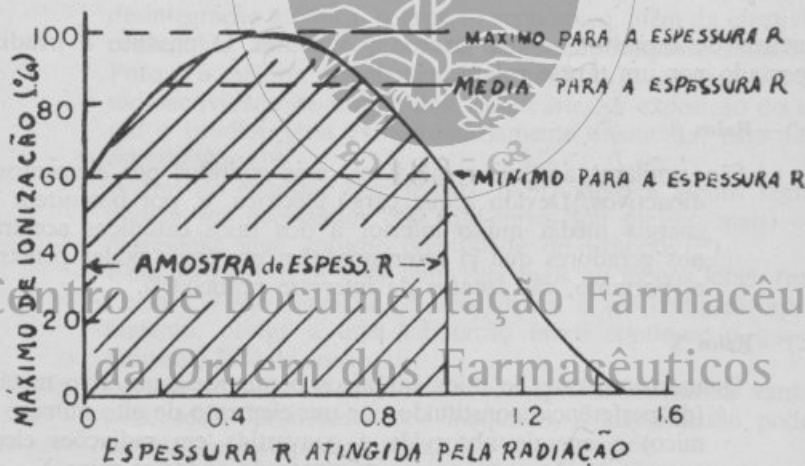


Fig 4

Na figura n.º 5 representa-se, esquemáticamente, uma dessas instalações, destinada à esterilização de cut-gut, embora possa ser perfeitamente aplicável ao caso dos injectáveis<sup>(18)</sup>.

A alma do aparelho é um tubo electrónico, com 2 metros de comprimento, onde os electrões são produzidos e acelerados a 7 MEV.

Esses electrões são conduzidos por uma onda de radar até ao material a esterilizar, onde chegam com uma velocidade muito semelhante à da luz. A exposição é feita em local apropriado, revestido de paredes protectoras de



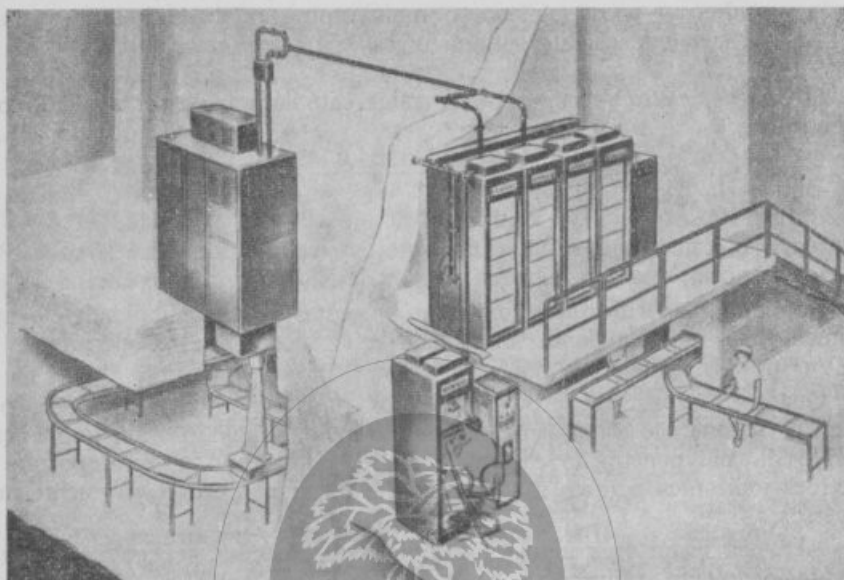


Fig. 5

2,5 metros de espessura, e não excede 1 segundo. O produto a irradiar é transportado por um tapete rolante.

b') — Raios  $\beta$

São similares aos raios catódicos, mas emitidos por elementos radioactivos. Devido à sua carga eléctrica, e, por possuírem uma energia média muito inferior à dos raios catódicos acelerados nos geradores que já referimos, têm um fraco poder penetrante e, portanto, são isentos de interesse prático<sup>(10)</sup>.

c') — Raios X

Quando um feixe de raios catódicos bombardeia um alvo metálico, (de preferência constituído por um elemento de alto número atómico) a energia absorvida é convertida em radiações electromagnéticas de pequeno comprimento de onda: os raios X.

Na maior parte dos geradores, o feixe catódico é produzido num tubo acelerante, saindo os raios X resultantes, através duma janela especialmente construída.

O espectro de emissão destas radiações abrange comprimentos de onda entre  $10 \text{ \AA}$  e  $10^{-4} \text{ \AA}$ , dependendo da voltagem, do ângulo de incidência do feixe de raios catódicos no alvo metálico, da natureza desse alvo e, também, da natureza da janela por onde emergem os raios X.

Assim, podem distinguir-se dois grupos: o dos *raios X moles* produzidos a voltagens que podem atingir os 100 kilovolts e dotados de fraco poder penetrante; e o dos *raios duros* produzidos a voltagens muito superiores e dotados de excelente poder penetrante.

Embora a penetrabilidade dos raios X seja maior que a dos raios catódicos, em consequência de apenas 5 % da energia electrónica do feixe incidente ser aproveitada, e os restantes 95 % dissipados em calor no alvo metálico <sup>(15)</sup> o valor prático destas radiações, para fins de esterilização, é muito reduzido, pois tornar-se-ia necessária uma exposição de 10 ou 20 minutos, encarecendo o método de maneira proibitiva.

#### d') — Raios Gama

São emitidos por elementos radioactivos naturais ou artificiais. De comprimento de onda muito pequeno, praticamente igual ao dos raios X duros, diferem destes em que, para cada elemento gerador, são emitidos em um ou dois comprimentos de onda fixos, em vez de espectro contínuo.

Como fontes produtoras destas radiações têm sido utilizados o Cobalto 60 ou o Tântalo 182, que por sua vez se podem obter por bombardeio do cobalto e tântalo com neutrões.

As radiações gama provenientes dos elementos referidos alcançam energias médias de 1,23 e 1,15 M. E. V., respectivamente, portanto sem o perigo de induzirem radioactividade residual. Últimamente, também se tem utilizado, para o fim em vista, o Césio 137 <sup>(16)</sup>.

Agora, que são relativamente fáceis de obter sub-produtos da desintegração atómica, o aspecto económico, além da efectividade conseguida, tornou o problema de grande interesse actual.

Porque a maioria dos elementos emitindo raios gama, possui uma radioactividade de ordem dos 1000 curies, a exposição do material a irradiar seria extraordinariamente demorada, para fins de esterilização <sup>(17)</sup>.

A fim de encurtar esse tempo, reduzindo-o a alguns segundos podem ser necessários 500 kilo-curies (ou mesmo mais) o que representa uma enorme quantidade de isotopos <sup>(20)</sup>.

Esse material, com uma semi-vida mais ou menos longa (para o Césio 137 são cerca de 33 anos), para o seu completo aproveitamento, obriga a uma laboração fabril contínua, o que nem sempre é fácil de conseguir.

A este respeito, os raios catódicos apresentam nitida vantagem pois, sendo produzidos por máquinas, a sua emissão pode ser parada em qualquer momento.

Devido a não possuírem carga eléctrica, os raios gama têm um grande poder penetrante que pode alcançar a espessura de 25 cm., portanto, muito maior do que o dos raios catódicos. A curva de ionização-penetrabilidade é inteiramente diferente da que indicámos para os raios catódicos. No caso dos raios gama e raios X, a penetração é tipicamente exponencial, podendo expressar-se pela lei de Lambert-Beer:

$$I = I_0 e^{-\mu x}$$

em que

$I_0$  — quantidade de radiação atingindo uma dada superfície de espessura  $x$ .

$I$  — quantidade de radiação emergindo dessa superfície de espessura  $x$ .  
 $\mu$  — coeficiente de absorção linear para a respectiva radiação.

Portanto, neste caso, teóricamente, a dose de radiação nunca cai a zero. Esta maior uniformidade de ionização matará mais microorganismos do que a mesma dose obtida a partir dos raios catódicos.

Contudo, a necessidade, já referida, de utilizar uma grande quantidade de rádio-isótopos e de laborar continuamente, parecem ser as causadoras da preferência dada aos raios catódicos para fins de esterilização.

e) — Partículas  $\alpha$ , neutrões, prótons, deuterões:

Estas radiações ionizantes têm a particularidade de provocar alterações nucleares, produzindo radioactividade no material irradiado.

Portanto, não possuem qualquer interesse prático no campo a que nos temos estado a referir.

Quanto à dose letal das radiações ionizantes, verificou-se que é variável com a fonte de radiações, como já indicámos, com a microorganismo, (o mais resistente parece ser o *Chlostridium sporogenes*), com vários outros factores, como o efeito de oxigénio, a idade, o pH da cultura, o frio, a humidade, etc., e, sobretudo, com a concentração em microorganismos presentes, o que é demonstrado pelo figura n.º 6.

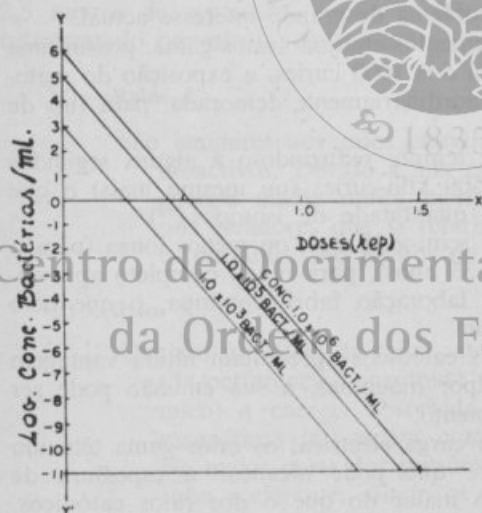


Fig. 6

Nela se mostram as várias doses de raios catódicos necessárias para reduzir ao mesmo nível de desinfecção, diferentes concentrações iniciais do microorganismo.

Verifica-se, também, como já referimos, que a concentração do microorganismo não influi na percentagem de mortalidade obtida com determinado dose de radiação, e, portanto, a inclinação das curvas será a mesma.

Após vários ensaios, estabeleceu-se como dose necessária a fins de esterilização, a de  $2 \times 10^6$

r. e. p., embora uma grande quantidade de germes já seja destruída por 500.000 r. e. p. (12).

Os microorganismos sobrevivendo a doses sub-letais passam a não se reproduzir de maneira normal.

Na realidade, segundo os trabalhos de BILLEN (22) as exigências nutritivas são maiores e até a temperatura de incubação ideal passa a ser de 18° C. para os germes que antes se desenvolviam bem a 37°.

A utilização das radiações ionizantes como meio de esterilização oferece as seguintes vantagens:

- 1.º — Os produtos podem ser submetidos às referidas radiações, já acondicionados nas suas embalagens, dado o grande poder de penetração dos raios gama e raios catódicos (<sup>10, 12, 13</sup>).
- 2.º — A temperatura no interior das ampolas ou frascos contendo a preparação injectável, não sofre aumento superior a 4º,5 C (<sup>10, 11, 12, 15</sup>).
- 3.º — O método é económico, graças aos aparelhos produtores das radiações, ou mercê das actuais disponibilidades de sub-produtos da desintegração atómica.  
O optimismo de alguns autores americanos (<sup>10, 12, 15, 17, 20</sup>) vai tão longe que afirmam a possibilidade dos métodos que acabámos de referir poderem competir, economicamente, com os do calor.
- 4.º — Na maior parte dos produtos ensaiados, a esterilização por radiações ionizantes não ocasiona perda de potência ou alterações, segundo as experiências de CONTRUIS e col. (<sup>10</sup>), de COLOVOS e col. (<sup>21</sup>) e outros (<sup>11</sup>).

Este processo tem sido experimentado com vários antibióticos (penicilina, estreptomicina, cloranfenicol, tetraciclina) com várias hormonas (em especial corticosteroides), com hidrolisados de proteínas, etc.

O método tem, também, mostrado grande utilidade na esterilização de soros e vacinas.

Em contrapartida a esterilização pelas radiações referidas tem-se mostrado inaplicável à insulina, heparina e derivados da pituitária que são completamente destruídos (<sup>11, 19</sup>). Também as soluções diluídas de ácido ascórbico e as de niacina acusam notável quebra de título, notando-se, contudo, o facto curioso duma protecção mútua quando estas duas substâncias se encontram presentes na mesma solução (<sup>24</sup>). Ainda é de lamentar que os pirogénicos sejam particularmente resistentes a estas radiações, necessitando 20 milhões de r. e. p. (dose 10 vezes maior que a exigida para a esterilização de microorganismos) para sua inactivação (<sup>25</sup>).

No respeitante ao vidro das ampolas, verifica-se que após a irradiação se torna escuro.

Esse inconveniente foi, no entanto, resolvido pelos fabricantes de ampolas incorporando um sal de cério na massa do vidro (<sup>19</sup>).

## 2) — RADIAÇÕES NÃO IONIZANTES

### 1) — Raios Ultra-violetas

Caminhando no espectro electromagnético no sentido das radiações de maior comprimento de onda, encontramos, imediatamente a seguir aos raios X moles, os raios ultra-violetas.

Possuem um espectro de emissão, relativamente amplo, abrangendo comprimentos de onda desde os 200 Å aos 4.000 Å, um dos limites da zona visível. Contudo, apenas uma pequena parte do seu espectro possui efeitos bactericidas.

Em geral considera-se como efectiva, nesse sentido, a zona compreendida entre os 2.400 e 2.800 Å.

Dentro destes limites o comprimento de onda ideal depende das espécies do microorganismo (2652 Å para estafilococos<sup>(26)</sup>, 2.540 Å para outros tipos de bactérias, etc.).

Por razões de ordem prática, os raios ultravioletas são produzidos em lâmpadas de quartzo, de vapor de mercúrio, que emitem 95 % das radiações sempre no comprimento de onda de 2537 Å, tornando, portanto, inútil qualquer discussão teórica sobre aquele problema<sup>(15)</sup>.

Quanto ao seu mecanismo de acção, têm-se admitido que estas radiações provocam uma «excitação» das moléculas receptivas, motivada por um transporte de energia adicional aos electrões orbitais conduzindo-os, assim, a um estado de desequilíbrio e de maior reactividade.

As moléculas primeiramente afectadas são as de grande tamanho, tendo-se sugerido que o efeito bactericida é devido a alterações na estrutura do ácido nucleico celular<sup>(27)</sup>.

Dado que a gama bactericida dos ultravioletas fica muito perto da zona visível, é de esperar que o *quantum* de energia irradiada pelos raios ultravioletas seja pequeno e, desse modo, o poder de penetração extremamente reduzido.

Assim, a sua aplicação ao caso dos injectáveis é bastante limitada, embora referida para algumas vacinas e soros, pois obriga a uma irradiação em recipiente aberto (dada a quase total retenção dos ultravioletas pelo vidro), ou em ampolas de quartzo, o que seria economicamente proibitivo.

Por outro lado, devido ao seu fraquíssimo poder de penetração, os raios ultravioletas só podem ser utilizados em superfície<sup>(28)</sup>. Também, GALLEOTTI demonstrou que estas radiações só têm efeito sobre as bactérias suspensas em água pura, não acontecendo o mesmo quando o líquido contém substâncias orgânicas. Nestes casos torna-se necessária uma exposição de duas a três horas para conseguir o efeito esterilizante.

Admitindo a hipótese remota de utilizar os raios ultravioletas, nas condições que indicámos, ainda seria contra-indicado o seu uso para solutos injectáveis pelas alterações químicas que podem provocar, tais como decomposições com desprendimento gasoso (caso da glucose e da frutose que dão formaldeído e óxido de carbono), oxidações (glicerina), e hidrólises (sacarose).

Portanto, para o caso que nos interessa, a utilização dos ultravioletas fica limitada à manutenção do ambiente asséptico<sup>(16, 29)</sup>, aliás de extraordinária importância na técnica asséptica e, assim, na preparação de injectáveis extemporâneos, assunto que será desenvolvido na próxima palestra pelo colega Carlos Silveira.

## 2) — Ondas hertzianas de alta frequência

Compreendem as «ondas curtas» cujas frequências vão de 1 a 50 megaciclos/segundo e «ondas ultra-curtas» (radar) de frequência mais elevada — 50 a 350 megaciclos/segundo.

Embora já se tenham publicado vários trabalhos de investigação sobre o efeito das ondas hertzianas de alta frequência nos microorganismos, as conclusões dos respectivos investigadores não são de molde a poder-se estabelecer um mecanismo de acção destes campos eléctricos.

Surgem as contradições, chegando-se a afirmar que certas frequências específicas podem estimular o crescimento das bactérias em vez de o inibir<sup>(30)</sup>.

A maioria dos trabalhos pretende provar a existência duma *acção letal específica*, diferente da produzida pelo calor desenvolvido no meio, durante o tratamento.

Porém, JACOBS e colaboradores <sup>(31)</sup> e INGRAM e PAGE <sup>(32)</sup>, embora trabalhando com sistemas de irradiação diferentes, verificaram que, eliminando o efeito do calor por utilização de meios de baixa condutibilidade, o efeito letal era muito escasso, e mesmo assim, atribuível a pequena acção térmica residual.

Trabalhos posteriores parecem confirmar aquela conclusão.

Mesmo admitindo como agente letal, o calor produzido, o processo, quanto a nós, ainda apresenta bastantes vantagens sobre os clássicos métodos do calor, uma vez que, pelas ondas hertzianas de alta frequência, são destruídos primeiramente os microorganismos, antes de qualquer aquecimento, através do líquido, ter atingido, por convexão, o vidro da ampola.

O ciclo de aquecimento é, portanto, contrário ao dos processos clássicos do calor em que se exige bastante tempo para, por convexão, o calor vindo de fora para dentro, atingir as bactérias.

Deste modo, nos processos por ondas hertzianas, a substância medicamentosa deverá ser muito menos alterada pois a exposição pode necessitar apenas alguns segundos.

Pessoalmente, estamos trabalhando com um aparelho na frequência dos 32 megaciclos e com o qual pudemos até agora verificar a influência duma grande quantidade de variáveis, algumas não descritas, no decorrer do processo letal.

### 3) — Ultra-sons

Embora todas as ondas cuja frequência seja superior ao limite máximo do audível, se possam considerar como ultra-sons, na prática a sua gama de frequências situa-se entre 10 kilociclos e 1,5 megaciclos por segundo.

Dois tipos de aparelhos são utilizados para a sua produção: aqueles em que a frequência é obtida por meios mecânicos, atingindo-se, por esse processo, os 20 kilociclos, e os que utilizam as vibrações de quartzo piezoeléctrico, alcançando 1,5 megaciclos por segundo.

No referente aos efeitos dos ultra-sons sobre os microorganismos, o estudo do mecanismo de acção letal teve como principal dificuldade a eliminação da variável temperatura, produzida pela exposição de líquidos às ondas ultra-sónicas.

Mercê de dispositivos especiais chegou-se à conclusão de que, ao contrário do que parece acontecer com as ondas curtas ou ultra-curtas (radar), o efeito letal se deve a uma acção específica.

Dum modo geral, todos os autores concordam que o factor dominante é o fenómeno da *cavitação* <sup>(33, 34)</sup>.

Na realidade, os ultra-sons provocam flutuações extremas da pressão mecânica no líquido, que dá origem, em primeiro lugar, à formação de pequeníssimas cavidades nos sectores onde a pressão local é reduzida, seguindo-se imediatamente o colapso dessas cavidades e uma pressão mecânica extrema, alternando-se estas duas fases numa frequência dependente da frequência de transmissão.

Para outros autores a cavitação dava origem a uma libertação dos gases dissolvidos no protoplasma dos microorganismos que, rompendo a membrana celular, provocariam a morte desses seres.

Parece que a destruição é tanto maior quanto maior for a potência da emissão dos ultra-sons, reservando-se um papel mais secundário à frequência (<sup>35</sup>).

Quanto à sensibilidade dos microrganismos a este processo de esterilização parece pouco concretizada, atribuindo-se, no entanto, dum modo geral, uma grande resistência aos esporos de bolores e a alguns virus (<sup>36</sup>).

Tal como na maioria dos processos de desinfecção, a mortalidade é exponencial.

A velocidade letal é influenciada pela idade de cultura, pela concentração dos microrganismos, pela natureza do meio em que estão suspensos, etc. (<sup>35, 37, 38</sup>).

Embora o número de aplicações dos ultra-sons em farmácia aumente dia a dia (<sup>33, 34, 39</sup>), o seu interesse como agente de desinfecção ou esterilização, se bem que mal estudado, podendo ainda oferecer amplo campo de pesquisa, parece estar previamente condenado para os solutos injectáveis aquosos, dada a facilidade com que se podem originar oxidações provenientes da água oxigenada que se forma por exposição a estas ondas ultra-sónicas (<sup>13, 38, 40</sup>).

### B) — Filtração esterilizante

É um método usado amplamente na indústria farmacêutica, e de extrema utilidade para o caso de soluções de substâncias termo-labéis.

Tem a vantagem, sobre todos os outros processos, de remover os microrganismos, embora não retire os seus produtos metabólicos, tóxicos ou não.

Os vários tipos de filtros para este fim são os seguintes:

#### a) *Porcelana porosa*

Utilizada em placas ou no fabrico das velas de Chamberland. Necessitam de extremos cuidados na limpeza e esterilização (lavagem com água corrente, água destilada, permanganato de potássio, água oxigenada ou bissulfito de sódio, novamente água destilada, desidratação com álcool, secagem e esterilização a seco ou na autoclave).

#### b) *Terra de infusórios*

Velas filtrantes do tipo Berkefeld, que necessitam cuidados semelhantes às anteriores.

#### c) *Placas de amianto*

Filtros do tipo Seitz, Sterimat, etc. Também se fabricam noutro material fibroso. Igualmente necessitam cuidados na sua manipulação pois podem fraccionar-se, especialmente, quando húmidos. Têm a vantagem sobre os anteriores de se poderem regenerar após cada filtração; como desvantagens citam-se a cedência de alcalinidade, o seu poder adsorvente (proveniente da sua carga negativa) que pode reter quantidades apreciáveis de substâncias terapêuticamente activas, e, por último, a tendência a ceder fibras ao filtrado.

## d) Vidro poroso

De introdução mais recente que os anteriores, obtêm-se por aquecimento de vidro pulverizado, ligeiramente abaixo do ponto de fusão. Embora com carga negativa, o seu poder adsorvente é menor que no caso dos filtros do tipo Seitz. Têm a vantagem de não ceder à solução nem alcalinidade, nem substâncias insolúveis, além da sua porosidade não ser alterada pela esterilização a seco e a sua limpeza ser facilmente conseguida com ácidos.

## e) Ultra-filtros

Obtêm-se à custa de várias membranas orgânicas, em geral, esteres da celulose. São usados especialmente para a remoção de virus e proteínas de grande molécula.

Todos os tipos de filtros têm graus de porosidade diversos, designados por números ou letras.

Consideram-se ultra-filtros aqueles cujo tamanho de poro seja igual ou inferior a 100 milimicra.

No que respeita ao mecanismo de filtração esterilizante, têm sido emitidas várias teorias mais ou menos bem fundamentadas.

Parece evidente que o facto dum filtro reter bactérias mais pequenas que o tamanho do poro, não deva ser atribuído a uma simples retenção mecânica<sup>(41)</sup>.

Surge, então, a teoria que explica este facto por acções electrostáticas, em que as paredes do filtro se carregariam electricamente por adsorção de iões e as bactérias fixariam irreversivelmente um grande número de iões sobre os agrupamentos carboxilados ou aminados das proteínas constitutivas.

Apesar da impossibilidade aparente duma retenção exclusivamente mecânica, para o caso que já referimos, aparece uma teoria mecânica em que se considera um filtro constituído por numerosos diafragmas extremamente delgados, cada um com os poros não coincidentes de camada para camada. Esses poros seriam diferentes no tamanho e irregulares na forma.

Assim, apresentar-se-iam aos microrganismos muitos obstáculos a passar, sendo o caminho a percorrer extraordinariamente sinuoso.

Poderemos dizer que na fixação das bactérias por filtração intervêm todas as constantes fisicoquímicas do soluto<sup>(45)</sup>.

A maior dificuldade ao utilizar este processo esterilizante, é a necessidade de recolher imediatamente o filtrado e distribuí-lo por ampolas ou frascos multi-dose.

Isso só será possível empregando nessas operações uma técnica asséptica perfeita.

As condições de trabalho ideais<sup>(42)</sup> seriam as seguintes:

- 1) — Operar em bloco fechado, estéril, mantido a uma ligeira sobrepressão por ar previamente esterilizado (filtrado por membranas fibrosas e irradiado por ultravioletas).



- 2) — Eliminar, tanto quanto possível, as bactérias em suspensão no ar, utilizando os seguintes processos:
  - a) — Eliminação de poeiras (electricamente).
  - b) — Retenção mecânica por sistema da superficies oleadas.
  - c) — Retenção por condensação dum nevoeiro.
- 3) — Esterilizar, previamente, todo o material e os componentes da fórmula que não sejam termo-lábeis.
- 4) — Filtrar rapidamente, auxiliando com pressão negativa ou positiva (uma filtração lenta pode conduzir ao aparecimento de produtos tóxicos do metabolismo das bactérias e inclusivamente facilitar o desenvolvimento microbiano).
- 5) — Adicionar um bacteriostático compatível.
- 6) — Manter o meio ambiente sob a acção dos raios ultravioletas, dispondo as lâmpadas germicidas de forma a utilizar a sua máxima eficiência sem prejudicar o pessoal fabril.
- 7) — Obrigar esse pessoal à utilização de vestuário estéril e de máscaras e óculos de protecção.

### C — Esterilização por substâncias químicas

Ainda dentro da esterilização a frio queremos fazer uma breve referência ao emprego de agentes químicos. A esterilização por via química, parecendo muito cómoda, tem uma série de limitações que a tornam pouco prática, quando utilizada em grande escala.

Em primeiro lugar existe sempre o perigo de que a substância reaja com a solução à qual se adicionou.

Outro grande inconveniente é o que advem do facto de se tornar necessário usar essa substância em baixa concentração e de molde a não evidenciar acção terapêutica própria (40).

Da adição da substância química desinfectante pode resultar um produto de toxicidade adicional.

De qualquer modo as soluções injectáveis conservadas por agentes químicos, não devem ser administradas endovenosamente, ou por via intra-raquidiana.

Correntemente utilizam-se substâncias químicas, como bacteriostáticos, em conjunto com outro método de esterilização (aquecimento a 100°, tinalização, filtração), como veremos.

#### a) — Esterilização por substâncias no estado gasoso

Um caso particular da esterilização química é o que emprega substâncias no estado gasoso.

Tem aplicação preponderante na desinfecção de medicamentos no estado sólido e portanto são de extraordinária importância no caso dos injectáveis extemporâneos (antibióticos, hormonas, polivitamínicos, etc.).

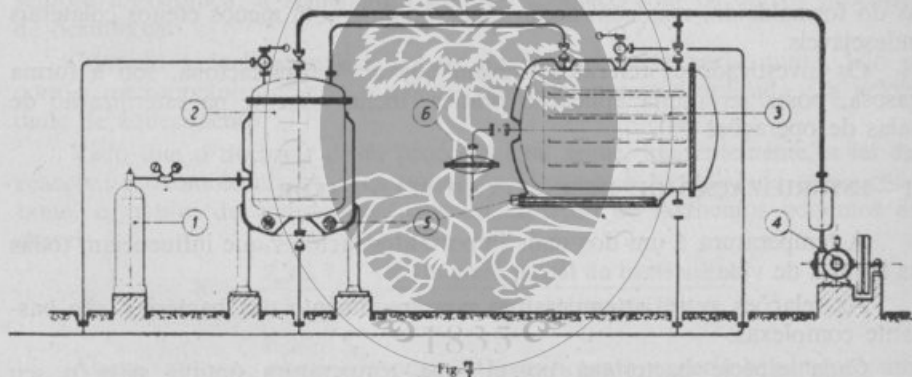
Em princípio utilizou-se para esse fim o formaldeído: mas depressa se evidenciaram os seus inconvenientes, tais como a obrigação duma humidade relativa bastante alta, a diminuição rápida da sua concentração no ar (1), o seu fraco poder penetrante, e dificuldades de remoção rápida e completa, pois o formaldeído deposita uma película constituída pelo seu polímero.

Recentemente tem-se utilizado o óxido de etileno, sob pressão, cujas propriedades germicidas foram particularmente postas em relevo por PHILLIPS e KAYE (43, 44, 45, 46), que estudaram detalhadamente este processo de desinfeção.

O método tem-se divulgado de tal maneira que GINSBERG e WILSON (47) referem a sua utilidade na inactivação do vírus. Contudo, o óxido de etileno não é isento de perigos: — possui um toxicidade equiparável à do amoníaco; quando misturado com o ar em proporção de 3 a 80 % é altamente explosivo e finalmente produz eritema e edema quando em contacto com a pele (15, 48, 49).

O inconveniente da sua explosividade ficou resolvido quando se misturou com 90 % de anidrido carbónico. O produto comercial resultante tem o nome «Carboxide». Também se pode conseguir o mesmo fim misturando o óxido de etileno com azoto (50).

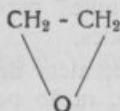
Um esquema de instalação industrial utilizando óxido de etileno sob pressão está representado na figura 7 (48).



A mistura gasosa contida na garrafa 1, entra na câmara de expansão 2, previamente aquecida a 40/50°C e privada de ar. Daqui passa à autoclave 3, também aquecida e mantida a uma pressão negativa de 20-55 mm. de mercúrio. Nessa autoclave o óxido de etileno atinge a pressão de 1,8/2 atmosferas, expondo-se o material a esterilizar durante 4-8 horas, dependendo das características desse material e do grau de contaminação.

Terminado o tempo exigido, faz-se novamente o vácuo por intermédio da bomba 4. Finalmente, admite-se o ar previamente esterilizado através do filtro 6.

O óxido de etileno é um composto «epoxi», a que corresponde a fórmula



Como tal, é de prever que se comporte como uma substância altamente reactiva.

Admite-se que o seu efeito bactericida seja inicialmente devido a uma acção alquilante.

As propriedades esterilizantes do referido gás não se manifestam muito rapidamente, a menos que os microorganismos estejam isentos de qualquer capa protectora, e a concentração do gás seja muito alta.

A sensibilidade dos microorganismos é variável, tendo-se verificado que os mais resistentes são os estafilococos, *B. antracoides*, *B. globigii* (<sup>44</sup>, <sup>51</sup>).

A velocidade letal segue, como habitualmente, uma lei logarítmica.

Tal como o óxido de etileno, outros compostos de ciclo semelhante se têm ensaiado.

Entre os que têm oxigénio no núcleo foram experimentados o óxido de propileno, epícloridrina, epibromidrina, óxido de estireno, etc.

Dos que têm azoto no núcleo usou-se a etilenimida cujas propriedades fortemente efectivas foram evidenciadas por KAYE (<sup>45</sup>).

Mais recentemente, tem-se utilizado a  $\beta$ -propiolactona cujas propriedades microbicidas foram inicialmente reveladas em soluções do produto.

Três cientistas do Corpo Químico do Exército dos U. S. A. descobriram as propriedades bactericidas daquele composto, sob a forma gasosa, análogas às do formaldeído, mas com acção mais rápida e com menos efeitos colaterais indesejáveis.

Os investigadores referidos prevêm que a  $\beta$ -propiolactona, sob a forma gasosa, possa ter muita aplicação prática, inclusivamente na esterilização de salas de operações (<sup>52</sup>).

## II — ESTERILIZAÇÃO OU DESINFECCÃO PELO CALOR

A temperatura é um dos mais importantes factores que influenciam todas as formas de vida.

As relações entre a temperatura e o crescimento das bactérias, são bastante complexas.

Cada espécie bacteriana possui uma temperatura óptima para o seu desenvolvimento, e um máximo e um mínimo para além dos quais a multiplicação vegetativa pára ou sobrevem a morte.

A maior parte das bactérias desenvolve-se bem entre 20° e 40° C são denominadas *mesófilas*.

Outras, pelo contrário, têm o seu máximo desenvolvimento entre 4 a 10° C — são as *psicrófilas*, das quais há que distinguir as *psicrófilas obrigatórias*, pois morrerão quando transportadas para um meio cuja temperatura seja de 30°.

Devemos salientar ainda outras cujo desenvolvimento máximo se verifica entre 45-47°: são chamadas *termófilas*.

No respeitante à resistência térmica, não existe uma temperatura crítica mortal característica da espécie, antes parece dever-se entrar em linha de conta com o cálculo das probabilidades.

A resistência térmica depende, além do mais, das condições ambientes, em especial do grau de humidade, razão pela qual o efeito do calor seco é muito diferente do do calor húmido. Depende dos produtos retirados do meio de cultura. Assim, suspensões de *E. COLI*, lavadas, requerem muito menos tempo de exposição ao calor para serem destruídas (<sup>53</sup>).

A morte das bactérias, pelo calor, é uma função de relação tempo-temperatura empregada.

A resistência ao calor foi inicialmente definida pelo «*ponto termo-letal*», considerado como temperatura mínima a que uma suspensão de bactérias seria morta em 10 minutos.

É uma expressão infeliz, porquanto não entra em linha de conta com o coeficiente de temperatura, com o estado fisiológico dos microorganismos e com a natureza do meio que os circunda.

Portanto, os resultados só podem comparar-se para condições padronizadas, como a idade da cultura, número de células ou esporos suspensos, pH da suspensão, etc.

Assim, os valores do «*ponto termo-letal*» dão apenas uma indicação das susceptibilidades ao calor, dos diferentes microorganismos (1, 2).

Uma expressão mais prática é a de «*tempo termo-letal*» definido como o tempo necessário para matar todas as bactérias duma certa espécie, numa suspensão determinada, e para uma dada temperatura.

A acção letal do calor sobre os microorganismos segue uma lei quase sempre logarítmica, à semelhança do que acontece com os outros processos de desinfecção.

Contudo a inclinação das curvas de sobrevivência varia muito, não só com o microorganismo, mas também com a temperatura aplicada e a velocidade de aquecimento.

Visto que o decorrer deste processo letal segue, aparentemente, a lei das reacções monomoleculares, é costume considerar-se a mortalidade como constante, e, assim, de acordo com clássica equação de Arrhenius podemos escrever:

$$K = \frac{2,303}{t} \log. \frac{\text{número inicial do bactérias}}{\text{número de bactérias ao fim de } t}$$

Alguns autores, como HIGUCHI (54) verificaram experimentalmente uma forma modificada desta equação, relacionada com a temperatura absoluta, e que foi posteriormente discutida por PFEIFER VOJNOVICH (55).

Centro de Documentação Farmacêutica

$$\ln t_d = \frac{\Delta H}{RT} + K$$

em que: da Ordem dos Farmacêuticos

$\Delta H$  — é o calor de activação característico da espécie presente mais termo-resistente.

$K$  — constante dependente do número da espécie a que se refere o calor da activação.

$t_d$  — tempo termo-letal.

Se inscrevermos em ordenadas os valores de  $\ln t_d$  e em abcissa os valores  $\frac{1}{T}$  de — obtém-se uma recta.

Do mesmo modo, se considerarmos a «semi-vida» duma substância termo-labil e a recíproca da temperatura absoluta de esterilização obtém-se outra recta, com diferente inclinação conforme se pode ver na figura 8.

Para a droga a que se refere o gráfico (cloridrato de procaína), na zona de temperatura baixa a semi-vida é mais curta que o tempo de esterilização. A uma temperatura mais alta a esterilização pode ser atingida numa pequena fracção da sua semi-vida.

Estes dados têm particular importância na escolha da temperatura mais apropriada para a desinfecção, pelo calor, de soluções termo-lábeis <sup>(54)</sup>.



Fig. 8

#### A) — Esterilização ou desinfecção pelo calor seco

As temperaturas consideravelmente mais altas exigidas na desinfecção pelo calor seco, podem-se explicar pelo facto de que as proteínas necessitam muito mais altas temperaturas para coagularem quando o seu conteúdo em água é baixo.

Basta lembrar-lhes que a albumina do ovo, com 50 % de água coagula a 56° C.

Apenas com 6 % de água necessita já duma temperatura de 145° C e, se estiver isenta de água, essa temperatura vai até 17° C.

Portanto, ao utilizar o calor seco como processo de desinfecção deve atingir-se uma temperatura mínima de 160° mantida durante 1 h.

Segundo opinião de RAHN, a morte pelo calor seco é primeiramente devida a uma acção oxidativa <sup>(56)</sup>.

Os esporos são extraordinariamente difíceis de destruir por este processo graças ao seu mecanismo de protecção, seja ele devido à espessura da parede celular, à presença de lipóides que tornam a membrana impermeável, ou a diferentes densidades das proteínas.

As opiniões a este respeito diferem muito entre os diversos investigadores.

Curran refere a resistência de alguns esporos, aquecidos a 300° durante 30 minutos <sup>(57)</sup>.

Este método tem interesse apenas para o caso de soluções oleosas, no grupo dos injectáveis.

A desinfecção por este processo é efectuada em estufas construídas de modo a conseguir-se uma perfeita homogenização de temperatura para o que algumas são equipadas com exaustores e aquecidas por raios infra-vermelhos <sup>(58)</sup>.

As Farmacopeias mais modernas aconselham o aquecimento a 150° durante uma ou duas horas <sup>(59, 60, 61, 62, 63)</sup>.

## B) — Esterilização ou desinfecção pelo calor húmido

O mecanismo da sua acção letal é por inactivação dos fermentos essenciais como consequência da coagulação.

Mesmo as formas esporoladas têm mais facilidade em serem destruídas pelo calor húmido que pelo calor seco.

Entram em jogo fenómenos do osmose que permitem um maior acesso ao protoplasma celular.

Mesmo assim, vários autores referem a existência de organismos resistentes a 115° durante 45 minutos, só destruídos a 121° durante 60 minutos

O calor húmido pode ser utilizado à pressão normal ou sob pressão.

### 1) — Calor húmido à pressão normal

#### a) Tindalização

O termo deriva do nome do autor do método — TYNDAL — que verificou que aquecendo um líquido inquinado, a 100° durante 1 minuto, em 5 sessões com intervalos de 24 horas, o produto final apresentava-se estéril (<sup>42</sup>).

A explicação que, então, deu para o facto, foi a seguinte: no primeiro aquecimento destruíam-se as formas vegetativas; no intervalo de 24 horas que se seguia, as formas esporoladas desenvolver-se-iam sendo destruídas no 2.º aquecimento; o processo continuava assim até que na 5.ª sessão o líquido ficava estéril.

DUCLAUX (<sup>64</sup>) foi o primeiro investigador a rebater a hipótese de TYNDAL. Para isso, colocou o líquido infectado na gelcira, no intervalo entre as sessões de aquecimento, portanto, em condições de pouco provável germinação para os esporos. No entanto, comprovou que, apesar disso, a tindalização continuava a ser eficiente.

Atribuiu, então, o fenómeno à discontinuidade de aquecimento, por um mecanismo desconhecido, mas em que interviria, como factor importante, a osmose.

Modernamente, parece haver tendência para adoptar a teoria de TYNDAL, embora SUZANE LAMBIN (<sup>65</sup>) objecte, e no nosso modesto parecer, com bastante razão, que as formas esporoladas só se desenvolverão em meio propício, o que não é o caso habitual das soluções injectáveis, que, tantas vezes, contêm princípios antibióticos (<sup>66</sup>).

Apesar da tindalização se ter realizado inicialmente a 100°, o termo generalizou-se e até se aplica com mais frequência ao aquecimento descontínuo, a temperaturas inferiores a 100°, processo utilizado pela primeira vez por PASTEUR.

Nas mais recentes farmacopeias, este método foi inteiramente posto de lado, embora no Codex de 1949 se encontrem cerca de 70 % dos injectáveis inscritos, desinfectados por este processo.

Evidentemente que é um método que não dá garantias nenhuma de esterilização.

### b) — Aquecimento a 100° durante 30 minutos

Em muitos casos é preferível ao processo anterior, pois que se evitam mais, as alterações provenientes dum grande número de aquecimentos, mesmo a temperaturas inferiores a 100°.

Contudo, é um método pouco recomendável, a menos que seja associado a outro que dê maiores garantias de desinfecção.

Pode ser levado a efeito em banho de água.

c) — *Vapor fluente*

É uma pequena variante do processo anterior, realizando a operação em autoclave com a torneira de purga aberta.

Evidentemente terá as mesmas limitações e inconvenientes que já apontamos para o aquecimento a 100° durante 30 minutos.

d) — *Aquecimento a 100° com adição dum bacteriostático*

Interessa-nos, ainda, citar o emprego de substâncias químicas, actuando como bacteriostáticos em combinação com o calor (100°-30 minutos).

Muitas vezes é possível estabelecer uma relação entre a disfunção enzimática e a acção bacteriostática.

Assim, os esteres da ácido p-hidroxibenzóico, bem como os compostos de mercúrio bloqueiam os tiol-receptores celulares.

As quinonas inibem os fermentos respiratórios<sup>(66)</sup>.

Os detergentes catiónicos actuam sobre os fermentos metabólicos<sup>(67)</sup>.

Os fenóis actuam sobre os fermentos produtores de energia.

É bastante comum encontrar uma relação entre o efeito bacteriostático e a semelhança de constituição com certos factores de crescimento microbiano.

É o caso das sulfamidas que inibem os fermentos que tornam utilizável o ácido para-aminobenzóico.

Outras vezes, porém, estas correlações são difíceis de estabelecer.

Os bacteriostáticos mais utilizados são<sup>(68, 40)</sup>:

Fenol .....	a 0,5 %
Cresol .....	a 0,3 %
Clorocresol .....	a 0,1 %
Clorobutanol .....	a 2,0 %
Nitrato ou borato de fenil mercúrio .....	a 0,001 %
Compostos de amónio quaternário (Zephiran, etc.)	a 1/200.000
Esteres do ácido p-hidroxibenzóico	

A Farmacopeia Internacional usa o clorocresol a 0,2 % e o nitrato fenil mercúrio a 0,002 %.

Também já foi preconizada a adição de antibióticos em conjunto com o calor húmido<sup>(69)</sup>.

2) — *Calor húmido sob pressão*

É este o método mais corrente de esterilização ou desinfecção, aplicável a injectáveis aquosos que não sofram decomposição por aquecimentos superiores a 100°.

É levado a efeito em autoclaves, das quais há variadíssimos modelos. To-

dos são constituídos por um recipiente de paredes metálicas espessas, onde é gerado ou para onde é conduzido o vapor.

Mesmo os modelos mais simples possuem uma válvula de segurança, uma torneira de purga e um manómetro.

Na figura 9 apresentamos uma dessas autoclaves, a que corresponde o esquema da fig. 10.

As legendas que nela estão inscritas são suficientemente elucidativas, dispensando comentários.

Duas partes componentes, de extraordinária importância, são o termo-registador e o painel de regulação automática a que os fabricantes deram o nome de «Cyclomatic».

Como todos sabem, neste método de esterilização, a pressão não tem qualquer influência letal por si só; serve unicamente como meio adequado para que o calor húmido atinja temperaturas mais altas que as obtidas por qualquer outro processo.

Na autoclavagem a fase inicial é a de pré-aquecimento, em que a velocidade com que se atinge o equilíbrio térmico entre os objectos a esterilizar e o vapor de água, está dependente do número de recipientes, conforme se pode verificar pela figura n.º 11.

As curvas *a*, *b*, *c*, traçadas pela determinação da temperatura no interior da autoclave, com o auxílio dum par termo-eléctrico, elucidam suficientemente sobre a influência do número de unidades a esterilizar.

Repare-se no atrazo inicial da curva *c*.

Pelo mesmo processo, utilizando um só recipiente, de várias capacidades, podemos demonstrar a influência do volume na fase de pré-aquecimento (fig. 12).

Portanto, não é correcto começar a contar o tempo de esterilização, logo que o manómetro indique a temperatura desejada, para os casos em que os recipientes tenham capacidades superiores a 100 ml.

Sempre que isso aconteça deverá prolongar-se o aquecimento em função dos volumes de líquido contido em cada recipiente, até ao limite de 1 hora. Isto é reconhecido pelas farmacopeias mais recentes<sup>(60, 61, 70)</sup>.

Em recipientes de grande capacidade, contendo o líquido a esterilizar, verifica-se que as camadas superiores, atingem o equilíbrio térmico com muito mais rapidez que as inferiores. Segundo as observações de BREWER<sup>(71)</sup>,

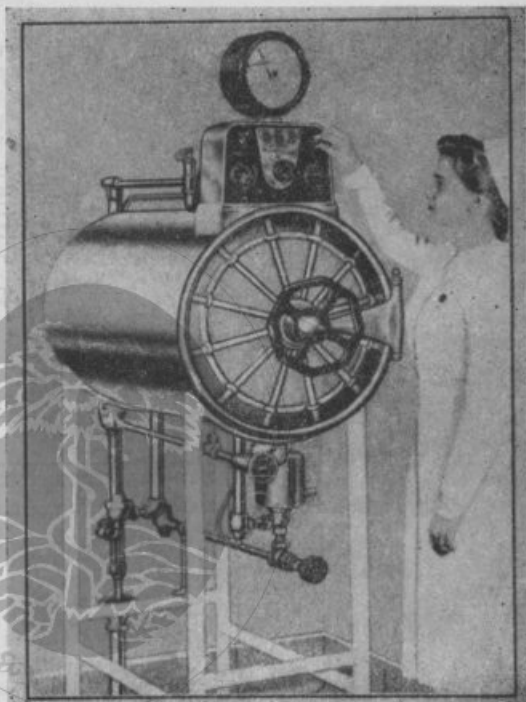


Fig. 9



para a pressão de 1 atmosfera, com um balão de 8 litros, são necessários mais 30 minutos para as camadas superiores e mais 55 minutos de aquecimento para as inferiores, até atingirem os 121° C., em relação ao tempo necessário para que a temperatura na câmara da autoclave alcance a temperatura referida.

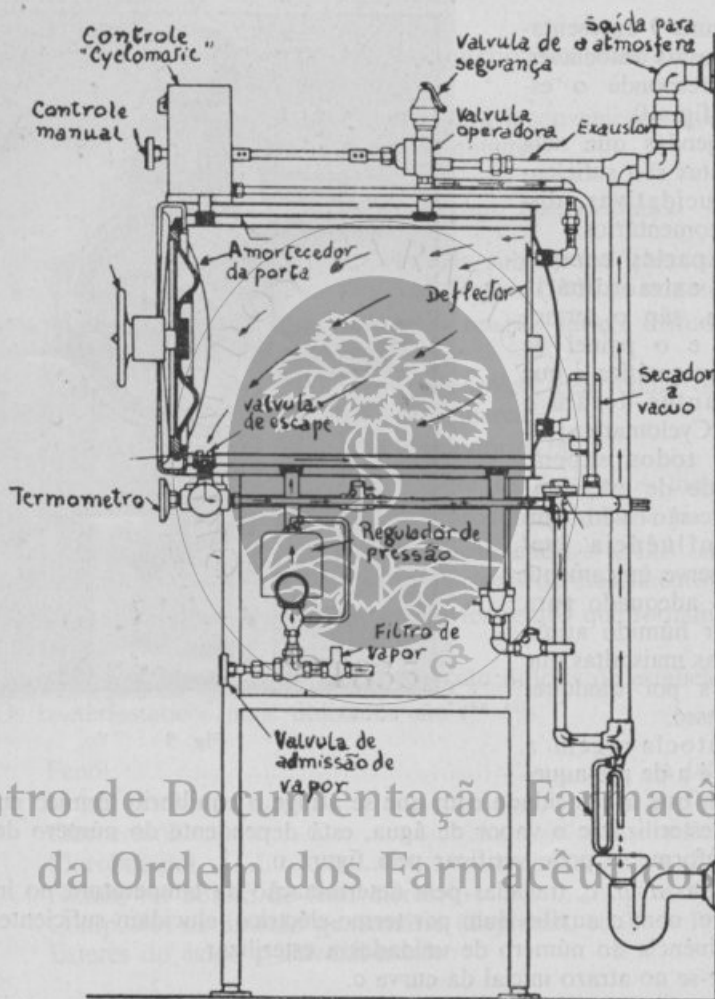


Fig. 10

Considerando a fase seguinte à do pré-quecimento devemos atender essencialmente à necessidade de expulsar completamente o ar da câmara da autoclave.

Essa necessidade, se bem que recomendada por todos os autores não tem uma explicação fácil.

Contudo, admite-se que a uniformização da temperatura entre o vapor da água e o material a esterilizar só se estabelece com certa rapidez se não houver presença de ar.

Na verdade, ar e vapor de água têm relutância em misturar-se, indo o ar para o fundo da câmara da autoclave.

O equilíbrio só é atingido quando o ar esteja igualmente aquecido. O período necessário para que isso aconteça é variável conforme se verifica na fig. 13 em que, no gráfico correspondente à extracção completa do ar, a temperatura desejada é rapidamente atingida e corresponde sensivelmente à indicada pelo manómetro. Pelo contrário, nos traçados correspondentes à extracção de 1/2 e 1/3 do ar e na curva que se refere à presença completa do ar há um nítido desfazamento entre a temperatura correspondente à pressão indicada pelo manómetro e a temperatura realmente atingida. Por outro lado, evidencia-se que o equilíbrio térmico, para as condições referidas, é progressivamente mais difícil de obter.

Na figura 14 mostramos as curvas obtidas, sem extracção de ar, referentes às temperaturas alcançadas nas diferentes partes da câmara da autoclave, evidenciando-se, claramente, que a estabilização térmica só é alcançada ao fim de 60 minutos, e mesmo assim atingindo uma temperatura muito inferior à que corresponde à pressão indicada pelo manómetro.

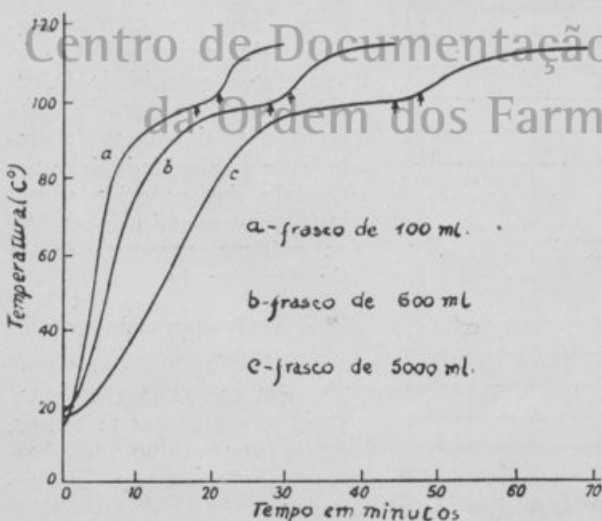


Fig. 12

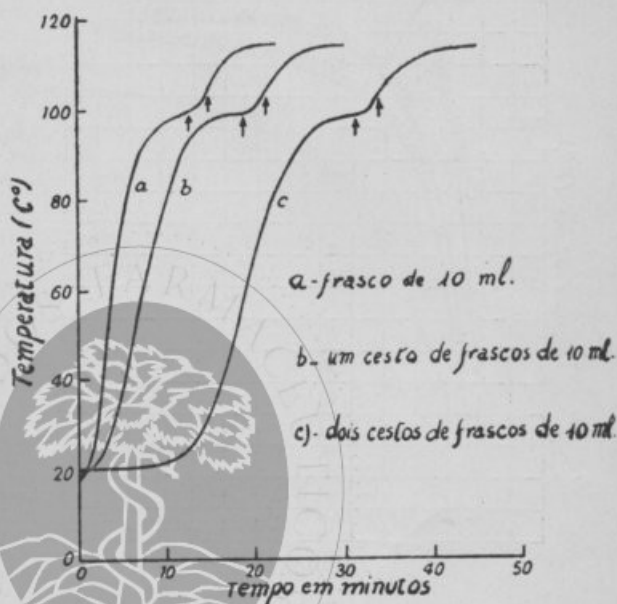


Fig. 11

estabilização térmica só é alcançada ao fim de 60 minutos, e mesmo assim atingindo uma temperatura muito inferior à que corresponde à pressão indicada pelo manómetro.

Haverá, portanto, uma certa insegurança no processo de esterilização, sempre que o ar não seja expulso da câmara da autoclave.

GUILLOT opina que acima de 110° as temperaturas são exactas desde que haja equilíbrio térmico interior,

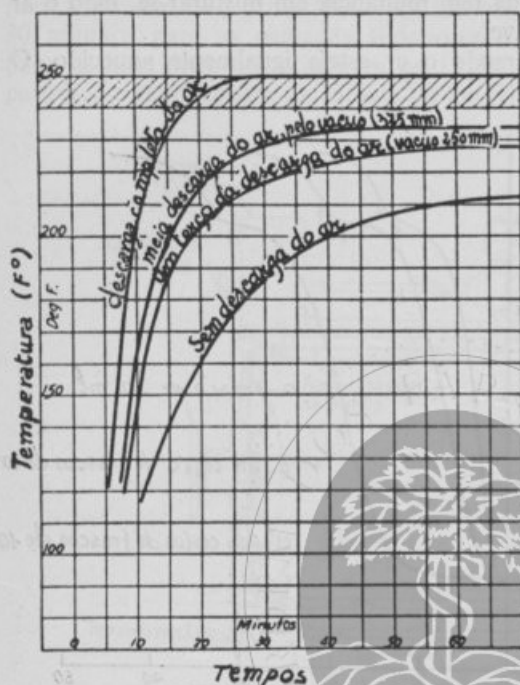


Fig. 13

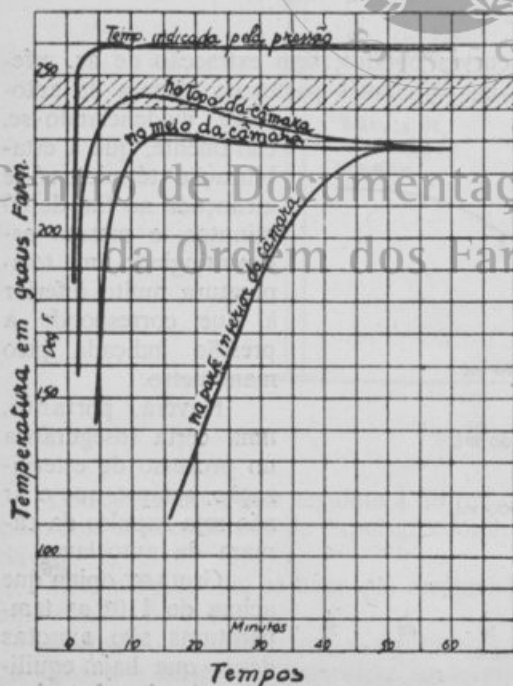


Fig. 14

mesmo na presença de ar, o que parece contrário ao indicado nos gráficos que apresentámos. É claro que, no caso de esterilização de solutos aquosos, contidos em ampolas, o problema é diferente, porquanto, não há possibilidade de eliminar o ar nelas contido.

SAVAGE <sup>(72)</sup> afirma mesmo que, para este caso especial, misturas de ar e vapor de água são tão eficientes como só vapor de água, pois a atmosfera no interior das ampolas ficará sempre saturada de vapor de água, proveniente da solução. O que se necessita é apenas da uniformidade da temperatura no interior da câmara. Então, o processo de esterilização tomará lugar à temperatura correcta, mas a uma pressão relativa um tanto mais elevada.

Contudo, outros autores <sup>(73)</sup>, continuam a afirmar que na esterilização pela autoclave intervêm, como factores importantes, a velocidade de aquecimento do aparelho, a velocidade da penetração do vapor de água no interior da massa de ampolas, e a velocidade de aquecimento das próprias ampolas, comprovando, portanto, os gráficos apresentados na fig. 13 e fig. 14.

### C) — Indicadores de esterilização

Em cada carga de autoclave podem usar-se vários, desde que sejam judiciosamente colocados e escolhidos.

Assim, além do termómetro, de preferência colo-

cado na saída de vapor, podem usar-se pares termo-eléctricos situados em vários pontos da carga a esterilizar.

Também é frequente o uso de substâncias de ponto de fusão conhecido e próximo da temperatura a atingir, introduzidas em tubos capilares.

A adição duma pequena quantidade de corantes, facilita a comprovação de que a substância fundiu.

Estes indicadores que referimos, dão-nos apenas uma ideia da temperatura atingida, sem nos informarem da duração desse aquecimento.

Para este efeito, têm sido utilizadas várias tintas que mudam de cor, consoante a temperatura e o tempo em que é mantida.

Também servem para o mesmo fim os indicadores de BROWNE (mudanças de cor para tempos e temperaturas determinadas) — (74), e de BREWER (71) — verdadeiros micro-ampulhetas em que a substância fundida cairá, através dum estrangulamento, dum reservatório superior para um inferior.

Os indicadores biológicos, aparentemente os mais indicados, têm o inconveniente de serem difíceis e demorados de preparar e de seleccionar, de modo a obter culturas de esporos de resistência adequada.

Em geral estas culturas ou são misturadas com terra ou deixadas secar em fios de sutura.

Embora parecendo um pouco revolucionário, KELSEY advoga a utilização de métodos químicos para comprovar a temperatura atingida e o seu tempo de duração, através da quantidade intacta de certos produtos químicos, por exemplo, pela quantidade de fosfatase doseável após a autoclavagem (75).

Há esperança de que, futuramente, possamos dispor de indicadores triplos (tempo — pressão — temperatura).

## A ESTERILIDADE DOS MEDICAMENTOS INJECTÁVEIS

A execução prática do ensaio da esterilidade, apresenta dificuldades de duas naturezas:

- 1.º — Técnico-biológicas — pela colocação em evidência de cada contaminante presente acidentalmente.
- 2.º — Problemas de natureza estatístico-matemática — pela avaliação quantitativa dos resultados obtidos.

As 1.ªs são as seguintes:

a) — Dificuldades de encontrar um *meio de cultura conveniente para evidenciar qualquer microorganismo* (76).

Normalmente usam-se dois tipos de meios: um para fungos e leveduras, outro para bactérias.

Assim, para os fungos, emprega-se o meio de Sabouraud, que na última F.ª Am. é composto de dextrina, digesto pancreático de caseína, digesto péptico de tecido animal e água.

Para bactérias é aconselhado o meio fluído de tioglicolato ou o meio alternativo de tioglicolato, utilizável para os casos de produtos turvos.

É estranho que não seja indicado nesta Farmacopeia um meio para anaeróbios restritos.

b) — Outra dificuldade é a *determinação do tempo e temperatura de incubação*.

c) — Dificuldade em *detectar uma contaminação na presença de bacteriostáticos* (65).

d) — Por último, há que contar com a *contaminação introduzida na execução do ensaio* e que pode falsear os resultados.

Com pessoal adestrado e fazendo numerosas determinações chegou-se à conclusão que o número de contaminações acidentais pode ir até 0,5 %, para frascos multi-dose, e 2 % para ampolas.

É praticamente impossível detectar a absoluta esterilidade e até um baixo grau de contaminação.

Conquanto as farmacopeias considerem a resposta ao ensaio de esterilidade como: positiva ou negativa, algumas admitem um número de provas contaminadas em relação às executadas.

Deve considerar-se como contaminação aceitável a existência de uma prova positiva em cada 10 ensaiadas, devendo, no entanto, fazer-se concessões para certos casos de natureza técnico-biológica.

Enquanto que numa análise química a presença de impurezas pode ser detectada numa pequena amostra, considerada representativa do lote (porque o número de moléculas dessa impureza é extremamente elevado e distribuído uniformemente) a presença de bactérias num produto farmacêutico deve ser considerada uma impureza especial já que são muito maiores que as moléculas e a sua distribuição é feita ao acaso.

Portanto, é inteiramente casual que uma pequena amostra contenha um número de germes proporcional à contaminação de todo o lote.

É, portanto, um problema de probabilística e a aproximação da realidade essencialmente depende do número de amostras submetidas a ensaio, como veremos.

Os microorganismos contaminantes estão distribuídos ao acaso embora obedecendo a leis matemáticas.

A distribuição que nos interessa é a de Poisson que nos indica a percentagem de elementos que podem conter um número superior ou inferior ao número médio de células vivas.

A expressão matemática dessa lei é:

$$P = \frac{e^{-\mu} \cdot \mu^a}{a!}$$

Em sentido figurado o problema é o seguinte:

Suponhamos uma urna contendo um grande número de bolas brancas e pretas. Desejamos saber qual a percentagem de bolas pretas (grau de contaminação), com o fim de estabelecer se é inferior ou superior a 10 % (limite máximo admitido).

Suponhamos que, de facto, é essa a percentagem de bolas pretas existentes.

Suponhamos, ainda, que, inteiramente ao acaso, retiro 10 grupos de 10 bolas. Só serão possíveis 10 combinações.

Se indicarmos por  $C$  a percentagem de bolas pretas em relação ao número de bolas totais existentes na urna; por  $N$  o número de bolas em cada tomada

de ensaio (no caso suposto 10), por  $a$  o número de bolas brancas na tomada e por  $b$  o número de bolas pretas ( $N=a+b$ ) a probabilidade de obtermos uma das 10 combinações possíveis é dada pela expressão:

$$P = (1 - C)^a \cdot C^b \cdot \frac{N!}{a! b!}$$

Para  $N=10$  e  $C=0,1$  (limite que nos interessa) verifica-se que há uma possibilidade de 26 % de encontrar mais de uma amostra contaminada e, portanto, de regeitar um lote perfeitamente admissível (<sup>78, 79</sup>).

Por outro lado, um lote com um grau de contaminação de 20 % (portanto regeitável) apresentava 37,6 % de probabilidades de que todas as amostras fossem estéreis.

Isto dá-nos uma perfeita ideia do problema.

A fim de estreitar os limites fiduciários convém, portanto, aumentar o número de elementos a ensaiar.

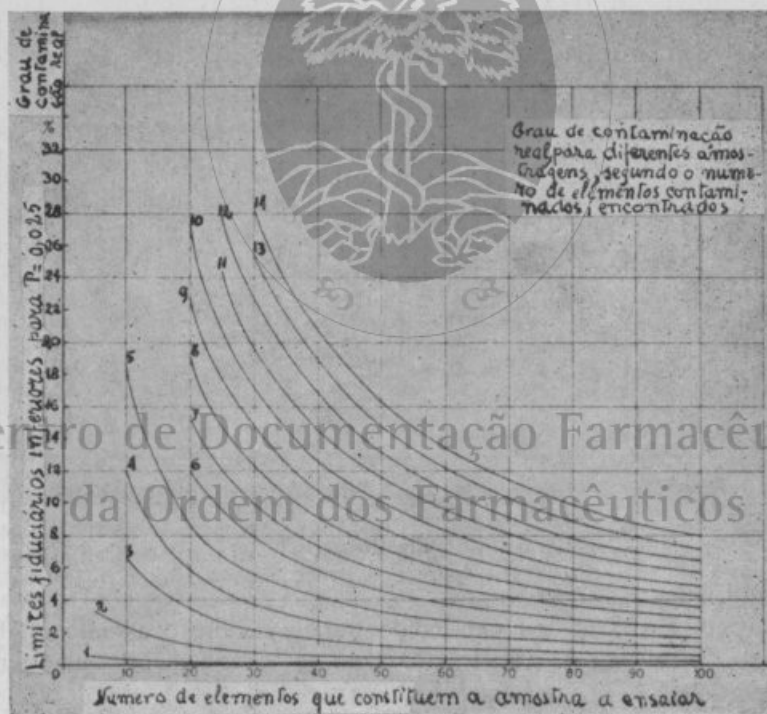


Fig. 15

Nos gráficos que vamos mostrar vê-se claramente a influência da tomada de ensaio (<sup>79</sup>).

Assim, um lote que apresente 2 elementos contaminados em 10 examinados, portanto, regeitável, (grau de contaminação aparente de 20 %) pode corresponder a uma contaminação real inferior a 3 %, portanto muito aceitável.

Um elemento contaminado em 10 (dentro do limite admissível) pode corresponder a um grau real de contaminação de 45 %.

Verifica-se, também, que 10 provas estéreis em 10 examinadas pode corresponder a uma contaminação real de 30 %.

Mesmo 30 provas estéreis em 30 examinadas ainda pode corresponder a uma contaminação superior a 10 %.

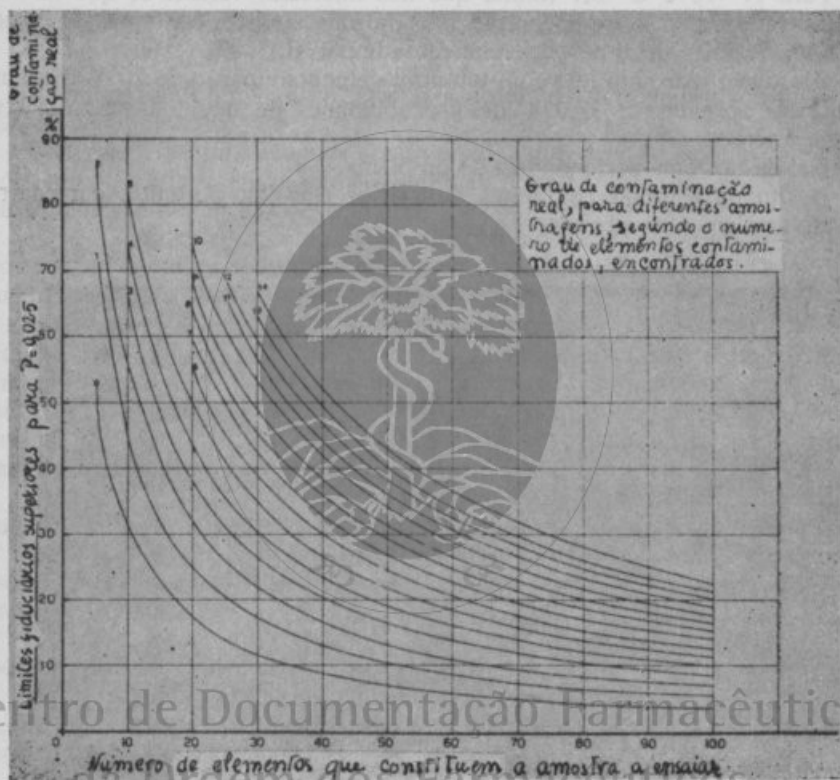


Fig. 16

WEITNAUER (79) no seu esplêndido trabalho sobre o assunto estabelece um plano de colheita de amostras baseado nas considerações que referimos. Essencialmente é o seguinte:

- 1.º — A prova é iniciada sobre 30 elementos.  
Se aparecem 3 a 7 provas contaminadas, repete-se o ensaio sobre 60. 12 ou mais contaminações nos 90 elementos examinados obriga a rejeitar o lote.
- 2.º — Se nos 30 elementos aparecem 8 ou mais provas contaminadas isso deve ser considerado como erro de ensaio e, portanto, repete-se segundo o esquema anterior.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) REDDISH, G. E.: *Antiseptics, desinfectants, fungicides and sterilization*, Lea & Febiger, 1957.
- (2) SYKES, G.: *Desinfection and sterilization*, E. & F. N. Spon Ltd., London, 1958.
- (3) FROBISHER, M.: *Fundamentals of microbiology*, W. B. Saunders Company, London, 1958.
- (4) ABBOT, A. C.: *Johns Hopkins Hosp. Bull.* **2**, 50 (1891) referido em «*Desinfection and sterilization*», pág. 15.
- (5) KRÖNIG, B. e PAUL, T.: *Z. Hyg. Infektr.* **25**, 1 (1897) referido em «*Desinfection and sterilization*», pág. 15.
- (6) CHICK, H.: *J. Hyg. Camb.* **8**, 92 (1908), por «*Desinfection and sterilization*», pág. 15.
- (7) SMITH, J. H.: *Ann. app. Biol.* **10**, 335 (1932).
- (8) JORDAN, R. C., JACOBS, S. E.: *J. Hyg. Camb.* **43**, 275, 363 (1944).
- (9) RAHN, O.: *Biodynamica*, **5**, 1, (1945), por «*Desinfection and sterilization*», pág. 22.
- (10) HORNE, T.: *Pharm. J.*, **174**, 27, (n.º 4811 (1956)).
- (11) MILLER, C. W.: *Chem. Drugg.* **164**, 179 (1955).
- (12) PARKINSON, J. C.: *Pharm. J.*, **172**, 349 (1954).
- (13) WICKOFF, R. W. G.: *J. Exp. Med.* **52**, 435 (1930).
- (14) PROCTOR, B. E. e GOLDBILTH, S. A.: *Food Technol.* **5**, 376 (1951), por «*Antiseptics, desinfectants, fungicides and sterilization*», pág. 902.
- (15) ANCONA, A.: *Boll. Chim. Farm.* **93**, 251 (1954).
- (16) GOLDSTEIN, S. W.: *J. Am. Pharm. Assoc. Pr. Ed.* **16**, 622 (1955).
- (17) GOLDBLITH, S. A.: *El farmacéutico*, **32**, n.º 2, 21 (1956).
- (18) WINKLE JR., W.: *El farmacéutico*, **34**, n.º 9, 40 (1958).
- (19) CONTROULIS, J. e col.: *J. Am. Pharm. Assoc.* **43**, 65 (1954).
- (20) JONES, W.: *Harwell-Symposium, Pharm. J.* **172**, 132 (1954).
- (21) COLOVOS, G. C. e col.: *J. Am. Pharm. Assoc.* **46**, 580 (1957).
- (22) BILLEN, D. e col.: *J. Bact.* **65**, 131 (1953).
- (23) MANOWITZ, B. e col.: *Ind. Eng. Chemist.* **46**, 1458 (1954).
- (24) PROCTOR, B. E., GOLDBILTH, S. A.: *Nucleonics*, **3**, 32 (1948).
- (25) WHITTET, T. D. e HUTCHINSON, W. P.: *J. Pharm. Pharmacol.* **9**, 950 (1957).
- (26) GATES, F. L.: *J. Gen. Physiol.* **13**, 231 (1929), por «*Desinfection and sterilization*» (1958) pág. 138.
- (27) PRALT, R. e col.: *J. Am. Pharm. Assoc. (Sci. Ed.)* **39**, 496 (1950).
- (28) SOLDI, A. e PILIPEO, M.: *Farmacol. Ed. prat.* **8**, 54 (1953).
- (29) ROSER, H.: *Boll. Chim. Farm.* **91**, 72 (1952).
- (30) BURTON, H.: *A survey of the literature on bacterial effects of short electromagnetic waves*. N. S. R. D. Paper n.º 1041.
- (31) JACOBS, S. E. e col.: *Proc. Soc. appl. Bact.* **13**, 161 (1950).
- (32) INGRAM, M. e PAGE, L. J.: *Proc. Soc. appl. Bact.* **16**, 69 (1953).
- (33) FORJAZ, P.: *Anais-Azevedos*, **5**, 145 (1953).
- (34) HALL, J. P.: *J. Pharm. Pharmacol.* **6**, 577 (1954).
- (35) HAMRE, Dorothy: *J. Bact.* **52**, 279 (1949).
- (36) GREBAR, P. e ROWYER, M.: *Ann. Inst. Pasteur*, **71**, 154 (1945).
- (37) STUMPF, G. E. e col.: *J. Bact.* **70**, 357 (1957).
- (38) CRAWFORD, A. E.: *Ultrasonic Engineering — Butterworths scientific Publication*, London, 1958.
- (39) GOODMAN, J.: *Chem. Drugg.* **169**, 395 (1958).
- (40) NOVACIC, L. e MECARELLI, E.: *Boll. Chim. Farm.* **93**, 56 (1954).
- (41) HOCK, H.: *Chem. Fabric.* **24**, 649 (1928), por «*Desinfection and sterilization*», E. & F. S. N. Pon. Ltd., London, 1958.
- (42) GUILLOT, M.: *Bibliografia farmacêutica*, **1**, 13 (1950).
- (43) PHILLIPS, C. R. e KAYE, S.: *Am. J. Hyg.* **50**, 270 (1949).
- (44) PHILLIPS, C. R.: *Am. J. Hyg.* **50**, 280 (1949).
- (45) KAYE, S.: *Am. J. Hyg.* **50**, 289 (1949).
- (46) KAYE, S. e PHILLIPS, C. R.: *Am. J. Hyg.* **50**, 296 (1949).
- (47) KINGSBERG, H. S. e WILSON, A. T.: *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* **73**, 614 (1950).
- (48) PONCI, R.: *Farmacol. (E. P.)*, **12**, 460 (1957).
- (49) ROYCE, A. e MOORE, W. K. S.: *Brit. J. Ind. Med.* **12**, 169 (1955), por *Farmacol. (E. P.)*, **12**, 460 (1957).
- (50) HESS, L. G. e TILTON, V. V.: *Ind. Eng. Chem.* **42**, 1251 (1950).



- (51) GRUNDY, W. E. e col.: *J. Am. Pharm. Assoc. (Sci. Ed.)*, **46**, 439 (1957).
- (52) ROTTEGLIA, E.: *Minerva farmaceutica*, **7**, 234 (1958).
- (53) WILLS, B. A.: *J. Pharmacol.*, **9**, 864 (1957).
- (54) HIGUCHI, T. e BUSSE, L. W.: *J. Am. Pharm. Assoc. (Sci. Ed.)*, **39**, 411 (1950).
- (55) PFEIFER, V. F. e VOYNOVICH, C.: *Ind. Eng. Chem.* **44**, 1940 (1952).
- (56) RAHN, O.: *Bact. Rev.* **9**, 1 (1945).
- (57) CURRAM, H. R.: *Bact. Rev.* **16**, 111 (1952).
- (58) DARMADY, E. M. e col.: *J. Clin. Path.* **10**, 291 (1957).
- (59) *Farmacopeia Espanhola*, 1954.
- (60) *U. S. P. XV*, 1955.
- (61) *British Pharmacopoea*, 1958.
- (62) *Pharmacopoea Internacionalis*, Vol. II, 1955.
- (63) *Proposta de monografia sobre injectáveis para a farmacopeia italiana*, *Boll. Chim. Farm.* **97**, 675 (1958).
- (64) DUCLAUX: «*Traité de Microbiologie*», G. Masson, Paris, **1**, 290 (1897), por *J. Pharm. Pharmacol.* **2**, n.º 6 (1950).
- (65) LAMBIM, Suzane: *Ann. pharm. franc.* **11**, 336 (1953).
- (66) HOFFMAM e OSTENHAM, O.: *Science*, **105**, 549 (1947).
- (67) KNOX, W. E. e col.: *J. Bact.* **58**, 443 (1949).
- (68) JARZA, J. L.: *Boletín farmacéutico Guipuzcoano*, **2**, 130 (1956).
- (69) LEWIS, J. C. e col.: *J. Agr. Food. Chem.* **2**, 298 (1954), por *C. A.* **48**, 5387b (1954).
- (70) *Projecto de monografia sobre «injectáveis» a incluir na adenda à Farmacopeia Portuguesa de 1946*.
- (71) BREWER, J. H. e McLAUGHLIN, C. B.: *Science*, **120**, 501 (1954).
- (72) SAVAGE, R. M.: *Quart J. Pharm.* **17**, 165 (1944).
- (73) J. U.: *Prod. Pharm.* **2**, 829 (1956).
- (74) SCHWABACHER, Herta e col.: *Lancet*, **1**, n.º 7025, 853 (1958).
- (75) KELSEY, J. C.: *Lancet*, **1**, 306 (1958).
- (76) SYKES, G. e col.: *J. Pharm. Pharmacol.* **8**, 573 (1956).
- (77) BRYCE, D. M.: *J. Pharm. Pharmacol.* **8**, 561 (1956).
- (78) LINDER, A.: *Pharm. acta Helv.* **34**, 1 (1959).
- (79) WEITNAUER, G.: *Farmaco, Ed. prat.* **13**, 337 (1958).

## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

# RESUMOS

## QUÍMICA FARMACÊUTICA

### LABORATÓRIO DE ENSAIOS DE ESTABILIDADE DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS

LACHMAN, L. e COOPER, J.: *J. Am. Pharm. Assoc. (Sc. Ed.)* 48, 226 e 233 (1959)

Trata-se de um interessante trabalho dividido em duas partes. Na 1.<sup>a</sup> os AA. descrevem e ilustram por esquemas e fotografias o equipamento e a disposição de conjunto do laboratório de ensaios de estabilidade da Ciba Pharmaceutical Inc.

Na introdução do trabalho referem os estudos publicados sobre ensaios de estabilidade acelerada e justificam a necessidade de todos os laboratórios de indústria farmacêutica disporem de tais laboratórios, considerando, por um lado, os inconvenientes econômicos e quebra de reputação científica para um laboratório que lance no mercado um produto instável e, por outro lado, o considerável interesse de apresentar no mercado um produto com prioridade, dado o aumento crescente da concorrência no campo farmacêutico.

Porém, antes de se dar por terminado e pronto a lançar no mercado qualquer produto, é necessário proceder a estudos donde se colham dados adequados e rigorosos de estabilidade que garantam a manutenção da potência do produto por um período de tempo razoável.

Os métodos clássicos de determinação de estabilidade de novos produtos têm a desvantagem de serem muito demorados e muitas vezes não conduzirem a resultados práticos.

As previsões de estabilidade, em condições normais de armazenagem, por meio de estudos de estabilidade acelerada, realizados num espaço de tempo relativamente curto, podem ser considerados numa base quantitativa, pela aplicação de certos princípios físico-químicos fundamentais.

Estes métodos são aplicáveis a fórmulas simples ou complexas contendo vários princípios activos, corantes, excipientes, etc.

O equipamento deste laboratório descrito pelos AA. foi estudado e seleccionado tendo em conta, quanto possível, a necessidade de diversas e variadas condições de ensaio das fórmulas farmacêuticas. Com este equipamento podem ser realizados ensaios de estabilidade de diversos produtos sob exageradas e variadas condições de temperatura, humidade e intensidade luminosa.

Depois de apresentarem o plano de conjunto da disposição do laboratório, apresentam o equipamento agrupado nas três classes seguintes:

*Equipamento de temperatura constante*, constituído por três gabinetes convenientemente aquecidos e isolados, rigorosamente reguláveis a temperaturas diversas, destinados a realizar ensaios de estabilidade a temperaturas diversas, desde  $-20^{\circ}$  até  $100^{\circ}$  C.

*Equipamento de humidade constante*, constituído por 4 gabinetes com instalações que permitem manter humidades relativas desde 30 a 90 %, à temperatura de  $25^{\circ}$ .

Gabinete de estabilidade à luz, construído de modo a apresentar condições de iluminação e temperatura similares às das estantes das farmácias, mas sob intensidade luminosa acelerada.

Por último, os AA. descrevem os *aparelhos de leitura e de registo* de humidade e temperatura que permitem observação e registo constante destes factores físicos no decorrer dos ensaios de estabilidade.

Na 2.<sup>a</sup> parte deste trabalho são descritos os sistemas de registo e controle usados no laboratório.

A grande variedade de fórmulas e as diversas condições a que são sujeitas para ensaios de estabilidade, tornam a organização do sistema de controle bastante complexa. Dada a importância fundamental do factor tempo na aplicação dos resultados obtidos nestes ensaios, é muito importante o sistema de identificação das amostras, o registo dos ensaios experimentais e o plano de ensaios a intervalos de tempo determinados.

O sistema de registo e controle, detalhado mas prático, que se tem mostrado eficiente nos ensaios completos de estabilidade, consiste, essencialmente, das seguintes partes:

I — *Ficha de avaliação de estabilidade* — formato  $9 \times 12''$ , de cores diferentes, correspondentes às condições de armazenagem a que a amostra se destina e tendo inscrito: N.<sup>o</sup> de registo geral do Laboratório, classe da forma farmacêutica, data de entrada para ensaio, nome do investigador, condições de ensaio, algumas características físicas e químicas, etc. Nesta ficha vão-se anotando datas e dados de observação de ensaio, dosamento químico, etc. No verso desta ficha são ainda anotados os resultados de ensaios biológicos, fórmula da preparação e comentários.

II — *Rotulagem das amostras para estudo* — os rótulos são de cores correspondentes à ficha de ensaio e nele são anotadas todas as referências de identificação da amostra, tais como nome do produto, N.<sup>o</sup> de ref.<sup>a</sup> do registo geral, forma farmacêutica, condições de ensaio, etc.

IV — *Boletins de análise* — como muitos dos ensaios de doseamento das fórmulas em estudo são realizados por outras secções, são elaborados boletins simples com original e duas cópias, onde, além das referências de identificação, é indicada a natureza dos ensaios requisitados, sendo uma cópia devolvida pelo laboratório de análises com os resultado dos doseamentos.

V — *Ficha — gráfico* para rápida observação do estado dos estudos — para mais fácil e rápida observação do estado geral do estudo de estabilidade de cada produto, estabelecem uma ficha-gráfico em função dos vários resultados obtidos no decorrer dos ensaios. Estes gráficos permitem observar rapidamente se um determinado produto foi aprovado ou rejeitado, a data e a razão por que os ensaios foram interrompidos.

Pelo emprego das fichas de estabilidade é possível registar eficientemente todos os dados de estabilidade úteis para um novo produto em estudo.

Pelo uso de equações da cinética química e dos dados experimentais obtidos é possível prever a estabilidade do produto, nas condições habituais de armazenagem, por extrapolação gráfica da curva obtida com os dados de estabilidade acelerada.

M. L.

## FARMÁCIA GALÉNICA

### PROCESSO SIMPLES DE PREPARAÇÃO EXTEMPORÂNEA DE COLÍRIOS AQUOSOS

SCHRADIE, J. e MILLER, O. H.: *J. Am. Pharm. Assoc.* (Ed. Pr.), 20, 197 (1959)

Os métodos recomendados para a preparação de colírios estéreis não têm até agora sido aceites e seguidos na maioria das farmácias dos E. U. A.,

pelos problemas práticos levantados pelos seguintes pontos, normalmente a considerar:

- 1) esterilização e sua conservação;
- 2) isotonzação;
- 3) tamponamento e verificação do pH;
- 4) filtração;

Por este facto, os AA. fazem uma revisão crítica de cada um dos assuntos atrás referidos, comentando as vantagens e inconvenientes dos conservantes habituais; a pouca influência do tamponamento e do pH sobre a estabilidade e acção irritante dos colírios; a boa tolerância das soluções vizinhas da isotonia (desde 0,5 a 2 % de cloreto de sódio); e até a pouca vantagem duma filtração final na maior parte dos casos (desde que o veículo seja previamente filtrado).

As conclusões dos AA. — que chamam a atenção de não terem intenção de considerar desnecessárias as técnicas mais complicadas e rigorosas de preparação industrial dos colírios — levam-os a recomendar o processo seguinte para a preparação extemporânea, nas farmácias, de colírios de boa conservação e tolerância local:

Preparar um veículo oftálmico por dissolução de 5 g de colorobutanol em 1000 cm<sup>3</sup> de soro fisiológico esterilizado, agitando durante alguns dias e filtrando o líquido para um frasco bem lavado (ou esterilizado) de tampa plástica roscada; efectuar a dissolução do medicamento na quantidade necessária do dissolvente, utilizando material limpo e passado pelo veículo oftálmico referido; filtrar o líquido (se for necessário) para um frasco conta-gotas (previamente passado pelo veículo).

A. M. L.

## ANÁLISES

### PROVAS FUNCIONAIS HEPÁTICAS — MODIFICAÇÕES DA TÉCNICA DE MAC LAGAN

RUIZ, A. N.: *Laboratório*, 14, 425 (1959)

O Autor, dado que a solução de timol em tampão veronal, de pH — 7,55, se altera rapidamente por desenvolvimento de bolores e bactérias propõe uma modificação da sua estabilização sem que seja necessário purificar o timol.

A solução do timol a empregar é a clássica do Autor, a qual é estabilizada com adição de 0,5 cm<sup>3</sup> de solução de borato de fenilmercúrio a 1:300 que tem propriedades bactericidas e fungicidas.

Conquanto o reagente assim preparado apresente uma ligeira turvação que, segundo o Autor, não altera o resultado, ele propõe que se filtre a quantidade a utilizar no ensaio.

J. O.

# BIBLIOGRAFIA

## LIVROS PUBLICADOS

NEW AND NONOFFICIAL DRUGS 1959, 1 vol. enc. 687+XXVII pgs., J. B. Lippincot Company, Philadelphia.

Esta valiosa publicação anual do COUNCIL ON DRUGS OF AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION apresenta-se com igual aspecto gráfico e formato, mantendo o mesmo carácter científico que tornou as anteriores edições do N. N. R. uma autorizada fonte de informações, muito proveitosa para Farmacêuticos e Médicos. Com a edição de 1956 os medicamentos passaram a ser incluídos com a designação de «apreciados» em lugar da antiga denominação de «aceitos»; também o título da publicação mudou em 1958. Todas estas alterações, como outras que não se mencionam, coincidiram com uma nova estruturação interna daquela associação e tendem só a aumentar a preciosa utilidade deste trabalho. Descrevem-se nele cerca de meio milhão de medicamentos de uso humano, indicados para diagnóstico, profilaxia ou tratamento de doenças. As descrições limitam-se, simplesmente, às drogas usadas nos Estados Unidos da América do Norte, sendo apreciadas com fundamento em elementos científicos facultados e relatórios de investigação. Os produtos são designados por nomes não patenteados e referidos na forma de monografias para satisfazer à seguinte informação: identidade química ou biológica com as respectivas propriedades; acções e usos, incluindo efeitos secundários associados, toxicidade e precauções; doses e vias de administração. As monografias estão agrupadas em 24 capítulos de acordo com a acção farmacológica ou os usos clínicos, indicando-se, no final de cada uma, pelos respectivos nomes registados, as preparações industrializadas com a referência das embalagens e dosagens. O N. N. D. 1959 inclui mais 41 monografias de medicamentos novos que não figuraram em edições anteriores. Da última edição foram suprimidas 12 monografias de drogas já suficientemente bem conhecidas ou que deixaram de ter uso corrente nos Estados Unidos. Os métodos de análise dos medicamentos, que são apreciados, continuam a ser publicados em volume separado.

L. Sousa Dias

PARMAZEUTISCHES WÖRTERBUCH, 3.<sup>a</sup> ed., por C. HUNNIUS, 1 vol. enc. 731 pgs., 17 tab. 112 fig., 1959, Walter de Gruyter, Berlin, pr. DM 32.—

Esta nova edição do Dicionário Farmacêutico, vem substituir a 2.<sup>a</sup> publicada em

1954 e já apresentada nesta revista em 1958. Trata-se, como tivemos ocasião de dizer, de uma pequena enciclopédia das matérias que interessam aos Farmacêuticos, disposta por ordem alfabética, a 2 colunas.

Cada assunto é apresentado em tipo destacado seguido dum artigo sucinto contendo o essencial da forma mais resumida possível. A natureza dos assuntos versados é diversa, mencionando-se termos físicos, drogas, produtos químicos, aparelhos, termos médicos, dados interessando a Bacteriologia e a Análise, etc.

Os produtos químicos mais importantes são acompanhados das respectivas fórmulas de estrutura. Alguns aparelhos aparecem figurados. Alguns artigos mereceram especial atenção do Autor, como os relativos à Cromatografia, aos Permutadores de Iões, à Polarização, aos Silicones, ao Ponto de Fusão, aos Agentes tensoactivos, às Sulfonamidas e outros de maior actualidade.

Em apêndice apresentam-se 17 tabelas de assuntos importantes como Venenos e Antídotos, Incompatibilidades, Unidades Biológicas, Indicadores de pH, Núcleos da Química Orgânica cíclica, Elementos para Análise de Urina, etc.

Pela sua natureza, parece-nos que esta obra apresenta uma real utilidade para a obtenção de uma informação rápida mas forçosamente resumida.

A. Mourato

PRÉCIS DE CHIMIE GÉNÉRALE ET DE CHIMIE MINÉRALE, por L. DOMANGE, *tomé 1 enc. 306 pgs., 52 figs.*, Masson et Cie Ed., 120 bld. S. Germain, Paris 6<sup>e</sup>, pr. 2.200 frs.

Este manual de Química geral e de Química mineral inicia a COLECTION DE PRÉCIS DE PHARMACIE a publicar sob a direcção do Prof. M. M. JANOT e que tem por fim, segundo o referido Professor, facilitar o trabalho dos estudantes sem no entanto substituir as aulas magistrais.

Essa finalidade pode-se considerar perfeitamente atingida no livro do Prof. DOMANGE atendendo à maneira clara como são expostos os assuntos e ao critério que presidiu à escolha dos mesmos.

Tendo a preocupação de apresentar a Química como ciência experimental, o autor, depois de introduzir algumas noções fundamentais (espécie química, fase, etc. ...), consagra o segundo capítulo aos «Princípios e leis fundamentais da Química».

Dos capítulos seguintes destacamos «Con-

ceitos actuais sobre os átomos», «Reacção química» e «Oxidações e reduções» pela clareza dos conceitos expostos.

O estudo descritivo dos elementos com carácter metaloídico que ocupa a maior parte do texto inicia-se com os gases nobres e hidrogénio seguindo-se os elementos dos grupos VII b, VI b, V b, IV b e III b da Classificação periódica e os seus compostos mais importantes.

Neste estudo mais uma vez as qualidades didácticas do Prof. DOMANGE se revelam tornando amena a exposição dum assunto normalmente árido.

Ficamos aguardando a publicação do tomo II do «Précis de Chimie Générale et de Chimie Minérale» do Prof. DOMANGE com a certeza antecipada que teremos ao lê-lo o mesmo prazer que sentimos com a leitura do tomo I.

A. Ribeiro

PROCEEDINGS OF THE INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON ENZYME CHEMISTRY, TOKYO AND KYOTO 1955: 1 vol. enc. 541 pgs., Pergamon Press, 4 & 5 Fitzroy Square, London, W. I. pr. £6 net.

Com a comparticipação de alguns dos mais eminentes bioquímicos do Mundo incluindo o Prof. FLORKIN, Presidente da União Internacional de Bioquímica, realizou-se em 1957 simultaneamente em Tóquio e em Kyoto, o Simpósio internacional sobre Química Enzimática que aparece agora em forma de livro editado pela Pergamon Press de Londres.

Trata-se de uma vasta obra contendo todas as comunicações apresentadas nesse Simpósio e parte das discussões que vieram a suscitá-las.

Divide-se esta obra em quatro tópicos: o primeiro versa os «Mecanismos da Transferência do Grupo Enzimático», o segundo a «Transferência do Oxigénio, do Hidrogénio e dos Electrões nos Sistemas Enzimáticos», o terceiro a «Formação de Proteínas e Enzimas», o último «Os Enzimas e a Indústria».

Entre as muitas comunicações de interesse para os Enzimologistas e os Bioquímicos salientamos aquela que se deve ao Prof. J. H. OUADEL sobre a «Base Enzimática da Acção dos Medicamentos» que apresenta um interesse particular para os Farmacêuticos.

Esta obra vem mais uma vez pôr em relevo a importância crescente da Bioquímica e particularmente da Enzimologia nos nossos dias; essa importância não podia deixar de se reflectir e reflecte-se realmente, cada vez mais, no campo de trabalho dos Farmacêuticos.

E. Simões

CONFERENCE ON MOLECULAR SPECTROSCOPY, 1 vol. enc. 352 pgs., Pergamon Press, 4 & 5 Fitzroy Square, London, W. I., pr. 70s. net.

A conferência sobre Espectroscopia Molecular que se realizou em Londres em 1958 foi a segunda conferência do género organizada pelo HYDROCARBON RESEARCH GROUP do Instituto do Petróleo. Participaram nela 337 delegados de vários países e os trabalhos abrangeram praticamente, todos os campos da espectrografia.

As actas da referida conferência agora publicadas incluem, na íntegra, as 22 comunicações que foram apresentadas.

O facto das comunicações versarem assuntos da maior utilidade e de terem sido apresentadas por autoridades nas matérias respectivas torna esta publicação do mais alto interesse para todos os que se dediquem a espectrografia.

A. Ralha

EDTA TITRATIONS, por H. FLASCHKA, 1 vol. enc. 138 pgs., Pergamon Press Ltd. 185 Fitzroy Square, London W. I., pr. 42s. net.

Trata este livro duma introdução à teoria básica e de práticas dum importante método de análise química: a titulação complexométrica utilizando como reagente o ácido etilendiaminatetraacético (EDTA). Do muito que sobre o assunto se encontra publicado, seleccionou o Autor vários ensaios de modo a poderem enunciar-se claramente os vários princípios. Descrevem-se técnicas detalhadas, de modo a que, mesmo um principiante, possa obter resultados correctos sem qualquer outra fonte de informação sobre a numerosa literatura actual.

Este livro, organizado especialmente para o analista prático, fornece conhecimentos básicos suficientes que permitem adaptar os ensaios nele indicados ou outros incluídos noutras publicações, aos problemas especiais de cada um. O texto encontra-se dividido por vários capítulos bem referenciados que a seguir se indicam: EDTA. Os seus sais e complexos. Experiências com complexos EDTA. As constantes de estabilidade de complexos EDTA. EDTA como titulante (curvas de titulação). Detecção do ponto final nas titulações EDTA. Alguns indicadores metálicos importantes. Selectividade das titulações EDTA. «Masking». Tipos de titulação. Soluções «standard» de EDTA. Reagentes e soluções. Sugestões para trabalho prático. Exemplos de titulações de substituição. Exemplos de determinações indirectas. Exemplos de misturas de vários componentes. Titulações potenciométricas.

Titulações potenciométricas usando o eléctrodo de mercúrio. Titulações fotométricas. Questões. Problemas.

Obra de elevado nível, de autor muito categorizado a cujas investigações se deve em grande parte a vulgarização do uso do EDTA, afigura-se-nos que será de grande utilidade para alunos de química e para todos aqueles que se dediquem a análises químicas.

A. Teixeira

QUANTITATIVE METHODS IN HUMAN PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS. Ed. P. LAURENCE, *proc.*, London Symposium; 1 vol. *enc.* 253 pgs., Pergamon Press Ltd., 4 & 5 Fitzroy Square, London W. I., pr. 45s. net.

As dificuldades na avaliação de um agente terapêutico no homem são indubitavelmente muito maiores que as que o farmacologista encontra no laboratório, já que, aqui, as condições experimentais podem mais facilmente ser mantidas sob controle, sem a interferência dos múltiplos factores, orgânicos e psíquicos, susceptíveis de viciar as observações quando da sua aplicação clínica. O reconhecimento daquelas dificuldades se, por um lado, tem levado à adopção de atitudes demasiado críticas, indo até ao nihilismo terapêutico, por outro, tem facilitado o caminho da exploração comercial de drogas cujo valor é mais que duvidoso. Nos últimos anos tem-se assistido a uma intensificação dos estudos de farmacologia humana, procurando obter informes cada vez mais rigorosos, o que só é possível com um delineamento bem concebido dos ensaios terapêuticos e uma análise criteriosa dos resultados. A publicação desta obra, fruto de um simpósio organizado pela BRITISH PHARMACOLOGICAL SOCIETY, constitui, em tal sentido, um valioso contributo por reunir um tipo de informação até aqui bastante dispersa e oferecer uma perfeita visão de conjunto dos problemas relacionados com a experimentação humana. Numa primeira parte da obra são apresentados os métodos para a avaliação quantitativa de diversos agentes medicamentosos, em que se definem normas gerais, ilustradas com algumas situações particulares (estudo dos efeitos de drogas sobre a actividade motora, a esfera psíquica, o tracto gastro-intestinal, a dor, etc.). É de apreciar que a segunda secção do Simpósio, dedicada aos novos métodos estatísticos aplicáveis à farmacologia humana e terapêutica, tenha sido orientada mais no sentido de apresentar as possibilidades oferecidas por esses métodos de que num plano excessivamente teórico, só acessível a uma minoria dos interessados pelo assunto. Na última parte desta

obra — Introdução de drogas na prática clínica e ensaios clínicos — presta-se a devida atenção aos aspectos éticos da experimentação humana, infelizmente nem sempre rigorosamente observados. Uma obra a recomendar, sem reservas, a todos os que têm sobre si a responsabilidade de conceber, realizar ou ensaiar novos medicamentos.

F. Peres Gomes

LES MÉDICAMENTS DU SYSTÈME NERVEUX CÉRÉBRO-SPINAL, 1 vol. br. 574 pgs., 25 fig., red. J. MERCIER, Masson & Cie., éd., 120 bld. Saint-Germain, Paris 6°, pr. 5.800 fr.

O simples enunciado dos títulos dos 12 capítulos que constituem este livro dá uma ideia da vastidão da matéria versada que compreende o mecanismo das acções exercidas pelos mais diversos fármacos sobre as funções do sistema nervoso central e periférico, seus métodos de estudo e aplicações terapêuticas. I) Contribuição da electroencefalografia. II) Anestésicos gerais. III) Pré-anestesia, prevenção das agressões, hibernação artificial. IV) Hipnóticos e neurosedativos. V) Neurolépticos. VI) Analgésicos. VII) Medicamentos utilizados no tratamento da doença de Parkinson. VIII) Medicamentos anti-epilépticos. IX) Estimulantes nervosos. X) Habituação, toximánias, terapêuticas neuro-psiquiátricas. XI) Medicamentos que actuam sobre a junção neuro-muscular. XII) Anestésicos locais. Do farmacologista ao clínico, do anestesista ao neuro-psiquiatra, todos encontrarão motivos de interesse na leitura desta obra. Subscrita por 18 Autores, falta-lhe, como era quase inevitável, uma desejável uniformidade já no modo de apresentar as matérias já no desenvolvimento relativo que se lhes dá aos aspectos teórico-experimentais e aos da aplicação clínica. Não a encarando como uma obra de carácter didáctico — em cuio caso também seria de exigir uma bibliografia mais extensa — uma tal falha é sobejamente compensada pela maior amenidade conferida pelos estilos e interesses diferentes dos seus colaboradores.

F. Peres Gomes

SUPLÈMENT (1959) À LA NEUVIÈME ÉDITION DU PRÉCIS DE THÉRAPEUTIQUE ET DE PHARMACOLOGIE, por R. HAZARD, 1 vol. broch. 138 pgs., Masson & Cie. Éd., 120 bld. St. Germain, Paris 6°, pr. 320 fr.

Está orientado nos moldes da obra inicial (publicada em 1950) de que é continuação

e actualização. Abre com uma lista das substâncias agrupadas por acções farmacodinâmicas. Descreve-as depois por ordem alfabética, segundo os nomes comuns internacionais, indicando para cada uma os sinónimos, as propriedades farmacológicas e físico-químicas, as aplicações terapêuticas, as doses e o modo de emprego. Transcrito do Codex, apresenta um quadro de posologia usual e máxima dos fármacos mais correntes administrados pelas diferentes vias. Por último, um índice geral permite encontrar as substâncias sob qualquer das suas designações. Em linguagem concisa, proporciona-nos sumariamente o exacto conhecimento das mais valiosas drogas utilizadas na terapêutica actual. É certo que, na vertiginosa corrida que caracteriza a nossa época, uma obra desta índole nunca está completa. Há sempre as «últimas novidades» surgidas após a publicação. É o próprio autor quem o reconhece e de tal nos previne. Apesar de tudo, encontramos neste volume muitos fármacos relativamente recentes que têm a recomendá-los uma já razoável experimentação clínica, de que sobressaem as substâncias anti-leucémicas, os curarizantes e descurarizantes, a  $\gamma$ -globulina e outros.

Sem favor se pode afirmar que a obra será muito útil a qualquer profissional Médico ou Farmacêutico.

A. Pereira

COMPENDIUM DE LA LOI CRÉANT L'ORDRE DES PHARMACIENS, DES RÉGLES DÉONTOLOGIQUES ÉDITÉES, ET DE DIVERSES COMMUNICATIONS, 1959. 1 vol. enc. 50 pgs., ORDRE DES PHARMACIENS, 94, Av. Henry Jaspas, Bruxelles 6

Como o seu título indica, esta publicação contém a Lei de 19 de Maio de 1949 que cria a Ordem dos Farmacêuticos Belgas. A este documento que contém 26 Artigos, através dos quais se afirma o carácter liberal da profissão, segue-se um conjunto de preceitos deontológicos constituídos por três regras fundamentais:

- Obrigação do serviço permanente.
- Condições a que deve obedecer a publicidade pessoal.
- Condenação da concorrência desleal no seio do corpo farmacêutico.

Contém ainda algumas comunicações oficializadas feitas aos membros da Ordem, todas de carácter deontológico, respeitantes a: substituição de medicamentos; práticas comerciais reprováveis de compra e venda de medicamentos; obrigatoriedade de comunicação à Ordem, das mudanças de domi-

cílio e das oficinas; obrigatoriedade de inscrição para o exercício da profissão; aspecto das farmácias; reprovação de exposição e venda de artigos que não digam respeito à arte de curar, etc., etc. Por ser digna de salientar reproduzimos esta passagem duma dessas comunicações que transcreve o artigo 7 do decreto real de 31 de Maio de 1885: «Os medicamentos denominados especialidades farmacêuticas não podem ser vendidos nem postos em exposição a não ser por farmacêuticos e outras pessoas autorizadas a ceder medicamentos compostos. O vendedor deve apôr a sua etiqueta substituindo ou sobrepondo-a à do fabricante. Todo o farmacêutico assume a responsabilidade do produto que entrega nessas condições». E esta outra passagem: «Um preço de compra manifestamente inferior ao preço normal dum produto conduz à suspeita tanto sobre a qualidade do produto como sobre a honestidade daquele que o apresenta».

A. Moz Teixeira

RECOMMENDATIONS OF THE INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION. 1 vol. enc. 18 pgs., Pergamon Press, 4 & 5 Fitzroy Square, London, W. I., 1959, pr. 3/6d.

Nesta publicação apresenta a COMISSÃO INTERNACIONAL DE PROTECÇÃO RADIOLÓGICA as recomendações que considera necessárias para evitar ou reduzir ao mínimo os efeitos vários das radiações sobre o organismo e que resultaram das discussões travadas nas reuniões efectuadas para esse efeito nos últimos anos e que foram adoptados em Setembro de 1958!

Embora, pela sua própria natureza pouco extenso, este trabalho fornece a todos os interessados o essencial para lhes tornar possível trabalhar com as radiações com uma dose de segurança aceitável. O primeiro capítulo apresenta o plano da Organização da C. I. P. R. O segundo e último apresenta as Recomendações. Depois de rever o assunto e fazer a crítica dos conceitos básicos adoptados anteriormente estabelece novos conceitos actualizados e reformados pelos conhecimentos mais recentes e pela grande soma de experiência adquirida, ultimamente, com o estudo e o emprego da energia atómica e das matérias radioactivas. Estabelece as doses máximas permissíveis de radiação baseando-se, não só, no efeito sobre os indivíduos, mas também e especialmente, nos efeitos que podem vir a manifestar-se sobre os seus descendentes, algumas gerações depois. Estabelece, por fim, os princípios a que devem estar submetidas as condições de



trabalho e as técnicas de rotina e os aparelhos utilizados para esse fim.

Obra de enorme interesse e actualidade, dado o crescente emprego de materiais e técnicas que expõem à acção da radioactividade, não deve deixar de ser conhecida de todos os Farmacêuticos, já pela possibilidade que estes têm de se expor aos seus efeitos, já por tratar de um assunto que de dia para

dia requer maior atenção de todos aqueles cuja missão é curar.

Cabe aqui fazer uma referência à Empresa editora que tomou sobre si a responsabilidade financeira da edição e distribuição desta obra a preço módico e sem exigir direitos de exclusivo.

A. Mourato

## DIVERSAS PUBLICAÇÕES RECEBIDAS

THE BRITISH AND OVERSEAS PHARMACIST'S YEAR BOOK 1959, 1 vol. cart. XXVIII+108 pgs., British & Colonial Druggist Ltd., 194-200, Bishopsgate, London, E. C. 2.

THE CALENDAR OF THE PHARMACEUTICAL SOCIETY OF IRELAND 1959, vol. LXXXII br., XLVIII + 150 pgs., The Registrar, 18 Shrewsbury Road, Ballsbridge, Dublin.

THE ANNUAL OF CZECHOSLOVAK MEDICAL LITERATURE 1956, 1 vol. br., 432 pgs., National Medical Library, Praha, 1948.

LISTE DES SPÉCIALITÉS ET DES PRODUITS SOUS CACHET REMBOURSABLES À 90 %, suppl. Pharmácien de France, 20 pgs.

PENICILINA, por L. SILVA CARVALHO, 1 vol. br. 568 pgs. var. grav., Coimbra, 1949.

CONTRIBUIÇÃO PARA O ESTUDO FARMACOTÉCNICO DE SOLUÇÕES DE ISOBUTIRATO DE NOVOCAÍNIÓ, por L. SILVA CARVALHO, 1 vol. br. 254 pgs., Coimbra, 1947.

RELATÓRIO E CONTAS DA DIRECÇÃO DO GRÉMIO DOS ARMAZENISTAS DE DROGAS E PRODUTOS QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS DO SUL. 1 vol. br. 91 pgs., Lisboa, 1958.

ESTUDO SOBRE A CARREIRA MÉDICA, 1 vol. br. 100 pgs., Ordem dos Médicos, Lisboa, 1959.

REV. P.<sup>o</sup> Dr. ALPHONSE LUISIER, por A. PIRES DE LIMA, Sep. Bol. Soc. Brot., XXX pgs., 1958.

FARMÁCIA E FARMACÊUTICOS, por A. CORREIA DA SILVA, 1 vol. br. 12 pgs., 1959.

SOCIEDAD QUÍMICA DEL PERU, XXV Aniversário, 1 vol. br. 33 pgs., 1958.

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

# SECÇÃO PROFISSIONAL

## I—DOCTRINA

### ESCLARECENDO

*Embora desnecessário, por evidente, não queremos deixar de afirmar, publicamente, que, ao escrevermos o artigo «A Indústria Farmacêutica Nacional», não pretendemos, em qualquer passagem do mesmo, atingir, pessoalmente, qualquer indivíduo, nem tão pouco o Corpo Docente das escolas de Farmácia, em geral.*

*Quando escrevemos que se torna necessário ensinar mais das cadeiras básicas do Curso, queríamos, como é óbvio, apontar que conveniente se torna que a estrutura do mesmo permita um ensino mais dilatado dessas mesmas cadeiras, sem que, no entanto, como era evidente, houvesse qualquer intenção de atingir o prestígio dos Professores de Farmácia de qualquer das 3 Universidades.*

L. SILVA CARVALHO

### VERIFICAÇÃO DIRECTA E SUMÁRIA DOS MEDICAMENTOS INDUSTRIALIZADOS A EFECTUAR PELO FARMACÊUTICO

- SUAS VANTAGENS
- DIFICULDADES A REMOVER
- MEDIDAS A ESTABELECEER OFICIALMENTE

Muitos motivos podem levar o farmacêutico a rejeitar um medicamento especializado ou industrializado, no acto da sua entrega ao doente, através duma observação directa e sumária.

As vantagens para o doente são óbvias e têm dois aspectos distintos:

1.º Evitar que seja administrado um medicamento que se não apresente impecável quanto ao seu aspecto aparente.

2.º Evitar demoras sempre prejudiciais, quando não lamentáveis, na aplicação desses medicamentos.

A verificação sumária dos medicamentos especializados ou industrializados no acto da sua entrega ao doente, não é praticada correntemente. Daqui advêm inconvenientes que se traduzem principalmente em deploráveis demoras na sua aplicação, demoras que é necessário remediar reduzindo-as ao mínimo.

Infelizmente é relativamente frequente, entre os medicamentos industrializados, aparecerem alguns cujo mau estado de conservação (quase sempre devido a causas fortuitas e ao envelhecimento) condena a sua aplicação: um soluto turvo quando deveria estar limpo; um soluto corado quando deveria apresentar-se incolor, farrapos em suspensão, depósitos; comprimidos e drageias manchadas, desfeitas, humedecidas; emplasmas mal fechadas, estaladas, quebradas e enfermando dos defeitos apontados para os solutos, maus cheiros devidos a fermentações microbianas, enzimáticas, bolores, etc., etc.

Todos estes inconvenientes que na maior parte dos casos não representam defeitos de preparação mas só de conservação devidos quase sempre, como já dissemos, a causas fortuitas, podem ser evitados se o farmacêutico verificar sumariamente por observação directa, o conteúdo das embalagens que entrega.

O farmacêutico deve fazê-lo tanto mais que a lei o torna solidário com o preparador nos danos causados pela cedência dos medicamentos mal preparados, mal conservados e mal acondicionados (art. 249.º do Código Penal Português). Deve fazê-lo, mas quase nunca o faz — diremos adiante porquê — e não o fazendo causa transtornos pelo menos de ordem tempo, o que no caso da doença é de considerar pela importância decisiva que a medicação a tempo sempre representa. Assim, quantas vezes o doente leva o medicamento para sua casa e quando vai aplicá-lo verifica *ele próprio* (o que é deplorável) que esse medicamento não está em condições de ser utilizado. O regresso à

farmácia quantas vezes só possível passadas muitas horas, a troca quase sempre demorada por ter de se recorrer ao preparador ou ao seu representante são motivos de contrariedade, quando não representam prejuízo sério na demora de aplicação do medicamento.

Para suprir estes inconvenientes, o farmacêutico tem obrigação de verificar sumariamente o remédio que ele mesmo não tenha preparado e ao farmacêutico devem ser dadas as possibilidades de, sempre que possua uma embalagem igual, efectuar a troca desse medicamento sem que, como hoje sucede, isso lhe faça correr o risco dum prejuízo total quase certo.

Esta verificação por parte do farmacêutico além de estar implícita na lei explica e justifica plenamente as suas funções de distribuidor de medicamentos e de técnico especializado com esse fim.

Podem dizer-se que hoje esta prática legal da verificação sumária e imediata do medicamento industrializado se não realiza, não porque o farmacêutico o não queira fazer e não sinta mesmo a necessidade de o fazer uma vez que o seu dever profissional lho impõe. Se o não faz o motivo é o que vamos expôr, preconizando remédio para o mal.

A principal razão pela qual o farmacêutico foge, com os graves inconvenientes que apontamos, à verificação destes medicamentos, reside no facto de lhe não ser garantida a troca duma embalagem violada por outra intacta. É certo que os preparadores ou os seus representantes se não têm recusado dum modo geral a trocar esses medicamentos — aliás a sua recusa seria absurda — mas as condições em que essas substituições se efectuam nem sempre colocam o farmacêutico ao abrigo dum prejuízo total que ele não pode nem tem obrigação de suportar. Queremos dizer que o preparador nem sempre substitui a embalagem violada por outra impecável para venda ao público. Na maior parte do casos limita-se a substituir a empola partida ou o comprimido desfeito, o frasco que a cartonagem agora aberta, continha, etc. Ora se o farmacêutico como é seu dever e caso o possa fazer, proceder à substituição imediata duma embalagem por outra igual, corre o risco de receber por troca a mesma embalagem já danificada com o selo rasgado e em condições de a não poder transaccionar. De facto o cliente que achará muito bem a verificação do medicamento feita na sua presença, recusar-se-á a utilizar um outro cuja violação tenha sido anteriormente efectuada.

O interesse do doente merece tanto do farmacêutico distribuidor como do preparador a maior solicitude. Se aquele, cumprindo com o que o seu dever lhe determinou, está pronto a verificar o medicamento que entrega, é necessário por outro lado que o preparador tome sobre si o compromisso da substituição integral do medicamento e da sua embalagem quando a solicitada substituição tiver fundamento e só neste caso. Para isso nenhuma embalagem violada seria substituída pelo preparador ou seu representante sem que fosse acompanhada duma nota na qual o farmacêutico justificasse a substituição.

Se o farmacêutico tiver a certeza absoluta de que não virá a sofrer um prejuízo quando, no exercício das suas funções, rejeitar um medicamento, com isso só terá a ganhar o doente, o preparador do medicamento e o próprio farmacêutico pelo prestígio de que se revestirá cumprindo a lei e o seu dever na defesa do doente.

O doente exige que a violação da embalagem seja feita na sua presença. Ele nunca consentirá em adquirir uma embalagem previamente violada, o que é legítimo.

O farmacêutico deve ter a certeza de que uma embalagem por ele aberta e que contenha um medicamento rejeitável lhe será substituído por outro em condições normais de integridade.

Os produtores por seu lado terão de reconhecer que há toda a vantagem em que os seus produtos não cheguem às mãos do doente em estado de não poderem nem deverem ser administrados.

Julgamos da maior vantagem, tanto para o doente como para o distribuidor e preparador, que a prática de verificação sumária dum medicamento especializado ou industrializado, pelo farmacêutico, se passe a efectuar como prática obrigatória, normal e corrente. Para isso será fundamental estabelecer oficialmente que um medicamento que não esteja em condições de ser utilizado, será obrigatoriamente trocado por uma nova embalagem intacta, o que até agora nem sempre sucede e é condição impeditiva de que tão útil como benéfica prática se imponha e generalize a bem do doente.

## A COBERTURA SANITÁRIA DO PAÍS E O PROBLEMA ECONÓMICO DAS FARMÁCIAS

É propósito do Senhor Ministro de Saúde e Assistência, através duma série de medidas a tomar, estabelecer a «Cobertura Sanitária do País» de modo a poder elevar o nível sanitário da população. Para levar a efeito tão grandioso como necessário objectivo é óbvio ter de se contar com o médico e com o farmacêutico, este último preparando (indústria) e preparando e distribuindo (farmácias).

É, naturalmente, da preparação e sobretudo da distribuição dos medicamentos que nos propomos falar.

A preparação industrial dos medicamentos isto é a indústria farmacêutica, vai ser objecto de estudo por parte duma Comissão oficialmente nomeada e que nas suas linhas gerais tratará de conseguir uma diminuição sensível dos preços destes medicamentos através do estabelecimento de medidas adequadas. Sejam quais forem as medidas que vierem a ser tomadas atinentes à reorganização da indústria farmacêutica, um dos fins a atingir neste sector é o de uma diminuição dos custos de produção. É sem dúvida logicamente previsível que tanto o preparador como o distribuidor dos medicamentos colaborarão sem restrições em tão grande empreendimento desde que os seus legítimos interesses materiais e morais continuem acatellados. Um descontentamento justificado dificultaria ou viria a impossibilitar até a realização de empresa a que se vai meter ombros. No que diz respeito aos farmacêuticos distribuidores — e é esta a principal razão desta nota — julgamos prematuro e para começar, o pensar-se num aumento das suas percentagens de lucro. Este aumento além de vir a onerar o preço dos medicamentos pode, antes de serem tomadas outras medidas mais adequadas às realidades, vir a causar maiores perturbações do que aquelas que presentemente afligem os farmacêuticos das farmácias.

Vejamos:

Poderá interessar ao farmacêutico distribuidor uma maior percentagem na venda dos medicamentos se o número dos seus clientes tende a diminuir assustadoramente?

Não é, portanto, com o aumento destas percentagens mas sim com o aumento do número dos seus clientes que o problema económico das farmácias deverá, em nossa opinião, começar por ser resolvido.

Numa estatística recentemente publicada no Boletim do Grémio Nacional das Farmácias, pode ver-se que, por exemplo, em Lisboa o número de habitantes por farmácia é de aproximadamente 2.700, número incrivelmente baixo se o compararmos com os números dos outros países. É certo que ainda em relação ao nosso país esse número é mais elevado na provincia, mas tal facto não conduz a uma melhor situação económica, uma vez que o poder de compra nesses outros pontos do país é muito menor do que na Capital.

Pode portanto afirmar-se sem receio de opposição que a relação entre o número de habitantes e o número de farmácias é, no nosso país, representado por um indice confrangedoramente pequeno mesmo sem o compararmos com o de outros países onde chega a atingir 16.000 habitantes<sup>(1)</sup>. Aquele número apesar da sua pequenez, ainda assim não corresponde à realidade! Para que ele pudesse ser tomado como verdadeiro seria necessário diminuir-lo do número dos habitantes que adquirem os medicamentos de que necessitam, fora das farmácias particulares. O número destes individuos é elevadíssimo e mais aumentará se a percentagem dada às farmácias for acrescida, pois tanto maior será a cubiça pelo desconto que irá ser necessariamente maior.

Querera isto dizer que contrariamos uma melhor retribuição do farmacêutico? De modo nenhum. Entendemos, até, que as percentagens agora usufruidas são baixas para o que bastará compará-las com as percentagens estabelecidas antes da última guerra e com as de outros países. O que queremos dizer é que não é só, pela elevação dessas percentagens que ficará resolvida a crise económica das farmácias. É necessário começar pelo princípio: restituir às farmácias os seus naturais clientes. Sem clientes não há percentagens por mais elevadas que lhes valham.

(1) Fazemos notar que o poder de compra dos habitantes nesses países é frequentemente maior do que no nosso.

Quem faz então esta concorrência às farmácias, concorrência que virá a dificultar, senão a impedir que estas colaborem eficazmente e com o interesse que se pretende despertar-lhe, na Cobertura Sanitária do País? Essa concorrência debilitante é feita por:

- Perto de 500 entidades que foram, à margem das leis de Saúde, autorizadas, por departamentos estranhos à Saúde, a abastecer-se directamente dos produtores e armazenistas à custa da absorção exclusiva e total das percentagens pertencentes às farmácias pois nenhum sacrifício foi pedido ou exigido aos primeiros nem aos segundos.
- Instituições de Previdência.
- Concorrência desleal efectuada por algumas grandes farmácias parte das quais «encostadas» a armazenistas ou «tapando» estes.
- Concorrência das farmácias do Estado, Cooperativas, Privativas e de algumas Misericórdias, as quais devido a estatutos ou regulamentos defeituosos, cuja modificação se impõe, entregam ao público em geral, por intermédio dos seus sócios e utentes os medicamentos que só por estes deveriam ser consumidos.
- Concorrência ilegal e directa efectuada pelos Armazenistas, sobretudo no Norte do País em que qualquer drogaria com o pretexto de que fornece farmácias, usufrui maiores percentagens do que as próprias farmácias, vantagem que utiliza para concorrer com elas.

É evidente que a débil economia das farmácias assim provocada, as não torna capazes de cumprir com os deveres que por lei lhes são impostas e, no caso presente, de colaborarem eficazmente na Cobertura Sanitária do País. Essa débil economia tem como consequências imediatas não só a manutenção de «stocks» de medicamentos deficientes, como a debandada dos farmacêuticos das farmácias, em procura de proventos que supram a sua tão comprometida economia.

Agora que tanto se fala na *presença física* do farmacêutico como condição moralizadora do exercício de profissão no interesse do doente, impõe-se uma acção decisiva perante todos aqueles que dum modo menos leal e menos lícito ou legítimo estão a impedir que se conduzam a bom porto as realizações de largo alcance social que o Sr. Ministro de Saúde e Assistência tem em mente com vista à melhoria sanitária da população.

Concluindo:

Antes de se vir a reconhecer que as percentagens auferidas pelos farmacêuticos distribuidores, é insuficiente para os manter economicamente capazes de cumprir com a sua missão colaborando com eficiência na Cobertura Sanitária do País, torna-se necessário verificar se a restituição dos clientes às farmácias é suficiente para, **sem onerar o medicamento**, ou onerando-o o menos possível, conferir a aquelas os proventos de que carecem. As medidas a pôr em prática com esse fim são principalmente e quanto a nós, as seguintes:

- 1.º — Revisão dos Regulamentos ou Estatutos das Farmácias do Estado e privativas de modo a impedir a fuga dos medicamentos, por elas cedidos, para o público em geral. Numa palavra: de modo a que cesse a concorrência do Estado, da grande Empresa e das Autarquias, aos particulares.
- 2.º — Revisão do Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados por uma Comissão de que façam parte um representante de cada um dos Organismos Corporativos farmacêuticos.
- 3.º — Dar ao Grémio Nacional das Farmácias a força necessária para que, corporativamente, termine com a concorrência desleal e ilícita.
- 4.º — Aprovação dos Novos Estatutos do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos e do respectivo Código Deontológico.
- 5.º — Manter e reforçar quanto possível o critério de que os medicamentos só podem ser entregues ao doente através do farmacêutico (particular ou hospitalar).

**CÓDIGO DA FARMÁCIA (FRANCESA)**  
**SECÇÃO II — EXERCÍCIO PESSOAL DA PROFISSÃO**

**Paragrafo 2 — Substituição ■ gerência**

**ART. R. 5100**

Nenhuma farmácia ou qualquer outro estabelecimento farmacêutico pode continuar aberto ao público na ausência do farmacêutico-director-técnico-proprietário ou do farmacêutico encarregado da vigilância técnica do estabelecimento, em substituição do primeiro regularmente autorizado.

Todo o farmacêutico interdito de exercer a profissão deve fazer-se substituir nas condições previstas no art. R. 5103.

**ART. R. 5101**

A substituição do director-técnico-proprietário duma farmácia, prevista no art. L. 580 é assegurada nas seguintes condições:

- Para uma ausência superior a 3 meses, a substituição não pode ser efectuada senão por um farmacêutico que não tenha outra actividade profissional, inscrito na secção D da Ordem dos Farmacêuticos.
- Para uma ausência inferior a 3 meses, a substituição pode ser efectuada ou por farmacêutico que não exerça outra actividade profissional, ou por um estudante de farmácia que tenha merecido aprovação em pelo menos doze (12) cadeiras e que possua autorização do deão da Faculdade onde está matriculado.

Nas farmácias e estabelecimentos farmacêuticos onde trabalhem vários farmacêuticos, a substituição do farmacêutico director-técnico-proprietário, poderá ser assegurada por um dos seus colaboradores diplomados.

- Se a ausência não exceder 30 dias, a substituição pode ser confiada a um farmacêutico director-técnico de uma outra farmácia com a condição de que ele possa efectivamente exercer a substituição.

**ART. R. 5103**

Para toda a ausência superior a 8 dias o farmacêutico director-técnico deve informar, por carta registada, a Inspecção de Farmácia e o Presidente do Conselho da Ordem dos Farmacêuticos de que depende, dos nomes, domicílios e qualidade do substituto que será contractado por escrito, a assegurar a substituição.

**ART. 5103**

No caso da condenação por uma Câmara disciplinar profissional consistir na interdição de exercer a farmácia a substituição pode ser efectuada por um farmacêutico que já seja director-técnico-proprietário duma oficina, para uma interdição inferior a quinze (15) dias.

Para uma interdição compreendida entre 15 dias e um ano, ela será assegurada por um farmacêutico que não exerça outra actividade profissional, inscrito na Ordem dos Farmacêuticos, secção D, e cujo diploma tenha sido registado na perfeitura.

**ART. 5104**

Entende-se por *gerente após falecimento*, o farmacêutico que explora uma farmácia ou um estabelecimento farmacêutico cujo director-técnico-proprietário tenha falecido.

O gerente após o falecimento deve estar inscrito na Ordem dos Farmacêuticos.

A gerência não pode em nenhum caso, exceder um ano após a data do falecimento do director-técnico-proprietário.

*N. da R.* — Transcrevendo alguns artigos do Código da Farmácia Francesa, chamamos a atenção dos nossos leitores para a maneira inteligente, sensata, justa e humana como foi em França regulamentado o principio da insubstituibilidade do farmacêutico, principio sem o qual se torna impossível manter o prestígio do farmacêutico como profissional útil e necessário.

## II — PERGUNTAS E RESPOSTAS

**198) Pergunta** — Pode um farmacêutico com o curso dos três anos (curso profissional) e largo estágio em hospitais, praticar análises clínicas?

Pode concorrer, por exemplo, a uma vaga na farmácia de um hospital em que além da Direcção-Técnica, pratique as referidas análises clínicas e as assinhe? — *W. P. M.*

**Resposta** — Não se conhece qualquer disposição legal que o impeça de fazer análises inclusivé as clínicas, mas dado que só as cadeiras da licenciatura dão habilitações para as executar, não deve.

As reformas que estão a ser estudadas no Ministério da Saúde e que dizem respeito aos laboratórios de análises clínicas prevêem, apenas, para o licenciado em Farmácia a execução dessas análises.

Por outro lado os futuros estatutos do nosso Sindicato, que já foram elaborados e estão no Ministério para estudo, prevêem também cursos de especialização sem o que não se poderão praticar no futuro essas análises. — *J. O.*

**199) Pergunta** — Apesar do preço da menor quantidade de tintura de iodo guaiacolada não poder ser inferior a 4\$50, o que é certo é que em quase todas as Farmácias aqui do bairro se vendem menores importâncias deste medicamento. Se, como é meu dever, cumpro o preço, perco o cliente. Se cedo, estou arriscada a ser autuada pelo Grémio. Que devo fazer? Não lhes parece que o preço da mínima quantidade está um pouco elevada? — *M. C. F.*

**Resposta** — Deve evidentemente cumprir o preço que aliás é respeitado em quase todas as farmácias. A diminuição do preço da quantidade mínima de tintura de iodo guaiacolada seria possível, sem que fosse necessário alterar o preço da manipulação na respectiva tabela, se este preparado pudesse ser considerado um preparado oficial. Sobre este aspecto as opiniões divergem e eis o motivo porque certamente a Comissão do Regimento o considera, à cautela, como uma preparação extemporânea. — *M. T.*

**200) Pergunta** — Recebi últimamente uma receita em que pediam Linimento amoniacal de essência de Terebintina, como não conseguisse obter uma emulsão estável, queria que me informassem como preparar o linimento e o preço que devo cobrar. *G. X. M.*

**Resposta** — A seguinte fórmula do Linimento amoniacal terebintinado (Dorvault) é suficientemente estável o que a não impede de ser rotulada de «agite quando usar»:

(a) Linimento amoniacal .....	45 g
Essência de Terebintina .....	15 g

(\*) Linimento amoniacal: Azoteo, 90 g; Amónio, 10 g.

Agite dentro dum frasco de maior capacidade e, se for necessário, junte algumas gotas de Ácido Oleico (na experiência que fizemos não foi necessário) até perfeita emulsão.

O preço da fórmula é o dos seus componentes acrescido do honorário da manipulação (emulsão). — *M. T.*

**201) Pergunta** — Dada a impossibilidade que temos em diferenciar uma receita médica verdadeira duma falsa, agradecia que me aconselhassem como proceder no caso de dúvida. — *M. L. D.*

**Resposta** — Se bem que seja sempre muito difícil *definir*, somos tentado a definir receita médica como: um documento assinado por um médico, no qual são prescritos medicamentos para determinado doente. A maior dificuldade reside pois em reconhecer a assinatura do clínico quantas vezes ilegível ou substituída por uma simples rubrica.

O farmacêutico que duvide da autenticidade duma receita médica pode tentar esclarecer-se junto do cliente, o qual pode é certo não fornecer quaisquer elementos úteis.

Em caso de dúvida achamos preferível aviar o receituário prescrito, a tomar a responsabilidade de negar os medicamentos cuja recusa pode em casos de urgência, causar dano irreparável.

Agora que todas as farmácias estão a cumprir com as disposições legais que condicionam à receita médica a cedência de tantos medicamentos, mais se faz notar a falta de legislação que defina oficialmente o que é uma receita médica e estabeleça as condições que, uma vez observadas rigorosamente pelos médicos, diminuam a um mínimo as probabilidades de falsificação.

Temos de reconhecer que, em face da actual legislação, qualquer pessoa pode apresentar, impunemente, numa farmácia uma *receita médica* que na realidade o não é.

Também não vemos dificuldade em legislar no sentido da resolução deste importante problema uma vez que nos bastaria copiar ou adoptar medidas estrangeiras parâmetros e eficientes. — *M. T.*

**202) Pergunta** — Muito agradecia que me desse as seguintes informações:

a) Quando se faz um requerimento para instalação de farmácia, não se pode, entretanto, estar a dar a direcção técnica a outra farmácia? b) Quando se está desempregada deve-se pagar a quota do Sindicato? — *Um farmacêutica*

**Resposta** — a) Pode requerer a instalação de uma farmácia sendo directora técnica de outra. b) Transcrevemos o parágrafo único do art. 60.º dos Estatutos do nosso Sindicato:

«O desemprego, a doença prolongada ou outras causas legítimas que tenham levado a uma grave perturbação económica na vida do sócio, podem, a requerimento do mesmo, dirigido à Direcção, conduzir à suspensão do pagamento da quota, cumprindo à Direcção julgar cada caso de per si e determinar o prazo da suspensão. — *J. O.*

**203) Pergunta** — Muito agradeço um esclarecimento sobre o seguinte:

Uma farmacêutica, proprietária e directora-técnica de uma farmácia, na província, residia a menos de 200 m da farmácia. Em virtude de ter mudado de residência, por motivo de casamento, foi para outra freguesia dentro do mesmo concelho mas distanciada 6 km do local da farmácia. Possui automóvel, tem telefone na residência e na farmácia, além de poder utilizar, facilmente, os transportes colectivos e de aluguer. O serviço de urgência, fora das horas de abertura, está assegurado por um ajudante técnico residente a cerca de 50 m da farmácia.

Nestas condições:

1 — É legal a situação da directora-técnica?

2 — Qual a distância máxima permitida entre a farmácia e a residência?

3 — Qual o critério seguido nas grandes cidades e na província? — *M. R. T.*

**Resposta** — Respondemos concretamente às perguntas formuladas e pela ordem na numeração:

1 — O art. 19.º do decreto 17.636 diz que «a residência do farmacêutico deve ser tal que de modo algum prejudique a permanência e a assiduidade...». Dados os meios de transporte à disposição e uma vez que a lei não obriga taxativamente o director técnico a residir na própria povoação onde está instalada a farmácia, consideramos a situação legal.

2 — Não está estabelecida e julgamos não ser necessário estabelecê-la, pelos motivos atrás expostos.

3 — Não temos conhecimento que haja diferença de critérios.

Se a grande distância da residência e a escassez dos meios de transporte demonstrassem a impossibilidade de dar cumprimento ao art. 19.º do decreto n.º 17.636, o director técnico da farmácia poderia ser obrigado a mudar a sua residência. Parece-nos, portanto, legal o caso que nos aponta, uma vez que o director-técnico só não será assíduo se o não quiser ser. Não concordamos com o serviço de urgência «assegurado» por um ajudante. — *M. T.*

**204) Pergunta** — Se a pomada de estradiol não tem propriedades estrogéneas, posso vendê-la sem receita médica? — *R. P.*

**Resposta** — O estradiol faz parte da Tabela dos Antigenésicos ou Abortivos e dos Tóxicos, a que se refere o § 2.º do decreto n.º 17.636, conforme se publicou no «Diário do Governo», I Série, de 19 de Setembro de 1956, e portanto não deve ser vendido sem receita médica. (Veja página 139 da «Revista Portuguesa de Farmácia», Vol. VI (1956). — *M. T.*



205) *Pergunta*— Uma farmácia foi adquirida por um Farmacêutico, que passou a ser, logicamente, o seu proprietário e director-técnico. Tempos depois esse Farmacêutico foi exercer a sua actividade, como analista, numa outra localidade, bastante distante da primeira, para onde, por consequência, transferiu a sua residência. Diz-se ter ficado como director-técnico da sua farmácia outro Farmacêutico, que, embora vivendo na localidade da farmácia, nunca lá exerce a profissão, estando a farmácia entregue a um ajudante.

São estas situações legais? — *A. M. S.*

*Resposta*— As situações que aponta são, salvo melhor opinião, ilegais pelas seguintes razões:

1.º — O decreto n.º 23.422 determina que o director-técnico da farmácia seja seu proprietário. Ora o actual director-técnico substituto não é proprietário de farmácia.

2.º — O director-técnico proprietário da farmácia que está ausente só se pode fazer substituir nas condições dos parágrafos 1.º e 2.º do Art.º 1.º do decreto n.º 9.431 que só admite o impedimento temporário, isto é: a sua doença eventual ou a sua ausência por espaço de tempo não superior a 30 dias em cada ano. (Vidê parecer da Procuradoria Geral da República, de 8 de Julho de 1958, publicado nesta Revista n.º 2, Vol. VIII (1958)—*M. T.*)

### III — DISPOSIÇÕES OFICIAIS

#### • ESTUDO DA REORGANIZAÇÃO DA INDÚSTRIA DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS

PORTARIA N.º 17 147

Manda o Governo da República Portuguesa, pelos Ministros da Economia e da Saúde e Assistência, de acordo com o disposto no Decreto-Lei n.º 31 177, de 17 de Março de 1941, e na base XVII da Lei n.º 2005, de 14 de Março de 1945, nomear uma comissão para proceder ao estudo da reorganização da indústria de produtos farmacêuticos.

A referida comissão deverá proceder, numa primeira fase dos seus trabalhos, aos estudos necessários a racionalizar a produção, actualmente dispersa pelos diversos laboratórios, por modo a permitir — sem quebra dos legítimos interesses das empresas — não só um barateamento dos produtos farmacêuticos como a eventual reserva, nos termos que oportunamente vierem a ser fixados pelas entidades competentes, de uma parte dessa diminuição do preço de venda para permitir e facilitar melhor cobertura sanitária do País.

A comissão funcionará na Direcção-Geral dos Serviços Industriais do Ministério da Economia e terá por secretário um engenheiro daquela Direcção-Geral.

O presidente poderá autorizar, quando tal se mostrar conveniente para a eficiência ou para a rapidez dos trabalhos, que qualquer dos vogais possa ser coadjuvado por um assessor técnico, sem direito a voto.

A comissão deverá apresentar ao Governo o relatório sobre a primeira parte dos seus trabalhos no prazo de oito meses, a contar da data em que tomar posse.

Ministérios da Economia e da Saúde e Assistência, 2 de Maio de 1959. — O Ministro da Economia, *José do Nascimento Ferreira Dias Júnior*. — O Ministro da Saúde e Assistência, *Henrique de Miranda Vasconcelos Martins de Carvalho*.

(«Diário do Governo», I Série, de 2-5-1959).

#### COMISSÃO NOMEADA

Nos termos desta portaria a comissão encarregada de proceder ao estudo da reorganização da indústria de produtos farmacêuticos é assim constituída:

Presidente — Prof. Dr. Jorge Augusto da Silva Horta, Director da Faculdade de Medicina de Lisboa. *Vogais*: Prof. Dr. Joaquim Mendes Ribeiro, Director da Escola de Farmácia de Lisboa, pela Faculdade e Escolas de Farmácia. Licenciado Alberto Marques Mano de Mesquita, vice-presidente da Comissão Reguladora dos Produtos Químicos

e Farmacêuticos, pela mesma Comissão. Licenciado José do Souto Teixeira, director do Serviço Técnico do Exercício de Farmácia e Comprovação de Medicamentos, pela Direcção-Geral de Saúde. Dr. Aluísio Marques Leal, director dos serviços de farmácia do Hospital de Santa Maria, pelos laboratórios farmacêuticos dos serviços hospitalares. Licenciado Rafael Adolfo Coelho, médico dos Hospitais Civis, pela Ordem dos Médicos. Fernando de Carvalho Seixas, pelo Grémio Nacional dos Industriais de Especialidades Farmacêuticas. Licenciado António Augusto Moz Teixeira, pelo Grémio Nacional das Farmácias. Licenciado Manuel Adriano Pinto Basto Mourato Vermelho, pelo Sindicato Nacional do Farmacêuticos.

São agregados à comissão: Tenente-coronel farmacêutico Homero Ferreira, pelo Secretariado da Defesa Nacional. Prof. Dr. João Fraga de Azevedo, director do Instituto de Medicina Tropical, pelo Ministério do Ultramar. Licenciado Henrique Santa Clara Gomes, assistente dos Serviços de Acção Social, pelo Ministério das Corporações e Previdência Social.

### • PREÇOS DOS MEDICAMENTOS ESPECIALIZADOS

Foi determinado pelo Secretário de Estado do Comércio que os preços dos medicamentos especializados se considerem legalmente publicados através da sua comunicação pela Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos aos Grêmios dos Armazenistas de Drogas e Produtos Químicos e Farmacêuticos do Norte e do Sul, que, por sua vez, os comunicarão aos seus agremiados e à Intendência-Geral dos Abastecimentos.

(Inf. da Imprensa de 4-5-1959)

### • PROVIMENTO DE LUGARES DE ANALISTAS NOS SERVIÇOS DO ESTADO

#### DECRETO-LEI N.º 42 254

«A experiência mostrou que as disposições do Decreto-Lei n.º 40 128, de 16 de Abril de 1955, tornam impossível o recrutamento de analistas com a preparação científica indispensável à realização de trabalhos que a índole e a organização de certos serviços impõem a funcionários da categoria referida.

Importa assegurar um justo equilíbrio entre a protecção devida aos diplomados com o curso de analista dos institutos industriais e as reais necessidades dos serviços.

O assunto foi demoradamente estudado, em todos os seus aspectos, pela Junta Nacional da Educação. E o presente diploma consagra a solução que ela sugeriu.

Nestes termos:

Usando da faculdade conferida pela 1.ª parte do n.º 2 do artigo 109.º da Constituição, o Governo decreta e eu promulgo, para valer como lei, o seguinte:

Artigo único. As disposições do Decreto-Lei n.º 40 128, de 16 de Abril de 1955, não serão aplicadas nos casos em que o Ministro da Educação Nacional, sobre informação fundamentada do respectivo serviço ou organismo e parecer favorável da Junta Nacional da Educação, declarar que para o desempenho das funções de analista se torna indispensável a posse de determinado curso superior.

Publique-se e cumpra-se como nele se contém.

Paços do Governo da República, 7 de Maio de 1959 — AMÉRICO DEUS RODRIGUES THOMAZ — António de Oliveira Salazar; Pedro Theotónio Pereira; Júlio Carlos Alves Dias Botelho Moniz; Arnaldo Schulz; João de Matos Antunes Varela; António Manuel Pinto Barbosa; Afonso Magalhães de Almeida Fernandes; Fernando Quintanilha Mendonça Dias; Marcello Gonçalves Nunes Duarte Mathias; Eduardo de Arantes e Oliveira; Vasco Lopes Alves; Francisco de Paula Leite Pinto; José do Nascimento Ferreira Dias Junior; Carlos Gomes da Silva Ribeiro; Henrique Veiga de Macedo; Henrique de Miranda Vasconcelos Martins de Carvalho.

Para ser presente à Assembleia Nacional.

• **MEDICAMENTOS CUJA VENDA AO PÚBLICO FICA DEPENDENTE DE RECEITA MÉDICA**

**DECLARAÇÃO**

Para cumprimento do disposto no § 2.º do artigo 2.º do Decreto n.º 17 636, de 19 de Novembro de 1929, mediante proposta dos serviços técnicos do exercício de farmácia e comprovação de medicamentos e parecer do Conselho Superior de Higiene e Assistência Social, homologado por despacho de S. Ex.ª o Ministro da Saúde e Assistência de 16 de Abril corrente, determina-se que na tabela dos medicamentos cuja venda ao público fica dependente de receita médica, publicada no *Diário do Governo* n.º 201, 1.ª série, de 19 de Setembro de 1956, sejam incluídos os seguintes:

Todos os preparados de antibióticos destinados a uso interno, bem como os destinados a ser absorvidos pelas mucosas bucal, rectal ou vaginal.  
Preparados de penicilina, de estreptomina ou dos seus derivados, mesmo quando destinados a uso externo.

(«Diário do Governo» I Série de 8-5-1959)

**IV — NOTICIÁRIO**

**II REUNIÃO DOS FARMACÊUTICOS PORTUGUESES**

Depois do inegável êxito da I Reunião dos Farmacêuticos Portugueses levada a efeito pelo Sindicato o ano passado, em Lisboa, com a qual se deu início à política de convívio tão indispensável numa Classe como a nossa, em que após o curso, necessário se torna manter o espírito de coesão para facilitar a solução de certos problemas de ordem profissional; depois dos resultados benéficos das Conferências e Lições proferidas na sede do Sindicato nos últimos nove meses, cuja repercussão se reflectiu no prestígio da Classe, de forma lisonjeira — não podíamos deixar de assinalar nas colunas desta Revista o brilhantismo de que se revestiu também a II Reunião dos Farmacêuticos agora realizada no Porto e em Viana do Castelo e que foi, por assim dizer, como que o fecho, com chave de ouro, das actividades culturais do Sindicato, no período correspondente ao presente ano lectivo.

A organização desta II Reunião dos Farmacêuticos esteve ao cuidado da nossa Secção Distrital do Porto que se esmerou em apresentar o excelente programa, que a seguir resumimos:

**Dia 13 de Junho** — Colóquio no salão nobre da Faculdade de Farmácia do Porto.

**Dia 14** — Visita ao Museu Regional de Viana do Castelo e almoço de confraternização no Hotel de Santa Luzia, da mesma cidade.

**SESSÃO NA FACULDADE DE FARMÁCIA**

Pelas 22 horas, na Faculdade de Farmácia, iniciou-se a sessão de estudo em torno dos assuntos constantes da Agenda dos Trabalhos:

- a) **Problemas farmacêuticos relacionados com a Cobertura Sanitária do País**, pelo Dr. Carlos Silveira, presidente da Direcção do Sindicato;
- b) **Racionalização da distribuição dos medicamentos** (*Considerações de natureza económica*), pelo Dr. Manuel Adriano Mourato Vermelho, secretário da Direcção do Sindicato.

Presidiu a este colóquio o Sr. Prof. Laroze Rocha, director daquela Faculdade e presidente da Assembleia Geral do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, que tinha a seu lado, na Mesa, os Srs. Profs. Correia da Silva, Vale Serrano, Albano Pereira, Nogueira Prista, Joaquim Polónia e os Drs. Carlos Silveira e Mourato Vermelho.

Depois de aberta a sessão, em nome da Secção do Porto do Sindicato usou da palavra o Sr. Prof. Vale Serrano, presidente da mesma Secção, que proferiu o seguinte discurso:

«Prezados Colegas:

Em nome da Secção do Porto do S. N. dos Farmacêuticos, cumpre-me apresentar a todos vós os meus cumprimentos de boas-vindas e formular os meus votos para que nestas horas que passamos juntos encontreis motivos de agradável e proveitoso convívio.

Foi em Junho do ano passado que por iniciativa dos nossos Colegas de Lisboa se realizou um almoço de confraternização a que assistiram perto de 300 farmacêuticos. Nunca serão demasiados os elogios que dirijamos a estes Colegas pela sua magnífica iniciativa. E, correspondendo à vontade expressa nessa ocasião, foi com o intuito de lhe dar continuidade que nos propuzemos organizar esta reunião que deliberadamente rotulámos de II Reunião anual dos Farmacêuticos Portugueses, na certeza de que outras se lhe seguirão com regularidade e com o interesse cada vez maior de todos os que se encontram irmanados pelo exercício desta nobre profissão.

Talvez porque a actividade do farmacêutico se desenvolve, em regra, no isolamento e na calma do laboratório, há uma escassíssima tendência para o convívio, um quase nulo instinto gregário, o que pode fazer supor alheamento e desinteresse pelos problemas — tantos problemas! — que agitam a nossa profissão. Acontece assim que uma meia dúzia de Colegas, dotados de um invulgar espírito de sacrifício e de dedicação, tomaram sobre si o encargo de defender a Farmácia dos constantes e graves ataques de que é vítima, de pugnar por uma maior e mais justa dignificação do farmacêutico, por uma elevação tão desejável do nosso nível profissional. Mas essa meia dúzia de Colegas encontra-se isolada, sem sentir o apoio e o estímulo, tanto mais necessários quanto mais árdua é a tarefa a cumprir, quanto mais difíceis de remover são as dificuldades encontradas.

Já no almoço do ano passado o Colega Mourato Vermelho, em judiciosas considerações, aludia a este alheamento e insistia na necessidade de despertar em todos uma consciência profissional bem firme, de libertar cada um de um cómodo, mas perigoso, indiferentismo, para que os farmacêuticos portugueses possam constituir um bloco solidário, possam representar verdadeiramente uma força.

Tal é a finalidade principal desta reunião. Outras, sem dúvida, se seguirão a esta e devemos procurar dar-lhes cada vez mais projecção, nelas discutir temas cada vez mais amplos, abarcar cada vez mais aspectos da actividade profissional.

Confiamos sinceramente em que assim virá a suceder.

Realiza-se esta sessão na Faculdade de Farmácia do Porto — e não quero deixar de referir o significado particular desta circunstância. Ela demonstra o íntimo espírito de colaboração que existe hoje entre a Faculdade de Farmácia e o Sindicato, colaboração que, mais que útil e vantajosa, deve ser considerada indispensável.

Este princípio é calorosamente defendido pelo Sr. Prof. Larose Rocha e ainda há poucos dias, no jantar de despedida dos alunos finalistas, S. Ex.<sup>a</sup> afirmou que problemas do exercício profissional devem preocupar tanto os professores como os próprios problemas do ensino, que deve merecer-lhes o mesmo interesse o aproveitamento escolar durante o curso e os êxitos no desempenho da profissão, que os alunos não devem «despedir-se» dos seus mestres, mas devem continuar sempre a «contar com eles», com a sua vontade de lhes serem úteis.

Para vincar a ligação entre a Faculdade de Farmácia do Porto e o Sindicato recordemos que o Sr. Prof. Larose Rocha é actualmente o presidente da Assembleia Geral.

Mas esta colaboração não se verifica, felizmente, apenas por parte da nossa Escola. Na comissão que neste momento se ocupa do estudo da propriedade de farmácia — assunto de transcendente importância para nós — têm sido notáveis as intervenções dos Srs. Profs. Mendes Ribeiro e Barros e Cunha, o primeiro como representante do S. N. dos Farmacêuticos e a quem tem cabido uma tarefa extremamente delicada.

Assim, o facto desta sessão de trabalhos se realizar neste local tem alguma coisa de simbólico.

Ainda a mesma circunstância dá-me oportunidade de recordar um antigo professor desta casa, afastado do ensino pela inexorável lei do limite de idade, e a quem a Classe Farmacêutica deve inestimáveis serviços. Refiro-me ao Sr. Prof. Américo Pires de Lima que, não sendo farmacêutico, fez mais pela nossa Classe do que a maior parte dos far-

macêuticos, pugnando com entusiasmo pelas nossas justas reivindicações, tomando as mais desassombradas atitudes na defesa dos nossos direitos ameaçados, concorrendo para prestigiar a nossa profissão, não só aproveitando as oportunidades, mas criando mesmo essas oportunidades. Basta citar o facto de, na abertura solene das aulas na Universidade do Porto, no ano lectivo de 1928-29, ter escolhido para tema da «oração de sapiência» «A cultura do farmacêutico». Na sua alocução, depois de se referir largamente ao papel do farmacêutico e aos conhecimentos de que precisa para cabal desempenho da sua missão, o Sr. Prof. Pires terminou com palavras que me permito reproduzir porque têm ainda hoje — infelizmente para nós — plena actualidade: «Elevemos o mais possível o nível da profissão farmacêutica; mas ao mesmo tempo demos-lhe as garantias equivalentes, protejamo-la contra a concorrência desleal dos incompetentes e dos invejosos. ... «Vai nisso a dignidade do país e o interesse mais legítimo e sagrado daqueles que têm de combater a doença e conservar a saúde!»

Rendo, neste momento, a S. Ex.<sup>a</sup> o Sr. Prof. Pires de Lima o meu preito de muita admiração.

Encarregam-se de preencher o programa de hoje os Colegas Carlos Silveira e Mourato Vermelho, que abordarão os temas: «Cobertura sanitária do País» e «Racionalização da distribuição dos medicamentos».

Será, todavia, desejável que alguns de vós colaborem activamente nesta sessão, ou comentando os temas abordados, ou sugerindo outros temas de interesse, ou solicitando esclarecimentos sobre qualquer actividade da Direcção do Sindicato. Estou certo de que os nossos colegas da Direcção gostosamente responderão a quaisquer perguntas que lhes sejam formuladas.

Caros Colegas:

Ao findar estas breves palavras, eu quero agradecer a colaboração prestantíssima que nos deram, entre outros, o Prof. Correia da Silva e os Drs. Nunes de Oliveira e Duarte Rodrigues. Certamente se notarão deficiências da organização, mas sem estas preciosas ajudas elas seriam muito mais graves.

Termino, renovando as minhas saudações e exprimindo a minha esperança de que não vos limitareis a *assistir*, mas vos decidireis a *colaborar*.»

O Sr. Dr. Carlos Silveira, procedeu, depois, à leitura do seu trabalho, que se reproduz na íntegra — declarando previamente que estava ao dispor de quaisquer colegas para esclarecimentos:

## PROBLEMAS FARMACEUTICOS RELACIONADOS COM A COBERTURA SANITÁRIA DO PAÍS

Colegas da Ordem dos Farmacêuticos

Deseja o Senhor Ministro da Saúde conseguir que toda a população portuguesa tenha ao seu alcance médico e medicamentos, tornando realidade o que tem sido uma aspiração antiga, concretizando o que de mais nobre no seu Ministério. O ideal seria evidentemente que esse alcance fosse não só físico, pela presença vizinha, mas também económico pela possibilidade de pagamento de serviços prestados. No entanto, na impossibilidade material de repentinamente elevar o nível de vida do nosso povo de modo a que se consiga tal finalidade, e tendo em vista o imperioso dever, pelo menos de humanidade, de tornar real tão elevado pensamento, houve que procurar uma solução que, de momento e sem mais demoras, pudesse resolver o assunto. Como sabem, uma Comissão nomeada conjuntamente pelos Ministérios da Economia e da Saúde estuda a reorganização da Indústria Farmacêutica com vista a uma baixa de preços, prevendo-se que parte desta baixa possa ser aplicada no custo da cobertura sanitária. Não se sabe, nem se pode sequer fazer qualquer previsão, a que conclusões chegará a comissão ou se será de facto possível à indústria, sem desvio do rumo para onde a Comissão dos novos medicamentos a vem desde há pouco tempo empurrando, o verdadeiro rumo, o da criação, o da investigação, prescindir de quaisquer verbas, mesmo que elas se destinem aos fins mais elevados. Acreditamos sim que a indústria colaborará com toda a boa vontade e até entusiasmo para, mesmo

com sacrifício dos seus lucros, responder ao que lhe é solicitado. Duma coisa porém, nós que várias vezes temos ouvido o Senhor Ministro da Saúde falar do problema, temos a certeza: desta ou doutra maneira a cobertura sanitária do País será feita e aos farmacêuticos será imensamente grato se isso for possível com o apoio da indústria em que alguns são proprietários e muitos colaboradores essenciais. Para que a nossa colaboração seja porém total, teremos que pensar qual o papel que nos cabe na cobertura, quais as dificuldades que poderemos prever para o seu desempenho e quais as soluções que para elas propomos. Como é evidente, se o medicamento vai ser posto ao alcance de toda a população, devemos estudar ponderadamente quais os pontos onde o farmacêutico exerce a sua actividade, que dificuldades encontra nesse exercício, como encara a utilidade da sua preparação ou que matéria sente que não foram devidamente assinaladas na sua passagem pela Universidade, como se mantém sob o ponto de vista económico e sobretudo que ilações pode tirar da sua experiência para esclarecer qualquer dos assuntos apontados; ao mesmo tempo pensar quais as localidades ou zonas sem apoio farmacêutico, verificar qual a razão porque nenhum colega se propôs ali trabalhar, se haverá alguns pontos onde se possa realmente falar na impossibilidade do farmacêutico se manter apenas pelos seus próprios meios.

Ponderar que: se o medicamento vai ser posto ao alcance de toda a população é nosso dever para com nós próprios, para com a Nação e para com o Estado, empregar todos os esforços e fazer todos os sacrifícios para que o seja sempre e em todos os locais através do farmacêutico; se a preparação e a entrega, a função principal do farmacêutico, não deixa de ser apenas uma das funções que pode desempenhar como técnico de sanidade — lembramos os tratamentos de águas e esgotos, as análises de alimentos em colaboração com o subdelegado de saúde e com o veterinário, as análises químicas ou toxicológicas, etc.

O estudo económico da localidade a ocupar pode orientar a preparação mais definitivamente em determinada direcção tornando possível maior utilidade e maior rendimento; — a melhor preparação levará sem dúvida a uma maior probabilidade de suficiência económica própria; — deve partir de nós a resolução do problema que constitui em alguns casos o lançamento inicial do colega em meios económicos em regiões por ocupar, sem prejuízo de podermos esperar do senhor Ministro da Saúde o apoio para uma carreira farmacêutica que nos seria simpática e sem dúvida, muito útil ao País.

São estes os problemas que nos propomos tratar, não em toda a sua amplitude, que para tanto não tivemos tempo de preparação, elementos informativos suficientes ou sequer a capacidade que só se adquire através do conhecimento vindo dos assuntos, mas apenas em esboço, nas suas linhas gerais, para que seja por vós glosado de tal modo que, com a vossa colaboração e o precioso auxílio da experiência adquirida possamos sair desta nossa reunião com bases bastantes para podermos em consciência responder ao eventual pedido de participação no estudo do assunto a que aliás o Senhor Ministro nos tem habituado ou mesmo simplesmente a consultas que os serviços técnicos do seu Ministério nos possam vir a formular.

Pede-se por isso, a todos que o desejem, que tomando o que vão ouvir como ponto de partida emitam a sua opinião num sentido construtivo e esclarecedor evitando verbosidades excessivas para poder dar lugar ao maior número possível de intervenções. Daremos o exemplo tomando-vos apenas breves minutos. A expansão que se prevê para o farmacêutico subentende dois aspectos que são precisamente o técnico e o económico. Proponho-me tratar o ponto de vista técnico estando a parte económica a cargo do nosso colega Mourato Vermelho. Defendo o princípio, que já aqui nesta mesma sala expuz aos alunos desta Faculdade, de que o farmacêutico que vai exercer a sua profissão nas mais afastadas e isoladas povoações deve ser munido não de curso abreviado ou mal alinhado mas de profunda e cuidadosa preparação nos mais variados aspectos da nossa profissão. Não penso nos mais dotados, nos postos preferenciais e em lugares de sacrifício, naqueles que menos provas deram através do seu curso. Raciocínio, sim, na base de entusiasmo e devoção pelo exercício da Profissão escolhida, paralela a preparação profunda adquirida no curso ou em estágios pós-formatura. O profissional que vai labutar em meio isolado, quantas vezes hostil, pobre de recursos materiais, deve ser portador de sólida bagagem científica a par de estruturação moral completa. Só assim poderá mostrar toda a sua utilidade, prestigiando a classe a que pertence e a Escola que o formou, através do seu hábil trabalho. Terá que ser completo e completo quererá dizer possuir já um estágio que lhe dê o à vontade que só a experiência comunica, mexer com a mesma perfeição nas questões galénicas ou analíticas, ser um experiente em insecticidas e parasiticidas, conhecer a fundo os problemas de águas e esgotos, ter

em dia as técnicas bromatológicas e manejá-las com toda a perícia, ser enfim um técnico de saúde, ao lado do médico e do veterinário.

O significado último de toda esta preparação quererá dizer que se tanto se exige também há que estudar em que condições esta colaboração poderá ser eficiente. Não caímos em utopias ou idealismos, sem contrapartida na realidade, e procuremos ao invés abarcar as consequências do que atrás dizemos. Se pretendemos que um farmacêutico com toda a sua preparação longa e difícil vá dirigir uma pequena farmácia de aldeia com os seus modestísimos recursos e se baste a si próprio, apenas com isso, não conseguiremos evidentemente alcançar o fim a que o Governo se propõe. E, se o farmacêutico não se presta a tanto, logo outros acorrerão pressurosos a emprestar o seu



*Um aspecto da assistência ao Colóquio realizada na Faculdade de Farmácia do Porto*

esforço para depois exigirem em troca aquilo que por direito só a nós pertence. Então, há que encarar o problema com verdade para que ele possa ter uma solução real, mas, repito, para que essa solução seja viável só interessa que se consiga através duma demonstração de utilidade de serviços em serviço da saúde pública e através dela, da economia da Nação. Afastemos definitivamente a ideia de que para a aldeia ou pequena vila, ou mesmo, duma maneira geral, para a farmácia, basta uma pequena cultura farmacêutica com quantos menos anos melhor. Precisamos, nos meios pequenos, de farmacêuticos bem preparados. Quanto mais pequeno o meio, melhor a preparação. E necessitamos também que estes farmacêuticos sintam à sua volta não só o amparo que só a compensação material pode dar, mas também todo o estímulo pela compreensão da missão que desempenham.

A parte económica será resolvida pela preparação exigida. Com o farmacêutico disposto realmente a trabalhar conseguir-se-á fazê-lo colaborar nos serviços de análises, nos serviços municipais, e até numa vasta gama de pequenas indústrias privadas que ele perfeitamente pode criar para seu próprio benefício. Poderei indicar-vos a este propósito o trabalho do colega espanhol, Salvador Martínez-Reboredo, apresentado no último Congresso Luso-Espanhol de Farmácia e publicado a páginas 540 do livro oficial do mesmo Congresso, sob o título «Actividades Agro-Pecuárias do Farmacêutico rural».

Falei no princípio desta pequena palestra no estudo económico da localidade a ocupar para melhor rendimento de trabalho e de economia. Desenvolverei um pouco

# Wander

APRESENTA DOIS NOVOS PRODUTOS

## DONASIL

*Para o tratamento das perturbações pré-menstruais*

**Grande eficácia e óptima tolerância**

O **DONASIL** apresenta-se em bonitas caixas metálicas de bolso com 30 drageias a **Esc. 28\$00**

## NEOMENSYL

(NOVA FÓRMULA)

*Para o tratamento sintomático da dismenorreia com forte acção espasmolítica*

O **NEOMENSYL** apresenta-se em bonitas caixas metálicas de bolso com 12 drageias a **Esc. 15\$00**

SOCIEDADE PORTUGUESA DE PRODUTOS WANDER, LDA.



NOVOS PRODUTOS

# BISBUCA

*Bismutoterapia por via oral*

ANGINAS \* AFECÇÕES DA GARGANTA

Apresentado em comprimidos (Adulto e Infantil)

Carteiras de 4 comprimidos

# PAN-CORTIVIS

*(Licença de Vismara Terapeutica)*

O preparado de hormonas corticais que mais se aproxima da secreção natural da glândula

HIPOTENSÃO \* DOENÇAS INFECCIOSAS AGUDAS \* ESTADOS DE CHOQUE \* ASTENIA, ETC.

Apresentado em ampolas e comprimidos

Centro de Documentação Farmacêutica

# STÉMÉTIL

*(Licença Rhône Poulenc)*

Um novo derivado da fenotiazina que se salienta por uma actividade *antiemética* até agora não igualada

Apresentado em comprimidos, gotas e supositórios

**LABORATORIOS VITÓRIA**

VENDA NOVA - AMADORA

esta ideia focando principalmente que esta ocupação não pode ser feita ao acaso, mas sim devidamente estruturada, naturalmente pelos serviços técnicos do Ministério da Saúde; temos que acabar com a superabundância de farmácias em locais que sob o aspecto de saúde pública só justificariam metade, e levá-las, pelo contrário, a outros pontos onde esse mesmo aspecto, único a considerar em face da ideia que predomina neste estudo, plenamente aconselha a sua existência. Embora se possa contar com apoio económico através de organizações da classe ou por via do próprio Ministério da Saúde, seria desejável que na medida do possível e na medida limite das suas habilitações o farmacêutico se bastasse a si próprio. Por isso falei no estudo económico cuidadoso do local a ocupar, lembrando que ou as indústrias que existem na região, ou as culturas agrícolas predominantes, ou as doenças mais vulgares, ou ainda e principalmente as matérias-primas cujo estudo e aproveitamento estejam ao alcance dos nossos conhecimentos e que não estejam ganhas para a economia da Nação, podem perfeitamente justificar uma preparação dirigida em determinado sentido com vista ao máximo e desejável rendimento técnico aplicado de preferência numa direcção que seja concordante com os caminhos que se vão abrindo para a subida da economia nacional.

Está em estudo legislação honesta sobre as análises clínicas. Pensamos poder dizer-vos que acabará por se reconhecer a razão de ser do farmacêutico como proprietário único da sua oficina. Compete agora ao farmacêutico responder com uma acção efectiva de presença e de capacidade ao chamamento que no momento se lhe faz. Estudamos todos em conjunto principalmente a questão de economia que vai ser posta pelo nosso colega Mourato Vermelho já que estou certo de que a minha proposição de preparação limite não terá da vossa parte objecções desde que, evidentemente, seja devidamente assegurada a sua justa recompensa. Ouçamos pois o nosso colega.

Seguidamente o Sr. Dr. Manuel Mourato Vermelho leu o seu trabalho, que aqui também se transcreve integralmente:

## RACIONALIZAÇÃO DA DISTRIBUIÇÃO DOS MEDICAMENTOS

*(Considerações de natureza económica)*

Para começar não quero deixar de notar que o pequeno número de considerações que a seguir se expendem e que também servem de base a este colóquio não deverão tomar-se como mais do que uma primeira abordagem a um todo complexo de problemas que a ideia do estudo para a «Racionalização da distribuição dos medicamentos» envolve.

Falta-me, de resto, a vivência dos aspectos que, sobretudo em relação aos meios rurais, terão de vir a ser considerados, e são claramente insuficientes os elementos informativos de diversa natureza que possuo.

Daí, o não poder considerar-se o que vou dizer senão como manifestação de uma atitude de boa vontade, e de pretexto para diálogo entre nós, que aqui estamos reunidos em agradável convívio, sobre tema cuja oportunidade e importância é por todos sobejamente reconhecida.

Venderam-se no ano passado cerca de 1.000.000 contos de medicamentos. Temos cerca de 2.000 farmácias no continente português. Aproximamo-nos do número de 10.000.000 de habitantes. Isto significa que cada português consome em média 100\$00 de medicamentos por ano e que cada farmácia deveria vender (se toda a produção fosse realmente escoada através da farmácia), cerca de 500 contos anuais (45 por mês).

Pretende-se hoje, e muito justamente, reorganizar a produção e distribuição dos medicamentos, de molde a, paralelamente à reorganização dos serviços médicos, garantir uma cobertura sanitária efectiva do País.

Segundo dados obtidos a partir de inquéritos diversos podemos supor que cerca de  $\frac{2}{3}$  da população é deficientemente assistida quer clínica quer medicamentosamente. A maior parte desses  $\frac{2}{3}$  reside em meios rurais, isto é, está dispersa em pequenos aglomerados de população inferior a 2.000 habitantes.

Prevedo-se uma intensificação da assistência médica e medicamentosa em relação àquele sector da população havemos de concluir que ela vai incidir sobretudo naqueles meios rurais, geralmente pobres.

Nos meios urbanos, onde o poder aquisitivo é maior e em que a população de mais modestas posses se encontra, em parte, mais ou menos assistida pela Previdência,

devemos também vir a presenciar um incremento assistencial, todavia menos notório. Neste caso, porém, temos de considerar que a industrialização, atraindo aos centros urbanos a gente das aldeias, vem aumentar a população daqueles em ritmo mais veloz que a destas.

Assim, não será ousado afirmar-se que podemos prever para os próximos anos um aumento substancial do consumo dos medicamentos.

Porém, se o aumento do consumo for paralelo ao aumento do número de farmácias, o volume de vendas por farmácia permanecerá, em média o mesmo, e a fragilidade económica em que muitas se encontram permanecerá também.

Além disso, se os farmacêuticos não souberem ou não puderem colaborar efectivamente no movimento previsto para uma cobertura sanitária do País, a distribuição dos medicamentos far-se-á, pelo menos em boa parte, por outras vias que não a tradicional via que é a farmácia.

Ora, eu convenho, que para além das razões de ordem técnica e deontológica que justificam a presença dominante do farmacêutico na condução das operações relacionadas com o remédio, desde a produção à entrega ao doente do produto acabado, existem



### da Ordem dos Farmacêuticos

*Uma parte da assistência ao almoço nos terraços do Hotel de Santa Luzia em Viana do Castelo*

também argumentos válidos de ordem económica que permitem afirmar que, para o mesmo grau de segurança e garantia, a distribuição de medicamentos feita pela farmácia é ou pode ser, o processo mais barato de distribuição.

Na realidade, a economia que, de momento, pudesse ser conseguida pela utilização dum sistema de distribuição que não o da farmácia tradicional, seria a resultante da concentração racional dos serviços respectivos. Mas porquê, agir assim, quando o mesmo objectivo pode ser alcançado também se racionalizarmos a distribuição sem modificação essencial das tradições farmacêuticas, mantendo-se além disso todas as vantagens dum sistema em que o estímulo, que a liberdade individual representa, melhor garante a segurança, a mobilidade e a eficiência destes serviços?

A distribuição dos medicamentos custa hoje à Nação cerca de 30 % do seu preço facial, sendo aproximadamente 20 % para a farmácia; e é evidente que não é pequeno o número de farmácias que vive num regime económico de pobreza. Porém, se o volume de vendas de cada farmácia duplicasse, mantendo-se todavia a sua margem de lucro, a situação económica daquelas melhoraria substancialmente.

Qual será o volume mínimo de vendas que, para uma margem de lucro média de 20 %, podemos considerar aceitável para uma farmácia? Isto é: qual o volume de vendas mínimo suficiente para garantir ao farmacêutico uma base económica bastante para que possa, sem desvios dos compromissos de natureza deontológica, cumprir a sua missão adentro do sector da Saúde Pública que lhe está reservado?

Eu creio que, em princípio, não menos de 50 contos mensais e em média não menos de 80 contos.

No primeiro caso haveria um rendimento bruto de 10 contos mensais. Uma farmácia nessas condições teria provavelmente empatados em instalações, mercadorias e dinheiro de 300 a 400 contos, o que à base dum juro normal significaria um encargo de cerca de 2 contos mensais. Os 8 contos restantes comportariam um ordenado para o farmacêutico de 3 a 4 contos e a verba de 4 a 5 para as despesas como pessoal, renda de casa, contribuições e diversos.

Esta farmácia «mínima», para conseguir tal volume de vendas, deveria servir 6.000 habitantes (com capitação de 100\$00 mensais) e aquela outra «média» 9.600 habitantes com a mesma capitação, ou os mesmos 6.000 com capitação 50 % superior.

Parece assim poder concluir-se que o número de 6.000, como o de habitantes a ser servido por cada farmácia, não é demais.

Actualmente, no nosso País, há uma farmácia por cada 4.900 habitantes e nas três principais cidades, Porto, Coimbra e Lisboa, o número de habitantes por farmácia é inferior a 3.000.

Em outros países da Europa os números oscilam entre 5.000 (Itália) e 10.000 a 15.000 (Países Escandinavos e Iugoslávia), sempre maiores, portanto, que os nossos actuais.

Do exposto podemos concluir que para um regime de distribuição de medicamentos feito através da farmácia e para um custo por unidade fornecida idêntico ao actual, porém em condições económicas tais que garantam ao farmacêutico a independência necessária ao cumprimento da sua missão, é necessário que cada farmácia tenha pelo menos um rendimento bruto de 120 contos anuais, o que pode ser obtido de um serviço prestado a um mínimo de 6.000 habitantes.

Ora a legislação actual que diz respeito à abertura de novas farmácias não satisfaz para garantir aquele mínimo de condições.

Alguns dentre nós têm pensado em como estabelecer as bases de uma regulamentação actualizada e eficaz para obtenção daquele mínimo de condições económicas sem o qual qualquer serviço de assistência há-de ser sempre inseguro e deficiente.

O problema não é fácil e longe de mim a pretensão de vir aqui sugerir qualquer solução. Como disse ao princípio, nem me assiste para tal a competência, nem estou apoiado em qualquer serviço de informação devidamente organizado e não vivo nem nunca vivi a vida da farmácia rural.

Parece-me, todavia, que por mais judiciosa que fosse uma qualquer regulamentação a este respeito ela teria fatalmente de pecar por falta de universalidade.

Por isso, antes que tudo, suponho, que para encarar o problema é necessária a criação dum serviço permanente de informação, cujos elementos teriam origem em:

- 1.º — A consulta directa às farmácias e outras entidades através de inquéritos devidamente orientados.
- 2.º — O Instituto Geográfico e Cadastral que tem elaborados mapas com os elementos topográficos com a pormenorização que uma escala de 1:2.000 consente.
- 3.º — O Instituto Nacional de Estatística que possui os dados de natureza demográfica e de natureza económica e diversa.

Para a organização de um serviço desta natureza muito poderiam contribuir os dois organismos corporativos que representam a farmácia, isto é, o Sindicato e o Grémio. Porém, estes serviços deveriam estar naturalmente centralizados na D. G. S.

Um serviço organizado e permanente desta natureza estaria naturalmente apto para indicar quando e onde se justificaria a abertura duma nova farmácia e fá-lo-ia com a certeza prévia de que essa nova farmácia teria as condições económicas mínimas para o desempenho da sua missão ao serviço da Saúde Pública.

A entrega da nova farmácia poder-se-ia fazer por concurso público devidamente regulamentado.

Regressemos aos números e vamos conjecturar sobre eles, não perdendo de vista que vivemos num mundo onde as comunicações são cada vez mais fáceis, onde uma légua pode ser percorrida em 10 minutos por meios economicamente viáveis, e onde

um pedido dum medicamento urgente pode ser transmitido à farmácia pelo telefone em segundos.

Por outro lado, consideremos que a assistência medicamentosa é posterior à assistência médica e que o conjunto populacional que poderá ser servido por uma farmácia deverá ser assistido por 4 ou mais médicos.

Posto isto vejamos: o nosso País tem uma densidade populacional de 100 habitantes por km<sup>2</sup>. Teoricamente, se a população estivesse regularmente distribuída teríamos por cada farmácia, a servir 6.000 habitantes, uma área de 60 km<sup>2</sup>, que é a área de um círculo com menos de uma légua de raio. No prazo de 10 minutos e dispondo o farmacêutico dum meio de transporte barato (um pequeno automóvel económico) o doente poderia ter em sua casa o medicamento urgente necessário.

Na realidade, porém, a densidade varia praticamente entre 10 e 3.000 habitantes por km<sup>2</sup>.

No caso da densidade baixa (10 habitantes por km<sup>2</sup>) e para os tais 6.000 habitantes deveria haver uma farmácia no centro de uma área equivalente à de um círculo de 15 km de raio (meia hora de caminho).

Numa cidade como Lisboa (exemplo de densidade máxima), cuja área é inferior a 400 km<sup>2</sup>, bastariam para uma assistência farmacêutica suficiente 150 farmácias, cerca de metade das existentes actualmente.

E, seguramente está metade teria melhores condições económicas para poderem organizar-se num serviço de assistência mais completo (maiores stocks) mais eficiente e mais seguro (pessoal com melhor formação profissional e mais bem pago).

Tudo o que acima se disse assenta basicamente na ideia de que a eficiência e economia dum serviço dependem fundamentalmente de organização, e que esta contém implícita o conceito económico de concentração; concentração que é, no fundo, a negação da dispersão.

Quando se pensa que a distribuição dos medicamentos feitas através dos organismos oficiais ou para-oficiais poderia resultar mais barata, não se nota que esse menor custo seria provavelmente conseguido apenas como consequência da concentração dos serviços e não se põe como hipótese que essa mesma concentração poderá conseguir-se com uma racionalização da distribuição das farmácias pelo País; a diferença está em que, neste último caso, respeitando-se a tradição, respeitam-se também aqueles valores que são as garantias da liberdade de iniciativa do cidadão, da mobilidade instrumental dos processos de acção, e até do nível deontológico da profissão.

Por outro lado, não é infrequente aquilatar do custo dum determinado serviço como o da distribuição de medicamentos quando integrado nesta ou naquela instituição, sem ter em linha de conta não só os encargos do capital (instalações, mercadorias e dinheiro) como ainda os ordenados do pessoal a ele adstrito, e que essa instituição fatalmente suporta, mesmo que nas suas contas os não faça incidir sobre aqueles serviços.

Se numa análise cuidadosa e levada a cabo por um economista imparcial, se fizesse a comparação entre o custo efectivo da distribuição dos medicamentos verificado através das grandes instituições burocratizadas e o verificado através das farmácias distribuídas racionalmente pelo País, eu não ficaria surpreendido se se concluísse a favor deste último como o menor.

Por fim quero abordar, apenas ligeiramente, um problema que não dizendo directamente respeito às farmácias terá naturalmente de reflectir-se nelas indirectamente.

Está uma Comissão nomeada para estudar a Reorganização da Indústria Farmacêutica Nacional. Pretende-se que a produção de medicamentos seja racionalizada de molde a poder vir a obter-se custos mais baixos e com melhores garantias da qualidade.

É possível, que na medida em que a racionalização venha a conseguir, num futuro não muito distante, uma diminuição nos custos da produção, tal facto não venha a reflectir-se numa baixa de preços faciais, mas antes na constituição duma receita destinada a fazer face a uma assistência medicamentosa mais vasta em relação à parte da população com baixo poder de compra.

Desta maneira o receituário da Previdência poderia ser todo aviado nas farmácias, tal como o da clínica particular, visto que o encargo grande que isso significaria para a Previdência estaria parcialmente coberto por aquela receita.

Agradeço a paciência com que me ouviram; agora, o nosso Colega Silveira e eu, damos a palavra a qualquer dos Ex.<sup>mos</sup> colegas que desejem pronunciar-se sobre estes assuntos e estabelecer assim o diálogo organizado».



Após a leitura destes trabalhos travou-se, por vezes, vivo diálogo entre os circunstantes, com vista a esclarecer os problemas citados.

Encerrou a sessão o Sr. Prof. Laroze Rocha que se regozijou pela maneira como haviam decorrido os trabalhos, acentuando, a propósito, que esta reunião muito contribuiu para melhor se compreenderem os objectivos que animam os elementos directivos do Sindicato.

No dia seguinte, 14, de manhã, numa impressionante caravana composta por dezenas de automóveis e três autocarros, cerca de 250 farmacêuticos partiram para Viana do Castelo. Ali, depois da visita feita ao Museu Regional, dirigiram-se para o Hotel de Santa Luzia onde festivamente se realizou o almoço de confraternização, tendo no final do banquete o Sr. Prof. Correia da Silva pronunciado um interessante discurso que a seguir transcrevemos:

«Minhas Senhoras e Meus Senhores:

Não perdoe a mim mesmo ter acedido ao convite, aliás amabilíssimo, que me fizeram para usar da palavra neste almoço. Não possuo aquelas qualidades de eloquência que este acto, pela sua significação exige, nem tão pouco aquela subtil leveza de estilo que transformaria as minhas palavras numa delicada sobremesa. Por outro lado, quando diante de nossos olhos se desenrola um tão maravilhoso panorama como este que torna o local em que nos encontramos num dos mais belos da terra portuguesa, com as largas e majestosas ondas do mar atlântico a espriarem-se em espuma sobre o oiro da praia, e o rio Lima, esse formoso rio entre os mais formosos que os antigos chamaram o «Letes do esquecimento», a deslizar, manso e suave, por entre as margens de sonho e encantamento, eu sinto que as minhas palavras não são apenas vãs e inexpressivas, mas parecem até uma espécie de profanação, por não poderem ser um hino de louvor humildemente erguido ao Criador por esta dádiva sem par que se estende diante de nós.

Melhor desejaria, na verdade, recolher-me em silêncio ante este espectáculo de beleza eterna, a repetir baixinho as rimas de António Feijó, de Diogo Bernardes ou de Frei-Agostinho da Cruz, já que o génio poético não me ajuda a cantá-lo eu próprio, em palavras que vencessem a nossa triste condição humana e voassem nas asas do sonho e da emoção para o azul do céu diáfano e puro.

Nós não viemos aqui para sonhar, embora a poesia e o sonho nos ajudem a viver. Viemos para afervorar a nossa fé nos destinos de uma profissão e encontrar nesta convivência que, para lá de ser agradável, só pode ser benéfica, o estímulo para trilhar mais firmemente os caminhos ingratos da mesma profissão.

Sinto porém que fazê-lo neste ambiente de encantamento, sob o eflúvio de beleza e de poesia que emana de tudo o que nos rodeia, só pode ser favorável para o fim que temos em vista. Como o navegador que sulca os mares com os olhos fitos nas estrelas, também nós podemos e devemos viver a nossa vida com os olhos erguidos para o alto e o coração robustecido pela força de um ideal. Porque, minhas senhoras e meus senhores, o que nos falta é precisamente esse sentido do ideal.

A força de nos corrompermos pelas baixas realidades da vida, já não sabemos ver a sua beleza e deixamos morrer em nós, no frio do cepticismo e da indiferença, a força invencível do ideal.

Tenho muitas vezes dito que a nossa profissão sofre da nossa falta de ideal e que muitos dos problemas de que a Farmácia portuguesa padece se poderiam resolver pelo nosso próprio esforço.

Não desejaria transformar estas palavras, que o local e o momento impõem sejam suaves, generosas e plenas de esperança, num frio e cruel libelo acusatório ou num profundo exame de consciência do farmacêutico em face dos deveres da sua profissão.

Há nela males cuja culpa inteiramente nos cabe e são já horas de acordar a consciência de cada um para o grande e salutar trabalho de renovação que cada dia mais se impõe.

Sem receio de parecer demasiado duro, posso afirmar que na base de alguns desses grandes problemas como o da propriedade ou o da assistência técnica, deparamos com o farmacêutico a trair alguns dos mais elementares deveres da sua profissão. Urge por isso despertar as consciências profissionais incutindo naquelas que se não deixaram corromper definitivamente pelas circunstâncias, o sopro revivificador do ideal.

Compete por outro lado às elites da nossa profissão lançar as bases para uma certa unidade de opinião que permita confiar no futuro com mais confiança.

Escrevi um dia «esquecidos muitas vezes do verdadeiro significado dos nossos actos, esquecidos da nossa verdadeira missão, não nos lembramos das obrigações morais que contraímos ao abraçar uma carreira de tão transcendente significado humano. Colaborando com a Medicina na nobilíssima missão de atenuar a dor e defender a vida, o farmacêutico tem que compenetrar-se no seu íntimo das pesadas obrigações morais que sobre si caem, mas ao mesmo tempo, no desempenho dessa missão, pode consolar-se com a ideia de que é útil ao seu semelhante e de que do seu esforço pode nascer o bálsamo salutar que suaviza o sofrimento e a dor».

É preciso fazer despertar, pois, essa consciência do dever moral no farmacêutico e criar nele um espírito de ideal sem o que todas as missões, como todas as almas, se afogam na mais apagada e vil degradação.

É claro que quando digo que é preciso fazer despertar esta consciência e este ideal não quero de nenhum modo fazer crer que eles não existam, felizmente, na maior parte, com altos exemplos até de consciência e probidade profissional a que presto a minha maior homenagem. Mas um diploma de farmácia não é um título bancário cuja única utilidade é a de dar um certo lucro material. É antes um compromisso moral que cada um de nós assumiu com a sociedade ou com o Estado, compromisso moral que há que respeitar e que a consciência, mais ainda do que a lei nos obriga a honrar.

Diante do espectáculo deplorável de uma profissão invadida por estranhos com a conivência de farmacêuticos, temos que nos unir num mesmo esforço salvador de dignificação da Farmácia, lutando afinadamente com os vícios de que enferma.

Não podemos protelar por mais tempo a campanha deontológica que urge fazer, lembrando insistentemente aos farmacêuticos o cumprimento de deveres que parecem totalmente esquecidos.

Mas cumpre ir mais longe ainda nessa luta pela elevação e dignificação da Farmácia no nosso país, melhorando o seu nível científico e seu prestígio social.

Reuniões como esta que agora realizamos, pela segunda vez, têm a virtude de permitir que nos conheçamos melhor, oferecendo ao mesmo tempo ensejo para definir com mais clareza os nossos pontos de vista. Este trabalho preparatório é cada vez mais necessário e já por mais de uma vez tenho defendido a ideia da realização de uma reunião das pessoas mais representativas dos vários campos de actividades farmacêuticas.

A esse propósito, escrevi há um ano: «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 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 absoluto necessária a um movimento de renovação. Muitos dos males de que enferma a farmácia, muitos dos problemas que a 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.»

Impõe-se por isso que se faça esse esforço conjunto de revisão e se crie finalmente uma certa unidade de vistas que permita enfrentar e resolver alguns problemas essenciais da nossa profissão.

Tenhamos esperança. Algumas das iniciativas ultimamente lançadas têm sido coroadas de um êxito que nos permite esperar melhores dias no futuro. Mas não poderemos deter-nos por mais tempo. Na nossa reunião de ontem, na Faculdade de Farmácia, o Prof. Vale Serrano sugeriu a realização de novas reuniões em moldes diferentes que permitissem a discussão de problemas científicos, técnicos e profissionais. Tal iniciativa está já no espírito de muitos e pode ser altamente benéfica para o futuro da profissão, para a sua elevação científica e para o seu prestígio social. Depois da realização do Congresso Nacional de Farmácia em 1927 e dos três congressos luso-espanhóis, em que os farmacêuticos portugueses deram prova evidente da sua preparação e competência, a realização periódica de reuniões do tipo de jornadas farmacêuticas seria uma iniciativa de transcendente importância para o prestígio e para o progresso da Farmácia no nosso país. Regozijemo-nos entretanto com o êxito desta «II Reunião dos Farmacêuticos» portugueses que pelo número de participantes vindos de todo o país, pelo entusiasmo mani-

festado e até pela importância e animação dos debates ontem realizados, nos enche de confiança em novos e maiores cometimentos.»

No final do almoço, o grupo folclórico de Meadela exibiu-se, no salão de festas do Hotel, com os seus bailados típicos, num espectáculo dedicado aos farmacêuticos portugueses que haviam tomado parte nesta reunião.

As horas passadas em agradável convívio, não só em Santa Luzia, mas sobretudo a satisfação do encontro de colegas que a vida dispersou, desde os tempos, para alguns já longínquos, da passagem pelas Escolas, emprestou a esta reunião um ambiente de alegria que a todos iria deixar as mais gratas recordações.

Demos novo passo no sentido de mantermos mais estreita a nossa convivência, juntos, pensamos e meditamos, ainda que por curtos instantes em alguns dos nossos problemas.

Vamos consolidando a ideia de que dispersos, nada conseguiremos e, do pouco que nos resta, tudo iremos perdendo, sem a mais ténue esperança de reconquistarmos direitos que pareciam, até agora indiscutíveis e lentamente nos vão sendo negados.

Sem sombra de dúvida, antes de tudo, uma certeza se nos impõe: criarmos uma consciência profissional, formarmos um bloco, agregado de aspirações comuns, que erros de visão, perspectivas anormais, interesses que não os nossos têm contribuído insistentemente para não se consolidar ou até progressivamente se desagregar aquela parcela de união que ainda resta e se vai diluindo.

A experiência que nos foi dado colher das reuniões até agora levadas a efeito, deixaram-nos uma consoladora certeza, a certeza de que podemos e devemos continuar, ampliando o seu âmbito, para no próximo ano realizarmos as Primeiras Jornadas Farmacêuticas, que todos desejamos e, presente-se, a que só falta a força agregadora.

### O PROVIMENTO DE LUGARES DE ANALISTAS NOS SERVIÇOS DO ESTADO

Pelo Ministério da Educação Nacional foi em 16 de Abril de 1955, publicado o Decreto-lei n.º 40.128 que regulou a forma de provimento dos lugares de analistas de todos os serviços do Estado, dos corpos administrativos e dos organismos corporativos e de coordenação económica. Segundo esse diploma, o provimento dos referidos lugares far-se-ia, desde então, por concurso de provas públicas, a que seriam admitidos os diplomados com os cursos de analistas ou de agentes técnicos de engenharia química dos institutos industriais (artigo 1.º). Na falta de diplomados com estes cursos, poderiam ser admitidos, num segundo concurso, indivíduos habilitados com as cadeiras de Química de cursos superiores (artigo 2.º). A Direcção do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, em face de semelhantes disposições que coarctavam aos licenciados em farmácia um direito que lhes é conferido há muito pelo Decreto n.º 21.853 (art.º 45.º), encetou diligências imediatamente junto do Director da Faculdade de Farmácia do Porto, ao tempo o Prof. Aníbal de Albuquerque, o qual, por seu turno apresentou o problema ao estudo de quem de direito.

De acordo com a orientação seguida e quando foi julgado oportuno, a Direcção do Sindicato pediu uma audiência ao Senhor Ministro da Educação Nacional, a quem entregou, nessa ocasião, uma fundamentada exposição (vidé notícia a pág. 50 da «Revista Portuguesa de Farmácia», Ano de 1956). Nesse documento pedia que fosse revista a doutrina do referido Decreto-lei n.º 40.128, no sentido de mais nitidamente haver uma demarcação de competências profissionais e que não fosse negado aos licenciados em farmácia o direito de mostrar, em concursos públicos, a sua preparação. Entretanto, com o falecimento do Senhor Prof. Aníbal de Albuquerque, o Senhor Prof. Laroze Rocha — que lhe sucedeu no cargo — prossegue nas diligências.

Do conjunto destes esforços e conforme a promessa do Senhor Ministro, o problema acaba agora de ter uma solução mais adequada às realidades. Essa solução, respeitante embora o *statu quo ante*, dá contudo satisfação aos diplomados com cursos superiores que possam desempenhar as funções de analistas, pois que lhes assegura o ingresso nos serviços do Estado e permite a estes recrutar analistas com preparação científica emanante de cursos superiores. Na secção «Disposições Oficiais», a pág. 159 do presente tomo, transcreve-se, na íntegra, o Decreto-lei n.º 42.254, que regula o assunto, para cujas disposições chamamos a atenção dos colegas.



## CICLO DE LIÇÕES

No prosseguimento das manifestações de natureza cultural levadas a efeito pela Direcção do Sindicato N. dos Farmacêuticos, através da Comissão de Formação Profissional, na época 1958-59 pronunciou-se uma série de lições, focando o tema geral de *Preparação de medicamentos injectáveis*.

Este ciclo de lições estendeu-se de 4 de Março a 30 de Abril e nele foram focados os seguintes temas:

**Alterações nos medicamentos injectáveis**, pelo Prof. Dr. Luis Vasco Nogueira Prista;  
**Esterilização e esterilidade dos medicamentos injectáveis**, pelo Dr. António Lupi Nogueira;

**Preparação asséptica de medicamentos injectáveis extemporâneos**, pelo Dr. Carlos Silveira;

**Veículos dos medicamentos injectáveis**, pelo Prof. Dr. Luis de Sousa Dias;

**Verificação dos medicamentos injectáveis**, pelo Dr. Luis Duarte Rodrigues;

**Preparação de medicamentos injectáveis de grande volume**, pelo Doutor Aluisio Marques Leal.

Todas estas lições, que tiveram um cunho de elevação, despertaram grande interesse; todas elas foram ouvidas por uma assistência numerosa e atenta, sendo todos os oradores muito aplaudidos.

### PROGRAMA DOS CURSOS DE APERFEIÇOAMENTO DA ESCOLA DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA EM 1959

#### LABORATÓRIOS DE ANÁLISES DE APLICAÇÃO À CLÍNICA:

21-26 de Setembro

Métodos foto-colorimétricos aplicados. Construção de curvas de calibração.

Métodos de antibiose. Resistência.

Preparação de vacinas.

Uma sessão dedicada a electroforese sobre papel.

Vinte lugares de trabalho.

NOTA: Programa e data a confirmar.

#### FARMÁCIA GALÉNICA:

6-10 de Outubro

Preparação de medicamentos de alguns Formulários nacionais e estrangeiros.

Utilização de equipamento ERWEKA.

Vinte lugares de trabalho.

NOTA: Data a confirmar.

#### INDÚSTRIA FARMACÉUTICA:

12-17 de Outubro

Determinação quantitativa de amino-ácidos por cromatografia e electroforese em papel, e resinas trocadoras de iões.

Vinte lugares de trabalho.

### REUNIÃO DOS FARMACÊUTICOS ANALISTAS DO DISTRITO DE SANTARÉM

Realizou-se em fins de Junho a última Sessão de Estudo dos Químicos-Farmacêuticos e Analistas do distrito de Santarém no corrente ano lectivo.

A Sr.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> D. Maria Amélia Freitas, de Torres Novas, falou sobre *Salmonellas*. Depois de estudar a bacteriologia e a bioquímica das salmonellas referiu-se com pormenor aos processos de investigação clínico-laboratoriais.

O Sr. Dr. Matias Lopes Guedes, do Cartaxo, falou obre *Dados Laboratoriais na Mononucleose infecciosa*. Indicou as análises solicitadas ao laboratório estudando com pormenor o valor de cada uma delas e a resposta laboratorial. Referiu-se a um caso recente de um doente atacado com aquele mal apresentando as respectivas preparações microscópicas.

### PROF. DOUTOR JOSÉ CARDOSO DO VALE

Prestou recentemente provas no concurso para Professor Extraordinário da Escola Superior de Farmácia da Universidade de Coimbra, o Sr. Dr. José Cardoso do Vale, nosso ilustre colega e membro do Corpo Redactorial desta Revista — tendo sido aprovado por unanimidade.

Testemunhando-lhe o nosso muito apreço, aqui deixamos consignado ao novo Professor Extraordinário da Escola de Farmácia de Coimbra as nossas melhores felicitações.

### PROF. DOUTOR RAÚL DE CARVALHO

Realizou-se no dia 9 de Maio último, por iniciativa dos Professores e Assistentes da Escola Superior de Farmácia da Universidade de Lisboa, um almoço de homenagem ao Sr. Prof. Raúl de Carvalho, por motivo da sua jubilação no fim do ano lectivo transacto.

A esta homenagem associaram-se inúmeros colegas e antigos alunos que aproveitaram esse ensejo para testemunhar a sua muita estima pelo Mestre e pelo Amigo.

A Direcção do Sindicato e o Corpo Redactorial da «Revista Portuguesa de Farmácia» fizeram-se representar nesta justa homenagem, participando nas manifestações de apreço tributadas a quem muito honrou o ensino farmacêutico.

### CONGRESSOS INTERNACIONAIS

#### • XIX Congresso Internacional de Ciências Farmacêuticas

Realiza-se, de 6 a 9 de Setembro próximo, em Zurique, o XIX Congresso Internacional de Ciências Farmacêuticas, organizado pela Secção Científica da Federação Internacional Farmacêutica, no qual terão lugar várias conferências sobre: «Estabilidade e estabilização dos medicamentos»; «Alterações de origem física dos medicamentos»; «Alterações de origem química dos medicamentos»; «Alterações de origem microbiológica dos medicamentos»; «Alterações dos medicamentos provocadas pelos adjuvantes e recipientes e medidas preventivas» — num simposium em que intervirão categorizados catedráticos franceses, dinamarqueses, alemães, suíços e ingleses.

Serão apresentadas diversas comunicações pelas secções de Farmacognosia e cultura de drogas; Química farmacêutica e bioquímica; Farmácia galénica; Biologia e farmacologia.

A SAS — companhia sueca de aviação — comunica-nos que dispõe de uma carreira semanal directa de Lisboa a Zurique, às sextas-feiras, partindo do Aeroporto da Portela às 17 horas e chegando a Zurique às 20.45. Além desta carreira, há outra às terças-feiras, via Genebra.

A secretaria do Congresso funciona a cargo do Prof. Dr. K. Steiger, *Institut de Pharmacie — Ecole Polytechnique Fédérale, Clausiusstrasse 25, Zurique — 6* (Suíça).

#### • Jornadas Farmacêuticas Francesas

Realizam-se em Paris, na Faculdade de Farmácia, de 28 de Setembro a 2 de Outubro do corrente ano, as «Jornadas Farmacêuticas Francesas» (X) que, como as anteriores, constituirão excelentes lições de natureza prática — subordinadas aos seguintes assuntos gerais:

*Farmacodinamia* (Ensaio diversos);

*Química Clínica* (Faliculnia, fraccionamento de 17-ceto-esteroides, etc.);

*Bacteriologia* (Dosagens; interpretação de hemoculturas, análises, etc.).

#### • Congresso Internacional dos Farmacêuticos Hospitalares

Em Viena de Áustria realizou-se, nos dias 24 a 29 de Junho corrente, o Congresso Internacional dos Farmacêuticos Hospitalares, sob a organização da Secção de Farmacêuticos Hospitalares da Federação Internacional Farmacêutica, no qual foram examinados diversos problemas de ordem técnica e profissional, em especial o da coloração de comprimidos.

O próximo Congresso dos Farmacêuticos Hospitalares realizar-se-á em Copenhague, em Agosto de 1960, e nele serão tratadas as questões concernentes a medidas de segurança e verificações necessárias no fabrico e venda de medicamentos.

## SOCIEDADE CHILENA DE NUTRIÇÃO, BROMATOLOGIA E TOXICOLOGIA

Por esta Sociedade, com sede em Santiago do Chile, foi-nos comunicada a eleição dos seus corpos directivos para 1959, os quais ficaram assim constituídos:

- Presidente* — Dr. Esteban Kemeny Harmos;  
*Vice-Presidente* — Sr. José Pérez Molina;  
*Secretário-Geral* — Dr. René Miranda Tirado (reeleito);  
*Tesoureiro* — Dr. Germán Guerra Mejía (reeleito);  
*Directores* — Drs. Hermann Schemidt Hebbel (reeleito);  
 Mario Cornejo Merino;  
 Víctor Daniels;  
 Sr.<sup>a</sup> Irma Pennacchiotti Monti de Buzi.

## ASSOCIAÇÃO PARANAENSE DE FARMACEUTICOS

Na assembleia geral realizada para o efeito, foram eleitos os novos corpos gerentes desta Associação para o biênio de 1959-61, cuja composição é a seguinte:

### DIRECTORIA

- Presidente* — Dr. Júlio Petrich da Costa;  
*Vice-Presidente* — Dr. Francisco Gonçalves da Luz;  
*1.º Secretário* — Dr. Amaury Caron dos Anjos;  
*2.º Secretário* — Dr. Luiz Manoel Scavazza;  
*Tesoureiro* — Prof. Octávio Pereira dos Anjos;  
*Orador* — Dr. Menotti Pannunzio Filho;  
*Bibliotecário* — Dr. Eduardo Wal;  
*Director Social* — Dr. Mário Pereira de Araújo;  
*Director Científico* — Prof. Rubens E. Braga.

### CONSELHO FISCAL

Prof. Carlos Stellfeld; Dr. Affonso Araújo e Dr. Ney Marques de Macedo.

## NOTAS DA SECRETARIA

### • Mudanças de Residência

Solicita-se a todos os sócios, que mudem de residência, o favor de comunicarem imediatamente a sua nova morada, a fim de que não sofra interrupção o serviço de expedição da Revista ou outra correspondência.

### • Mudanças de Direcção-Técnica

Os sócios que deixem a direcção-técnica de qualquer farmácia (ou laboratório), devem:

- 1) Participar o facto ao Ex.<sup>mo</sup> Director-Geral de Saúde, em papel selado, nos seguintes termos:

«F..... farmacêutico, inscrito na Direcção-Geral de Saúde sob o n.º ....., residente em ..... freguesia de ..... concelho de ..... participa a V. Ex.<sup>a</sup> que deixou de exercer, nesta data, a direcção-técnica da farmácia (ou laboratório) ..... situada em ..... e propriedade de .....».

No caso de assumirem a direcção-técnica de outra farmácia, podem acrescentar na mesma participação:

«Declara que passa a exercer em (data) ..... a sua profissão como director-técnico da farmácia (ou laboratório) ..... sita em ..... e propriedade de .....».

(Data e assinatura reconhecida)

- 2) Enviar ao Sindicato Nacional dos Farmacêuticos a Carteira Profissional a fim de ser devidamente averbada, indicando a localidade e a farmácia, cuja direcção-técnica deixem ou assumam.

• **Desemprego ou doença**

Os sócios que se encontram desempregados, podem requerer à Direcção a suspensão do pagamento da quota, nos termos do § único do artigo 60.º dos Estatutos, cujo teor se transcreve noutro lugar desta Revista.

• **Horário dos serviços do Sindicato**

Os serviços de expediente e da biblioteca funcionam, todos os dias úteis das 9 horas às 12 horas e das 14 às 20 horas. Aos sábados: das 9 às 17 horas. — Durante o mês de Setembro, por motivos de férias, o Sindicato abre das 9 às 12 h. e das 14 às 17 horas.

**ALTERAÇÃO AOS ESTATUTOS DO SINDICATO NACIONAL  
DOS FARMACÊUTICOS**

**RECTIFICAÇÃO**

**ALTERAÇÃO DOS ESTATUTOS**

Por ter saído com erro a *alínea b)* do N.º 1.º do Artigo 60.º na página 175 do presente tomo, reproduz-se a mesma alínea com a sua redacção exacta:

- b) de 25\$00 — para os sócios, técnicos-proprietários de farmácia colectados com a contribuição industrial anual superior a 1.000\$00 e para os sócios, empregados por conta de outrem, com o provento anual superior a 36.000\$00.

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

a 1.000\$00 e para os sócios, empregados por conta de outrem, com o provento anual superior a 36.000\$00.

- 2.º — Joia, incluindo Carteira Profissional e Estatutos, por uma só vez — no acto da inscrição, 50\$00.

§ Único — O desemprego, a doença prolongada ou outras causas legítimas que tenham levado a uma grave perturbação económica na vida do sócio, podem, a requerimento do mesmo, dirigido à Direcção, conduzir à suspensão do pagamento da quota, cumprindo à Direcção julgar cada caso de per si e determinar o prazo da suspensão».

**SERVIÇOS DE FISCALIZAÇÃO**

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

António Augusto da Silva (Enfermeiro) — Lisboa — 10-4-959  
Drogaria Costa Alves & C.ª — Porto — 10-4-959

**SOCIEDADE CHILENA DE NUTRIÇÃO, BROMATOLOGIA E TOXICOLOGIA**

Por esta Sociedade, com sede em Santiago do Chile, foi-nos comunicada a eleição dos seus corpos directivos para 1959, os quais ficaram assim constituídos:

- Presidente* — Dr. Esteban Kemeny Harmos;  
*Vice-Presidente* — Sr. José Pérez Molina;  
*Secretário-Geral* — Dr. René Miranda Tirado (reeleito);  
*Tesoureiro* — Dr. Germán Guerra Mejía (reeleito);  
*Directores* — Drs. Hermann Schemidt Hebbel (reeleito);  
 Mario Cornejo Merino;  
 Víctor Daniels;  
 Sr.ª Irma Pennacchiotti Monti de Buzi.

**ASSOCIAÇÃO PARANAENSE DE FARMACÊUTICOS**

Na assembleia geral realizada para o efeito, foram eleitos os novos corpos gerentes desta Associação para o biénio de 1959-61, cuja composição é a seguinte:



## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

- **Mudanças de Direcção-Técnica**

Os sócios que deixem a direcção-técnica de qualquer farmácia (ou laboratório), devem:

- 1) Participar o facto ao Ex.<sup>mo</sup> Director-Geral de Saúde, em papel selado, nos seguintes termos:

«F..... farmacêutico, inscrito na Direcção-Geral de Saúde sob o n.º ....., residente em ..... freguesia de ..... concelho de ..... participa a V. Ex.ª que deixou de exercer, nesta data, a direcção-técnica da farmácia (ou laboratório) ..... situada em ..... e propriedade de .....».

No caso de assumirem a direcção-técnica de outra farmácia, podem acrescentar na mesma participação:

«Declara que passa a exercer em (data) ..... a sua profissão como director-técnico da farmácia (ou laboratório) ..... sita em ..... e propriedade de .....».

(Data e assinatura reconhecida)

- 2) Enviar ao Sindicato Nacional dos Farmacêuticos a Carteira Profissional a fim de ser devidamente averbada, indicando a localidade e a farmácia, cuja direcção-técnica deixem ou assumam.

• **Desemprego ou doença**

Os sócios que se encontram desempregados, podem requerer à Direcção a suspensão do pagamento da quota, nos termos do § único do artigo 60.º dos Estatutos, cujo teor se transcreve noutra lugar desta Revista.

• **Horário dos serviços do Sindicato**

Os serviços de expediente e da biblioteca funcionam, todos os dias úteis das 9 horas às 12 horas e das 14 às 20 horas. Aos sábados: das 9 às 17 horas. — Durante o mês de Setembro, por motivos de férias, o Sindicato abre das 9 às 12 h. e das 14 às 17 horas.

**ALTERAÇÃO AOS ESTATUTOS DO SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS**

Por Alvará de S. Ex.ª o Ministro das Corporações e Previdência Social, datado de 21 de Maio de 1959, foi aprovada a alteração aos estatutos do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos — aprovada na sua assembleia-geral de 6 do mesmo mês — cuja redacção é a seguinte:

«Art. 20.º — (Deveres dos Sócios) .....

- c) Avisar o Sindicato da mudança de residência; igualmente avisar sempre que julgue haver motivo para o não pagamento de quotas;

«Art. 60.º — Os pagamentos a que se refere a alínea e) do artigo 20.º são os seguintes:

1.º — Quota mensal:

- a) de 15\$00 — para os sócios, técnicos-proprietários de farmácia colectados com contribuição industrial anual até 1.000\$00 e para os sócios, empregados por conta de outrem, com provento anual não superior a 36.000\$00;
- b) de 30\$00 — para os sócios técnicos-proprietários de farmácia colectados com contribuição industrial anual superior a 1.000\$00 e para os sócios, empregados por conta de outrem, com o provento anual superior a 36.000\$00.

2.º — Joia, incluindo Carteira Profissional e Estatutos, por uma só vez — no acto da inscrição, 50\$00.

§ Único — O desemprego, a doença prolongada ou outras causas legítimas que tenham levado a uma grave perturbação económica na vida do sócio, podem, a requerimento do mesmo, dirigido à Direcção, conduzir à suspensão do pagamento da quota, cumprindo à Direcção julgar cada caso de per si e determinar o prazo da suspensão».

**SERVIÇOS DE FISCALIZAÇÃO**

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

António Augusto da Silva (Enfermeiro) — Lisboa — 10-4-959)  
Drogaria Costa Alves & C.ª — Porto — 10-4-959

Drogas e Ferragens (Neves, Filhos & C.\*) — Setúbal — 24-4-959  
 Agostinho de Carvalho (Mercearia Mixta — Cabanas — 24-4-959  
 Drogeria Oriental — Barreiro — 24-4-959  
 Drogeria e Ferragens (João Mateus Rosa, Herdeiros) — Setúbal — 24-4-959  
 Drogeria Felismino & Sá, Lda. (Drogeria) — Porto — 28-4-959.

### FARMÁCIA EM SOUSEL — VENDE-SE

Situada no largo da praça, com boas instalações e bom movimento de receiptuário. Vende-se, incluindo ou não o prédio com residência no 1.º andar. Dirigir propostas a D. Margarida Rebelo Pereira — Sousel.

### ANÁLISES CLÍNICAS

Licenciada em Farmácia, com prática, procura colocação em Lisboa. Resposta à Secretaria deste Sindicato.

### COLOCAÇÃO

Farmacêutica com prática de laboratório e balcão oferece-se para trabalhar, preferindo arredores de Lisboa. Dá e exige referências. Informa a Secretaria do Sindicato.

### REPUTADA FÁBRICA ALEMÃ DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS ESTARIA INTERESSADA NO LANÇAMENTO DE PREPARAÇÕES OU PRINCÍPIOS ACTIVOS NOVOS

Acceptaria igualmente o fabrico em regime de licença. A firma dispõe de uma vasta organização distribuidora e acha-se, graças às suas próprias preparações, bem introduzida nos círculos médicos da República Federal Alemã e em Berlim Oeste.

Ofertas a Z G 8440, Annoncen-Expedition Hans Kegeler, Berlim-Wilmersdorf, Nikolsburger Strasse 10 (Alemanha) que as transmitirá ao interessado.

Centro de Assistência Farmacéutica  
 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 ERECTIVO DA «FÉDÉRATION INTERNATIONALE PHARMACEUTIQUE»)

SEDE: RUA DA SOCIEDADE FARMACÊUTICA, 18 — TEL. 41433 — LISBOA

CORPO REDACTORIAL:

J. A. ALMEIDA RIBEIRO; J. ALVES DA SILVA; J. A. BALTAZAR; J. CARDOSO DO VALE;  
M. CRISTIANO; A. FERNANDES COSTA; J. D. GUERREIRO; A. LUPI NOGUEIRA; A. MARQUES  
LEAL; A. MARTINS; 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. IX ✦ 1959

JULHO - SETEMBRO ✦ N.º 3

## TRABALHOS ORIGINAIS

### SOBRE A ABSORÇÃO RECTAL DA SULFAMETOXIPIRIDAZINA

L. SILVA CARVALHO

E. A. DO CARMO RIBEIRO

Não obstante o muito importante papel desempenhado na quimioterapia pelas sulfamidas, têm estes compostos apresentado como principal desvantagem o facto de serem rapidamente eliminados. Para superar esta inconveniência, tem-se tornado necessário administrar doses elevadas e a curtos intervalos de tempo.

Como se sabe, a criação da sulfametoxipiridazina (3-sulfamido-6-metoxipiridazina) constitui seguro progresso no sentido de se obstar àquela inconveniência geral da sulfamidoterapia.

Na realidade, a sulfametoxipiridazina, uma das sulfamidas mais recentes, dispõe de uma série de características particulares, entre as quais é destacável, pela sua particular valia, a da sua forma livre — precisamente aquela sob a qual é activa — ser muito lentamente excretada pela urina, ocasionando concentrações sanguíneas mais elevadas e mais prolongadas do que quaisquer outras sulfamidas usáveis (1, 6-11, 13-15, 19, 20) (\*).

Desde o início, inúmeros trabalhos (todos aqueles que estudaram a curva sulfamídica após administração *per os* da droga) revelaram a fácil absorção oral desta sulfamida; nenhum trabalho, porém, se realizou estudando a sua absorção rectal.

(Já com o nosso trabalho em via de conclusão, surgiu uma publicação (18) sobre a absorção rectal no animal, a que adiante faremos ligeiras referências).

A administração rectal desta substância pode oferecer certo interesse, não só como uma forma substituta quando se verifique intolerância pela administração *per os*, e de particular recomendação em pediatria, como também para reforçar os valores da sulfamidemia obtidos pela absorção oral.

(\*) A forma conjugada é excretada na urina muito mais rapidamente do que a forma livre, de sorte que uma pequena porção da droga se apresenta no plasma na forma conjugada (1, 7, 8, 13, 14, 15, 20, etc.).



A via rectal tem sido estudada para as sulfonamidas em, relativamente, reduzida escala e, por vezes, segundo os diversos autores, com diferenças de resultados. Nunca se torna demasiado assinalar, com o devido destaque, que as concentrações sanguíneas de dada droga variam, acentuadamente, após a administração rectal de uma igual quantidade de uma mesma substância, consoante a natureza do excipiente utilizado na preparação dos supositórios.

Estas variações não só dizem respeito aos cumes sanguíneos atingidos, como à maior ou menor brevidade de passagem ao sangue em concentrações terapêuticas e ao maior ou menor lapso de tempo de manutenção dessas mesmas concentrações.

Apesar do facto ter sido observado por vários experimentadores e para diversas substâncias (nós próprios o reconhecemos (21, 22)), por vezes, em certos trabalhos de experimentação clínica, esquece-se demasiadamente a circunstância, o que, só por si, justifica, em muitos casos, as discrepâncias de resultados referidos em trabalhos desta natureza.

Mostra-se, pois, destituído de real significado referirem-se taxas hemáticas, obtidas por absorção rectal de determinada substância, sem se precisar a natureza do excipiente utilizado. As curvas que definem as concentrações sanguíneas consequentes podem ser bem distintas, consoante a natureza dos excipientes utilizados na preparação dos supositórios.

Os objectivos do trabalho que nos propuzemos constituem:

a) Verificar se a absorção de supositórios da sulfametoxipiridazina ocorre em padrões quantitativos que permitam a utilização da via rectal como uma de administração viável para esta sulfamida.

b) Reconhecer até que ponto com esta substância, semelhantemente ao que sucede noutros casos, a absorção rectal (revelada através da curva de sulfamidémia) é variável consoante o emprego de diversos excipientes usados na preparação dos supositórios.

c) Apreciar se, mostrando-se adequadamente absorvida, manterá esta substância a sua característica observada na administração *per os* de se manter por forma prolongada na corrente circulatória, quando a administração se fizer pela via rectal.

d) Proceder ao estudo de sulfamidémia resultante da administração sucessiva, em esquemas de distribuição variável, de forma a se poder estabelecer o quadro posológico mais adequado.

#### DISPOSIÇÕES EXPERIMENTAIS GERAIS

*Supositórios.* Utilizaram-se 4 tipos diferentes de excipientes, seleccionadas as suas naturezas, até certo ponto, de forma a, teoricamente, ser esperável diferenças no ritmo da absorção. Assim, usou-se um excipiente hidrossolúvel, mistura em adequadas proporções de polietilenoglicóis (*Excipientes I e II*), dois excipientes hidrofílicos, aquamiscíveis, emulsionáveis (*Excipientes III e IV*) e um excipiente lipofílico (*Excipiente V*).

O *Excipiente I* foi constituído por

«Carbowax 1.500» .....	1 p.
«Carbowax 6.000» .....	1 p.

O *Excipiente II* foi constituído por

«Carbowax 1.500» .....	1 p.
«Carbowax 6.000» .....	3 p.

O Excipiente III foi constituído por

«Massa Estarinum C» .....	1 p.
«Massa Estarinum BB» .....	2 p.

A «Massa Estarinum» é, segundo os fabricantes (\*), constituída por ésteres glicéricos de ácidos gordos saturados, de peso molecular não baixo e, por isso, bem tolerados fisiologicamente.

A «Massa Estarinum C» tem, segundo os autores, p. f. igual a 36°-38° (encontrado por nós 36°,5-38°) e a «Massa Estarinum BB» tem um ponto de fusão 34°-36° e encontrado por nós 33°,5-35°.

A associação das duas massas, na proporção estabelecida, revelou um p. f. igual a 35°,5-36°.

O Excipiente IV foi constituído por

«Suppostal N» .....	1 p.
«Suppostal Es» .....	1 p.

O produto «Suppostal», segundo os fabricantes (\*\*), conteria óleo de amendoim hidrogenado, hidrocarbonetos, ácidos gordos insaturados, oxicolesterina e álcool cetilmerístico. A presença dos dois últimos componentes conferiria a este excipiente propriedades emulsionáveis em elevado grau.

O ponto de fusão indicado pelos preparadores para o «Suppostal N» é de 37°-37°,5 e foi citado 37°-38°,2 (23) (tendo sido encontrado por nós o p. de fusão 37°-38°); o p. f. indicado pelos fabricantes para o «Suppostal Es» é de 39° e foi por nós encontrado 39-39°,5.

O ponto de fusão por nós achado para a mistura IV foi de 38°-39°,5.

O Excipiente V foi constituído por

Massa Imhausen H» .....	2 p.
Massa Imhausen E» .....	1 p.

Segundo os preparadores (\*\*\*), a «Massa Imhausen» é composta de ésteres glicéricos de ácidos gordos saturados.

Os pontos de fusão indicados pelos fabricantes para as massas «Imhausen H» e «Imhausen E» são respectivamente 33°,5-35°,5 e 37°-39°. Em nossas determinações, encontramos respectivamente 33°-36° e 37°-38°. Para a fórmula do excipiente V encontramos 36°,5-37°.

Todos os tipos de supositórios apresentavam a mesma concentração em substância activa: 0,2 g e 1,0 g de sulfametoxipiridazina por supositório, respectivamente quando destinados a aplicação no animal ou no homem.

Os diversos tipos de supositórios obtidos com estes excipientes foram preparados segundo o método clássico de fusão do excipiente e incorporação da substância sólida, procurando-se, por homogeneização, uma distribuição uniforme. A sulfametoxipiridazina mostrou-se desigualmente solúvel nestes diferentes excipientes.

Após a sua preparação, estas diferentes classes de supositórios foram doseados em substância activa, verificando-se que em nenhum dos casos ocorrera alteração da mesma, pois apresentaram um teor em sulfametoxipiridazina à volta de 100 por cento.

(\*) Da Casa Edelfettwerke G. M. B. H. — Hamburg — Eidelsted, Alemanha.

(\*\*) Fabricado por Medifarma S. R. L., Milão, Itália.

(\*\*\*) Fabricado por Imhausen Werke GMBH. Witten — Ruhr, Alemanha.

*Animal* — Utilizou-se como animal de experiência o coelho, usando-se animais adultos, de ambos os sexos, de pesos variáveis à volta do peso mediano de 2,5 kg (2,175-2,950 kg).

A administração fez-se mediante aplicação depois dos animais se encontrarem privados de alimentos (excepto de água, que se manteve *ad libitum*) durante as 14 horas que precederam a aplicação dos supositórios, não se praticando qualquer limpeza prévia do conteúdo fecal intestinal.

*Homem* — A experimentação foi levada a efeito em indivíduos do sexo feminino, hospitalizados, de idades indo de 14 a 70 anos (média 33 anos) e de pesos de 37,5 a 88 kg).

*Soros* — As colheitas de sangue foram praticadas, no coelho na orelha marginal e no homem na veia basilica mediana; em qualquer dos casos, num volume à volta de 2,5 ml, decorrido um lapso de tempo determinado após a aplicação e adiante especificado para cada caso. O sangue foi recolhido em tubos estéreis, sobre 0,25 g de oxalato de sódio, agitado e mantido no frigorífico até ao momento da utilização.

*Método de dosagem* — Seguiu-se a técnica do método geral de dosagem das sulfamidas no sangue de BRATTON e MARSHALL (2). Este método, utilizando o sangue previamente hemolisado e desproteínizado, é, como se sabe, um método colorimétrico em que se utiliza o cloreto de N-(1-naftil) etilendiamónio como reagente de copulação com a sulfamida previamente diazotada. A intensidade de coloração foi lida, tanto para a forma livre como para a total, num espectrofotómetro Unicam 500, em 545 m $\mu$ .

A concentração é estabelecida em confronto com a de um padrão de concentração adequada.

## I — CONCENTRAÇÕES SANGUÍNEAS NO ANIMAL

No animal, as provas praticadas tiveram em vista:

a) verificar se ocorria significativa absorção rectal da sulfametoxipiridazina; b) reconhecer se as diferenças de absorção (no ritmo, intensidade e duração) eram nítidas, consoante a natureza do excipiente dos supositórios usados.

Servindo estes objectivos, os ensaios no coelho foram praticados aplicando um único supositório e doseando a concentração da sulfamida no sangue decorridos diversos lapsos de tempo após a administração rectal, escolhidos esses tempos de forma a permitirem dar a conhecer, tanto quanto possível com exactidão, a curva de sulfamidémia resultante. Com este intuito, as colheitas de sangue foram praticadas  $\frac{1}{2}$  hora, 1, 3, 5 e 8 horas depois da aplicação de um único supositório.

## RESULTADOS

As concentrações sulfamidémicas encontradas nestas provas estão citadas nos Quadros I a VI e representadas nos Gráficos I a VI.

Concentrações hemáticas, no coelho (n.º de mg/100 ml de sangue) de sulfametoxipiridazina (formas livre e combinada), depois da administração de 1 único supositório (de 0,2 g da sulfamida)

QUADRO I

Excipiente I { Carbowax 1.500 — 1 p.  
Carbowax 6.000 — 1 p.

Peso dos Coelhos (Kg)	mg de sulfamida por kg de peso (200 mg por animal)	Horário das colheitas do sangue, após a administração do supositório									
		1/2 hora		1 hora		3 horas		5 horas		8 horas	
		forma livre	forma total	forma livre	forma total	forma livre	forma total	forma livre	forma total	forma livre	forma total
2,700	74	2,58	3,97	—	—	4,02	6,65	2,42	4,86	1,53	2,22
2,500	80	2,77	4,50	—	—	1,82	3,76	1,15	—	0,68	2,33
2,500	80	—	—	2,81	6,20	1,47	3,37	0,78	2,43	0,45	0,84
2,250	88,8	—	—	2,06	4,10	1,97	6,47	0,93	3,76	0,54	1,60
2,850	70,1	2,09	2,35	2,39	4,34	2,18	6,29	1,56	5,43	1,06	2,74
2,880	69,4	2,31	2,49	3,06	5,13	2,29	4,72	1,84	3,45	0,72	0,94
2,870	69,6	2,88	3,15	5,18	7,40	3,32	7,12	1,62	4,29	0,72	1,84
2,800	71,4	—	—	3,31	—	—	—	—	—	—	—
2,800	71,4	—	—	4,12	—	—	—	—	—	—	—
2,750	72,7	—	—	4,30	4,78	5,35	6,25	5,15	6,08	3,37	4,78
2,800	71,4	—	—	3,59	4,53	3,32	5,18	2,48	5,94	1,59	3,40
Médias	74,4	2,53	3,29	3,42	5,21	2,86	5,54	1,99	4,53	1,18	2,34

QUADRO II

Excipiente II { Carbowax 1.500 — 1 p.  
Carbowax 6.000 — 3 p.

Peso dos Coelhos (Kg)	mg de sulfamida por kg de peso (200 mg por animal)	Horário das colheitas do sangue, após a administração do supositório									
		1/2 hora		1 hora		3 horas		5 horas		8 horas	
		forma livre	forma total	forma livre	forma total	forma livre	forma total	forma livre	forma total	forma livre	forma total
2,425	82,4	2,30	2,74	2,75	4,18	1,98	2,94	1,60	2,79	1,22	2,1
2,250	88,8	3,27	3,48	3,56	4,93	2,82	3,94	2,42	3,55	1,75	2,67
2,300	86,9	2,21	3,22	2,1	4,13	1,90	4,34	1,06	2,72	0,65	1,85
2,300	86,9	3,53	3,76	4,59	6,18	4,21	5,98	2,28	3,56	1,37	2,34
2,450	81,6	2,04	3,32	2,21	4,69	0,93	4,67	0,59	3,19	0,30	2
2,720	73	1,98	2,13	4,96	5,81	6,89	7,61	6,13	7,22	3,50	4,79
2,825	70,9	2,39	3,37	2,42	5,05	2,21	—	1,02	5,47	0,97	2,58
2,600	76,9	1,76	2,55	2,69	4,08	2,81	5,42	2,99	6,40	1,90	3,96
2,650	75,4	0,99	1,66	1,03	2,28	0,99	2,03	0,86	1,94	0,70	1,36
2,550	78,4	2,93	3,96	3,72	5,06	2,74	4,38	1,26	2,92	0,59	1,35
Médias	80,1	2,34	3,02	3,01	4,64	2,75	4,62	2,02	3,96	1,30	2,30

## QUADRO III

Excipiente III { Massa Estarinum C — 1 p.  
 { Massa Estarinum BB — 1 p.

Peso dos Coelhos (Kg)	mg de sulfamida por kg de peso (200 mg por animal)	Horário das colheitas do sangue, após a administração do supositório									
		1/2 hora		1 hora		3 horas		5 horas		8 horas	
		forma livre	forma total	forma livre	forma total	forma livre	forma total	forma livre	forma total	forma livre	forma total
2,750	72,7	2,06	2,06	3,42	4,65	4,28	6,91	1,63	3,83	0,93	2,96
2,850	70,1	1,94	1,90	3,41	3,42	—	—	—	—	—	—
2,550	78,4	0,92	0,92	1,76	1,79	3,87	4,71	6,78	—	—	—
2,750	72,7	1,21	1,21	1,42	1,91	4,42	5,71	2,13	6,10	0,69	3,52
2,650	75,4	—	—	2,52	3,20	—	—	3,13	6,76	0,98	2,35
2,600	76,9	0,93	1,01	1,94	2,08	2,11	2,25	3,23	6,08	3,17	8,17
2,500	80	1,50	1,61	1,98	3,13	2,09	4,84	0,91	2,96	0,72	0,84
2,450	81,6	1,12	1,20	1,13	1,57	1,82	2,08	4,30	10,84	3,95	6,27
2,600	76,9	1,01	1,06	1,06	1,46	2,55	3,13	1,50	2,96	0,84	2,99
2,820	70,9	1,41	1,50	1,66	1,76	4,59	5,69	6,16	7,95	8,27	9,18
2,600	76,9	1,03	1,06	1,18	1,35	5,31	6,39	6,57	7,72	2,38	3,56
2,580	77,5	1,06	1,33	1,25	1,59	2,35	5,43	3,15	6,92	1,50	4,80
Médias	75,8	1,29	1,35	1,89	2,33	3,34	4,71	3,59	6,22	2,34	4,46

## QUADRO IV

Excipiente IV { Suppostal N — 1 p.  
 { Suppostal E<sub>2</sub> — 1 p.

Peso dos Coelhos (Kg)	mg de sulfamida por kg de peso (200 mg por animal)	Horário das colheitas do sangue, após a administração do supositório									
		1/2 hora		1 hora		3 horas		5 horas		8 horas	
		forma livre	forma total	forma livre	forma total	forma livre	forma total	livre forma	forma total	forma livre	forma total
2,850	70,2	0,53	0,50	0,68	0,84	—	—	1,62	1,85	2,78	3,22
2,950	67,7	0,28	0,29	0,55	0,68	—	—	0,83	1,01	1,41	4,26
2,650	75,5	0,50	0,53	0,98	0,98	2,35	3,55	1,53	3,55	0,78	2,34
2,750	72,7	0,54	0,55	0,63	0,83	2,20	3,98	3,08	7,79	2,67	5,09
2,900	68,3	0,45	0,58	0,62	—	3,18	7,32	0,99	4,68	0,44	2,39
2,675	74,7	0,35	0,38	0,65	0,82	2,09	6,23	1,41	3,42	0,67	1,51
2,530	79	0,45	0,48	0,48	0,54	0,62	0,74	1,08	2,15	2,37	4,88
2,570	77,8	0,10	0,52	1,52	1,69	5,91	7,22	3,12	5,79	1,21	2,28
2,600	76,9	0,28	0,30	0,68	0,84	1,71	2,34	1,20	2,45	1,01	2,84
2,395	83,5	0,25	0,25	0,59	0,59	2,69	4,67	1,41	4,59	1,22	3,61
2,375	84,2	0,25	0,25	0,55	0,58	2,40	4,01	2,87	4,92	3,08	5,93
Médias	75,5	0,39	0,42	0,72	0,84	2,57	4,45	1,74	3,84	1,60	3,49

## QUADRO V

Excipiente V { Massa Imhausen H — 2 p.  
 Massa Imhausen E — 1 p.

Peso dos Coelho (Kg)	mg de sulfamida por kg de peso (200 mg por animal)	Horário das colheitas do sangue, após a administração do supositório									
		1/2 hora		1 hora		3 horas		5 horas		8 horas	
		forma livre	forma total	forma livre	forma total	forma livre	forma total	forma livre	forma total	forma livre	forma total
2,750	72,7	0,79	0,93	3,20	3,75	4,42	5,76	10,42	11,29	7,12	7,77
2,600	76,9	0,65	0,79	0,73	0,81	2,53	4,43	0,98	4,69	0,64	2,52
2,500	80	0,67	0,70	0,89	1,70	2,28	4,53	1,96	5,57	1,01	3,95
2,450	81,6	0,83	1,04	1,09	1,60	1,38	2,91	1,20	3,35	0,86	2,40
2,700	74	1,13	1,17	1,21	2,08	1,42	3,07	1,50	3,32	3,61	5,82
2,175	91,9	0,50	1,07	1,39	3,71	0,84	5,32	0,55	4,33	0,11	2,48
2,550	78,4	0,86	0,87	1,01	1,32	2,20	3,81	1,48	2,39	0,91	1,23
2,375	84,2	0,83	1,14	1,12	1,91	1,82	4,76	1,43	5,66	0,59	3,36
2,425	82,4	1,16	1,23	1,57	2,53	2,50	6,78	0,98	4,49	0,62	2,06
2,475	80,8	0,81	1,21	1,47	1,94	1,27	4,35	0,92	3,15	0,50	1,76
Média	80,3	0,82	1,02	1,39	2,13	2,07	4,57	2,14	4,82	1,60	3,34

## QUADRO VI

## (RESUMO)

Excipientes	Concentrações	Horário das colheitas do sangue, após a administração do supositório									
		1/2 hora		1 hora		3 horas		5 horas		8 horas	
		forma livre	forma total	forma livre	forma total	forma livre	forma total	forma livre	forma total	forma livre	forma total
I	Média	2,53 (5)	3,29 (5)	3,42 (9)	5,21 (7)	2,86 (9)	5,54 (9)	1,99 (9)	4,53 (8)	1,18 (9)	2,34 (9)
	Máxima	2,88	4,50	5,18	7,40	5,35	7,12	5,15	6,08	3,37	4,78
	Mínima	2,09	2,49	2,06	4,10	1,47	3,37	0,78	2,43	0,45	0,84
II	Média	2,34 (10)	3,02 (10)	3,01 (10)	4,64 (10)	2,75 (10)	4,62 (9)	2,02 (10)	3,96 (10)	1,30 (10)	2,30 (10)
	Máxima	3,53	3,96	4,96	6,18	6,89	7,61	2,42	7,22	3,50	4,79
	Mínima	0,99	1,66	1,03	2,28	0,99	2,03	0,59	1,94	0,30	1,35
III	Média	1,29 (11)	1,35 (11)	1,89 (12)	2,33 (12)	3,34 (10)	4,71 (10)	3,59 (11)	6,22 (10)	2,34 (10)	4,46 (10)
	Máxima	2,06	2,06	3,42	4,65	5,31	6,91	6,78	10,84	8,27	9,18
	Mínima	0,92	0,92	1,06	1,35	1,82	2,08	0,91	2,96	0,69	0,84
IV	Média	0,39 (11)	0,42 (11)	0,72 (11)	0,84 (10)	2,57 (9)	4,45 (9)	1,74 (11)	3,84 (11)	1,60 (11)	3,49 (11)
	Máxima	0,54	0,55	1,52	1,69	5,91	7,32	3,12	7,79	3,08	5,93
	Mínima	0,10	0,25	0,48	0,54	0,62	0,74	0,83	1,01	0,44	1,51
V	Média	0,82 (10)	1,02 (10)	1,39 (10)	2,13 (10)	2,07 (10)	4,57 (10)	2,14 (10)	4,82 (10)	1,60 (10)	3,34 (10)
	Máxima	1,16	1,23	3,20	3,75	4,42	6,78	10,42	11,29	7,12	7,77
	Mínima	0,50	0,70	0,73	0,81	0,84	2,91	0,55	2,39	0,11	1,23

## II — CONCENTRAÇÕES SANGUÍNEAS NO HOMEM

Reconhecidas, pelos ensaios praticados no animal, a ocorrência da absorção rectal da sulfametoxipiridazina e a sua variação consoante o excipiente utilizado para preparar os supositórios, passámos a determinar as concentrações sanguíneas verificáveis no homem, tendo em vista reconhecer:

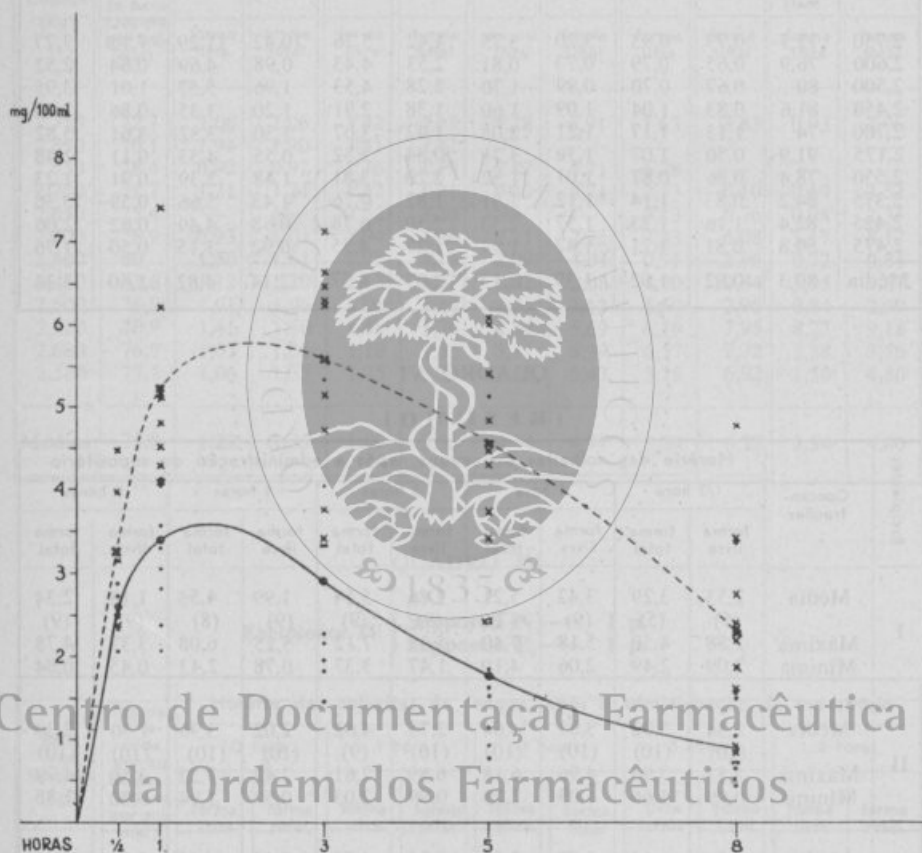


GRÁFICO I

Concentrações no sangue, individuais e médias, no coelho, da sulfametoxipiridazina, livre e total, após a aplicação de um único supositório de 0,2 g de substância activa, em excipiente I.

a) qual o valor quantitativo das concentrações atingidas com determinado peso de substância administrada em supositório preparado com o excipiente escolhido; b) estabelecer o horário adequado de administração das doses, de forma a manter, prolongadamente, uma adequada concentração terapêutica na corrente circulatória.

Para se atingir o primeiro esclarecimento, administrou-se um único supositório de 1 g de substância activa e avaliou-se a curva sulfamidémica resultante, procedendo a colheitas de sangue às 1, 3, 5, 10, 15, 18 e 24 horas após a aplicação do supositório.

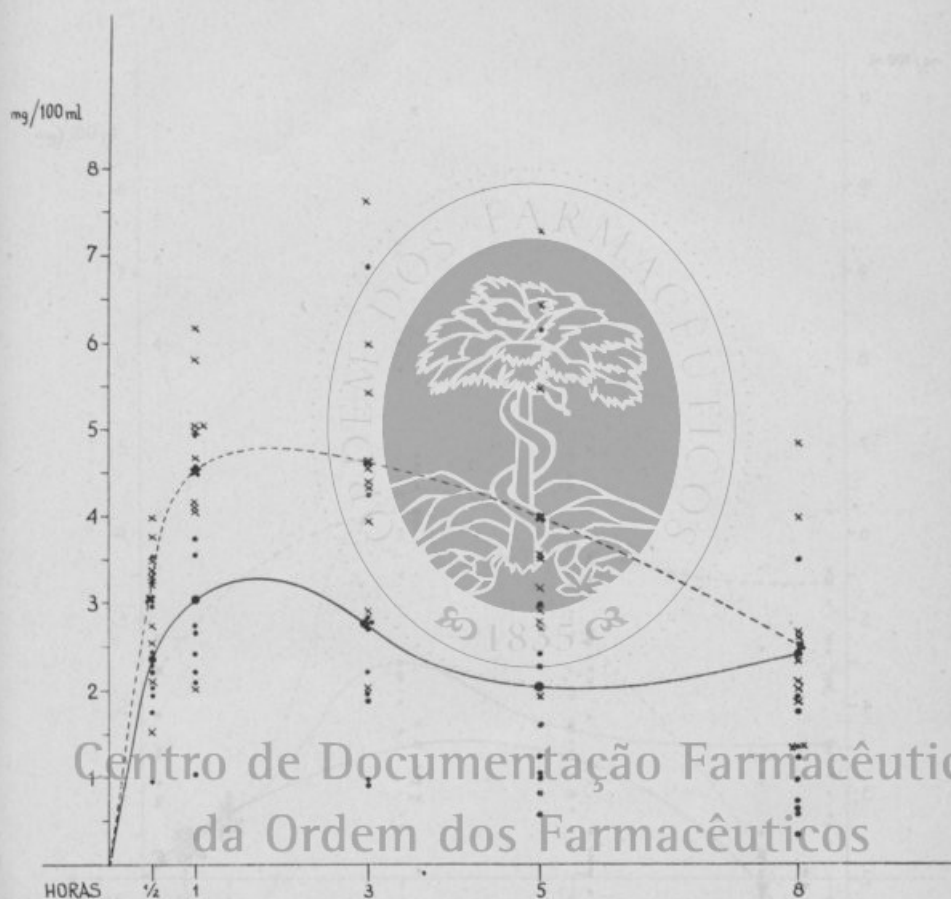


GRÁFICO II

Concentrações no sangue, individuais e médias, no coelho, da sulfametoxipiridazina, livre e total, após a aplicação de um único supositório de 0,2 g de substância activa, em excipiente II.

Estes ensaios praticaram-se usando supositórios preparados com dois tipos diferentes de excipientes (os discriminados anteriormente com as designações de Excipiente I e Excipiente III) e, tal como nos ensaios realizados no animal, incluíram a avaliação das taxas de sulfamida no sangue sob a forma livre e total.



O segundo escopo foi procurado realizando-se duas séries de ensaios caracterizados por um esquema posológico diferente.

Num deles, administrou-se, oralmente, 1 g de substância activa (2 comprimidos de 0,5 g) e em cada 12 horas, posteriormente, aplicou-se um supo-



GRÁFICO III

Concentrações no sangue, individuais e médias, no coelho, da sulfametoxipiridazina, livre e total, após a aplicação de um único supositório de 0,2 g de substância activa, em excipiente III.

sitório de 1 g, ou seja, às 12, 24, 36, 48 e 60 horas após a tomada dos comprimidos.

As colheitas dos sangues foram realizadas imediatamente antes da administração do supositório, procurando-se desta forma avaliar o máximo da

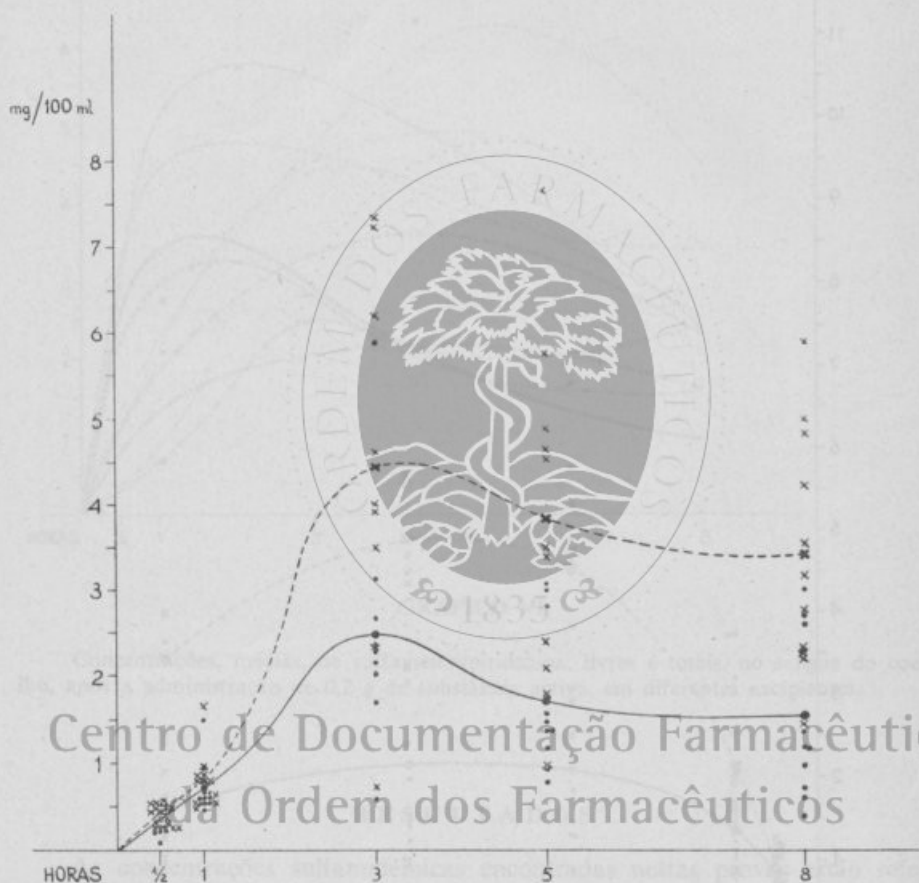


GRÁFICO IV

Concentrações no sangue, individuais e médias, no coelho, da sulfametoxipiridazina, livre e total, após a aplicação de um único supositório de 0,2 g de substância activa, em excipiente IV.

descida da curva sulfamidémica, antes do efeito acumulativo resultante da aplicação de novo supositório. Praticou-se uma colheita de sangue 5 horas depois da administração do 1.º supositório (ou seja, 17 horas após a ingestão de 2 comprimidos), a fim de se apreciar o efeito da aplicação do supositório.

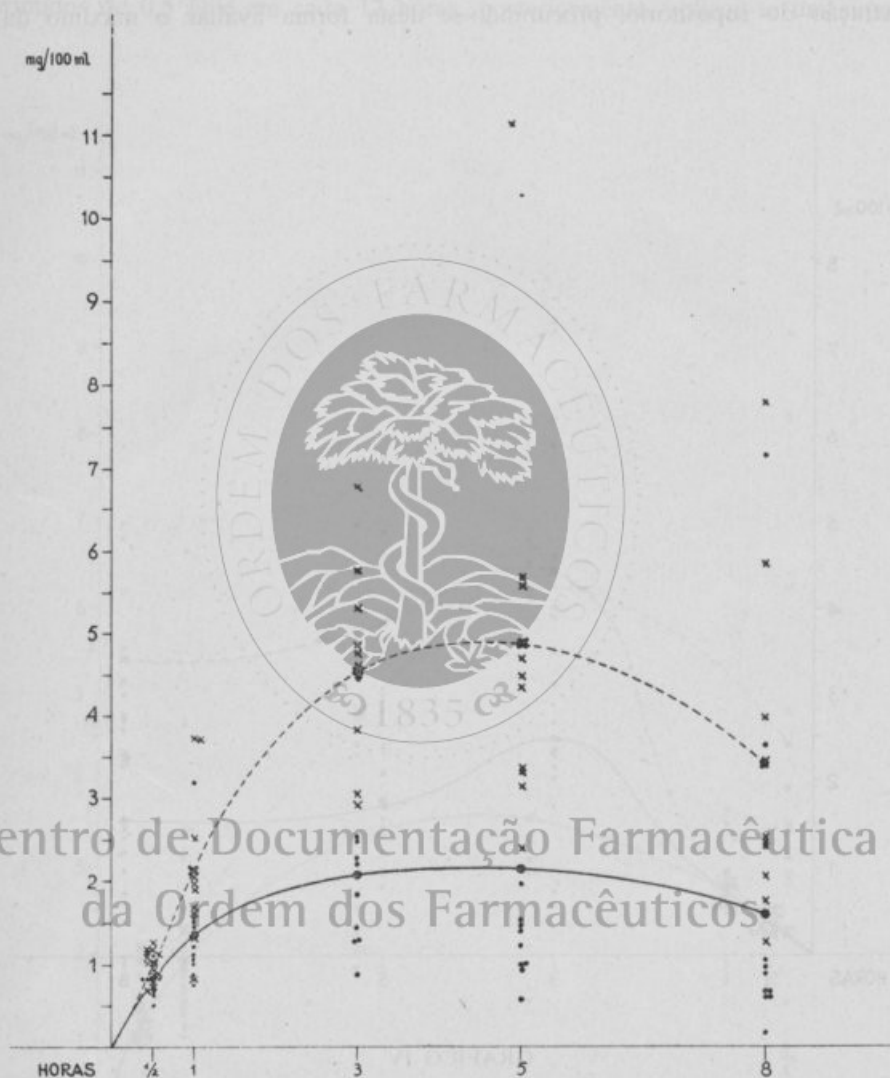
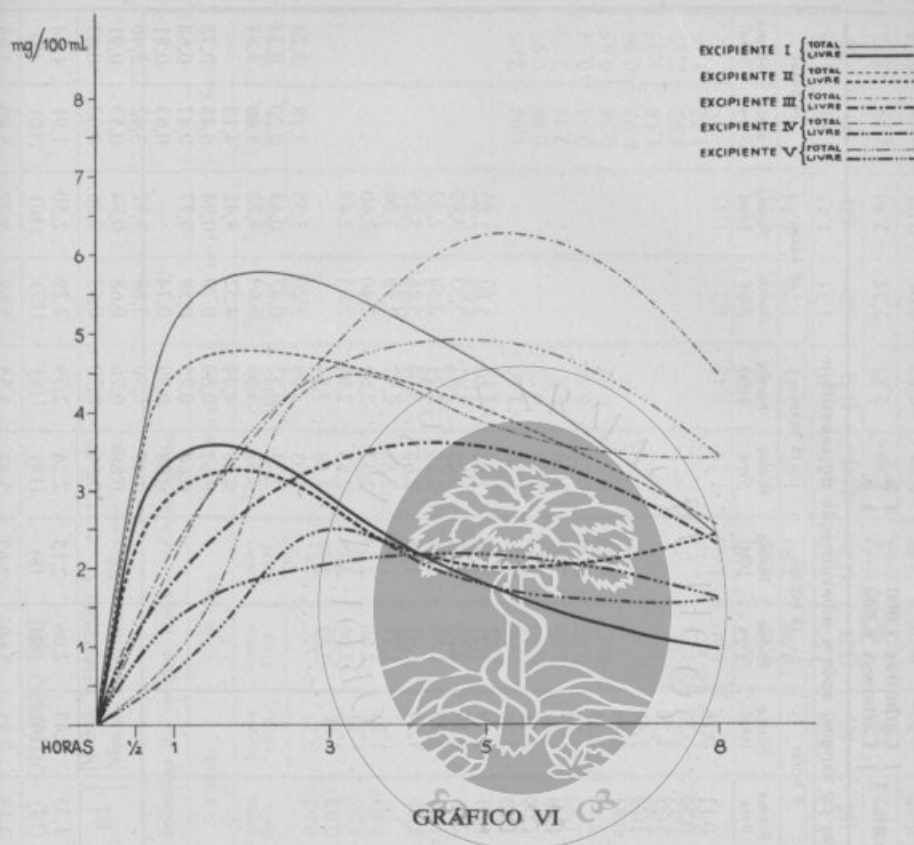


GRÁFICO V

Concentrações no sangue, individuais e médias, no coelho, da sulfametoxipiridazina, livre e total, após a aplicação de um único supositório de 0,2 g de substância activa, em excipiente V.



Concentrações, médias, de sulfametoxipiridazina, livres e totais, no sangue do coelho, após a administração de 0,2 g de substância activa, em diferentes excipientes.

## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

### RESULTADOS

As concentrações sulfamidémicas encontradas nestas provas estão referidas nos Quadros VII a XI e representadas nos Gráficos VII a X.

Concentrações hemáticas, no homem (n.º de mg/100 ml de sangue), de sulfametoxipiridazina (formas livre e combinada), depois da administração de 1 único supositório (de 1 g de sulfamida)

## QUADRO VII

Excipiente I } Carbowax 1.000 — 1 p.  
 Carbowax 6.000 — 1 p.

1 hora		3 horas		5 horas		8 horas		10 horas		15 horas		18 horas		24 horas	
		Forma livre	Forma total	Forma livre	Forma total	Forma livre	Forma total	Forma livre	Forma total	Forma livre	Forma total	Forma livre	Forma total	Forma livre	Forma total
0,22	0,40	0,54	0,70	0,16	0,19	0,11	0,16								
0,32	0,41	0,30	0,43	0,29	—	0,34	0,35								
0,68	0,70	1,09	—	1,41	1,45	1,32	1,56								
0,38	0,43	0,48	0,77	0,87	0,99	1,28	1,40								
0,28	0,47	0,72	0,93	0,91	1,03	0,81	0,83								
0,52	0,62	0,86	0,98	1,30	1,46	2,18	2,35								
0,44	0,47	0,87	0,93	1,20	1,27	1,82	1,95								
0,29	0,31	0,75	0,81	0,98	1,26	1,48	1,41								
0,40	0,44	0,50	0,54	1,13	1,21	1,09	1,16								
0,40	0,53	0,83	0,96	1,07	1,35	1,52	1,75								
				1,51	1,59	1,51	1,59	1,21	1,25	1,01	1,03	1,01	1,02		
				2,06	2,19	2,06	2,19	2,59	2,62	3,26	3,42	3,33	3,42		
				1,61	1,75	1,75	1,84	1,84	2,06	2,19	2,21	2,54	2,57		
				1,50	1,54	1,54	1,91	1,91	1,98	2,68	3,04	3,46	3,48		
								1,71	1,92	2,63	2,97	2,99	3,04		
								2,60	2,63	2,52	2,69	2,40	2,60		
								2,06	2,16	2,63	2,94	2,40	2,60		
								2,52	2,57	3,18	3,84	2,05	2,48		
										3,03	3,06	—	—		
										3,35	3,84	—	—		
										0,25	0,32	3,20	3,35	3,18	3,28
										5,42	5,55	0,47	0,48	0,20	0,34
										4,16	4,34	5,80	5,72	5,80	5,85
										4,52	4,86	4,13	4,42	4,13	—
										0,63	0,70	0,70	0,94	0,43	0,78
										0,64	0,75	0,59	0,77	0,47	0,68
										0,98	0,99	0,74	0,81	0,63	0,81
										3,47	3,50	3,88	3,92	3,42	3,46
										0,88	0,76	0,68	0,94	0,53	0,91
										0,66	0,70	0,63	0,86	0,33	0,43
Média	0,39 (10)	0,48 (10)	0,78 (9)	0,93 (10)	1,13 (9)	1,33 (14)	1,43 (14)	2,06 (8)	2,15 (8)	2,24 (18)	2,39 (18)	2,29 (17)	2,50 (16)	1,91 (10)	1,84 (9)
Máxima	0,68	0,70	0,98	1,41	1,46	2,18	2,35	2,60	2,63	5,42	5,55	5,69	5,72	5,80	5,85
Mínima	0,22	0,31	0,30	0,43	0,19	0,11	0,16	1,21	1,25	0,25	0,32	0,47	0,48	0,20	0,34



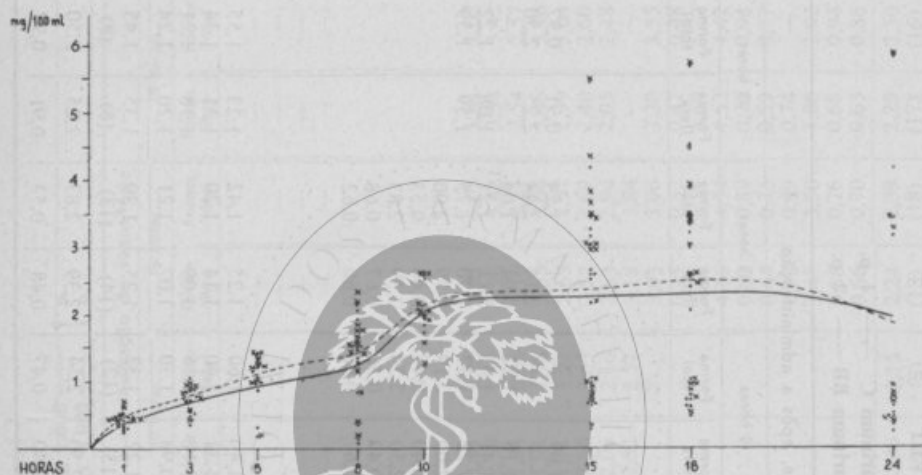


GRÁFICO VII

Concentrações, individuais e médias, de sulfametoxipiridazina, livre e total, no sangue do homem após a administração de um único supositório de 1 g de substância activa em excipiente I

## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

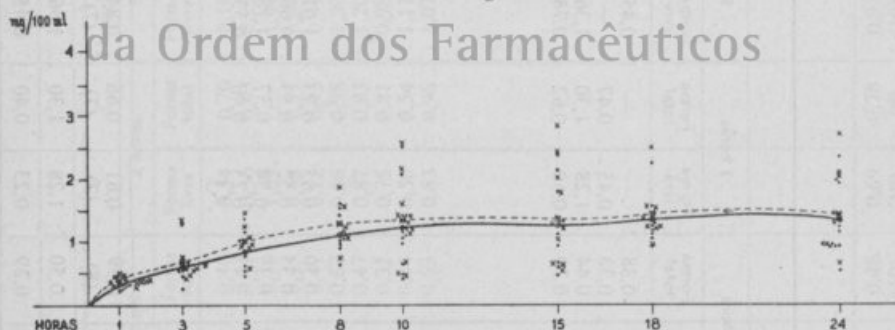


GRÁFICO VIII

Concentrações, individuais e médias, de sulfametoxipiridazina, livre e total, no sangue do homem após a administração de um único supositório de 1 g de substância activa em excipiente III

**Concentrações hemáticas, no homem (n.º de mg/100 ml de sangue), de sulfameto-xipiridazina (forma livre e combinada), depois da inicial administração, oral, de 1 g de substância (2 comprimidos de 0,5 g), seguida da aplicação de 1 supositório (de 1 g de substância) de 24 em 24 horas.**

QUADRO IX

Excipiente I { Carbowax 1.000 — 1 p.  
Carbowax 6.000 — 1 p.

Horário das colheitas do sangue

24 horas ↓		34 horas		48 horas ↓		58 horas		72 horas ↓		82 horas		
Forma livre	Forma total	Forma livre	Forma total	Forma livre	Forma total	Forma livre	Forma total	Forma livre	Forma total	Forma livre	Forma total	
3,30	3,41	—	—	2,31	2,50	4,53	4,67	3,17	3,37	5,02	5,21	
4,38	4,65	5,36	5,57	4,23	4,52	5,67	5,70	3,85	4,27	5,27	5,27	
4,28	4,50	4,81	4,87	4,17	4,42	6,16	6,27	4,55	5,01	5,42	5,47	
4,59	5,08	6,15	6,45	5,20	5,50	5,69	6,27	4,27	4,63	5,28	5,98	
3,84	4,33	3,61	3,98	2,67	3,08	2,74	3,23	2,40	2,49	2,98	3,65	
3,55	4,65	6,35	9,69	3,65	3,98	3,65	4,11	2,67	2,67	3,93	4,03	
3,28	3,52	5,25	8,98	2,10	2,87	4,29	4,92	3,40	4,00	4,00	4,39	
4,21	4,57	5,94	6,48	3,74	4,38	5,07	5,79	4,43	5,22	5,26	5,81	
5,99	6,48	9,64	11,94	5,73	5,91	7,36	7,83	6,01	6,40	6,19	6,78	
—	—	9,44	13,88	3,84	4,34	5,35	5,77	4,25	4,49	4,16	4,53	
Média	4,15 (9)	4,57 (9)	6,28 (9)	7,98 (9)	3,76 (10)	4,15 (10)	5,05 (10)	5,45 (10)	3,00 (10)	4,43 (9)	4,75 (10)	5,11 (10)
Máxima	5,99	6,48	9,64	13,88	5,73	5,91	7,36	7,83	6,01	6,40	6,19	6,78
Mínima	3,28	3,41	3,61	3,98	2,10	2,50	2,74	3,23	2,40	2,49	2,98	3,65



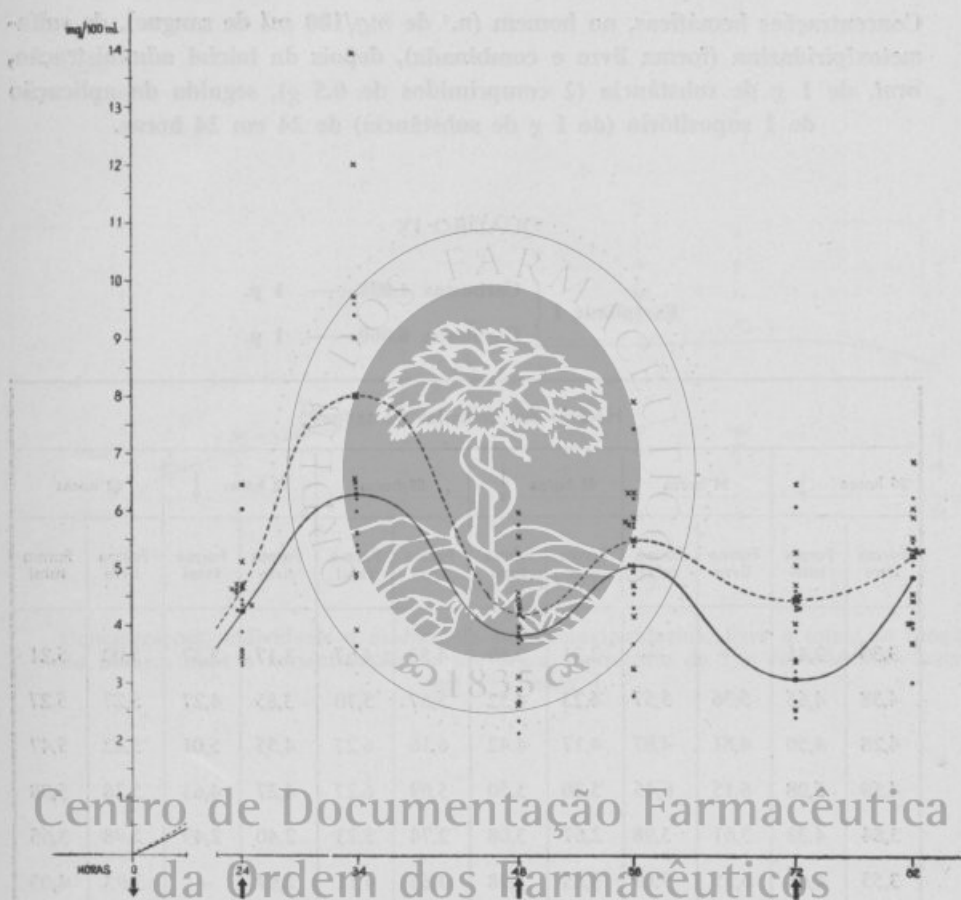


GRÁFICO IX

Concentrações, individuais e médias, de sulfametoxipiridazina, livre e total, no sangue do homem, após a administração oral de 1 g seguida da aplicação de um supositório de 1 g de substância activa de 24 em 24 horas.

↓ Hora da administração oral

↑ Horas da aplicação rectal

Concentrações hemáticas, no homem (n.º de mg/100 ml de sangue) de sulfametoxipiridazina (forma livre e combinada), depois da inicial administração, oral, de 1 g de substância (2 comprimidos de 0,5 g), seguidos da aplicação de 1 supositório (de 1 g de substância) de 12 em 12 horas.

## QUADRO X

Excipiente I { Carbowax 1.000 — 1 p.  
Carbowax 6.000 — 1 p.

Horário das colheitas do sangue												
12 horas ↓		17 horas		24 horas ↓		36 horas ↓		48 horas ↓		60 horas ↓		
Forma livre	Forma total	Forma livre	Forma total	Forma livre	Forma total	Forma livre	Forma total	Forma livre	Forma total	Forma livre	Forma total	
4,84	6,42	5,49	7,11	6,15	6,42	5,75	6,48	4,82	5,35	—	—	
4,76	5,01	6,42	7,42	6,64	6,73	6,91	7,15	7,30	7,86	8,92	9,21	
4,43	4,65	4,89	5,02	3,80	4,00	3,76	4,15	—	—	—	—	
4,84	5,28	4,60	7,54	4,47	5,36	3,04	3,40	2,45	2,67	2,10	2,73	
4,72	4,73	5,72	5,75	—	—	—	—	—	—	—	—	
4,43	4,43	4,30	4,43	—	—	—	—	—	—	—	—	
4,87	5,07	5,07	5,22	—	—	—	—	—	—	—	—	
6,01	6,06	5,72	5,75	—	—	—	—	—	—	—	—	
6,18	7,07	5,65	5,96	—	—	—	—	—	—	—	—	
5,07	5,15	5,72	5,91	5,13	5,17	8,23	8,55	6,23	6,42	11,88	13,76	
4,40	4,60	4,93	5,42	4,69	4,81	8,47	8,53	7,36	7,71	9,78	10,05	
4,54	5,03	5,26	5,40	4,23	4,92	—	—	—	—	—	—	
4,30	4,43	4,55	4,97	4,40	4,65	8,43	9,62	7,32	7,72	10,50	10,95	
4,69	5,02	4,38	4,93	3,85	4,43	8,58	8,92	6,42	7,26	10,06	10,44	
8,58	—	8,43	8,68	6,17	—	4,93	5,47	3,82	—	2,73	3,20	
Média	5,11 (15)	5,21 (14)	5,41 (15)	5,97 (15)	4,95 (10)	5,17 (9)	6,46 (9)	6,92 (9)	5,99 (8)	6,43 (7)	7,80 (7)	8,62 (7)
Máxima	8,58	7,07	8,43	8,68	6,64	6,73	8,58	9,62	7,36	7,86	11,80	13,76
Mínima	4,30	4,43	4,30	4,43	3,80	4,00	3,04	3,40	2,45	2,67	2,10	2,73

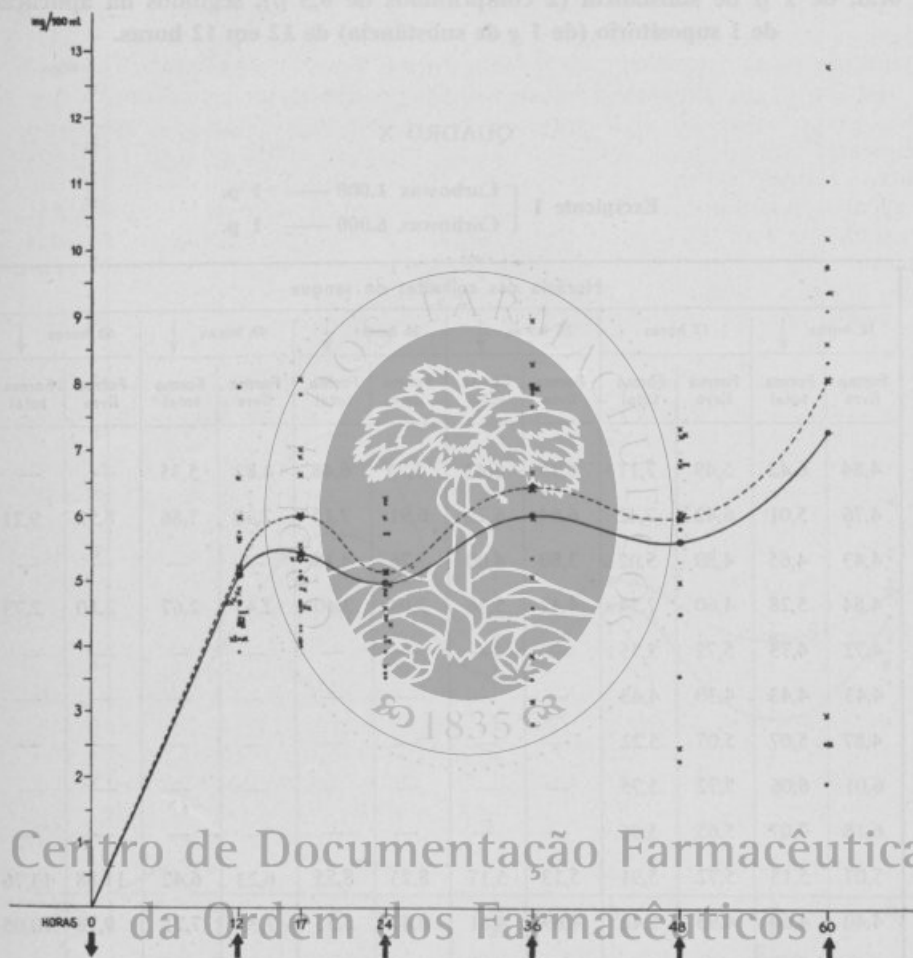


GRÁFICO X

Concentrações, individuais e médias, de sulfametoxipiridazina, livre e total, no sangue do homem, após a administração oral de 1 g seguida da aplicação de um supositório de 1 g de substância activa de 12 em 12 horas.

↓ Hora da administração oral

↑ Horas da aplicação rectal

## DISCUSSÃO

*Resultados no animal.* Tal como era de presumir, foram bem distintas as concentrações de substância medicamentosa que se vieram a encontrar no sangue, quando se fez variar o excipiente a utilizar na preparação dos supositórios. O facto, de esperar, mostrou-se, aliás, bem marcadamente.

De um modo geral, os resultados obtidos foram condizentes com os que teóricamente eram um tanto esperáveis: absorção mais pronta no caso dos excipientes hidrossolúveis (mesmo bastante mais ainda do que no caso dos outros excipientes aquamiscíveis, hidrofílicos, possuidores na sua fórmula de agentes poderosamente emulsionadores). Na verdade, com as fórmulas I e II de excipientes (polietilenoglicóis) obtiveram-se, e destacadamente, mais elevadas concentrações sulfamidémicas nas primeiras 2 colheitas de sangue após a aplicação dos supositórios ( $\frac{1}{2}$  e 1 hora depois).

Decorridas algumas horas após a administração (pouco depois das 5 horas), sucede, porém, que foram precisamente estes os supositórios que levaram à obtenção de mais reduzidas concentrações sulfamidémicas sanguíneas. O facto cremos interpretável como uma consequência directa da absorção mais rápida verificada inicialmente.

As taxas hemáticas médias permitiram reconhecer uma ligeira diferença no grau de absorção, quando se empregaram os excipientes das fórmulas I e II, ambas constituídas por polietilenoglicóis. Entre os supositórios preparados com estas duas fórmulas de polietilenoglicóis, obteve-se no caso da fórmula I, uma mais ligeira elevada concentração sanguínea da sulfametoxipiridazina (tanto na forma livre como combinada) durante todo o tempo em que se praticaram as determinações (durante 8 horas após a administração).

Este facto apresenta-se, teóricamente, aceitável, visto, nesta fórmula, a proporção entre polietilenoglicóis ser, acentuadamente, a favor dos de ponto de fusão mais baixo, o que vem favorecer a dissolução do excipiente composto.

Entre os excipientes gordos, alguns mostraram-se proporcionando uma fácil cedência da droga, ou melhor com eles obteve-se uma boa absorção rectal. De destacar entre eles, o comportamento da Massa Estarinum. O facto, além de outros factores influenciantes, deve assentar, em grande parte, em a sulfametoxipiridazina ser nele insolúvel e nele se encontrar em suspensão. O tipo de excipiente mais hidrofílico com agentes emulsionantes na sua composição, mais favorecedor da absorção rectal de outras dadas substâncias medicamentosas, mostrou neste caso, compreensivelmente, prejudicar a absorção. Foi o caso do Suppostal que, entre os 5 tipos de excipientes ensaiados, revelou favorecer um menor grau de absorção rectal da sulfametoxipiridazina.

Sobre a absorção rectal desta sulfamida no coelho, apareceu um trabalho (18), quando tínhamos prestes a concluir-se a parte do nosso respeitante à absorção neste animal, que nos merece aqui umas ligeiras referências.

Os ensaios de PICCINI e ANCONA, embora chegando às mesmas conclusões a que conduziram os nossos próprios — verificação da absorção pela via rectal, no coelho, da sulfametoxipiridazina e suas variações consoante os excipientes usados — fazem bastante diferença da nossa experimentação: só dois dos excipientes experimentados foram comuns (tendo nós ensaiado os excipientes hidrossolúveis, polietilenoglicóis, de grande interesse); nós usámos supositórios de 200 mg de sulfametoxipiridazina e não 250 mg (o que tornaria menos divergente as quantidades a empregar proporcional-

mente no homem, atendendo às diferenças de pesos entre este e o coelho (\*); usámos o método de determinação universalmente seguido para doseamento de sulfamidas no sangue, incluso de sulfametoxipiridazina, o método de Bratton e Marshall, ao contrário daqueles autores que empregaram um método seu que, em nossas experiências, não deu total satisfação; praticámos dosagens no sangue colhido a  $\frac{1}{2}$ , 1, 3, 5 e 8 horas, enquanto os autores italianos colheram a 1, 2 e 4 horas.

Os excipientes idênticos a dois dos que nós usámos foram um o Suppostal N (nós empregámos uma mistura em partes iguais de Suppostal N e Suppostal Es) e o outro uma mistura de massas Imhausen E+H (não indicando aqueles autores as proporções relativas empregadas e tendo nós usado as mesmas massas misturadas em partes iguais).

Apesar de, pelas diferenças assinaladas, não ser inteiramente lícito o confronto entre os resultados obtidos por nós e por aqueles autores italianos, em todo o caso, tendo em conta essas divergências, e não perdendo até de vista que no trabalho de PICCININI e ANCONA os valores médios são obtidos, numa prova de natureza biológica, como esta, com um número demasiadamente reduzido de ensaios para se revestirem de significado absoluto (apenas em 3 animais para o caso dos supositórios de Suppostal e 5 animais para os de massa Imhausen), os resultados são harmônicos nas suas linhas gerais. Além das diferenças assinaladas, em vários pormenores, que não permitem um rigoroso confronto entre os valores por nós encontrados e os referidos por aqueles autores, o cotejo entre esses valores torna-se ainda arriscado, dado que, supomos, mas não podemos assegurar em absoluto, que no título da tabela IV do trabalho daqueles autores, se deva ler *mcg/ml* (já que, como se comôdpor lapso, se encontra errado, visto, evidentemente, não poder ser *mg/ml*). Num aspecto, podem, porém, os resultados ser reconhecidos concordantes: tanto no nosso trabalho como no daqueles autores, encontraram-se concentrações sulfamídicas hemáticas nitidamente mais elevadas quando se usou o excipiente Imhausen do que quando se empregou o excipiente Suppostal.

*Resultados no homem* — Pareceu-nos que a concentração em substância activa mais indicada para os supositórios a usar no homem deveria ser de 1 g, não só porque se tem, como regra, que a dose rectal deve ser cerca do dobro da dose oral (12) (embora tal principio não possa aceitar generalização) e os comprimidos desta sulfamida titulam correntemente a 0,5 g, como se tornaria menos cômodo aplicar simultaneamente 2 supositórios do que administrar 2 comprimidos.

Os resultados obtidos na experimentação animal condicionaram a escolha dos excipientes a usar nos supositórios a ensaiar no homem. Escolhemos para estas últimas provas os dois tipos de excipientes de que resultaram supositórios mostrando comportamento mais diferenciado: a fórmula de excipiente n.º I, que permitiu obter nos ensaios no animal concentrações hemáticas mais elevadas nos primeiros tempos logo após a administração, e a fórmula do excipiente n.º III, com a qual se prepararam os supositórios de que resultaram taxas sulfamidémicas nitidamente mais elevadas no prolongamento da actuação medicamentosa.

(\*) Por administração oral, obtiveram TUBARO *et al.* (24) concentrações sulfamídicas no sangue da mesma ordem de grandeza das que normalmente foram conseguidas pela administração oral de 1 g no homem, quando àquele animal administraram precisamente 200 mg de sulfametoxipiridazina.

Também na experimentação no homem, levada a efeito com estes dois excipientes que mais divergente comportamento haviam revelado na experimentação animal, os resultados foram bem distintos em cada um dos dois casos.

Estes resultados, porém, salientaram-nos um facto com que não contávamos, inteiramente. As concentrações de sulfametoxipiridazina circulantes no sangue do homem vieram-nos revelar diferenças de absorção rectal neste e no animal, quando se empregaram supositórios constituídos pelos mesmos excipientes.

O facto vem demonstrar que, embora sejam, teóricamente, em certos casos, previsíveis as diferenças que se devem experimentalmente vir a encontrar na absorção com supositórios obtidos com excipientes de natureza distinta, nem sempre, porém, é previsível, a priori, quais as características da absorção para cada um desses excipientes, para determinada substância medicamentosa.

Por outro lado, nem sempre a partir do comportamento da absorção no animal será lícito depreender o que ocorrerá no homem.

Enquanto no coelho, a partir das 3 horas, inclusive, após a administração do supositório, as concentrações no sangue de sulfametoxipiridazina (tanto sob a forma livre como total) eram acentuadamente mais elevadas no caso do emprego da massa *Estarinum* como excipiente dos supositórios do que naquele em que se usaram os polietilenoglicóis, nos ensaios praticados no homem obtiveram-se resultados absolutamente invertidos.

Ainda mesmo nos sangues de colheitas mais tardiamente praticadas em relação à administração do supositório (colheitas às 18 e às 24 horas após a aplicação) se encontraram taxas de sulfametoxipiridazina (tanto sob a forma livre como total) nitidamente superiores, quando se usaram supositórios preparados com polietilenoglicóis, às verificadas quando se empregaram supositórios obtidos com a Massa *Estarinum* — exactamente ao contrário do que se havia observado no coelho.

As divergências de resultados individuais, tanto no coelho como no homem, encontradas para uma mesma hora de colheita, embora, por vezes, influenciadas pela diferença de pesos dos indivíduos, não são explicáveis simplesmente por esta circunstância, mas terão de ser compreendidas pelas diferenças fisiológicas inerentes ao organismo animal, resultando afastamentos nos resultados próprios dos encontrados em ensaios de natureza biológica.

O verdadeiro objectivo do nosso trabalho foi responder à pergunta: a absorção rectal da sulfametoxipiridazina faz-se quantitativamente, de modo a assegurar eficiência terapêutica? Por outras palavras, as concentrações sanguíneas de sulfametoxipiridazina, conseqüentes à absorção rectal, atingem padrões de eficaz actividade antimicrobiana?

A verificar-se a via rectal explorável como via de administração terapêutica da sulfametoxipiridazina, o escopo do nosso trabalho, em última análise, propunha-se estabelecer qual o esquema posológico.

Para tanto, houve que ter em mente quais as concentrações hemáticas da sulfametoxipiridazina reputáveis terapêuticamente activas.

Como é óbvio, estas concentrações não podem ser apontadas como um valor rígido, pois elas variarão com o fim com que se empregar a droga, ou seja, por outras palavras, com a gravidade da infecção e com a sensibilidade dos organismos a atacar.

Supomos de aceitar que 5-6 mg de sulfametoxipiridazina, sob a forma livre, por 100 ml de sangue total, pode ser considerada concentração eficazmente terapêutica para a maior parte das situações.

Antes de mais, como é óbvio, o que verdadeiramente seria provido de significado seriam os teores sanguíneos expressos em actividade e não propriamente as concentrações quantitativas de substância em circulação.

A actividade antibacteriana da sulfametoxipiridazina, peso por peso, mostrou ser semelhante à da sulfadiazina (ou da tripla mistura sulfonamídica, em partes iguais, de sulfadiazina, sulfamerazina e sulfametazina (13). Segundo os resultados de TUBARO (24), a actividade antibacteriana da sulfametoxipiridazina sobre uma série de organismos ensaiados (*E. coli*, *B. Subtilis*, *S. typhi*, *Micrococcus pyogenes*, var. *aureus*) mostrou, mesmo, ser superior à da sulfadiazina e da sulfamerazina sobre os mesmos organismos.

Ora concentrações plasmáticas à volta de 10 mg por 100 ml são, geralmente, consideradas óptimas para estas sulfamidas.

Uma vez que se verificou (3, 15 e 19), que no sangue humano, recentemente colhido o oxalátado, a quase totalidade de sulfametoxipiridazina se encontra no plasma e não nas hemátias, sucede que as concentrações encontradas no sangue total terão de ser multiplicadas aproximadamente por 2 para se terem as correspondentes concentrações plasmáticas.

Nesta ordem de ideias, 5-6 mg/100 ml de sangue total corresponderiam aos 10 mg/100 ml de plasma anteriormente citados.

Diversos autores, aliás, aceitaram este padrão como de eficaz actividade terapêutica.

FINLAND *et al.*, pela administração oral de 1 g e então 0,5 g cada 24 horas, obteve concentrações, médias, no sangue total, mg/100 ml, da forma livre, que, escalonadas durante 8 dias, se distribuíram à volta de 5 mg (4,1, 3,2, 3,5, 5,2, 3,4, 4,5, 6,0, 4,9) e, por isso, consideram que «para a maioria dos fins terapêuticos, uma dose inicial de 1 g seguida de 0,5 g cada 24 horas deve ser adequada», ou seja, consideram aquelas concentrações como eficientes.

SHELTH e associados (19) deixaram referido, igualmente, que «com a sulfametoxipiridazina é possível manter adequadas concentrações plasmáticas com 1 g inicialmente e 0,5 g diariamente, como dose singular oral de manutenção», depois de terem encontrado, com este esquema, concentrações plasmáticas de sulfonamida livre de cerca de 11 mg/100 ml em todos os casos. Tais concentrações plasmáticas correspondem ao valor 5-6 mg/100 ml de sangue total que referimos.

CLAPPER e PLANK (3) consideram concentrações terapêuticas muito eficazes desta sulfonamida as resultante da administração inicial de 2 g da droga seguida de 1g diariamente, que lhes permitiram obter médias plasmáticas, sob a forma livre, de cerca de 10 mg/100 ml, o que, revertido para sangue total, dá o valor por nós indicado.

Aceitando, pois, como concentração terapêuticamente activa para tratamento das infecções bacterianas sensíveis à sulfametoxipiridazina a de 5 mg por 100 ml de sangue total, sob a forma livre, foi-nos dado estabelecer que convinha promover um nível hemático suficientemente elevado, de começo, pela administração inicial pela via oral, sendo então suficiente a via rectal para o manter num padrão de eficaz actividade terapêutica.

Na realidade, mesmo usando o excipiente que proporcionou concentrações sanguíneas mais elevadas, a aplicação de 1 supositório de 1 g só permite

de entrada valores da forma livre que estão muito abaixo de 5 mg por 100 ml de sangue (Quadro VII).

É de aceitação evidente que se conseguiria um efeito acumulativo por aplicações de novos supositórios, convenientemente espaçados. Poder-se-ia, aliás, aplicar, de entrada, 2 supositórios de 1 g espaçados de  $\frac{1}{2}$  hora por exemplo, forçando deste modo, eventualmente, a subida das taxas hemáticas. Como é, porém, óbvio, mostrou-se-nos incomparavelmente mais recomendável iniciar a terapêutica oralmente, superando-se, por esta forma, o óbice de se obterem concentrações sulfamidémicas inferiores pela simples administração rectal de início.

Seguindo esta ordem de ideias, foi-nos dado reconhecer que partindo apenas de 1 g oral, se tornaria mais recomendável, como esquema de manutenção, aplicar um supositório de 1 g de 12 em 12 horas, em vez de 24 em 24 horas. (É de aceitar que a administração oral, inicial, de 2 g permitisse, sem aparecimento de mínimas exageradamente descidas, a administração rectal de 1 g apenas de 24 em 24 horas).

Antes de encerrarmos o capítulo da *Discussão*, queremos anotar o seguinte:

PICCINI referiu (17) que com a sulfametoxipiridazina se verificava uma irregularidade no doseamento da forma acetilada pelo método de Bratton e Marshall: o valor que se encontraria para a fracção acetilada seria inferior ao real.

O facto seria devido a que neste método, durante a hidrólise ácida para libertação da sulfametoxipiridazina do seu derivado acetílico, na dosagem desta sulfamida sob a forma total, não só a ligação acetilamínica seria saponificada, mas, também, a sulfonamídica, com consequente libertação de ácido sulfanílico. Por que este ácido, diazotado e copulado com a  $\alpha$ -dimetilamina, desenvolve uma coloração menos intensa do que a sulfamida inicial, resultaria, assim, um teor de sulfamida total inferior ao verdadeiro valor.

Como indicámos, utilizámos o método de Bratton e Marshall, tanto para a avaliação da sulfametoxipiridazina livre como para a total.

Antes de mais, devemos anotar que, mesmo a ser verdadeira a afirmação do experimentador italiano, toda a linha de conclusões que tirámos mantém a sua validade, visto assentar nos valores de sulfamidémia livre, única forma em que a sulfamida é activa, e, para a forma livre, o método seguido não merece contestação na sua exactidão. Devemos, porém, acrescentar que não só foi, precisamente, o método de Bratton e Marshall o usado por inúmeros investigadores para a dosagem da sulfametoxipiridazina total no sangue, que são todos quantos avaliaram o teor de sulfamidémia após administração oral desta sulfonamida (1, 3, 6, 7, 8, 14, 19, 24, 25), como, em nossos ensaios, não confirmámos a afirmação de PICCINI. Ao contrário, foi antes a modificação que preconiza este autor, praticando uma saponificação alcalina em vez da saponificação ácida para evitar o citado inconveniente de desdobramento da própria sulfamida livre, que nos conduziu a resultados irregulares.

#### CONCLUSÕES

— Os ensaios praticados, tanto no animal como no homem, mostraram ser utilizável a via rectal como via de administração da sulfametoxipiridazina.

— Os resultados obtidos, tanto na experimentação animal como na humana, revelaram que a absorção rectal da sulfametoxipiridazina é muito



distinta (na rapidez, intensidade e manutenção), consoante o tipo de excipiente utilizado na preparação dos supositórios.

No animal (coelho), onde o estudo foi realizado com maior diversidade de excipientes, a administração de um único supositório de 0,2 g de sulfametoxipiridazina mostrou que:

- a) a absorção atinge valores mais elevados logo após a administração, no caso de se utilizarem os polietilenoglicóis como excipiente dos supositórios;
- b) o excipiente Suppostal, com a composição experimentada (Suppostal N e Es em partes iguais), mostrou ser entre os 5 excipientes experimentados aquele que levou à obtenção, durante o primeiro tempo após a aplicação, de concentrações sanguíneas de sulfametoxipiridazina nitidamente menores (tanto sob a forma livre como conjugada);
- c) o excipiente Estarinum, com a composição ensaiada (1 p. de massa C+2 p. de massa BB), mostrou permitir obter concentrações sanguíneas da substância activa mais prolongadamente elevadas. Às 3 horas após a administração, já a concentração sanguínea era mais elevada neste caso do que em todos os outros, mantendo-se, a partir de então, sempre nitidamente superior;
- d) o excipiente Imhausen (Imhausen E 1 p. + Imhausen H 2 p.) teve um comportamento, sob o ponto de vista da absorção rectal da sulfametoxipiridazina, que, quantitativamente, praticamente, se intercalou entre os valores obtidos com a massa Estarinum e com o Suppostal.

Torna-se de salientar que o comportamento relativo de supositórios obtidos com diferentes excipientes, no que se reporta às concentrações sulfamidémicas que determinaram, foi distinto quando foram aplicados no homem ou no animal.

Dois excipientes mostraram não só nitida diferença nas quantidades de sulfametoxipiridazina que permitiram passar para a corrente circulatória, como essas diferenças se inverteram, quantitativamente, quando se passou dos ensaios no coelho para a experimentação no homem.

Trata-se dos excipientes polietilenoglicóis e Massa Estarinum. Enquanto no animal, com o primeiro daqueles excipientes, resultaram concentrações nitidamente mais baixas, a partir das 3 horas após a aplicação do supositório, do que quando se utilizou a massa Estarinum, no homem, ao contrário, os valores sulfamidémicos foram sempre mais elevados com supositórios preparados com polietilenoglicóis, ainda quando decorreram várias horas (24 horas) depois da administração do supositório.

— Os valores de sulfamidémia relativamente baixos obtidos no homem, quando se administrou um único supositório de 1 g de substância activa (embora seja de aceitar um efeito acumulativo, ou seja, um progressivo aumento da concentração no sangue, por simples aplicações rectais de 1 g convenientemente espaçadas), mostraram recomendável iniciá-la pela administração oral para prosseguir-la pela administração rectal.

Desta forma, a concentração obtida pela administração, *per os*, de 1 g encontra-se já num valor com significado terapêutico, ao começarem-se a aplicar os supositórios. Se esta aplicação se fizer de 12 em 12 horas (1 supositório de 1 g de substância), e usando os polietilenoglicóis como excipiente, ela é não só suficiente para manter a concentração sanguínea inicial obtida *per os*, como se verificará, mesmo, um efeito, acumulativo, ou seja, um suces-

sivo acréscimo de concentração; quando a aplicação do supositório se fez apenas de 24 em 24 horas, ao contrário, observou-se uma redução progressiva da concentração, embora lenta.

Em resumo, são obtíveis e prolongam-se durante o tratamento concentrações terapêuticas no homem de sulfametoxipiridazina pelo esquema posológico de administração de 1 g, oralmente, seguida da aplicação, de 12 em 12 horas, de 1 supositório igualmente de 1 g, preparado com excipiente de polietilenoglicóis.

### SUMMARY

The authors have tried to clear up a certain number of questions:

- a) To ascertain whether the absorption of suppositories of sulphametoxy-pyridazine occur in quantitative levels justifying the rectal administration of this sulfonamide;
- b) To ascertain in what degree similarly to what happens in many other cases, the rectal absorption (revealed by the curve of the sulfamidemia) is liable to vary in relation to the different bases used in the preparation of the suppositories.
- c) To appraise whether this substance is properly absorbed rectally, shows the same characteristic observed in the administration *per os*, that is prolonged levels in the circulatory stream.
- d) To establish the most suitable posological scheme by studying the sulfamidemia levels resulting from variable schemes of administration.

Assays have been carried out in rabbits and in human beings using 5 suppository bases for the former and 2 for the latter. Those bases were:

#### Excipient I:

«Carbowax 1.500» .....	1 p.
«Carbowax 6.000» .....	1 p.

#### Excipient II:

«Carbowax 1.500» .....	1 p.
«Carbowax 6.000» .....	3 p.

#### Excipient III:

«Mass of Starinum C» .....	1 p.
«Mass of Starinum BB» .....	2 p.

#### Excipient IV:

«Suppostal N» .....	1 p.
«Suppostal Es» .....	1 p.

#### Excipient V:

«Mass of Imhausen H» .....	2 p.
«Mass of Imhausen E» .....	1 p.

The general method of BRATTON and MARSHAL for determination of sulfonamides in blood was used. Sulfamethoxyipyridazine was determined either in free or in total form.

In animals the determinations were made after the application of a single suppository (of 0.2 Gm. of active substance) the sulfamidemia being determined in blood collected  $\frac{1}{2}$ , 1, 3, 5 and 8 hours after the administration of the suppository. In humans, there were two types of estimations: the sulfamidemia resulting from the application of a single suppository (containing 1 Gm.) and the sulfamidemia following the periodical and successive application of several suppositories. In the first case, a suppository containing 1 Gm. (tests with suppositories made with vehicle I and III) has been administered and blood for assay was collected 1, 3, 5, 8, 10, 15, 18 and 24 hours after the application.

In the second case (base III was selected) and two cumulative schemes were assayed; in one of them, sulfamidemia was obtained by administering from the beginning, orally, 1 Gm. of active substance (2 tablets of 0,5 Gm.) and then 1 suppository (containing 1 Gm) every 24 hours up to the 60th hour; in the other one, 1 Gm. of sulfamethoxyipyridazine was administered initially, *per os* and then 1 Gm. every 12 hours administered rectally up to the 60th hour.

The results obtained lead to the following conclusions:

- a) The rectal absorption of sulfamethoxyipyridazine was observed in quantitative terms of clinical interest in both the animal and the man.
- b) Marked differences in the value of sulfamidemia were verified when the bases used in the preparation of the suppositories were changed. Nevertheless it must be point out that behaviour was different when some of the bases were used in suppositories tested in the animal and in man. It was well established that with some pharmaceutical substances one cannot always tell the comparative degree of rectal absorption in man (when different bases are used in the preparation of the suppositories) from the results obtained in experimental animals.

Two bases have shown not only a remarkable difference in the quantities of sulfamethoxyipyridazine passing into the circulatory stream, but these difference have also become quantitatively reversed when passing from assays in the rabbit to the experiment in man.

These are the polyethyleneglycol and the mass of «Starinum» bases. In animals, the former vehicle give lower concentrations starting from the 3rd hour after application than the latter. In man, however, the sulfamidemic values were always higher even when many hours had passed (24 hours) after the administration of the suppositories.

The administration of suppositories of sulfamethoxyipyridazine to men proved possible, i. g. satisfactory therapeutical concentrations were obtained when therapy began by administration *per os* in order to produce an initially higher concentration followed.

Under these conditions, the initial oral administration of 1 Gm. followed by the rectal administration of sulfamethoxyipyridazine every 12 hours proved to be a suitable posogical scheme.

## BIBLIOGRAFIA

- (<sup>1</sup>) BOGER, W. P., STRICKLAND, C. S. e GYLE, J. M.: Sulfamethoxy-pyridazine (Kynex). A new Long-acting sulfonamide. *Antibiotic Med. & Clin. Ther.*, 3 378 (1956).
- (<sup>2</sup>) BRATTON, A. C. e MARSHALL, JR., E. K.: Determination of Sulfanilamide in blood and urine. *J. Biol. Chem.* 128, 544 (1939).
- (<sup>3</sup>) CLAPPER, W. E. e PLANK, L. E.: Blood and urine concentrations of Sulfamethoxy-pyridazine in Hospital Patients. *Antibiotics and Chemotherapy*, 8, 461 (1958).
- (<sup>4</sup>) CLEVELAND, W. W., SMITH, G. F. e LAWSON, R. B.: A clinical evaluation of Sulfamethoxy-pyridazine in children. *Antibiotics Ann.*, 1957-1958, p. 86.
- (<sup>5</sup>) ECKERT, V. e MUHLMANN, H.: Einfluss einiger Eigenschaften von Suppositorienmassen auf die Arzneistoffabgabe. *Pharm. Acta Helv.*, 33, 649 (1958).
- (<sup>6</sup>) FINLAND, M., JONES, JR., W. F., ZIAI, M. e CHERRICK, G. R.: Sulfamethoxy-pyridazine: concentrations in blood and urine during oral administration of various dosages. *Am. J. Med. Sciences*, 234, 505 (1957).
- (<sup>7</sup>) FOERSTER, D. K., MARTIN, W. J., MCGUCKIN, W. F. e NICHOLS, D. R.: Concentrations in blood of sulfaethylthiadiazole, sulfamethoxy-pyridazine, and sulfadiazine after oral administration. *Proc. Staff Meetings Mayo Clinic*. 31, 678 (1956).
- (<sup>8</sup>) FRISK, R. A. e WASSEN, A.: Clinical evaluation of sulfamethoxy-pyridazine. *Antibiotics Ann.*, 1956-1957, p. 424.
- (<sup>9</sup>) JACKSON, G. G. e GRIBLE, H. G.: Sulfamethoxy-pyridazine and pharmacologic observations and clinical use in treatment of urinary tract infections. *Ann. New York Acad. Sci.*, 69, 493 (1957).
- (<sup>10</sup>) JONES, JR., W. F. e FINLAND, M.: Sulfamethoxy-pyridazine and sulfachloropyridazine. *Ann. New York Acad. Sci.* 69, 473 (1957).
- (<sup>11</sup>) JONES, JR., W. F., ZIAI, M., CHERRICK, G. R. e FINLAND, M.: Absorption and excretion of sulfachloropyridazine. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 95, 642 (1957).
- (<sup>12</sup>) KRANTZ, JR., J. C. e CARR, C. J., 2th ed. London, Baillière, Tindall & Cox Ltd., 1951, p. 55.
- (<sup>13</sup>) LITCHFIELD JR., J. T.: Properties of a new antibacterial sulfonamide, Kynex: 3-Sulfanilamido-6-methoxy-pyridazine. *XX Congresso Internacional de Fisiologia. Bruxelas, Bélgica* (1956).
- (<sup>14</sup>) NICHOLS, R. L. e FINLAND, M.: Absorption and excretion of sulfamethoxy-pyridazine: a new long-acting antibacterial sulfonamide. *J. Lab. & Clin. Med.*, 49, 410 (1957).
- (<sup>15</sup>) NICHOLS R. L., JONES JR., W. F. e FINLAND, M.: Sulfamethoxy-pyridazine: Preliminary observations on absorption and excretion of a new long-acting antibacterial sulfonamide. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 92, 637 (1956).
- (<sup>16</sup>) PENNATI, L., STRIGER-TRIPPIK, J.: Über die Beeinflussung der Resorption von rektal verabreichten Arzneistoffen durch Suppositoriengrundmassen. *Pharm. Acta Helv.* 33, 663 (1958).
- (<sup>17</sup>) PICCININI F.: Determinazione della Sulfametossipiridazina nei liquidi biologici. *Atti della III Riunione Internazionale della Società Farmaceutica del Mediterraneo Latino*, Pavia-Rapallo, 19-22 de Maio, 1958; *Pharmacia Mediterranea*, 2, 79 (1958).
- (<sup>18</sup>) PICCININI, F. e ANCONA, A.: Assorbimento rettale della Sulfametossipiridazina. Influenza degli eccipienti per supposte. *Boll. Chim. Farm.*, 98, 104 (1959).
- (<sup>19</sup>) SHETH, U. K., KULKARNI, B. S. e KAMATH, P. G.: Sulfamethoxy-pyridazine, a new long-acting sulfonamide. A study of blood levels in adults with different dose schedules. *Antibiotic Med. & Clin. Therapy*, 5, 604 (1958).
- (<sup>20</sup>) ROEPKE, R. R., MAREN, T. H. e MAYER, E.: Experimental investigation of sulfamethoxy-pyridazine. *Ann. New York Acad. Sci.*, 60, 457 (1957).
- (<sup>21</sup>) SILVA CARVALHO, L. e SILVA, M. L. P. da: Estudo da absorção rectal no coelho da estreptomicina veiculada por um intermédio hidrossolúvel (Polietilenoglicóis) e por óleo de cacau. *Rev. Port. Farm.*, 4, 121 (1954).

- (<sup>25</sup>) SILVA CARVALHO, L. e SANTOS, M. L. P. A.: Estudo da absorção rectal no coelho do dipenicilinato G de N, N'-Dibenziletilenodiamina veiculado por um intermédio hidrossolúvel (Polietilenoglicóis) e por óleo de cacau. *Rev. Port. Farm.*, **4**, 237 (1954).
- (<sup>26</sup>) TSCHUDI-STEINER, I.: Die neue Suppositoriengrundmasse «Suppostal». *Schweiz. Apoth.-Zeit.*, **91**, 937 (1953).
- (<sup>27</sup>) TUBARO, E., PIZZOGLIO, L. e RAFFALDONI, E.: Ricerche sperimentali su una nuova associazione sulfamidica ad azione prolungata. *Boll. Chim. Farm.* **97**, 9 (1958).
- (<sup>28</sup>) WEIHL, C.: Sulfamethoxypyridazine: a New Sulfonamide for Pediatric Outpatients. *Antibiotic Med. & Clin. Therapy*, **5**, 173 (1958).

(Secção de Investigação Galénica, Departamento Analítico,  
Laboratório Atral, Lisboa).



## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

# REVISÕES DE CONJUNTO

## PREPARAÇÃO ASSÉPTICA DE INJECTÁVEIS EXTEMPORÂNEOS (\*)

CARLOS SILVEIRA

Capitão-tenente farmacêutico naval

Ao debruçar-me sobre este assunto recordei a estranheza com que nos meus tempos de estudante recebi o termo extemporâneo quando com o significado com que o empregamos em farmácia. Resolvi aprofundar agora a razão desse uso, embora o pouco tempo de que dispus não me permitisse levar tão longe quanto o desejava este pequeno estudo filológico.

Vi, pelo menos, que tanto o significado farmacêutico como o comum são idênticos nas línguas que mais manejamos e na nossa. Vulgarmente, extemporâneo significa inoportuno, improvisado, fora de tempo, sem preparação prévia; sob o ponto de vista farmacêutico é uma preparação que se finaliza no momento do emprego. Lembro uma frase de Camilo citada pela Enciclopédia Portuguesa e Brasileira: «que desolação, que receios, que sangue perdido, que extemporânea velhice», que bem define a palavra como significando fora de tempo, inoportuno. É evidente, no entanto, que uma preparação extemporânea não é de modo algum improvisada, embora para muitas pessoas seja sempre inoportuna... Parece-nos que deveria ter sido um dos dois significados «sem preparação prévia» ou «fora de tempo» a razão de ser deste uso que a palavra extemporâneo tomou em farmácia. Recordo que um exame histológico executado no momento em que se pratica uma intervenção cirúrgica é também chamado de exame extemporâneo. Cabem igualmente neste caso os dois significados «fora de tempo» e «sem preparação prévia», pois o exame nem é feito no momento do costume, nem segue a rotina dos exames comuns.

De qualquer modo, temos que concordar que a não se empregar uma palavra como esta, mesmo não exprimindo claramente a ideia que se pretende definir, teria que se lançar mão duma frase como «preparação que se finalizam no momento do uso, o que seria pouco cómodo e até deselegante.

A escolha está portanto feita, o vocábulo tem a vantagem, sempre de assinalar, de ter o mesmo significado técnico nas línguas mais vulgares, os filólogos aceitaram esta sua significação e inscreveram-na nos dicionários e, assim, limito-me apenas a assinalar a sua presença, lamentando não ter aproveitado a ocasião para averiguar seguramente quem foi o Autor que primeiro usou o termo com este significado, por que o fez e em que circunstâncias.

Assentemos, pois, que injectáveis extemporâneos são aqueles cuja preparação é finalizada no momento da aplicação pela adição de água estéril ou qualquer solução fisiológica estéril que vai dissolver ou pôr em suspensão os princípios medicamentosos e, eventualmente, respectivas substâncias adjuvantes, contidos em recipientes apropriados.

Quando se prevê uma preparação para finalizar no momento do uso, em vez de ser logo executada de modo definitivo, é evidente que terá que

(\*) Lição proferida no Sindicato Nacional dos Farmacêuticos (Março, 1959).

haver uma causa determinante de tal procedimento. Vejamos esquemáticamente quais poderão ser essas causas:

1) impossibilidade do produto ser estabilizado em solução ou suspensão em virtude de alterações várias;

2) incompatibilidades entre vários componentes que se desejam administrar simultaneamente, quando em solução ou suspensão;

3) melhor garantia de longa conservação no estado de pó do que em solução.

Na primeira alínea cabem como exemplos as penicilinas, a acetilcolina, as tetracilinas, os arsenicais, a cocarboxilase, os barbitúricos sódicos, certos enzimas, etc. Dentre as alterações, é lógico que se saliente a hidrólise como principal causadora das destruições verificadas, havendo no entanto outros gêneros de fenômenos a assinalar.

Na segunda alínea salientamos as vitaminas do complexo B cujas incompatibilidades relativas são por demais conhecidas.

Finalmente, na terceira alínea referimos o cloridrato de procaina, as sulfamidas sódicas, o P.A.S. sódico, o salicilato de sódio, sais de alcalóides vários, hipossulfitos, iodetos, urotropina, etc.

Vejamos agora quais os problemas que dum modo geral temos de enfrentar quando, por força das circunstâncias, vamos preparar qualquer destes produtos para solução ou suspensão extemporânea.

Temos evidentemente que considerar várias hipóteses principais antes de planearmos o método final de preparação.

Assim:

- 1) os pós são solúveis.
- 2) os pós são insolúveis.

Depois:

- a) os pós podem ser esterilizados depois de introduzidos nos recipientes definitivos.
- b) há que esterilizar antes as substâncias e só depois as distribuir pelos seus recipientes.

O caso da solubilidade ou insolubilidade dos pós tem interesse fundamental, pois que, no segundo caso, teremos de preparar ou ver se os pós estão devidamente preparados para serem administrados em suspensão através de agulhas de calibre adequado.

Quando à esterilização, a primeira hipótese — poderem os pós ser esterilizados depois de introduzidos nos recipientes definitivos —, não tem outro problema que não seja o estudo do método de esterilização apropriado.

Na segunda hipótese ainda há a considerar o caso verdadeiramente providencial de nos chegarem as substâncias já estéreis, o que tudo simplifica.

Em todo o caso, já estéreis ou devendo esterilizar-se, a sua distribuição ulterior à esterilização implica uma obrigatoriedade de instalações apropriadas que usualmente designamos por câmaras estéreis.

Examinemos então com certo pormenor cada uma das hipóteses e as várias combinações possíveis:

1) pós solúveis e possibilidade de esterilização ulterior à distribuição.

É, evidentemente, o caso ideal. As únicas operações necessárias são a mistura de pós, se for o caso, e a sua pesagem. Será bom fazer previamente uma secagem cuidadosa para evitar a formação de grumos dentro dos recipientes após a esterilização.

É evidente que a temperatura de esterilização variará conforme a substância ou mistura de substâncias. Dum modo geral, podemos no entanto indicar entre 125 e 150°, com tempos adequados tanto mais longos quanto menores forem as temperaturas.

Preparam-se assim ampolas com cloridrato de procaina, sulfamidas sódicas, etc.

2) pós solúveis e impossibilidade de esterilização ulterior à distribuição.

Neste caso teremos que tornar a dificuldade recorrendo a um dos métodos seguintes:

- a) esterilização a frio — radiações, óxido de etileno, etc.;
- b) recristalizações de solventes, como por exemplo o álcool, seguidas de secagem em ambiente estéril;
- c) dissolução em solventes orgânicos voláteis, como o álcool, éter, clorofórmio, etc., seguida de divisão do soluto, após filtração rapidíssima por Seitz sob vácuo, pelos recipientes e de evaporação final do solvente em estufa de vácuo, em ambiente estéril;
- d) liofilização.

É evidente que cada um dos processos terá vantagens e inconvenientes. Quanto ao primeiro, considerando apenas o óxido de etileno, já que os outros diversos métodos de esterilização a frio ainda não estão suficientemente rotinados, teremos que o preconizar apenas para produtos de certo preço, visto que:

- exige uma instalação especial;
- não é de modo algum inócua, formando com o ar misturas explosivas e sendo dotado de certa agressividade para com o operador;
- é bastante demorado.

Usa-se para as tetraciclina, ácido ascórbico, etc.

O segundo processo pode-se usar numa situação de emergência em que, principalmente por desconhecimento das características da substância e urgência em executar a preparação, convenha para absoluta segurança apresentá-la em pó estéril em vez de dissolvida. Foi usado, por exemplo, quando do aparecimento da isoniazida.

O terceiro processo tem sido usado para a acetilcolina e para certas vitaminas do complexo B. Dá um produto com bom aspecto, visto que a evaporação do solvente se faz nos recipientes finais, provocando a formação de cristais aderentes às paredes e ao fundo. Os recipientes têm que ser previamente esterilizados e a estufa de vácuo onde se faz a evaporação tem de estar em ambiente estéril. Existe o inconveniente de se consumir bastante solvente, pois



mesmo intercalando entre a estufa e a bomba de vácuo um ou mais refrigerantes, perder-se-á sempre grande quantidade.

Finalmente, temos a liofilização. Não cabe aqui fazer a descrição deste método e assim limito-me a lembrar que se trata dum processo de secagem através de condições ideais de pressão e temperatura, com as quais se consegue, a partir da substância congelada a muito baixa temperatura, extrair-lhe a água até uma percentagem inferior a 1. As substâncias estão dissolvidas na água em condições de alterabilidade apenas breves momentos, pois pode-se proceder à filtração sob vácuo e distribuição do soluto por ampolas em muito pouco tempo. As ampolas com o soluto são imediatamente postas no congelador, o que evitará qualquer reacção. É claro que a liofilização nada tem que ver com a esterilização. Se a cito neste momento, é apenas porque, uma vez que se procede à dissolução das substâncias, podemos aplicar ao soluto qualquer processo de esterilização adequado.

É este um processo que dá óptimos resultados, tanto sob o aspecto de elegância de produto final, como pela característica que confere ao produto que vai ser dissolvido extemporaneamente. Este, com efeito, em virtude do próprio sistema de congelação rápida da substância e sublimação subsequente do gelo, fica com um grau enorme de dispersão, ocupando praticamente a substância ou substâncias em pó o mesmo volume do que o soluto inicial, apresentando um aspecto reticulado com uma avidéz enorme de água, dissolvendo-se de modo instantâneo. Lembro que por vezes se procede à liofilização de substâncias apenas para lhe aumentar a solubilidade em água. Como inconveniente temos o custo da instalação, o baixo rendimento da operação, o que obriga a uma grande instalação para produções de certo modo importantes. Como exemplos, o complexo B, corticosteróides, antibióticos, opoterápicos, etc.

É claro que entre todos estes processos teremos que escolher o conveniente para o produto em causa em função do seu custo, características, etc.

### 3) Pós insolúveis.

Dentro dos pós insolúveis teremos que considerar duas hipóteses:

- a) o pó pode ser submetido à acção esterilizante do calor;
- b) o pó não pode ser submetido à acção do calor.

No primeiro caso não há praticamente qualquer problema; ou antes da divisão pelos recipientes finais ou depois desta já feita esterilizam-se o pó ou a mistura de pós a uma temperatura em determinado tempo previamente estabelecidos como convenientes.

Se os pós não podem ser submetidos à acção esterilizante do calor, teremos que recorrer a algum dos processos já atrás indicados; a questão está em escolher um solvente orgânico em que o produto seja solúvel e proceder ou à sua recristalização neste, após filtração esterilizante, ou à evaporação do solvente, também após filtração, como já indicámos. Mesmo a liofilização de solutos não aquosos, alcoólicos por exemplo, é perfeitamente possível, embora só usada para fins de investigação.

Há ainda o caso que pode suceder com pós solúveis ou insolúveis de chegar às mãos do farmacêutico o pó ou mistura de pós já prontos para a distribuição final. Isto dá-se naqueles casos em que o fabricante leva a sua

ação até à embalagem estéril em virtude do produto que fornece ser facilmente destruído pelos microorganismos que o possam inquinar. É o caso das penicilinas, das estreptomicinas e representa, como se compreenderá, o aspecto mais cómodo da questão.

Levanta-se além disso um outro problema para este caso dos pós insolúveis: é o maior ou menor grau de tenuousade do pó que, uma vez em suspensão, deverá atravessar facilmente as agulhas de calibre adequado. Tem grande importância este aspecto da questão e causou muitos embaraços no período inicial do uso da penicilina-procaína a irregularidade de grau de tenuousade com que os fabricantes forneciam a substância. Talvez seja este um aspecto que, além das alergias, poderá estar na base de alguns acidentes que de vez em quando surgem com produtos deste género. Houve naquele período inicial o hábito de, uma vez a suspensão na seringa, injectar o mais rapidamente possível, visto que a não ser assim verificar-se-ia inevitavelmente o entupimento da agulha. Esta rapidez, provocando uma distensão súbita dos tecidos, poderá talvez facilitar a absorção por vasos atravessados pela agulha de certa quantidade da suspensão, absorção esta que poderia estar na base daqueles acidentes. É apenas uma hipótese, talvez sem grande consistência, mas nestas coisas todo o cuidado é pouco e importa considerar todos os pormenores desde a preparação do produto até à sua administração para se poder garantir com verdade a origem de casos desagradáveis e muitas vezes irremediáveis para o doente.

A obtenção de pós com graus de tenuousade justos pode conseguir-se por vários processos, como a pulverização por via química, precipitação em condições apropriadas, ou a ventilação em aparelho próprio para o caso.

Há várias maneiras de apreciar o grau de divisão dos pós que vamos empregar em suspensões para podermos desde logo saber se os podemos vender para este fim, caso sejamos produtores, ou se podemos usar os pós que adquirimos.

Podemos citar métodos microscópicos onde se procura de modo geral apreciar o maior diâmetro aparente do cristal; entre estes temos o de Martin, que mede os diâmetros dos diversos cristais segundo determinada direcção, sem querer saber da inclinação do eixo geométrico do cristal em relação à direcção considerada. Como é evidente, mudando a direcção da medida os mesmos cristais apresentarão medidas diferentes.

Outro método utiliza um micrómetro com círculos transparentes e opacos de diâmetros crescentes, procurando-se qual o que mais se aproxima do diâmetro do cristal. Pelo cálculo de probabilidades, sabemos que se quisermos uma precisão de 1% deveremos contar 10.000 cristais. A maçada é os cristais não se apresentarem todos com uma bela configuração esférica, aparecendo-nos pelo contrário de todas as formas e feitios.

Um outro método é o fotográfico. Faz-se uma microfotografia, amplia-se devidamente a película e procede-se à medição com muito mais facilidade.

Estes são métodos directos. Há também métodos indirectos, que serão, por exemplo, o da sedimentação, apreciando-se o tamanho do cristal pela velocidade com que sedimenta, ensaio que usamos noutra escala com outros pós, como o sulfato de bário ou o hidróxido de alumínio coloidal, métodos ópticos que apreciam os fenómenos condicionados pela grandeza dos cristais, e ainda métodos de adsorção, em que se introduz uma substância adsorvente na suspensão e depois se avalia seja a quantidade de adsorvente fixado sobre a fase sólida, seja a concentração que subsiste no liquido após a adsorção.

Claro que poderemos ainda indicar um belo processo que necessita de aparelhagem bem simples e que se faz em poucos segundos: verificar simplesmente se várias amostras da suspensão passam facilmente através as agulhas que depois terão que atravessar. É simples e dar-nos-ia logo indicações seguras.

Lembremos, ainda a respeito dos pós insolúveis, que as suspensões em que eles irão ficar devem conseguir-se rapidamente; que o pó deve deixar-se molhar o mais facilmente possível e que não deve aderir às paredes do recipiente; que a suspensão se deve manter sem sedimentar com demasiada rapidez; que não deve provocar formação de espuma em quantidade exagerada.

Estas permissas condicionam de certo modo a execução da mistura preliminar que vai ser posta em suspensão no momento do emprego. Empregamos vulgarmente o Polisorbato 80 — Tween 80 — para modificar as propriedades de superfície, baixando a tensão superficial da fase líquida. Não podemos exagerar a quantidade, porque dará lugar a formação de demasiada espuma. O Tween 80 é facilmente esterilizável. Evitamos que os pós adiram às paredes do recipiente siliconando estes. Contrariamos a sedimentação pelo uso de qualquer agente suspensor, dos quais o mais usado é a carboximetilcelulose sódica, também facilmente esterilizável pelo calor.

Os pós que nos irão servir para preparar extemporaneamente a solução ou a suspensão apresentam ainda o problema do acondicionamento final, muitas vezes delicado. Com efeito, o próprio facto de não poderem apresentar-se logo sob a forma definitiva indica-nos que são substâncias facilmente alteráveis e que portanto devem ser sujeitas a cuidados especiais de acondicionamento. Assim, temos o problema do oxigénio, que deve ser substituído por gases inertes ou pela ausência total de gás. É o caso, por exemplo, dos arsenobenzóis, que se fecham sob vácuo. Usam-se para isso ampolas de colo bastante comprido, que se ligam ao sistema de vácuo, fazendo-se incidir a chama que vai fundir o vidro no local próprio do colo, quando se percebe que está feito o vazio dentro da ampola. Isto pode verificar-se produzindo uma descarga eléctrica dentro da ampola, que funcionará então como um tubo de Crooks.

A substituição do ar atmosférico por gases inertes como o azoto ou o anidrido carbónico é mais fácil em máquinas automáticas, onde por uma agulha se introduz o gás na ampola, passando esta ao fecho imediato, decorrendo breves segundos entre as duas operações. Já temos feito o mesmo recorrendo a duas manipuladoras, tendo uma a agulha com que introduz o gás inerte e passando imediatamente à que fecha. É moroso, mas também resulta.

Se os pós estão em frascos que vão ser tapados com rolhas de borracha lembra-se o problema da estanquicidade destas. Agora que as rolhas de borracha são bem estudadas para os fins farmacêuticos, chega-se à conclusão que é muito difícil encontrar rolhas com características que satisfaçam inteiramente. Sob o ponto de vista que nos interessa, temos que verificar se as rolhas são impermeáveis ao oxigénio do ar, ao anidrido carbónico e ao vapor de água, três agentes que usualmente contrariam a boa conservação dos produtos. Para isso pode-se usar um simples ensaio, que constará duma amostra de vitamina C devidamente embalada, sujeita algum tempo a uma atmosfera onde se força a introdução do oxigénio; para o anidrido carbónico também poderemos ensaiar a sua acção sobre a aminofilina, por exemplo,

e para o vapor de água o aumento de peso da potassa fundida, ou de sílica-gel, poderá servir de prova.

Também devemos procurar averiguar a impermeabilidade do interior para o exterior, pois se não a houver é inútil estarmos a meter gás inerte, que necessariamente acabará por sair.

Temos ensaiado as rolhas de borracha em frascos com produtos liofilizados, que são sempre sensíveis à humidade, e raramente obtemos resultados satisfatórios. Começam agora as nossas fábricas procurando satisfazer a qualidade que nós necessitamos.

Postas assim em linhas gerais estas considerações técnicas sobre a preparação dos pós que vão servir para dissolver ou suspender extemporaneamente, passamos a descrever também sumariamente o apetrechamento técnico necessário para produzir na farmácia ou na indústria quantidades maiores ou menores de unidades.

Temos feito muitas vezes ampolas de cloridrato de procaína e de sulfamidas em pequena escala na farmácia hospitalar. Bastam evidentemente uma balança e ampolas de colo largo, normalmente terminadas em funil, para maior facilidade de enchimento.

Sistemas mais ou menos engenhosos para conduzirem a maior produção na unidade de tempo foram aparecendo, mas foi verdadeiramente a necessidade de fabricar quantidades sempre crescentes de unidades de antibióticos

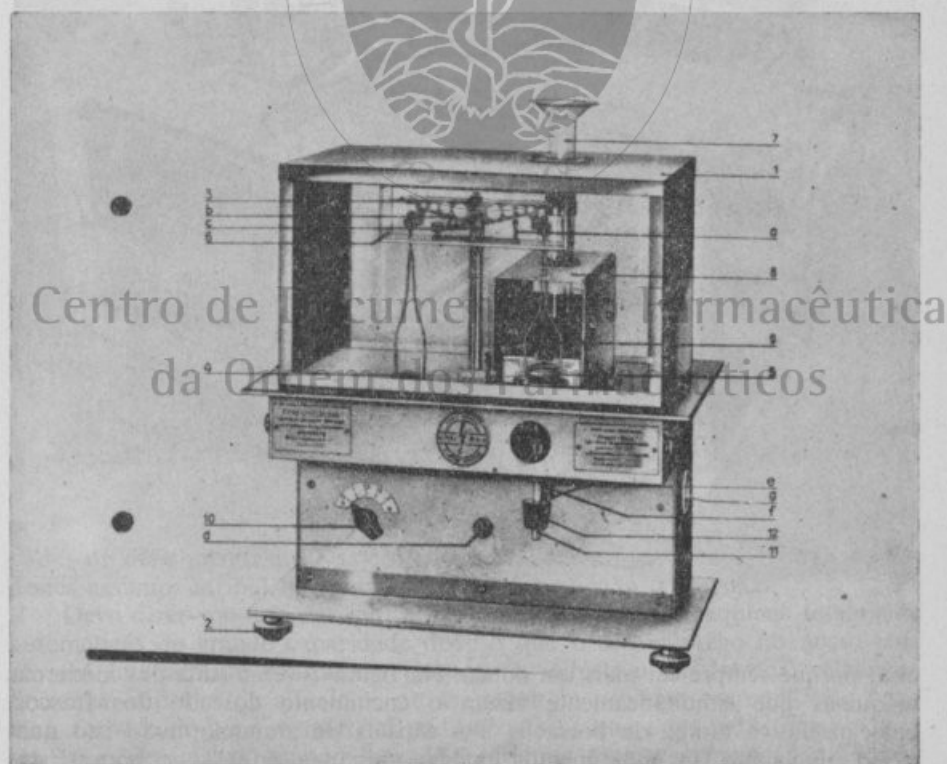


FIG. 1

que levou à criação de maquinismos especificamente para este fim. Das pesagens por balança passou-se a pequenas medidas de prata facilmente ajustáveis à medição de diferentes volumes por simples rotação dum parafuso, a balanças já com uma certa automatização e finalmente às máquinas semi ou inteiramente automáticas. Uma dessas balanças de certo modo curiosas e eficientes, só com o inconveniente de serem extremamente delicadas e não darem os rendimentos que foram sucessivamente sendo solicitados é a da figura 1. Como vêem, trata-se dum sistema eléctrico que acciona um vibrador, o qual vai fazendo a admissão de pó ao prato direito da balança até o fiel atingir o ponto de equilíbrio, neste momento cessa a admissão; não é muito pre-

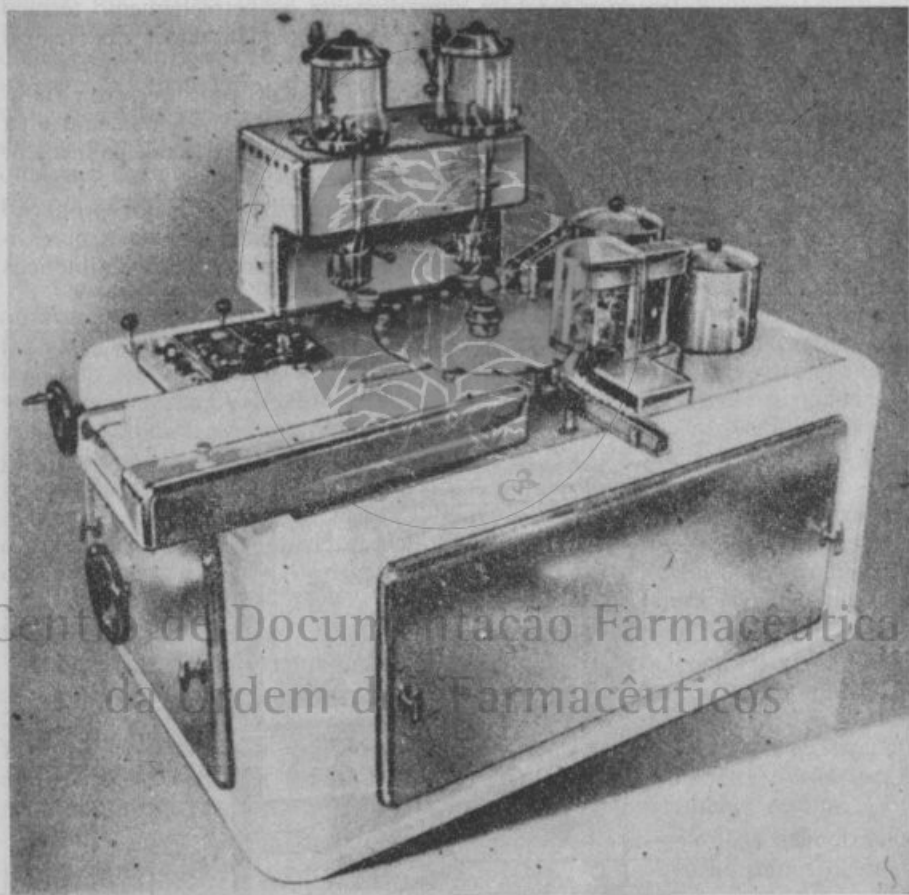


FIG. 2

cisa, porque sempre cai mais um pouco. Na figura 2 verão uma das modernas máquinas que simultaneamente fazem o enchimento doseado dos frascos, colocam-lhes a tampa de borracha e a cápsula de alumínio, tudo isto num ritmo alucinante. Os rendimentos podem chegar a 6.000 por hora. Estas máquinas baseiam-se todas no seu sistema de enchimento a um doseamento feito não por pesagem, sistema com o qual não se conseguiam rendimentos

satisfatórios, mas por medição de determinado volume, que é condicionado pela rotação dum parafuso sem fim. Na figura 3 podem ver em toda a sua simplicidade um esquema em corte longitudinal dum desses sistemas de enchimento. Na cabeça carrega-se o pó, há uma pequena válvula a seguir, que deixa passar de cada vez uma quantidade equivalente à que é introduzida no frasco, mantendo assim constante o peso do pó na parte inferior da máquina, influido portanto sempre do mesmo modo sobre o doseamento. O parafuso sem fim empurrará de cada vez certa quantidade de pó, diversa segundo a sua densidade e afinada empiricamente no principio do trabalho. A aderência às paredes evita-se com um agitador solidário com o parafuso. Este sistema aliado a pouca perfeição na montagem do condicionamento de ar das salas estéreis onde se faz o trabalho será a meu ver o responsável por irregulari-

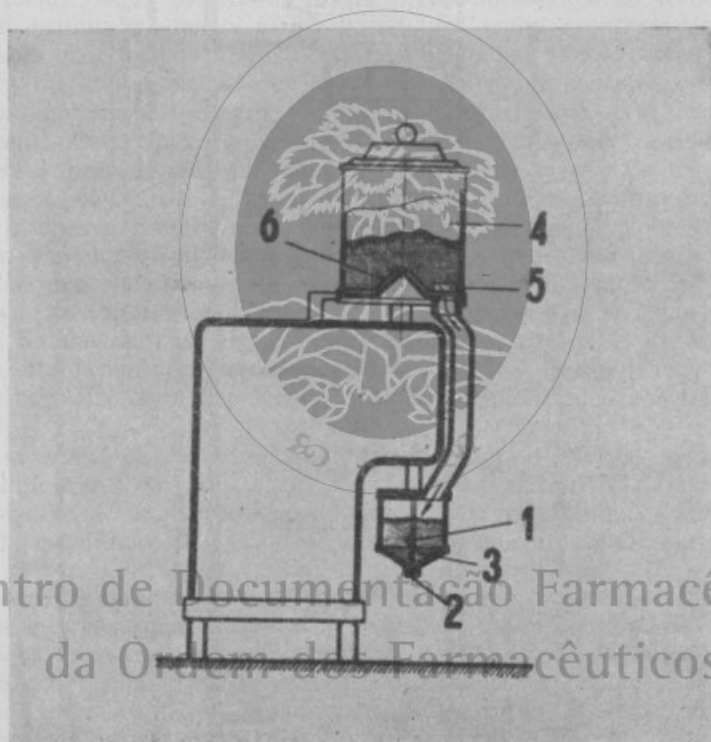


FIG. 3

dades de doseamento que se verificam por vezes e que quem não está dentro destes assuntos atribui imediatamente a desonestidade do técnico.

Devo dizer-vos que das indicações que tenho destas máquinas totalmente automáticas de grande capacidade deduzo que o seu emprego no nosso país só será inteiramente satisfatório quando as indústrias de frascos, rolhas de borracha, cápsulas de alumínio, etc. conseguirem produzir em condições óptimas, fornecendo sempre material padronizado, o que estas indústrias por sua vez só podem fazer quando lhes começarem a fazer encomendas de várias centenas de milhares com regularidade. Nenhuma das hipóteses será, como vêem, muito provavelmente alcançada nestes tempos mais próximos.

# CÂMARA ESTÉRIL

ESCALA 1:100

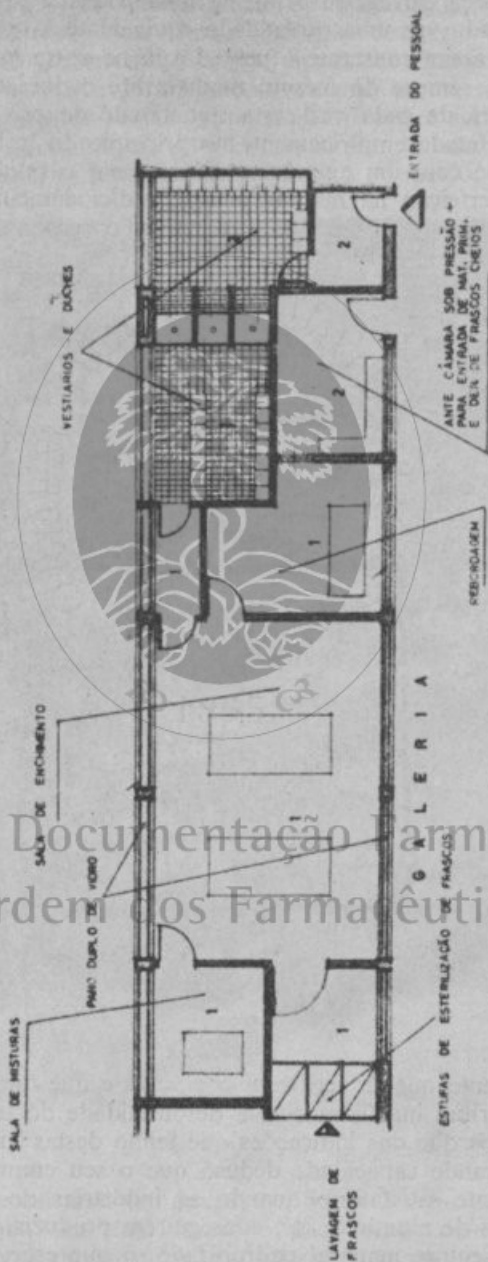


FIG. 4

Será então altura de lhes falar um pouco sobre a instalação das salas estéreis. Não se pode, como é evidente, pensar em conseguir um ambiente totalmente estéril com pessoas a trabalhar nele, mas pode-se atingir um certo limite, que dará pelo menos garantias máximas de segurança e perfeição ao nosso trabalho.

Como elementos fixos duma instalação deste género teremos uma ou várias salas isoladas do exterior por janelas duplas e portas devidamente estanques e um sistema de ventilação forçada, a temperatura e humidade relativa condicionadas, que vão conferir uma certa pressão dentro das salas, que as fará estar sempre impossibilitadas de receber do exterior qualquer inquinamento.

A figura 4 mostra-lhes uma instalação média tal como a idealizei através do que tenho visto e praticado, de grande simplicidade e tal como a desenhou um distinto architecto. Como podem ver, temos a entrada do pessoal, câmara suja onde deixam a roupa que trazem, duches, sala já estéril, onde em cada armário está a roupa esterilizada sob raios ultravioletas, corredor de passagem e entrada nas salas de trabalho. Para estas, como vêem, não dá nada directamente. Os recipientes chegam através duma sala onde desembocam as estufas ou o forno de secagem, polimerização e esterilização. As matérias primas chegam pelo guiché indicado numa das salas. Em todas as salas consideradas estéreis a pressão será, pelo menos, de 5 mm de coluna de água, indo nos casos mais vulgares a 8 mm. Nas salas que a rodeiam, sem serem estéreis, há pequenas janelas de comunicação com os corredores estéreis, que lhes passam ar estéril, ficando assim aquelas a uma pressão de 3 mm de coluna de água. Finalmente nas salas extremas trabalham extractores de ar de certa potência, que fazem com que a pressão aí seja de  $-1$  em relação a 0 considerado normal. Assim não haverá qualquer possibilidade de entrada de ar exterior.

As salas estéreis devem estar localizadas no piso inferior ou no último, caso o edificio seja de vários pisos, para facilitar a arrumação da aparelhagem condicionadora de ar. No edificio de vários pisos haverá maior vantagem em localizá-la no último, pois aí o ar estará logicamente menos carregado de poeiras.

Os serviços que apoiam as salas estéreis, como lavagens de frascos, siliconagens, e esterilização, devem-lhe ser anexos, assim como as devem servir de perto os armazéns de matérias primas e de frascos. As necessidades da produção condicionarão as dimensões das máquinas a empregar. Para servir a máquina automática que lhes mostrei, por exemplo, não nos dará satisfação o grupo de estufas representado no esquema. É muito curioso um sistema por forno com tapete rolante. Este forno estará na sala de lavagens e irá desembocar já dentro da sala estéril. À medida que se irão lavando os frascos, os cestos onde estes estão colocados irão sendo depositados no tapete à entrada do forno e por este conduzidos para o seu interior. Na primeira zona dá-se a polimerização das silicones, começando a esterilização, que se completa na segunda; na 3.<sup>a</sup> e 4.<sup>a</sup> os frascos vão arrefecendo lentamente e quando desembocam na zona estéril, em ritmo contínuo para alimentarem as máquinas automáticas, estão prontos a serem usados.

O sistema de condicionamento de ar compreende um filtro em favo, impregnado de óleo, que retém as poeiras grosseiras, que são arrastadas pelo ar que é aspirado. Este filtro é trocado cada 24 horas por outro, que está imerso em óleo para limpeza. Segue-se geralmente um outro filtro, este seco, de qual-



quer material, como amianto, lâ de vidro, etc., que fará já uma filtração de certo modo rigorosa. Depois o ar é arrefecido para se dar a condensação da humidade. Entre parêntesis, posso dizer-lhes como curiosidade que se extraem em dias húmidos 6 a 7 litros de água por hora do ar que entra. O ar assim arrefecido, por serpentina frigorífica ou salmoura fria, estará aqui a uma temperatura de cerca de 10°. Há então que reaquecê-lo, para o que se intercalam resistências eléctricas termostatadas ou circulação de vapor com válvula reguladora, que fornecerão o número de calorías necessárias para ser atingida a temperatura desejada. Um outro filtro mais rigoroso, electrostático ou ainda mecânico como os anteriores, terminará por reter qualquer partícula que porventura tivesse ainda passado. O ar segue então para dentro das salas, atravessando ainda zonas de tubagem com lâmpadas de ultravioletas. A pressão regula-se pela potência do ventilador e pela admissão de ar recirculado, regulável por meio de grelhas móveis existentes em cada sala.

Dentro das salas temos ainda lâmpadas ultravioletas dispostas de modo e de tal potência que cubram por completo todos os pontos. As salas não devem ter reentrâncias onde se possa acumular pó, sendo de boa técnica ter todos os pontos que terminem em esquina devidamente boleados, técnica aliás já usada na construção hospitalar.

Como condições óptimas de trabalho, há vários pontos a considerar e que aqui exponho apenas como indicações gerais:

a) As lâmpadas ultravioletas, se bem que teóricamente deveriam estar acesas permanentemente, têm o grave inconveniente de serem agressivas para o organismo na potência em que as empregamos, estando principalmente o perigo nos olhos; assim, o melhor sistema é trabalhar a parte final, quando o pó está a descoberto, debaixo de capas onde as lâmpadas podem estar sempre acesas sem prejuízo para quem trabalha e, quando se retiram, acender então as outras;

b) as temperaturas óptimas são de 24° no Verão e 22° no Inverno;

c) o grau de humidade relativa deve estar entre 35 e 40°; menos é mal suportado pelo organismo humano e pode levar ao enquistamento dos microorganismos, que assim resistirão muito mais facilmente ao ataque dos raios ou dos anti-sépticos usados na desinfecção ulterior do trabalho;

d) além das premissas que apontamos a respeito do potência do ventilador e da remoção do ar — deve trabalhar-se com 70 % de ar recirculado e 30 % de ar novo —, o estudo tem que incidir sobre o número de pessoas que vão trabalhar dentro das salas, lumes acesos, etc., tudo fontes de humidade que se têm de considerar;

e) as paredes e o chão devem ser de materiais laváveis. Todos os dias tem que se fazer uma limpeza com água esterilizada e detergente uma meia hora antes do fecho do trabalho;

f) as paredes e maquinismos e todas as superfícies que estejam expostas aos u. v. têm que ser pintados com tinta especial de clorocautchu, resistente a esses raios. Caso contrário, empolará rapidamente.

O condicionamento da humidade tem a importância que já assinalámos atrás, pois certas substâncias, como a estreptomocina, por exemplo, podem comprometer o produto final se absorvem humidade para além de certo limite. Quando se trabalha com o pó exposto, na fase final, pode conseguir-se uma diminuição da humidade relativa para 20-25 % por meio de tabuleiros com cloreto de cálcio ou sílica-gel. Além disso, se dentro das câmaras se finalizam os processos de liofilização, uma percentagem de humidade relativa superior aos

números que apontámos pode levar a estragarem-se as ampolas até então fabricadas.

Para evitar até certo ponto este contratempo existe agora um sistema por meio do qual as ampolas sofrem uma fusão grosseira no local onde são fechadas que deixará quando muito um ligeiro capilar, isto ainda dentro do aparelho, terminando-se então cá fora o fecho definitivo, já em condições porém de difficilmente aumentar a humidade que o produto traz.

Após 5 dias de trabalho, as salas sofrem uma limpeza total com formalização final por meio de vapores que se introduzem pelos tubos de condicionamento de ar, ou por lavagem com água formolada ou ainda queimando pastilhas de formol, tendo evidentemente as paredes molhadas.

É evidente que se fazem frequentes provas de esterilidade com meio de tioglicolato e de Saboraud em placas de Petri, que se deixam ficar em diversos pontos, entradas de ar, em cima das mesas, etc. durante meia hora, abertas. Depois são incubadas e verifica-se o resultado.

Devo dizer que quando se dá uma inquinação, especialmente se é por fungos, chega a desesperar o esforço que se necessita para conseguir de novo provas limpas. A última vez que isto nos sucedeu esteve a câmara fechada por cerca de 8 dias e só com limpezas com água formolada, de hora a hora, se conseguiu acabar com a inquinação.



### BIBLIOGRAFIA

Alguns artigos consultados e que se aconselham:

OTTOLENGHI A. — «La Depurazione dell'aria» — *Farmaco, Ed. Pract.* 8, 177 (1953).

ARIENTI L. — «La climatizzazione e sterilizzazione dell'aria, degli ambienti e dei mezzi operativi destinati e manipolazioni di prodotti farmaceutici in campo asettico» — *Farmaco, Ed. Pract.* 9, 308 (1954).

GUILLLOT M. — «Granulométrie des poudres cristallines» — *Farmaco, Ed. Pract.* 11, 637 (1956).

## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

## VERIFICAÇÃO DE MEDICAMENTOS INJECTÁVEIS (\*)

por

LUÍS DUARTE RODRIGUES

Lic. em Farmácia

Nas lições proferidas sobre o tema geral «PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS INJECTÁVEIS», foram focados vários aspectos desta forma medicamentosa, que evidenciaram não só a sua importância no campo terapêutico, como a necessidade de verificação destes medicamentos, a fim de se ter a garantia de um produto em boas condições, isto é, de boa tolerância e características terapêuticas desejadas. Procura-se assim, evitar possíveis acidentes tantas vezes verificados, se bem que muitos dos que lhe são atribuídos, sejam mais consequência da sua inadvertida aplicação e da sua indicação menos apropriada.

O medicamento, a maior parte das vezes, é visto como o único responsável pelos acidentes observados após a sua administração e, como nem sempre isso é exacto, o preparador tem de ter plena consciência de que ao ceder o produto, este se encontra com todas as características que lhe são peculiares.

Ao preparar os medicamentos injectáveis, devem ter-se presentes as exigências desta forma medicamentosa, que se podem resumir do seguinte modo:

- 1.º — O produto não deve conter impurezas, produtos de decomposição ou quaisquer partículas insolúveis.
- 2.º — Os princípios activos indicados no rótulo, devem encontrar-se no medicamento em dose o mais exacta possível.
- 3.º — O injectável deve conservar a actividade durante o tempo que se julgue que precede a sua utilização.
- 4.º — Deve ser estéril e isento de pirogénios.
- 5.º — Deve ser bem tolerado.

Ora, só é possível dar inteira satisfação a todas estas exigências, desde que se utilizem produtos químicos e solventes convenientemente analisados e se faça a verificação da forma farmacêutica depois de preparada.

Não devem apesar disso deixar de ser considerados todos os pormenores técnicos exigidos pela preparação, pois mesmo trabalhando nestas condições, ainda por vezes surgem insucessos, a maior parte dos quais sem qualquer explicação aparente.

### I — VERIFICAÇÃO MACROSCÓPICA

Tem grande e relativo interesse, pois permite verificar pela simples observação, a existência de partículas estranhas no interior dos recipientes, além de alterações que se manifestam pela mudança de cor, desenvolvimento gasoso, turvação, etc.

---

(\*) Lição proferida no Sindicato Nacional dos Farmacêuticos (Abril, 1959).

Os corpos estranhos que mais vulgarmente se podem encontrar no interior dos frascos ou ampolas, contendo os medicamentos injectáveis, são:

- a) — partículas de vidro.
- b) — partículas carbonizadas.
- c) — poeira amorfa ou microcristalina.
- d) — cristais, floculos, etc.

a) — As partículas de vidro, podem ser provocadas por fracturas durante o manuseamento das ampolas ou por fenómenos diversos a que a seguir faremos referência. Muitas vezes essas partículas podem ter ficado adherentes às paredes da ampola durante a sua fabricação e só se desagregam pela acção do calor a quando da esterilização.

As esquirolas de vidro constituem um grande inimigo para o farmacêutico, e são responsáveis por milhares de ampolas inutilizadas. São geralmente visíveis à vista desarmada, por simples observação da ampola após a sua inversão em presença de luz apropriada, pois ao atravessarem o líquido, notam-se com relativa facilidade.

A par destas partículas, aparecem outras de menores dimensões, que se apresentam com o aspecto de escamas brilhantes, e que têm uma origem muito diferente.

Durante a estiragem do tubo de vidro para a fabricação das ampolas, as bolhas de ar e de outros gases, encorporadas na massa vítrea, formam ao longo da parede do tubo pequenos capilares, que continuam a existir nas próprias ampolas fabricadas a partir desses tubos.

Ora, aquando do fecho, o vidro é aquecido ao maçarico para ser fundido e durante esse aquecimento, dá-se a dilatação dos gases contidos nesses capilares, formando bolhas que rebentam e que provocam a formação de pequeníssimas partículas que caem para o interior da ampola, aparecendo como pequenas escamas ou palhetas brilhantes.

Acompanhámos com certo cuidado a selecção de lotes de tubos de vidro com grande quantidade desses capilares e outros isentos desse defeito, a partir dos quais mandámos fabricar ampolas que foram cheias com o mesmo soluto, fechadas e esterilizadas.

Verificámos que nas ampolas fabricadas a partir dos tubos com grande quantidade de capilares, a maior parte delas tinha de ser inutilizada devido à presença de partículas de vidro, enquanto nas outras este fenómeno era praticamente nulo.

As partículas de vidro presentes nas ampolas, podem portanto ser devidas a fracturas ou podem ser consequência da utilização para o fabrico das ampolas, de tubo de vidro que não está em boas condições.

As primeiras podem ser eliminadas tendo o maior cuidado durante as operações de corte, lavagem, enchimento e fecho, enquanto as segundas só podem ser evitadas, escolhendo as ampolas que não tenham nas suas paredes e especialmente no colo, pequenos capilares que se apresentam como finíssimos riscos opalescentes.

b) — Durante o enchimento, quer pelo vácuo quer por máquinas apropriadas, o colo das ampolas pode ser molhado com o soluto injectável e então durante o fecho dá-se a carbonização das substâncias dissolvidas, originando a formação de um anel escuro no colo da ampola, ou formando pequenas partículas de substância carbonizada que caem para o interior.

Estas impurezas são também facilmente observadas à vista desarmada, especialmente quando nos servimos de luz artificial.

c) — Aparecem por vezes nas ampolas, pequeníssimas partículas de vidro, provenientes da decomposição da camada vítrea em contacto com o soluto, e em certos casos é função da temperatura, tipo das soluções, tempo de armazenagem, pH, dureza do vidro, etc.

O vidro, como diz JEANSON, é um elemento vivo, no sentido de que não é uma substância inerte, pois sofre modificações mais ou menos lentas pela acção do tempo, temperatura, humidade, etc. Este fenómeno designado vulgarmente por envelhecimento do vidro, é devido ao facto de que parte das moléculas da massa vítrea fundida, não participam na organização molecular do vidro quando este adquire a sua rigidez. Pela acção dos factores já mencionados, este estado de desequilíbrio tende a reorganizar-se trazendo para a superfície do vidro, as moléculas que não participam na organização.

Este facto e as reacções recíprocas com os solutos acondicionados, podem ser os responsáveis por certas modificações observadas nos solutos injectáveis.

O vidro pode ceder às soluções acondicionadas outros elementos insolúveis com o aspecto de partículas de tamanho muito pequeno e muitas vezes invisíveis à vista desarmada. A sua pesquisa tem de ser feita com luz especial e com o auxílio de lentes ou de aparelhos apropriados para tal fim.

Podem originar modificações no medicamento, como floculações, precipitações, decomposição dos princípios activos, formação de substâncias tóxicas, etc., e podem ainda funcionar como centros de cristalização.

Quando injectadas por via intramuscular, podem ser responsáveis por certos acidentes.

Em administração endovenosa como provam os estudos de BREVER e DUNNING, não provocam fenómenos de choque nem lesões patológicas que tenham de ser consideradas. Não quer dizer que se devam considerar como boas as ampolas com partículas de vidro, mas, que quando administradas por esta via não lhe devem ser atribuídos quaisquer estados anormais que se verifiquem.

A par das partículas cristalinas, pode aparecer nas ampolas uma espécie de poeira amorfa ou microcristalina só visível também à luz artificial ou com aparelhos apropriados e que pode ter várias origens.

É frequente, por exemplo, o aparecimento dessa poeira nas ampolas de soluto de gluconato de cálcio, após algum tempo de armazenagem.

Dada a preparação em larga escala que tivemos ocasião de efectivar deste soluto injectável, durante alguns anos, pudemos chegar a algumas conclusões que possivelmente não serão novidade, mas que nos parecem ser de referir aqui.

Na preparação destes solutos, sempre que se utilize gluconato de cálcio em pó e até por vezes com o granuloso, verifica-se que o soluto após a dissolução fica com aspecto opalescente, como consequência da formação de solutos tipo coloidal.

Ora, estas soluções coloidais, atravessam com relativa facilidade os filtros, e, pela acção do calor e tempo decompõem-se, dando origem à referida poeira.

Verificámos que quanto mais em pó se apresente o gluconato de cálcio, mais opalescente fica o soluto e consequentemente maior é a quantidade de poeira originada pela floculação.

Também os solutos de gluconato de cálcio, embora aparentemente não pareça, são solutos bastante agressivos para o vidro das ampolas. Mesmo o vidro «Pirex» em contacto prolongado com esta solução é desvitrificado, dando

origem à decomposição da camada vítrea e consequente formação de uma poeira, de aspecto microcristalino.

Os frascos e balões onde se preparam estes solutos, passado algum tempo de uso ficam completamente opalescentes devido a esta reacção entre o vidro e o cálcio.

A formação desta poeira, proveniente da desvitrificação do vidro das ampolas é porém de formação muito mais lenta e só aparece depois de bastante tempo de armazenagem.

Os solutos de hipossulfito são outro exemplo em que se verifica semelhante fenómeno. Aquando da sua preparação, apresentam-se por vezes opalescentes e embora após a filtração fiquem aparentemente límpidos, depois da esterilização pelo calor e pela acção do tempo, forma-se a referida poeira e muitas vezes simultaneamente devido à decomposição dos tiosulfatos, aparecem sobrenadando estes solutos pequenas partículas de enxofre.

Sempre que tal fenómeno se verifique, isto é, sempre que as substâncias ao serem dissolvidas dêem origem a solutos opalescentes, é, de toda a conveniência, se não houver razão contrária que impeça de o fazer, depois de filtrados os solutos, serem mantidos em balões durante alguns dias e submetidos a aquecimentos sucessivos para provocar a destruição do colóide, pois a filtração por papel, embora repetida, não é suficiente para dar garantia de que o soluto não se altera depois da esterilização. Os filtros de placa porosa de vidro são, nestes casos, de muito menor eficácia do que os de papel.

d) — Finalmente quero fazer uma ligeira referência à mudança de aspecto dos solutos injectáveis, provocadas por floculações e precipitações que tiram ao soluto o seu aspecto límpido habitual. Citam-se, como exemplo, os sais de ferro, sais de cálcio e outros. Por vezes esta precipitação toma o aspecto da formação de grandes cristais, originados pela cristalização dos princípios activos ou dos produtos de decomposição.

Outra modificação aparente dos solutos injectáveis que pode revelar alteração, é a mudança de cor.

Há substâncias que quando dissolvidas sofrem pela acção de certos agentes como calor, oxigénio, luz, etc., oxidações que se traduzem numa mudança de cor. Apesar do largo emprego dos agentes antioxidantes é frequente o aparecimento de colorações em solutos que normalmente se devem apresentar como incolores e que são consequência de auto-oxidações, que muitas vezes são aceleradas pela presença de vestígios de metais actuando como catalisadores. Para obviar um pouco este inconveniente, é de fazer o enchimento dos solutos deste tipo, utilizando um gás inerte, como por exemplo o azoto.

A utilização do gás inerte nas ampolas, é de maior eficácia do que nos frascos com doses múltiplas, devido à insuficiente vedação e ainda porque nestes ao retirar a primeira dose, o azoto é substituído pelo ar atmosférico, que pode promover de novo as referidas modificações. Também é possível evitar a acção dos metais catalisadores, pelo uso dos chamados agentes de sequestração, que formam com os iões metálicos, complexos orgânicos, impedindo-os de funcionar como catalisadores. Estas alterações, traduzidas pela mudança de cor, são muito frequentes nos solutos de ácido ascórbico, ácido p-amino-salicílico, adrenalina, salicilatos alcalinos, etc.

O aparecimento da coloração nos solutos pode também ser intensificada pela acção da luz, para o que se torna necessário efectuar as preparações ao abrigo da luz directa e utilizar ampolas de vidro corado.

Também a temperatura pode ser responsável pela mudança de cor, como por exemplo nos soros glicosados, que pelo aquecimento prolongado ou elevado, dão origem a soluções coradas. Neste caso porém, a luz tem uma acção reversível.

Quero referir-me ainda a mudanças de cor motivadas pelas variações do pH, pois a sua acção intervém em quase todas as reacções motivadas pela acção da luz, calor e ar. Assim, um soluto de ácido ascórbico em meio alcalino, cora muito mais rapidamente que em meio ácido.

Alterações que se traduzem pelo desenvolvimento gasoso, são fáceis de observar, pelo estampido que provoca o abrir da ampola e ainda pelo desenvolvimento gasoso que origina a formação de pequenas bolhas que borbulham no soluto.

Temo-nos referido unicamente a alterações macroscópicas dos solutos, mas estes mesmos fenómenos podem verificar-se nas ampolas ou frascos contendo substâncias sólidas, sendo apenas de acrescentar neste caso às alterações já mencionadas, as provocadas pela acção de humidade.

A mudança de cor dos sais de penicilina é um exemplo frequente, muitas vezes motivado pela insuficiente vedação das rolhas, pois permitindo a entrada do ar e a humidade, estes promovem a sua alteração.

O problema da qualidade da borracha é também de considerar, dado que as substâncias provenientes da sua decomposição pela acção do tempo, podem provocar várias reacções.

São estas, em resumo, as principais modificações que podemos apreciar neste primeiro exame e que, por si só, podem fornecer valiosos elementos para a apreciação dos injectáveis.

## II — VERIFICAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA

A verificação física e química, quanto a nós a mais delicada e a mais difícil, é apesar disso, insuficiente para nos garantir a actividade e a tolerância do injectável, como sucede aliás com a verificação macroscópica.

Com os progressos da análise física e química, é hoje possível o uso de métodos e aparelhos que simplificam sobremaneira, a verificação quer das matérias-primas utilizadas, quer dos medicamentos depois de preparados.

A par da macro-análise há necessidade de utilizar semi-micro, micro e ultra-micrométodos, dadas as variadíssimas quantidades, que constituem normalmente a dose unitária dos princípios activos.

Para justificar a nossa afirmação basta lembrarmo-nos, por exemplo, de que uma ampola de 2 cm<sup>3</sup> de Niquetamida contém normalmente 0,5 g daquela substância, enquanto que aparecem ampolas de Cianocobalamina com 100 µg (microgramas). E, não é raro o farmacêutico ter como meio de verificação, uma ampola com uma dose unitária.

Idêntica situação, representa a pesquisa de impurezas e produtos de decomposição que acidentalmente há necessidade de investigar.

A maior parte das vezes, os métodos de análise utilizados, não são específicos para as substâncias terapêuticamente activas e outras vezes os grupos funcionais sobre que incidem as análises, podem existir em compostos semelhantes provenientes da decomposição dos primitivos, motivo por que os resultados das análises físicas e químicas podem conduzir a conclusões erróneas sobre o valor terapêutico da preparação examinada.

Para que este processo de verificação tenha um maior interesse, há necessidade de separar por métodos adequados, todos os seus constituintes e analisá-los em seguida individualmente por métodos de preferência específicos.

Dos modernos processos de separação, o que maior contribuição tem prestado à análise química, é sem dúvida a cromatografia, método que foi usado há 50 anos pelo botânico russo TSWETT no estudo da clorofila, mas que no entanto só em 1931 quando KUHN e seus colaboradores o utilizaram para a separação dos carotenóides, lhe foi reconhecida a importância devida.

A extrema simplicidade do método tem-lhe granjeado adeptos e os processos hoje geralmente usados, podem classificar-se nos seguintes grupos:

- 1 — Adsorção cromatográfica.
- 2 — Permutação de iões.
- 3 — Separação por cromatografia papel.
- 4 — Cromatografia gás-líquido ou cromatografia gás.

### 1 — Adsorção cromatográfica

A adsorção cromatográfica baseia-se no diferente poder adsorvente de certos corpos sólidos para os diferentes compostos que constituem a mistura a analisar.

As colunas para este fim, podem ser constituídas de materiais diversos, como óxido de alumínio, gel de sílica, carbonato de cálcio, óxido de magnésio, etc.

O isolamento das substâncias separadas é fácil de executar, cortando a coluna entre as diferentes zonas depois da revelação, mas no caso de substâncias incolores, este processo é impraticável e então tem de se efectuar a extracção de cada um dos componentes, utilizando solventes apropriados.

No campo farmacêutico, este método tem sido largamente usado para a separação de produtos naturais e foi com a sua utilização que se conseguiu descobrir a vitamina B<sub>12</sub>. É indicado como método quantitativo pela Farmacopeia Americana na dosagem da digitoxina e usa-se também na separação da vitamina D<sub>2</sub> para a sua dosagem colorimétrica.

### 2 — Permutação de iões

As trocas de bases e trocas catiónicas, têm sido profundamente estudadas a partir dos meados do século XIX, especialmente no que se refere aos zeólitos que não são mais que silicatos de alumínio de composição complexa.

Os zeólitos sintéticos têm sido e são usados com frequência para a eliminação dos iões de cálcio das águas, substituindo-os por iões sódicos. Esta propriedade permutadora de iões, foi aplicada para fins analíticos, especialmente depois da preparação de resinas sintéticas com grupos ácidos ou básicos livres, na sua estrutura molecular.

As colunas destes permutadores de iões, são usadas similarmente às da adsorção cromatográfica e são especialmente utilizadas para separar misturas de componentes ácidos e básicos.

Os permutadores podem ser vistos como filtros de iões com permeabilidade selectiva, sendo os permutadores catiónicos permeáveis somente aos cationes e os aniônicos aos aniões.



Este método pode ter aplicação, por exemplo, para a separação da vitamina B<sub>1</sub> dos complexos vitamínicos.

A extracção pode ser feita usando uma coluna de Decalco F, da qual a vitamina é retirada num estado de pureza que permite a sua dosagem fluorimétrica pela reacção do tiocromo.

### 3 — Separação por cromatografia papel

Quando uma solução aquosa é agitada com um solvente não miscível até ao equilíbrio, a relação da concentração do soluto nas duas fases será uma constante física, conhecida com o nome de coeficiente de partilha. Baseando-nos nesta propriedade, podemos separar várias substâncias misturadas.

Depois da utilização de vários corpos como suporte das misturas a separar e da fase estacionária, tais como o amido, gel de sílica, celulose, etc., verificou-se mais modernamente que o papel de filtro constituía um meio ideal para este efeito e com ele foi possível dar satisfação a vários problemas que estavam por resolver no campo da farmácia.

A localização das substâncias depois de separadas, pode ser efectuada por variadíssimos processos: luz ultravioleta, fluorescência, coloração com reagentes apropriados e outros meios.

Após a sua localização, nada mais há a fazer que a separação, respectiva eluição e a dosagem por métodos apropriados.

A cromatografia papel tem sido utilizada com sucesso na separação dos glicosidos da digitális, polimixinas, fracções do extracto hepático, penicilinas, aminoácidos, vitaminas, antibióticos, alcalóides, hidratos de carbono, esteroídes, etc., mas o grande feito deste método até ao presente, foi a sua contribuição para o estabelecimento da estrutura molecular da insulina.

### 4 — Cromatografia gás-líquido

Este método de cromatografia que está ainda no período experimental, consiste em manter a fase líquida estacionária, com um ponto de ebulição elevado e uma boa estabilidade, suspensa numa coluna de um material inerte como o gel de sílica. Fazendo passar através dela uma corrente de gás inerte com a mistura das substâncias voláteis a analisar, estas são separadas segundo a sua volatilidade, recebendo-se por esgotamento no fundo da coluna.

Tem a vantagem de permitir a análise da quantidade da ordem dos microgramas de certas substâncias voláteis e substitui com vantagem a destilação analítica. Tem ainda um restrito uso no campo farmacêutico, mas é possível que em breve venha resolver certos problemas até agora insolúveis pelos métodos conhecidos.

Após a separação dos compostos que constituem os princípios activos do injectável, há que proceder à sua identificação e dosagem com o fim de se verificar a exactidão das doses indicadas nos respectivos rótulos.

O analista além do conhecimento perfeito da fórmula, tem de ter presentes as decomposições que cada um dos princípios pode sofrer e quais os produtos de decomposição resultantes, para poder escolher os métodos de análise que lhe permitam eliminar as causas de erro que a presença deles pode ocasionar. É por isso do maior interesse, lembrar as reacções que mais fre-

quentemente podem observar-se nos injectáveis e que são responsáveis por muitas modificações.

a) — Hidrólise — reacção muito vulgarmente verificada nos osidos, alcalóides de função éster, proteínas, corpos gordos, etc. Em certos heterosidos e sobretudo em certos alcalóides e hormonas, que são princípios de acção terapêutica acentuada, a sua importância é considerável sob o ponto de vista da sua actividade medicamentosa.

b) — Oxidação — é a reacção mais frequente e prejudicial, pois são em número muito elevado as substâncias químicas, susceptíveis de se alterarem sob a sua influência. É costume ser designada pelo nome de auto-oxidação.

As consequências imediatas da auto-oxidação, manifestam-se muitas vezes pela alteração dos caracteres organolépticos, como mudanças na cor, cheiro, aumento de viscosidade, etc., e essas modificações aparentes são acompanhadas de grandes transformações que só se podem verificar por uma análise pormenorizada.

A auto-oxidação, foi definida por MOUREAU e DUFRAISSE como uma oxidação espontânea provocada pelo oxigénio nas condições normais de pressão e temperatura.

Sob o ponto de vista fisico-químico esta reacção é muito complexa e está na dependência de vários factores como pH, oxigénio, calor, luz, radiações ionizantes e ultra-sons e acção catalítica de certos metais.

Apesar do largo emprego de antioxidantes podemos afirmar que ainda hoje é a reacção que preside à maior parte das alterações.

Como exemplo de substâncias que podem ser alteradas por esta reacção, podemos citar as vitaminas A, B<sub>1</sub>, B<sub>12</sub>, adrenalina, ergometrina, ergotoxina, etc.

c) — A racemização — fenómeno que não pode ser revelado pelos métodos químicos, é de uma grande importância, pois os isómeros ópticos, apresentam geralmente actividades farmacodinâmicas nitidamente e até fundamentalmente diferentes. Podemos considerar como exemplo o caso da hiosciamina, os alcalóides da cravagem, a adrenalina, etc.

d) — As polimerizações são também vulgares e muitas vezes estão ligadas a reacções de oxidação. Podemos considerar, como por exemplo clássico, o tanino.

e) — Precipitações — são consequência de mecanismos muito diversos, mas que quase sempre são produto das oxidações ou hidrólises.

f) — Floculações — são produzidas em virtude das variações de pH, temperatura, etc. e estão, a maior parte das vezes, na dependência de outras reacções.

g) — As fermentações são de tipos muito variados, podendo ser provocadas por diastases das matérias-primas utilizadas e por microorganismos de origem interna ou externa. São vulgares nos açúcares, proteínas e aminoácidos. Nestes últimos podem provocar a descarboxilação com produção de aminas de actividade a considerar, quer sob o ponto de vista das modificações da acção medicamentosa, quer pelas reacções indesejáveis que podem sobrevir pela sua administração.

Não queremos deixar de referir uma reacção não diastásica que apresenta um grande interesse no decorrer de certas operações farmacêuticas importantes, como a secagem e a liofilização, denominada por reacção de Maillard, que se exerce mesmo na ausência de oxigénio entre ácidos aminados e açúcares com desenvolvimento de CO<sub>2</sub> e formação de produtos corados.

Todas estas reacções mencionadas, podem produzir-se simultaneamente de modo a complicar ainda mais a pesquisa dos corpos estranhos formados e a dosagem dos princípios activos.

Resta-nos neste capítulo, fazer algumas considerações aos métodos físicos e químicos, hoje mais vulgarmente utilizados para a dosagem dos compostos depois de separados e fazer referência ainda que ligeira à aparelhagem hoje acessível e que simplifica sobremaneira o desempenho desta missão.

As válvulas termoiónicas e as células fotoeléctricas têm influenciado grandemente a evolução dos aparelhos científicos de tal modo que hoje são possíveis determinações com um rigor que, há 25 anos, era impossível obter.

Esses aparelhos são hoje largamente utilizados quer na indústria, quer nos laboratórios de verificação e têm como único inconveniente, o seu preço elevado que os torna por vezes inacessíveis.

Os espectrofotómetros para a zona visível, ultravioleta, infravermelho, os potenciómetros, polarógrafos, fotómetros de chama, fluorímetros e muitos outros instrumentos, constituem hoje um agrupamento que embora dispendioso, é, por assim dizer, imprescindível a todos os laboratórios.

Métodos baseados nesta aparelhagem, são mencionados com grande frequência nas Farmacopeias mais actualizadas. Inclusive na Farmacopeia Inglesa de 1958, vêm já descritas as soluções de Iodeto de sódio e Fosfato de sódio, radioactivos, que requerem, para a sua dosagem, um contador de Geiger-Muller.

Toda esta aparelhagem moderna em conjunção com a cromatografia, análises microquímicas e análises microbiológicas, dá-nos, a par dos clássicos métodos, elementos de que é possível dispor para avaliar com exactidão a pureza e dosagem das substâncias que constituem a maioria dos princípios activos que se encontram nos injectáveis.

Na análise físico-química dos solutos injectáveis, há toda a conveniência em verificar o pH, porque um valor anormal, pode pôr-nos de sobreaviso de que se deram alterações que é preciso apreciar.

A isotonia quanto a nós, tem um relativo interesse e só em raros casos há que ter em conta a sua determinação. Trata-se mais de um elemento a considerar na elaboração de uma fórmula do que propriamente de um meio de verificação.

### III — VERIFICAÇÃO BIOLÓGICA

Dividiremos esta rubrica em:

- 1 — Verificação microbiológica.
- 2 — Verificação biológica.
- 3 — Verificação terapêutica.

#### 1 — Verificação microbiológica

Durante muitos anos, a verificação biológica das drogas, para as quais não existiam métodos físicos ou químicos para a sua dosagem, era feita em animais, tais como o coelho, o cobaio e especialmente o rato, mas mais modernamente verificou-se que o desenvolvimento de certos microorganismos, do mesmo modo que os animais citados, era função da presença ou da ausência

de certas substâncias e consequentemente passaram a usar-se certos pequenos seres microscópicos, como reagentes analíticos.

Tal facto permitiu o estabelecimento de métodos microbiológicos em atenção quer ao pequeníssimo tamanho dos seres utilizados, quer às pequeníssimas quantidades de substâncias susceptíveis de serem doseadas.

Estes métodos têm hoje larga aplicação para a avaliação de certas vitaminas, hormonas, aminoácidos, antibióticos, etc. Têm muitas vantagens, entre as quais avulta o problema económico, especialmente quando se comparam com os métodos biológicos. Evitam-se as despesas de alimentação ao mesmo tempo que se abreviam as dosagens pois enquanto para a dosagem de certas vitaminas usando ratos, não se conseguem resultados em menos de 6 semanas, por estes métodos os resultados são obtidos dentro de alguns dias.

Os métodos microbiológicos utilizados para fins farmacêuticos, podem dividir-se em dois grupos a considerar:

- a) — Métodos para a dosagem dos antibióticos.
- b) — Métodos para a dosagem dos factores de crescimento.

Focaremos em primeiro lugar o grupo dos métodos referentes à dosagem dos antibióticos.

A importância clínica dos antibióticos depende da sua actividade no que respeita à inibição do crescimento das bactérias e os processos utilizados para a sua dosagem avaliam, na verdade, essa antibacteriana.

A potência de um antibiótico é usualmente determinada em comparação com um preparado padrão, ao qual se atribuiu uma potência expressa em unidades.

As principais exigências para estes métodos de dosagem, são o uso de uma estirpe bacteriana muito sensível ao antibiótico em análise e a utilização de um meio de cultura em que o ser vivo se desenvolva com grande facilidade.

Os meios de cultura inoculados com as bactérias, são tratados com variadas quantidades do antibiótico e incubados.

A apreciação do crescimento bacteriano nas culturas resultantes, permite calcular a potência do antibiótico.

Baseados neste princípio, foram estabelecidos três grupos de métodos hoje largamente usados.

- a) — Método das diluições.
- b) — Método turbidimétrico.
- c) — Método de difusão.

O método das diluições consiste em avaliar a menor quantidade de antibiótico que impede o crescimento dos microorganismos, por processo idêntico ao utilizado para determinar a acção antisséptica de determinadas substâncias.

Comparando a sua actividade com a de um padrão utilizado simultaneamente, consegue-se determinar a quantidade de antibiótico presente.

O método turbidimétrico é similar ao anterior, mas aqui a inibição do crescimento, não é determinada pelo sim ou não do desenvolvimento bacteriano, mas pela gradual diminuição do crescimento, apreciada pelo diferente grau de turvação do meio de cultura, depois da incubação. Estas diferentes intensidades de turvação, são comparadas com as observadas quando se utiliza o padrão, e geralmente expressas numa curva previamente traçada.

Nos métodos de difusão, utilizam-se meios de cultura sólidos que são incubados com o microorganismo teste e à superfície dos quais se aplica, em pequenas áreas, a solução do antibiótico.

A apreciação destas culturas após a incubação, permite, em função da área de inibição do desenvolvimento bacteriano, apreciar a actividade do antibiótico.

Este método pode ser feito em tubos e a difusão do antibiótico é neste caso apreciada em profundidade, mas geralmente utiliza-se o método das placas.

A altura da coluna da inibição (nos tubos) ou o diâmetro da zona circular de inibição nas placas estão directamente relacionadas com o logaritmo da concentração do antibiótico.

A aplicação do antibiótico à superfície dos meios, pode ser feita quer utilizando tubos apropriados, quer usando discos de papel de filtro embebidos com o soluto do antibiótico ou ainda em orifícios feitos nas placas de gelose.

Na descrição destes métodos, referimo-nos à sua aplicação para a dosagem dos antibióticos, mas, como atrás dissemos, eles podem também ser utilizados para a dosagem das substâncias chamadas factores de crescimento, diferindo apenas a técnica em apreciar a estimulação do desenvolvimento em lugar da inibição.

Especialmente os métodos usados para este efeito, são os turbidimétricos e os de difusão.

Poderemos citar como substâncias doseáveis por estes processos as vitaminas B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, Ácido nicotínico, Ácido pantoténico, várias hormonas, aminoácidos, etc.

## 2 — Verificação biológica

Esta verificação pode ser encarada sob dois aspectos absolutamente distintos.

Um pode ter-se em vista a apreciação dos fenómenos observados após a aplicação do injectável a um animal escolhido, tais como a reacção local, toxicidade, tolerância e acção fisiológica, ou pode pretender fazer-se a avaliação quantitativa dos princípios activos.

Faremos primeiramente algumas considerações sobre estes métodos quando da sua aplicação para a dosagem dos princípios activos.

Todos os métodos em que se pretende determinar a actividade biológica, são baseados na diferença de resposta dada pelos animais a uma dose do produto a dosear e a mesma dose de uma substância tomada como padrão.

É evidente que quanto maior for o número de animais usados, maiores serão as probabilidades de avaliar com mais exactidão a quantidade de substância em ensaio.

Há no entanto algumas dificuldades que têm de ser consideradas nestes ensaios, entre as quais avulta como primordial a circunstância de que os animais não se comportam todos de igual modo e daí verificarem-se diferenças nos vários lotes e em experiências simultâneas, efectuadas em laboratórios diferentes.

Este facto trouxe, como consequência, uma grande variedade de «doses» animal, estabelecidas pelos diferentes autores para uma mesma substância,

às vezes tão diferente que se torna praticamente impossível fazer a sua comparação.

A causa desta divergência, é baseada nas diferentes condições experimentais de cada técnica e no facto de que os animais apresentam variações na sua capacidade de reacção, condicionadas por circunstâncias raciais e do ambiente impossíveis de prever e de verificar.

Apesar do estabelecimento de padrões internacionais e preparações de referência, verificam-se ainda certas diferenças que só podem ser atenuadas com o uso de lotes de bastantes animais, única maneira de reduzir ao mínimo as causas de erro já apontadas, aplicando-se para a sua apreciação o cálculo estatístico.

Mesmo trabalhando com todos os cuidados inerentes a estes métodos, os erros de dosagem variam entre 15 a 30 %.

Além disso, estes métodos são muito demorados e dispendiosos e só se utilizam em trabalhos de rotina em casos muito especiais, como por exemplo quando se duvida da actividade biológica de determinado produto (Vitamina D).

No aspecto focado nesta palestra, interessa mais do que a dosagem, uma vez que ela possa ser efectuada por processos físico-químicos, o comportamento dos animais quando lhes são administrados os injectáveis a verificar.

Os ensaios biológicos na verificação dos medicamentos injectáveis, são portanto mais usados como um teste de garantia da tolerância, actividade e não toxicidade do produto em análise.

Infelizmente, porque as condições de trabalho não o permitem, a maioria das séries apresentadas não é sujeita à verificação biológica, contentando-se o técnico com as análises físico-químicas e macroscópicas mais ao seu alcance para a avaliação do injectável.

Os testes biológicos são os únicos capazes de darem indicações sobre a actividade dos princípios activos e sobre a tolerância do injectável depois de preparado.

Estes testes devem efectuar-se administrando aos animais (especialmente rato branco) por via intramuscular ou via endovenosa, doses apropriadas do medicamento. Deste modo, ainda que grosseiramente, além da tolerância e toxicidade do produto podem ser apreciadas qualitativamente diversas actividades do medicamento, como excitação, depressão ou anestesia, convulsões, etc.

Há porém certos produtos em que nada mais se pode verificar do que a sua tolerância e ausência de toxicidade, uma vez que a sua actividade se não manifesta por fenómenos aparentes.

Apesar destas restritas indicações, achamos da maior conveniência, sempre que for possível, fazer a administração de uma dose adequada do produto a ensaiar numa série de animais e verificar periodicamente o seu comportamento, especialmente quando se trata de medicamentos sujeitos a alterações e cujos produtos de decomposição sejam tóxicos.

### 3 — Verificação terapêutica

Geralmente o preparador considera o medicamento em boas condições desde que satisfaça às provas do exame macroscópico, físico-químico, biológico, de esterilidade e de pirogénios. Podem no entanto surgir dúvidas quanto à sua tolerância para o género humano e quanto à sua acção terapêutica.

As primeiras podem eliminar-se muito mais facilmente, pois que para a apreciação da tolerância servem os indivíduos normais enquanto que para a verificação da acção terapêutica é necessário encontrar doentes apropriados e mesmo assim, a maior parte dos injectáveis não têm acção que possa ser apreciada imediatamente por qualquer reacção ou fenómeno aparente.

Para o caso da tolerância convém injectar um grupo elevado de indivíduos começando por doses pequenas que serão progressivamente aumentadas até se atingir a dose normal. É de toda a conveniência que os doentes não tenham conhecimento de que se está a proceder à experimentação dum produto, pois as reacções nervosas podem levar a estados anormais.

Este ensaio convém que seja feito por um clínico, até porque durante ou depois da administração podem surgir acidentes em que será necessário a sua intervenção imediata, como sucede por exemplo com certas reacções alérgicas.

O médico deve colher informações acerca da dor, reacções locais, como vermelhidão no sitio da injeção e formação de abcessos, reacções gerais como aumento de temperatura, arrepios, tremuras, mal-estar geral, etc., etc.

Os ensaios devem ser efectuados no maior número possível de indivíduos e só então se poderão tirar conclusões concretas.

Quanto à verificação da acção terapêutica quando houver necessidade de a efectivar tem de ser feita por clínicos e tem de ser subordinada a um esquema de trabalho e a determinações previamente estabelecidas.

#### IV — VERIFICAÇÃO DA ESTERIDADE

É absolutamente necessário que os injectáveis sejam estéreis, pelo que, a verificação neste aspecto deve merecer um cuidado especial.

Em geral, desde que o medicamento seja estável à acção do calor recorre-se à esterilização do produto, depois de preparado, pela acção do calor sob pressão, na autoclave. Este processo tem-se mostrado bastante eficaz quando se trata de ampolas com doses unitárias, mas quando se usam frascos com doses múltiplas, a contaminação pode verificar-se e então torna-se necessário incluir no produto um agente bacteriostático.

A esterilização pela autoclave será tanto mais segura quanto maior for a elevação de temperatura. No entanto por experiências efectuadas chegou-se à conclusão de que não há necessidade de elevar a temperatura além de 120°.

Infelizmente a maior parte das substâncias não são susceptíveis de suportar esta temperatura sem se decomporem e por isso há necessidade de recorrer à utilização de temperaturas mais baixas. Por exemplo, uma solução de glicose torna-se amarelada pelo aquecimento durante algum tempo a temperaturas superiores a 115°. Esta coloração é acompanhada duma baixa no valor do pH e é acelerada em meio alcalino, sendo retardada na presença do fosfato de sódio e ácido ascórbico.

WHITTET afirmou que a substância amarela formada não tem qualquer efeito fisiológico e não promove irritações nas veias.

Entretanto devemos concordar que esta mudança, pode provocar uma certa reacção de desagrado, quer do doente, quer do médico que a utilize, achando portanto preferível evitar este inconveniente fazendo a esterilização a temperaturas mais baixas ou por outros processos.

São em número bastante razoável os solutos que se podem esterilizar na autoclave a temperatura suficiente para garantir um boa esterilização.

Podemos citar os solutos de niquetamida, aminofilina, nicotinamida, cloreto de sódio, etc., etc.

Para os medicamentos menos estáveis e que não resistem ao aquecimento na autoclave, há várias técnicas menos rigorosas inscritas nas diversas farmacopeias.

A mais vulgar é a que faz a esterilização a mais baixas temperaturas em presença dum agente bactericida.

Segundo DAVIS, é possível determinar, para cada substância antibacteriana, um índice de concentração, que estabelece a relação entre o tempo de contacto e o teor da substância necessária para matar 50 % duma colónia de microorganismos. Além disso, para cada concentração, há um índice que estabelece um aumento de eficácia, conforme a elevação de temperatura.

Este autor verificou que vários agentes, bacteriostáticos à temperatura ambiente, se transformam em bactericidas a temperatura de cerca de 100°.

Assim é possível esterilizar por este método, grande número de substâncias que não podem resistir a um processo de esterilização na autoclave a alta temperatura. Estão incluídas neste caso, os solutos de cloridrato de adrenalina, sulfato de morfina, procaina com adrenalina, etc.

O farmacêutico tem ainda ao seu alcance o processo denominado tindalização baseado no facto de que se o medicamento permite o desenvolvimento dos microorganismos, os esporos transformam-se em formas vegetativas no espaço de 24 horas.

A técnica consiste numa série de aquecimentos a 100° durante uma hora, uma vez por dia em três dias consecutivos. Depois do primeiro aquecimento os esporos começam a transformar-se em formas vegetativas que serão destruídas no segundo aquecimento e assim sucessivamente.

Infelizmente existem vários medicamentos que não são favoráveis à vida dos microorganismos, de modo a assegurarem o desenvolvimento dos esporos.

COULTHARD dedicou-se ao estudo deste assunto e demonstrou que várias espécies de esporos podiam sobreviver a este tratamento em certos solutos medicamentosos.

No entanto LESURE diz que a tindalização tem a vantagem de ser fácil de efectuar e reduzir ao mínimo as alterações dos produtos, mas aponta-lhe também o inconveniente de tornar a esterilização muito mais demorada.

Finalmente para aquelas substâncias que não suportam temperaturas superiores a 60°, é de aconselhar proceder à preparação das soluções em meio asséptico e proceder à sua filtração por velas ou por placas de vidro com porosidade apropriada.

A par da eficácia de alguns destes processos como a esterilização na autoclave, há outros em que não há garantia de que o produto preparado seja estéril como é para desejar.

Torna-se pois necessário efectuar em cada lote de injectáveis preparado, a verificação da esterilidade para o que a maior parte das Farmacopeias incluem técnicas apropriadas que diferem em pequenos pormenores e nos meios de cultura aconselhados.

Além da composição dos meios de cultura que varia com os microorganismos a pesquisar, há que ter em conta certos cuidados, como a sua conservação em boas condições para evitar a contaminação.

As ampolas ou frascos dos injectáveis devem ser imersos em álcool ou limpos com algodão embebido em álcool, para arrastar as poeiras e outros



agentes de contaminação. Flamejar a ampola depois de a abrir com uma serra estéril.

No caso dos recipientes com rolhas de borracha, devem remover-se as poeiras da rolha e do colo do frasco, usando um pedaço de algodão embebido em álcool, tintura de iodo, etc.

Se o medicamento for conservado no vácuo, deve previamente promover-se a entrada de ar estéril dentro dos recipientes.

O conteúdo das ampolas ou frascos, deve ser recolhido com o auxílio de uma pipeta estéril ou com uma seringa e respectiva agulha, convenientemente esterilizados.

A quantidade a inocular e o volume do meio de cultura devem variar segundo o volume do líquido em exame.

Os americanos estabeleceram os seguintes números:

Para recipientes com menos de 20 cm<sup>3</sup>, utilizar 1 cm<sup>3</sup> de soluto e 15 cm<sup>3</sup> de meio.

Para recipientes com mais de 20 e menos de 50 cm<sup>3</sup>, usar 5 cm<sup>3</sup> de soluto para 40 cm<sup>3</sup> de meio e para recipientes com mais de 50 cm<sup>3</sup> usar 10 cm<sup>3</sup> de soluto para os mesmos 40 cm<sup>3</sup> de meio.

No caso de solutos de substâncias bacteriostáticas ou que contenham estes agentes, deverão previamente ser tratados por uma substância que inactive esse agente ou então promover uma diluição tal que a sua acção não tenha influência no desenvolvimento microbiano.

A mistura do injectável e meio de cultura, deve ser feita intimamente e no caso de substâncias oleosas, deve fazer-se uma agitação vigorosa da mistura e repetir a agitação durante a incubação.

Depois da incubação, fazer a leitura das culturas, considerando-se os resultados.

Há Farmacopeias como a Inglesa de 1958 que consideram suficiente uma incubação durante 5 dias e a nossa limita-se a mandar fazer a incubação durante 48 horas, mas a U. S. P. XV, exige um mínimo de tempo de incubação de 7 dias, para as bactérias e de 3 dias para a pesquisa de fungos.

No caso de haver cultura de alguns tubos, convém repetir o ensaio utilizando maior quantidade de ampolas e só então tirar conclusões.

## V — PESQUISAS DE PIROGÉNIOS Farmacêuticos

O assunto dos pirogénios tem sido muito discutido e deu até lugar a um simpósio realizado em Londres em 1954.

São hoje considerados como substâncias derivadas de seres vivos e que quando injectadas por via endovenosa, provocam elevação de temperatura e pertencem ao grupo dos polisacarídeos de elevado peso molecular. A sua hidrólise origina a formação de um radical glucosamina, ésteres fosfóricos e algumas vezes ácido ribosenucleico.

Os pirogénios podem encontrar-se nos meios líquidos sob a forma livre ou combinada e a sua composição é variável conforme o organismo que lhes deu origem.

Uma vez que os pirogénios são produtos provenientes dos seres vivos, há toda a vantagem em proceder à esterilização dos injectáveis logo após a preparação, evitando-se deste modo desenvolvimentos bacterianos que os possam produzir.

Os pirogénios podem encontrar-se:

- 1 — Nos princípios activos ou substâncias utilizadas na preparação do injectável.
- 2 — Nos veículos utilizados nestas preparações, especialmente na água destilada.
- 3 — Nas ampolas e frascos utilizados como recipientes.
- 4 — Nos instrumentos utilizados para a administração do injectável.
- 5 — Na pele do doente em que se faz a administração.

Interessa-nos especialmente considerar os três primeiros casos por serem aqueles em que directamente o farmacêutico pode exercer a sua interferência.

São numerosas as drogas que têm sido encontradas contaminadas com pirogénios. Como mais frequentes poderemos citar a glicose, gluconato de cálcio, cloreto de sódio, sulfato de sódio, lactato de sódio, citrato de sódio, muitos antibióticos, inulina, etc.

Estão limitadas ao mínimo as possibilidades do farmacêutico se libertar destes produtos, pois só é possível saber se de facto eles contêm pirogénios, após a sua utilização e ensaio respectivo.

No que respeita aos veículos e especialmente à água destilada, já o farmacêutico pode actuar de modo a evitá-los, para o que basta destilar a água em destiladores que ofereçam certas garantias ou então tratando a água ou outros veículos por substâncias que promovam a adsorção dos pirogénios. Como produtos mais aconselháveis para este efeito, indicamos o carvão activado, amiantos e resinas permutadoras.

Não achamos porém necessário efectuar este tratamento, a não ser quando se não tenha a certeza de utilizar água destilada recente e obtida em boas condições.

Quanto aos recipientes, basta que sejam lavados convenientemente e sendo necessário esterilizados a temperaturas que garantam a destruição dos pirogénios.

É certo que têm sido aconselhados certos tratamentos dos solutos injectáveis depois de preparados para eliminar os pirogénios, mas a não ser o tratamento pelo carvão activado, os outros processos não são muito de aconselhar. Até mesmo o uso do carvão está em certos casos desaconselhado.

Modernamente apareceram placas e velas filtrantes que adsorvem os pirogénios e que se utilizam com certas vantagens.

Ao farmacêutico compete além de evitar a presença dos pirogénios nos injectáveis, procurar fazer a sua verificação segundo testes estabelecidos e que na verdade dão indicações bastante satisfatórias.

As mais modernas Farmacopeias, indicam a verificação baseada no aumento de temperatura provocada nos coelhos pela administração endovenosa do injectável.

Os coelhos a utilizar devem ter um peso médio de 1500 g e a sua temperatura rectal inicial não deve ser superior a 39°,8. O soluto a injectar deve ser diluído com soluto isotónico de cloreto de sódio ou água destilada, a pirogénico e deve ser previamente aquecido a 37°. O volume injectado não deve exceder 10 cm<sup>3</sup>/Kg.

O material utilizado, deve também ser isento de pirogénios.

Após a injeção na veia marginal do coelho, fazer a leitura das temperaturas rectais depois de 1, 2 e 3 horas.

Usam-se para cada teste 3 animais e considera-se positivo quando o aumento de temperatura é superior a  $0,6^{\circ}$  em cada animal ou a soma dos aumentos nos 3 animais é superior a  $2^{\circ},1$ . O termómetro deve ser inserido no recto, numa extensão não menor que 6 cm e não maior que 9 cm.

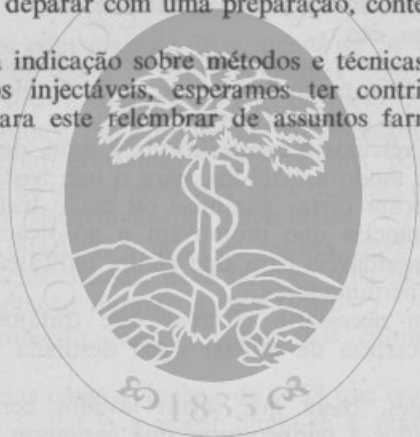
Para ensaios em larga escala, existem hoje instalações apropriadas com registo eléctrico da temperatura.

A par deste ensaio, pode ser efectuado um outro que se baseia na resposta leucocitária dos mesmos animais após a administração do injectável.

Foi-nos possível controlar estes dois métodos e chegar à conclusão de que o segundo método não tem qualquer vantagem sobre o primeiro além de ser mais trabalhoso. Os resultados que obtivemos, foram absolutamente concordantes.

Devemos contudo, informar que esta conclusão foi tirada dum único ensaio, pois, felizmente, em 16 anos de trabalho na indústria, apenas uma vez me foi permitido deparar com uma preparação, contendo pirogénios.

Nesta ligeira indicação sobre métodos e técnicas de maior interesse para a verificação dos injectáveis, esperamos ter contribuído, ainda que muito modestamente, para este relembrar de assuntos farmacêuticos e sua actualização.



## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

# RESUMOS

## FARMÁCIA GALÉNICA

### REQUISITOS E VERIFICAÇÃO BIOLÓGICA DAS SOLUÇÕES AQUOSAS INJECTÁVEIS

SETNIKAR, I.: *Boll. Chim. Farm.* 98, 386 (1959)

Revisão de conjunto com ensaios pessoais de muito interesse prático abordando em especial o problema da tolerância dos injectáveis e sua relação com a concentração osmótica e o pH, encarada à luz de conceitos diferentes dos clássicos.

Os capítulos abordados pelo A. e que a seguir se referem dão uma ideia da profundidade com que o tema foi tratado:

A) *A concentração osmótica*

- 1) Generalidades
- 2) Métodos de determinação (empíricos, indirectos e biológicos)
- 3) Experiências pessoais (determinação da concentração isotónica pelo método do hematócrito; influência do pH sobre a pressão osmótica da células; efeito da concentração osmótica sobre os tecidos; efeito da concentração osmótica sobre a tolerância local; influência da pressão osmótica sobre a velocidade de absorção do fármaco dissolvido).

B) *A concentração actual e potencial dos hidrogeniões*

- 1) Generalidades
- 2) Experiências pessoais
- 3) O ajustamento do pH das soluções de fármacos que são bases ou ácidos fracos
- 4) Conclusões.

C) *Solventes, estabilizantes e bacteriostáticos*

D) *Avaliação da tolerância das soluções injectáveis*

- 1) Soluções intradérmicas, intramusculares ou subcutâneas
- 2) Soluções endovenosas.

E) *«Controles» biológicos complementares (esterilidade, pirogêneos).*

As principais conclusões expressas pelo A. são as seguintes, que traduzimos quase na íntegra:

1) Demonstrou-se que os critérios farmacêuticos tradicionais, baseados sobre a determinação físico-química da concentração osmótica e hidrogeniônica das soluções injectáveis, não são suficientes para garantir sempre um óptimo da tolerância local ou geral dessas soluções.

2) É pelo contrário por meio de métodos biológicos que se pode medir a pressão osmótica duma solução e modificá-la no sentido de melhor tolerabilidade; que se pode verificar se a concentração hidrogeniônica (actual ou potencial) é tolerada pelos tecidos; e ainda que se pode verificar a tolerância duma preparação que, por motivos de ordem técnica, não pode ser ajustada aos valores óptimos de concentração osmótica ou de pH.

A. M. L.

### CÁLCULO DOS PRAZOS DE VALIDADE EM PREPARADOS MULTIVITAMINICOS, POR PROCESSOS DE ARMAZENAMENTO ACELERADO

MC LEOD, H. A., PELLETIER, O. e CAMPBELL, J. A. *Canadian Pharm. J.* 91, 3, 55 (1958)

Baseados no processo original de Garrett [*J. Am. Pharm. Assoc.* (Sci. Ed.) 44, 598 (1955)] que, aplicando a equação de Arrhenius à determinação dos graus de degradação duma mistura de vitaminas a altas temperaturas, faz a previsão da degradação a temperaturas mais baixas, os AA. descrevem uma modificação puramente gráfica do método, em vista do cálculo matemático ser um tanto complicado para quem não está familiarizado com ele. Neste trabalho faz-se ainda uma exemplificação completa da aplicação do processo matemático de Garrett a 3 preparados polivitamínicos comerciais, prevendo-se a taxa de degradação da vitaminas A, tiamina e ácido ascórbico neles existentes.

A actividade do produto é determinada a 3 temperaturas diferentes (70, 60 e 50° C, neste caso), mais elevadas sempre que os de conservação normal, e a intervalos de tempo determinados, prevendo-se depois pelo cálculo os limites de conservação a temperaturas mais baixas.

Os dados confirmam que o método é seguro no que respeita a avaliação da estabilidade duma vitamina e ao cálculo dos limites de validade, à temperatura ambiente, dentro do espaço de um ano.

Quanto ao cálculo gráfico é feito da seguinte maneira: determinar a potência da preparação a intervalos de tempo apropriados, quando mantida a 3 diferentes temperaturas, por exemplo, 50, 60 e 70° C; fazer a curva da potência ( $\gamma$ ) e do log. da potência ( $\log \gamma$ ) em função do tempo (t) em dias. À simples vista, traçar as linhas médias através dum mínimo de 5 pontos. Escolher a curva em que a linha se adapta melhor aos pontos determinados incluindo a potência original determinada no tempo zero. Esta última deve estar de acordo com a potência calculada, prolongando as linhas de degradação até ao tempo zero.

Determinar, a cada temperatura, a variação da velocidade de degradação ( $K_0$ ) em unidades de  $\gamma$  (ou  $K_1$  em unidades de  $\log \gamma$ ) a partir do cociente intercepção de  $\gamma$  (ou  $\log \gamma$ )

intercepção de  $\gamma$

Lançar as 3 velocidades de degradação determinadas ( $K_0$  ou  $K_1$ ) como log, em papel semilogarítmico, em função do inverso da temperatura absoluta ( $\frac{1}{273 + C}$ ). Traçar por estes pontos uma linha média e prolongar para tem-

peraturas mais baixas. Ler os graus de degradação calculados à temperatura desejada.

Calcular o tempo ( $t_m$ ), para a manutenção de potência mínima ( $\gamma_m$  ou  $\log \gamma_m$ ) a partir da relação:

$$t_m = \gamma_0 - \gamma_m / K_0 \text{ ou} \\ t_m = \log \gamma_0 - \log \gamma_m / K_1$$

dependendo de que relação foi usada originalmente, segundo  $\gamma_0$  ou  $\log \gamma$  são as intercepções do eixo dos  $\gamma$  ou dos  $\log \gamma$ , respectivamente.

## UM ESTUDO DE COLABORAÇÃO SOBRE A DETECÇÃO DE PARTÍCULAS NAS SOLUÇÕES CONTIDAS EM AMPOLAS

GRAHAM, W. D. e colab.: *Drug Standards* 27, 61 (1959)

Na introdução deste detalhado trabalho, os AA. da «Food and Drug Laboratories» de Otava, apontam a falta de uniformidade de critérios oficiais quanto à limpidez dos injectáveis, a sua impraticabilidade económica, se demasiado rigorosos, e a existência constante do factor subjectivo a prejudicar a uniformidade de resultados.

Assim, a Farmacopeia Inglesa (1958) e o Codex Farmacêutico Britânico (1954) não incluem quaisquer regras específicas sobre este assunto, enquanto que o Codex Francês (1949) e a Farmacopeia Suíça (suplementos de 1949 e 1955 à 5.<sup>a</sup> edição de 1933) determinam que tais preparações devem ser perfeitamente límpidas e isentas de partículas em suspensão.

O Formulário Nacional Americano desde 1936 tem dado indicações sobre o critério a adoptar quanto à limpidez das ampolas, critério esse, que se vem tornando menos rigoroso, nas sucessivas edições deste código oficial. As últimas edições do Formulário Nacional Americano e da Farmacopeia Americana têm disposições idênticas sobre o assunto, disposições simples de que «uma boa prática farmacêutica exige que cada injectável, no seu recipiente final, seja submetido individualmente, a inspecção visual».

O problema da detecção de partículas estranhas em ampolas ainda não encontrou, pois, uma definição satisfatória.

Os AA. propõem-se neste estudo apreciar os factores que possam influenciar a exactidão das inspecções e determinar se, indivíduos com relativamente pouca experiência podem realizar uma inspecção adequada.

As inspecções realizaram-se segundo a rotina do local em que cada indivíduo estava treinado e consistiam na observação da ampola numa sala semi-obscura ou não, em frente de uma superfície meia branca, meia preta (divisão horizontal, ou, de preferência, vertical) ou toda preta, fortemente iluminada superiormente, e sem qualquer lente ou outro dispositivo de aumento entre o observador e a ampola.

Os AA. verificaram que a concordância de um indivíduo com as suas próprias observações, quanto a limpidez de soluções aquosas em ampolas, se dava numa percentagem de vezes que foi de 64 a 83 %, e, geralmente, aqueles que rejeitavam uma maior percentagem de ampolas, tinham uma menor percentagem de concordância nos próprios resultados.

Os indivíduos com treino apresentavam conclusões mais rápidas do que os não habituados a esse género de trabalho.

Os AA. acham que as diferenças encontradas nos resultados apresentados por pessoal com treino, resultam mais de factores individuais do que do equipamento e técnica empregada; apresentam o coeficiente de variação de 15 % como normal, na uniformidade e constância de resultados.

# BIBLIOGRAFIA

## LIVROS PUBLICADOS

PHARMAZEUTISCHES JAHRBUCH 1957,  
1 vol. enc. 622 pgs., Govi-Verlag, Frank-  
furt am Main.

Trata-se de uma recolha de resumos dos artigos mais importantes publicados em 1957 em revistas farmacêuticas e de ciências afins.

Elaborada com o concurso de 17 colaboradores (13 Farmacuticos, 1 Médico e 3 Químicos) destina-se esta obra a facultar aos interessados o conhecimento das matérias principais publicadas e duma forma simples após uma selecção criteriosa.

O método usado para a classificação das matérias é lógico e permite ao especialista encontrar sem perda de tempo, os assuntos que lhe interessam. As matérias são divididas nos seguintes capítulos:

Farmácia Geral, Farmácia Galénica e Tecnologia, Química Farmacêutica, Química Analítica, Química Bromatológica, Química Fisiológica, Farmacognosia, Farmacologia e História da Farmácia.

Cada um destes capítulos está ainda subdividido de acordo com a especialização e extensão dos respectivos assuntos.

O número de revistas consideradas é de 65.

Um índice alfabético de assuntos termina a obra.

É indiscutível a utilidade deste livro para os Farmacêuticos que queiram pôr-se ao corrente dos principais trabalhos publicados.

A. Mourato

FORTSCHRITTE DER ARZNEIMITTEL-  
FORSCHUNG, ed. p. E. JUCKER, Vol. 1.  
enc. 607 pgs. 60 fig. 124 tab., Birkhäuser  
Verlag, Basel, 1959, nr. FS 68. — DM 68.

Com este volume inicia-se a publicação anual de uma série de artigos sobre os mais modernos temas relacionados com a Farmácia e a Terapêutica.

O objectivo desta publicação é o de fornecer informação condensada mas com desenvolvimento suficiente, dos assuntos mais importantes e actuais, a qual pode ser completada com a bibliografia citada.

O presente volume apresenta 6 artigos redigidos por autores categorizados nos campos da Farmácia, da Química e da Medicina: Permutadores de Iões, Colesterol e Aterosclerose, Quimioterapia das Helmintíases, Investigação dos Anti-Helmínticos, Placebos, Estereoquímica e actividade Biológica e mais 1 em que são reunidos os principais fármacos descobertos nos últimos 5 anos, classificados

e acompanhados de descrição resumida nos aspectos químico e farmacológico.

A utilidade desta publicação é evidente e o critério da selecção dos assuntos e de condensação dos artigos é garantido pelas pessoas que os assinam.

A sua grande vantagem consiste na economia de esforço para aqueles que quiserem manter-se ao corrente dos progressos da investigação.

A. Mourato

COLLECTANEA PHARMACEUTICA  
SUECICA, vol. 13.º, Kungl. Farm. Inst.  
Bibl. Stockholm, 1959.

Mais um volume análogo aos anteriormente publicados e comentados nesta Revista, que reúne separatas de 21 trabalhos publicados na sua maioria em revistas farmacêuticas suecas existentes na Biblioteca da Sociedade Farmacêutica Lusitana. Apesar de muito poucos destes trabalhos serem publicados em inglês ou alemão e podermos avaliá-los somente pelo resumo que trazem, destacamos os seguintes que nos pareceram de maior interesse:

- 1) Sobre a absorção dos diferentes preparados de ácido p-amino salicílico (O. CHRISTENSEN & I. SCHALDEMOSE).
- 2) Influência do pH na estabilidade das soluções aquosas de fenobarbital sódico (S. O. ERIKSSON).
- 3) Soluções injectáveis de reserpina (M. KAERN & M. TÖNNESEN).
- 4) Preparação e análise dos injectáveis de testosterona (V. J. PEDERSEN).
- 5) Estudos farmacológicos e fitoquímicos sobre o *Viscum album* (G. SAMUELSSON).
- 6) A verificação dos injectáveis à luz polarizada (E. SANDELL).
- 7) Determinação espectrofotométrica da escopolamina nos injectáveis com morfina (R. SVENDSEN).

A. Marques Leal

JOURNÉE SCIENTIFIQUE DU 15 MARS  
1959, Conférences du 18 Décembre 1958  
et du 15 Janvier 1959, 1 vol. br. 106 pgs.  
Cercle Scientifique des Anciens Élèves de  
l'Institute A. Gilkinet, Liège.

Trata-se de mais uma publicação de conferências efectuadas naquele Instituto Belga de investigação farmacêutica, que atesta o alto nível com que decorreram.

Os títulos das conferências e os seus autores (todos Professores belgas e franceses) são os seguintes:

- 1 — A esterilização pelas radiações (M. GUILLOT).
- 2 — Aspecto químico dos corticosteroides e seus derivados (C. L. LAPIÈRE).
- 3 — Aspectos biológicos e terapêuticos das hormonas córtico-suprarrenais e seus derivados de síntese (H. VAN CANWENBERGE).
- 4 — Natureza e perigos da poluição atmosférica (D. RONDIA).
- 5 — A intoxicação alcoólica e os acidentes de viação (P. MOREAU).
- 6 — A cromatografia em fase vapor (C. L. LAPIÈRE).

De interesse especial destacamos as revisões sobre esterilização química dos corticosteroides e cromatografia, o primeiro dos quais ocupa 17 páginas do segundo 21 e o último 16 páginas.

A. Marques Leal

TRAVAUX DES LABORATOIRES DE MATIÈRE MÉDICALE ET DE PHARMACIE GALÉNIQUE DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS, vol. 43, 1958, br., Vigot Frères, 23, Pl. École Médecine, Paris, 1959.

Inclui este volume, vários trabalhos realizados na Faculdade de Farmácia de Paris. Na primeira parte, M. DURAND aprofunda o estudo do aloès referindo-se à origem botânica e preparação das diferentes espécies. Quanto à composição química, apesar das suas numerosas pesquisas não está ainda bem conhecida. Numerosos métodos físico-químicos foram propostos para o ensaio do aloès e da aloína tendo sido feito um estudo comparativo de várias Farmacopeias.

Verificou-se que muitas dessas reacções são ainda imprecisas. Nas preparações galénicas o autor usa métodos cromatográficos.

Na segunda parte deste trabalho, M. GABBAI dedica-se aos estudos botânico, químico e farmacológico dos alcalóides das Apocianácias, *Vinca* e *Catharanthus*, pondo em realce as suas propriedades hipotensoras, o que justifica já o seu emprego na medicina popular antiga.

Uma terceira parte deste volume pormenoriza a *Glycyrrhiza glabra* informando-nos sobre as diferentes variedades e sua distinção, cultura e recolha, composição química e propriedades físico-químicas.

O capítulo seguinte é referente a flavonas e seus produtos de redução, fazendo alusão ao papel que desempenham na sua formação,

os factores externos. Os derivados flavónicos são extraídos a partir da planta fresca e da seca, a quente e a frio.

A cromatografia tem aqui largo emprego, também, no fraccionamento dos flavonoides. O presente volume contém ainda outros capítulos onde se estudam fungos com auxílio da cromatografia sobre papel e se aplica a electroforese na separação de alcaloides.

M.º Gonçalves

THE THYROID HORMONES, por R. PITT-RIVERS & J. TATA. I vol. enc. 247 pgs., num.º grav., Pergamon Press, 4 & 5 Fitzroy Square, London, W. I, pr. 50/—.

Neste livro, de 190 páginas de texto e cerca de 1.800 indicações bibliográficas, é estudada a glândula tiroide e suas hormonas, nos aspectos químico, fisiológico, bioquímico e metabólico. Nos seus nove capítulos e apêndice resumem-se todos os modernos conhecimentos sobre o assunto e também se faz a apreciação de trabalhos mais antigos. Após uma breve introdução, contém os seguintes capítulos: I — Química da tiroxina. II — Compostos iodados da glândula tiroide. III — Síntese das hormonas da tiroide. IV — Transporte da hormona da tiroide. V — Acções fisiológicas das hormonas da tiroide. VI — Alguns conceitos correntes do mecanismo de acção. VII — Distribuição extra-tiroide e metabolismo do iodo. VIII — Fases bioquímicas do metabolismo da hormona da tiroide. IX — Doenças da tiroide.

No apêndice são tratados métodos de doseamento, propriedades físicas das hormonas da tiroide e compostos relacionados, purificação da tiroglobulina.

É uma obra de óptima apresentação, com boas qualidades didáticas e em que numerosos quadros, esquemas e gráficos, permitem uma perfeita compreensão.

M.º Oliveira

PRÉCIS DE CHIMIE BIOLOGIQUE, por J. COURTOIS & R. PERLES, vol. 1.º cart. 454 pgs., Masson & C.ª, éditeurs, 120 Bld. S. Germain, Paris, 6, 1959 pr. 3.400 frs.

Integrado na colecção «Précis de Pharmacie» publicada sob a direcção de M. JANOT saiu, em cuidada edição da casa Masson, o primeiro volume do «Précis de Chimie Biologique» que, com o segundo volume que se lhe seguirá, completam a matéria correspondente ao programa ensinado na Faculdade de Farmácia de Paris desde 1958.

A obra divide-se em quatro partes que tratam respectivamente de: Enzimas (83 pgs.)



Elementos minerais (136 pgs.), Hidrocarbonetos, Derivados isoprénicos e Carotenoides (16 pgs.) e Glúcidos (203 pgs.).

Todos estes capítulos estão tratados com aquela clareza e riqueza de pormenores a que os livros didáticos franceses sempre nos habituaram. De notar a inscrição de numerosas técnicas, o que tornará este livro precioso para quantos se dedicam a análises bioquímicas. Os capítulos que mais nos atraíram foram os dedicados aos enzimas e aos glúcidos. Ambos estão tratados com tal actualidade que permitirá sem dúvida que este livro possa servir como elemento permanente de consulta pelos próximos anos.

Julgamos pois dever aconselhar aos estudantes e a todos os profissionais este livro de que ficamos a aguardar com desejos de que venha breve, o seu complemento.

C. Silveira

MISE AU POINT DE CHIMIE ANALYTIQUE ET D'ANALYSE BROMATOLOGIQUE, 7ème série, Dir. p. J. GAUTIER, 1 vol. br. 280 pgs., 48 fig., 9 qu., Masson & C.º éd., 120 bld. S. Germain, Paris, 6, pr. 4.800 fr.

A sétima série desta obra notável que vem sendo publicada sob a superior direcção do professor J. GAUTIER da Faculdade de Farmácia de Paris, inclui capítulos de grande interesse actual para os que se dedicam à análise química e à bromotologia. São seis os capítulos que se condensam nesta série cujos títulos passamos a referir:

I—Espectrografia de emissão no ultravioleta com aplicação à Farmácia, à Medicina e à Biologia. II—Oxidação permanente, sua utilização na identificação dos

compostos etilénicos. III—Métodos recentes de análises de textéis naturais, artificiais e sintéticos. IV—Análise Química dos compostos acetilénicos, métodos de caracterização e dosagem. V—Aquisições recentes em análise funcional. VI—Análises dos produtos açucarados, industriais e comerciais — Sacarimetria óptica e química, densimetria e refractrometria.

Os cinco primeiros capítulos da série em referência são seguidos de extensa bibliografia e o III que ocupa 88 páginas de texto é da autoria do Farmacêutico J. KIGER Professor agregado do Vale de Grace. Neste trabalho descrevem-se os mais modernos métodos de análise de textéis incluindo os artificiais e os sintéticos.

J. Oliveira

LES URGENCES DU PREMIER ÂGE, 1 vol. br. 45 pgs., Laboratoires Midy, 67 Av. Wagram, Paris, 17.

Dado que a patologia das infecções de urgência nas primeiras idades não é a rotina, é incómodo para o médico ter de estar a consultar um tratado para cada caso específico.

Para evitar este incómodo, os laboratórios Midy editaram este manual em que reuniram os principais elementos de diagnóstico e tratamento dos casos urgentes nas primeiras idades. Este manual inclui ainda intervenções de urgência nos recém-nascidos e lactentes e acidentes comuns nas crianças como corpos estranhos nas vias respiratórias ou no tubo digestivo e intoxicações diversas.

F. Moreira

## DIVERSAS PUBLICAÇÕES RECEBIDAS

GUIA DE LA UNIVERSIDAD DE MADRID 1957.

DA OBTENÇÃO DA PROPANONA A PARTIR DO ETANOL, por W. COUTINHO, Recife 1954.

EXPORTAÇÃO DE SAL, CRPQF 1959.

DESINFECÇÃO DE SEMENTES DE ARROZ, CRCA 1959.

LES PERVENCHES INDIGÈNES ET EXOTIQUES, p. R. PARIS & H. MOYSE, Paris 1958.

## NOTICIÁRIO BIBLIOGRÁFICO

THE ANNALS OF OCCUPATIONAL HYGIENE

Revista trimestral sobre a higiene no trabalho. Pode ser assinada nas seguintes modalidades: A — por bibliotecas, empresas e outras entidades a £ 3.10 s por ano; B — por

peças individuais e para seu uso exclusivo a £ 2.12 s, 6 d. por ano.

A publicação é dirigida por C. DAVIES da LONDON SCHOOL OF HYGIENE e destina-se, principalmente, aos que trabalham em actividades perigosas ou nocivas.

Aceita trabalhos para publicação de acor-

do com normas que podem ser conhecidas na Biblioteca do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos.

É editada por Pergamon Press, 4 & 5 Fitzroy Square, London, W. I.

*A. Mourato*

L'HISTOIRE DE LA PHARMACIE EN  
YOUGOSLAVIE ET SA SITUATION  
ACTUELLE

Conforme nos comunica INFORMATOR, de Zagreb, será publicado em francês no corrente ano o livro citado, tese de doutoramento de H. TARTALJA, director do Instituto de História de Farmácia em Zagreb.

O livro pode ser adquirido por meio de inscrição, podendo os interessados obtê-lo através do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos.

*A. Mourato*

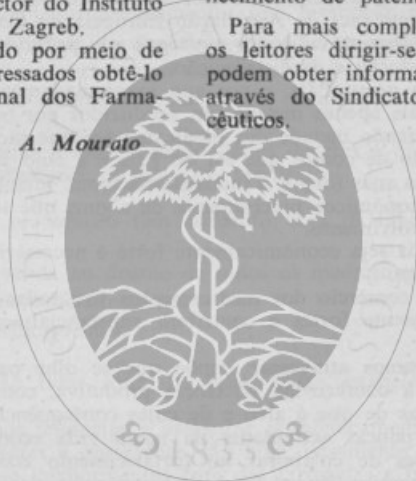
PERGAMON INSTITUTE

Em 1957 foi criada em Washington esta fundação com o fim de tornar conhecidos das Nações ocidentais os progressos científicos e técnicos da Rússia e países satélites.

Entre as suas realizações presentes e futuras apresentam-se as seguintes: Publicação de revisões, selecções e dicionários técnicos Russo-Inglês, publicação em tradução inglesa de revistas, publicação de obras traduzidas em Inglês, publicação de títulos e resumos de artigos, fornecimento de informações bibliográficas e micro-filmes, fornecimento de patentes, etc.

Para mais completo informação podem os leitores dirigir-se à Biblioteca. Também podem obter informação da Pergamon Press através do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos.

*A. Mourato*



Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

# SECÇÃO PROFISSIONAL

## I—DOCTRINA

### O PROBLEMA ECONÓMICO DA FARMÁCIA (PRODUÇÃO E DISTRIBUIÇÃO)

#### • OBRIGAÇÕES E PRIVILÉGIOS DAS FARMÁCIAS

As farmácias, produzindo e distribuindo medicamentos, e a indústria dos medicamentos especializados, constituem um sector económico dos mais importantes.

A nossa posição em face da Associação Europeia do Comércio Livre vem chamar a atenção para este indispensável sector, entregue a si próprio, impondo a renovação das suas estruturas de produção e de distribuição.

Consumem-se no nosso País, e por ano aproximadamente, 1 milhão de contos de medicamentos dos quais apenas metade são produzidos por nós. A indústria estrangeira introduz no nosso mercado metade dos medicamentos que são consumidos.

É já meio milhão de contos que sai do País e a cujo progressivo aumento se vai opondo, na medida das suas forças, a indústria nacional, lutando contra a incompreensão e contra os ataques económicos precisamente de alguns que têm por dever protegê-la e fomentar o seu desenvolvimento.

Para que um país seja economicamente forte é necessário que as suas indústrias e o seu comércio o sejam.

A indústria e o comércio dos medicamentos têm todas as condições de poderem vir a ser economicamente fortes e contribuir substancialmente para o fortalecimento económico da Nação.

O transe que vamos atravessar impõe que se olhe para este importante sector económico de modo a conferir-lhe eficiência produtiva, começando por libertá-lo das atitudes antieconómicas de que é alvo e de cujas consequências o País acabará por ser vítima. Cremos que poucas actividades da nossa vida económica terão, dada a sua natureza, possibilidades de colaborar no fortalecimento económico do País, como a Farmácia. Assim se consiga libertá-la de concorrências debilitantes, resultado de privilégios conferidos a outros sectores, entidades e grupos, que ao fim e ao cabo só contribuem para o enfraquecimento económico geral.

Se o consumo dos medicamentos nacionais vier a aumentar substancialmente, como é necessário que suceda, com o fim de se poder obter o fortalecimento da sua indústria e distribuição, evitar a saída de divisas, e até para conseguir uma possível e desejada diminuição dos preços, é imprescindível que as solicitações e imposições de condições especiais de aquisição e as protecções injustificadas, de que são presentemente usufruárias determinadas classes que não podem ser consideradas como classes pobres, cessem de uma vez.

Cumpra ao próprio Estado dar o exemplo. Ao Estado cumprirá também promover a criação de técnicos farmacêuticos actualizados através de todos os meios e da solicitada reforma do ensino farmacêutico, fomentar a produção melhorando-a, fiscalizando-a e preferindo-a, e fazer cessar imediatamente os atropelos à distribuição que a enfraquecem na sua eficiência e economia.

O abaixamento dos preços dos produtos elaborados por esta ou outra qualquer indústria, não pode ser feito à custa dos rendimentos dos seus produtores (indústria) e dos seus distribuidores (comércio). Tal maneira de pensar, muito primária e em voga, está estruturalmente errada. Esse abaixamento só pode ser economicamente válido se for conseguido à custa do aumento da produção, do seu aperfeiçoamento e da regularização da distribuição através da *condenação definitiva das suas onerosas duplicações*. O contrário está economicamente errado como infelizmente está bem patente no caso da produção e distribuição dos medicamentos.

Analise agora o caso concreto das farmácias.

Como únicas e legais distribuidoras dos medicamentos, as farmácias estão em franco declínio económico. Poucos são já os deveres e obrigações que elas podem cumprir por razões de ordem puramente económica e porque os seus privilégios têm ido desapare-

cendo sucessivamente graças a uma mentalidade contra a qual nós temos sempre insurgido e que acabará por dar frutos bem amargos que a Nação terá que colher e talvez tragar.

Quando se ouve dizer que a distribuição dos medicamentos consiste em tirá-los da prateleira e entregá-los ao doente, quando se verifica que a ideia que vulgarmente se faz de que a produção dum medicamento é problema que está ao alcance de qualquer pessoa não especializada nesse sentido, não admira que a respectiva indústria e o seu «comércio» não se encontrem, nesta altura crucial, aptos a contribuir para a segurança económica da Nação.

São principais deveres e obrigações das farmácias:

- Assegurar um serviço permanente.
- Ter um técnico farmacêutico à sua testa.
- Possuir um mínimo de medicamentos em «stock», devidamente acondicionados.
- Não vender determinados medicamentos sem prescrição médica.
- Tomar a responsabilidade de qualidade de todos os medicamentos que entrega.
- Não exercer qualquer outro ramo de comércio.
- Cumprir e respeitar inúmeros preceitos de ordem profissional e deontológica.

Para poderem assegurar o cumprimento destes deveres e obrigações, são-lhes, *por lei* conferidos, e em compensação, os seguintes privilégios:

- Exclusividade de preparação (em conjunto com os laboratórios) de todos os medicamentos.
- Exclusividade de venda ao doente de todos os medicamentos.
- Limitação do número de farmácias.
- Preço fixo dos medicamentos.

Em tudo o mais são tidas como qualquer outro estabelecimento industrial ou comercial.

Todos estes privilégios tendentes a assegurar economicamente as possibilidades do cumprimento dos seus deveres e obrigações, são hoje, puramente teóricos.

De facto, preparam-se medicamentos fora das farmácias e laboratórios; vendem-se medicamentos fora das farmácias; a sua limitação está regulada por bases obsoletas; o preço fixo dos medicamentos não é feito respeitar e o desequilíbrio económico daí resultante é fomentado até pela concorrência do próprio Estado.

Se assim sucede, como é que as farmácias podem cumprir com os seus deveres para com a Saúde Pública e como é que poderão constituir uma actividade economicamente forte de modo a contribuir para o fortalecimento económico da Nação? Daqui resulta que as farmácias cada vez cumprem menos a sua missão e os seus deveres para com o público e cada vez mais se encontrarão na situação de não poderem colaborar devidamente na Cobertura Sanitária do País.

Quanto aos deveres e obrigações, as farmácias, porque os seus privilégios são letra morta, só asseguram um teórico serviço permanente: porque se mantêm abertas ao público. No entanto esse serviço é cada vez mais deficiente. Cada vez permanecem menos técnicos edóneos responsáveis, nas farmácias. É cada vez menor em quantidade e variedade o «stock» de medicamentos existentes. Todos os dias se torna mais difícil o cumprimento das disposições legais proibitivas da cedência de determinados medicamentos ao público.

Numa palavra, cada vez mais se torna moralmente difícil exigir das farmácias o cumprimento das suas obrigações e deveres e um melhor apetrechamento técnico e de produtos, uma vez que não se tem velado pela sua economia.

Cumpre ao Ministério de Saúde e Assistência garantir a assistência farmacêutica ao País e não se compreende facilmente que certos departamentos da Administração dêem a sua aprovação a processos e situações que contrariam a boa execução da assistência farmacêutica pela qual aquele Ministério é responsável. Cremos que esta mentalidade se venha a modificar, de contrário sossobremos inevitavelmente, técnica e economicamente.

## PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA AINDA NÃO RESOLVIDO

### • MEDICAMENTOS CUJA ENTREGA AO PÚBLICO ESTÁ SUJEITA A APRESENTAÇÃO DE RECEITA MÉDICA

A entrega de medicamentos — antibióticos, barbitúricos, hormonas, etc. — ao público, sem prescrição médica, constitui um importante problema de Saúde Pública que, no nosso País, está muito longe de ser resolvido.

Além de que as actuais disposições legais proibitivas da entrega destes medicamentos sem receita não conseguem só por si, atingir o objectivo, a fiscalização exercida, aliás denodadamente, não pode conduzir, por falta de regulamentação, a resultados práticos.

Vejam os:

O parágrafo 2.º do Art. 2.º do Decreto n.º 17 636 diz textualmente:

«Fica proibido às farmácias fornecerem ao público, sem receita médica, medicamentos e substâncias medicinais empregadas como antigenésicos ou abortivos e os tóxicos especificados na tabela a elaborar pelo Conselho Superior de Higiene sob proposta da Inspecção do Exercício Farmacêutico.»

Da tabela referida já fazem, hoje, parte os citados medicamentos antibióticos, barbitúricos e hormonas.

O artigo 24.º do mesmo decreto estabelece a multa a aplicar a todo aquele «que não observe as determinações deste decreto» e o seu parágrafo único reza precisamente: «A mesma pena será aplicada a todo aquele que não observe as determinações que a Direcção Geral de Saúde entenda por bem publicar para a boa execução das disposições aqui consignadas.»

E para terminar as disposições legais pertinentes a este assunto, o Artigo 25.º deste decreto refere-se à sua fiscalização nos seguintes termos:

«Art. 25.º — A fiscalização deste decreto pertence à Direcção Geral de Saúde, pela Inspeção do Exercício Farmacêutico, directamente ou por intermédio de todos os funcionários sanitários.»

Está portanto estabelecida a disposição legal que proíbe a venda destes medicamentos ao público (parágrafo 2.º do Art. 2.º do decreto n.º 17 636) quando diz:

«Fica proibido ...»

Está cometida a sua fiscalização (Art. 25.º):

«A fiscalização deste decreto pertence à Direcção Geral de Saúde ...»

Quanto à regulamentação prevista no Art. 24.º, que saibamos, ainda não foi feita. Vejam agora o que da falta desta regulamentação está resultando na prática:

A Fiscalização começou a exercer-se e autouu muitos desprevenidos que não tiveram o cuidado de se certificarem que o medicamento, cuja venda é proibida sem receita médica, estava a ser cedido à própria fiscalização. Agora a fiscalização só muito raramente levanta um auto o que não quer dizer de modo nenhum, que estes medicamentos não contínuem a ser obtidos pelo público com muita facilidade.

Para que isto possa suceder terá que se concluir que a interpretação que está a ser dada ao parágrafo 2.º do Art. 2.º é a seguinte:

«Fica proibido às farmácias fornecerem aos fiscais ou a quem enviado por eles se apresente ..., etc.»

O uso — e o abuso — destes medicamentos está, portanto, ao alcance de toda a gente que, se os não obtem em determinadas farmácias, dirigidas por profissionais conscienciosos, são obtidas noutras ou *noutros locais* onde o *negócio* está acima de quaisquer razões de ordem moral, legal ou deontológica.

Perguntar-se-á e com justificada razão:

— Mas então qual é o papel do farmacêutico?

— O papel do farmacêutico nestes casos é, precisamente, o de fiscalizar a cedência destes medicamentos de modo a que eles só possam ser utilizados pelo doente depois de terem sido prescritas pelo médico. Mas para que a sua fiscalização se efectue é necessário — além de sua presença física — que o farmacêutico acredite que está colaborando eficazmente na resolução dum problema de Saúde Pública — e não acredita.

O farmacêutico é que deve ser a mais eficiente sentinela de todas as disposições legais que regem o exercício da sua profissão e principalmente daquelas de cuja religiosa observação resulte a salvaguarda do doente. Mas para que o seja e o faça é necessário que creia no resultado da sua actuação.

Presentemente só alguns cumprem — apesar de não serem — estas disposições legais com flagrante sacrificio da sua cada vez mais precária economia em beneficio precisamente daqueles que não cumprem — o que é desmoralizador.

Tal sacrificio a prolongar-se terá que ter forçosamente o seu limite. Eles serão forçados, perante a fuga dos seus clientes, a subverterem-se.

Se o farmacêutico, o mais directo e natural guardião das disposições legais promulgadas para a salvaguarda da Saúde Pública, não crê nelas, não é a Fiscalização — que também não pode crer — que virá a resolver, sem a necessária regulamentação prevista no Art. 24.º, o grave problema de Saúde, posto em equação.

Os farmacêuticos deverão, portanto, prestar a sua eficaz e decisiva colaboração, pois sem ela nada se conseguirá, mas para que o possam fazer será necessário regulamentar a lei de modo a que todos eles possam ter a certeza de que, cumprindo-a, estão de facto a colaborar na resolução dum problema de Saúde e não, como agora, a fazer um sacrificio inútil e inglório. Eles verificam diariamente que os seus clientes a quem recusaram, no cumprimento do seu dever, o medicamento que não deviam ceder, o obtêm com toda a facilidade noutro lado onde é atendido com maior solicitude...

O problema é real e tem que ser resolvido dentro do mais curto prazo ou, se não for solucionado de maneira cabal e categórica, isso terá que significar que quem tem que o resolver só lhe atribui importância relativa. Cremos que tal situação não poderá sustentar-se sem que conduza à desmoralização dos que têm por dever cumprir e a desautorização daqueles que têm que fazer cumprir.

A regulamentação da lei não oferece, quanto a nós, a menor dificuldade de concepção. É possível que venha a exigir dos produtores, intermediários e farmacêuticos mais uma preocupação e à Administração algum trabalho.

Parece-nos, no entanto, que a protecção devida ao doente não se compadece com preocupações e trabalhos seja de quem for e muito menos daqueles cujas profissões e actividades estão orientadas exclusivamente no seu interesse e na sua defeza.

M. T.

## A INSUBSTITUIBILIDADE DO FARMACÊUTICO

Publicámos no nosso último número alguns artigos do «Código da Farmácia Francesa» que, mantendo o princípio de insubstituibilidade, regulamentam a substituição do farmacêutico director-técnico por outro farmacêutico.

Chegou ao nosso conhecimento que alguns dos nossos colegas interpretaram a doutrina publicada, como defensora do critério de que o farmacêutico director-técnico poderia passar a ser *permanentemente* substituído por outro farmacêutico.

O Art. R. 510, daquele código diz:

«Para uma ausência superior a 3 meses, a substituição não pode ser efectuada senão por um farmacêutico que não tenha outra actividade profissional...»

Daqui a ideia de que para além de 3 meses a substituição poderia ter carácter permanente se fosse esse o interesse do farmacêutico que se pretende fazer substituir.

Se assim succedesse isso representaria na verdade uma modificação profunda dos princípios que sobre este importante problema profissional temos defendido sempre e que se resumem no seguinte:

A direcção-técnica duma farmácia não poderá ser exercida senão pelo próprio director-técnico seu proprietário ou co-proprietário, o que aliás está de acordo com as actuais leis que regulam o exercício da profissão no nosso País.

Ainda de acordo com as mesmas leis em vigor, continuamos a defender o critério de que a substituição nunca, em caso algum, poderá ter carácter permanente. A substituição, mesmo hoje, só é legalmente possível quando devidamente justificada pela doença ou por período que não ultrapasse 30 dias em cada ano.

Na lei francesa esse periodo (motivado por doença ou não) pode ultrapassar os 3 meses, mas isso não significa que a ausência do farmacêutico director-técnico-proprietário cuja substituição se exige, possa ser permanente e possa deixar de carecer de ser justificada perante o departamento que a autoriza.

De acordo com a lei francesa também pensamos que o prazo da ausência do farmacêutico por motivo de doença ou outro qualquer, mas sempre legítimo, poderá e deverá vir a ser superior a 30 dias. No entanto essa ausência terá que ser sempre justificada e temporária.

Seriam motivos de justificação da ausência temporária, entre outros, a doença mais ou menos prolongada, as férias por prazo não superior a 30 dias (consecutivos ou interpolados) em cada ano, a mobilização para serviços militares, a ausência do País por motivos de interesse nacional ou interesse geral da própria profissão, a suspensão não definitiva do exercício profissional para cumprimento de sanções disciplinares, etc.

M. T.

## II — PERGUNTAS E RESPOSTAS

206) *Pergunta* — Muito grato ficaria a V. Ex.<sup>sa</sup> se, por intermédio da nossa revista, respondessem às seguintes perguntas:

1.<sup>a</sup> — Existe alguma disposição legal, que autorize o funcionamento de Postos Farmacêuticos dirigidos por indivíduos estranhos à profissão, sem assistência de Ajudante Técnico?

2.<sup>a</sup> — Pode o farmacêutico acompanhar o médico quando das consultas nas Casas do Povo e Postos Médicos, levando consigo cestos com medicamentos para aviar as respectivas receitas, instituindo assim o regime de farmácias ambulantes? — A.

*Resposta* — 1.<sup>a</sup> Não conhecemos nenhuma disposição legal que permita a laboração de Postos Farmacêuticos sem a presença do farmacêutico director-técnico da farmácia a que pertence o «posto» ou do ajudante técnico que o substitui. (Vide alínea g) das Normas para Funcionamento dos Postos de Medicamentos de Urgência publicados como complemento do despacho de 13 de Julho de 1951 do Sub-Secretário de Estado de Assistência Social.

2.<sup>a</sup> — Não nos parece deontologicamente errada a atitude do farmacêutico que procure levar o medicamento até aos lugares onde a assistência farmacêutica não existe. Achamos preferível esta prática ao estabelecimento de postos farmacêuticos que são autênticas farmácias funcionando em condições precárias de direcção técnica idónea.

Isto não significa de modo nenhum que não condenemos vivamente tais atitudes e práticas quando elas constituam fidedignamente processos de concorrência desleal. — M. T.

207) *Pergunta* — Muito agradecia o seguinte esclarecimento:

1.<sup>o</sup> — Uma directora técnica e co-proprietária duma farmácia poderá manter essa propriedade sem infringir o artigo 6.<sup>o</sup> do Decreto 17 636, casando com um médico e indo viver para uma localidade muito distante da farmácia? É claro que a gerência e direcção-técnica da farmácia ficariam a cargo de outro sócio.

2.<sup>o</sup> — E será necessário participar à Direcção-Geral de Saúde algo além da mudança de direcção-técnica? — N.

*Resposta* — 1.<sup>o</sup> Em nossa opinião e em face do que preceitua o art. 6.<sup>o</sup> do Decreto n.º 17 636 não é possível a esposa de um médico ser proprietária ou co-proprietária duma farmácia uma vez que do contrato de casamento, respectivo resultam sempre, para aquele, proventos ou participação de lucros na venda dos medicamentos.

O exercício da clínica num local distante da farmácia não modifica a nossa opinião uma vez que na farmácia se podem preparar ou vir a preparar medicamentos especializados.

2.<sup>o</sup> — Prejudicada. — M. T.

## III — DISPOSIÇÕES OFICIAIS

### • ALTERAÇÃO DA ORGÂNICA DOS SINDICATOS NACIONAIS

DECRETO-LEI N.º 42 522

Art.º 1.º Quando o número de sócios dos sindicatos o justifique, poderão constituir-se no seu âmbito secções profissionais ou de actividade, agrupando os sócios que pertençam à mesma categoria profissional ou ao mesmo ramo de actividade económica.

Art.º 2.º Cada secção terá uma direcção, constituída por três membros, eleitos por sufrágio directo dos sócios em assembleia geral da secção, à qual compete:

- 1) Representar a secção, na assembleia geral do sindicato, juntamente com os sócios designados no artigo 3.º;
- 2) Convocar a assembleia geral da secção e dirigir os seus trabalhos;
- 3) Estudar os problemas relativos às condições de vida dos profissionais das secções e dar conhecimento das conclusões à direcção do sindicato;
- 4) Cooperar com a direcção do sindicato na negociação ou revisão de convenções colectivas de trabalho quando estas abranjam os profissionais da secção;
- 5) Dar parecer sobre os assuntos de interesse geral para a secção que lhe foram submetidos pela direcção do sindicato;
- 6) Exercer as demais funções que lhe forem atribuídas por lei ou pelos estatutos.

§ único. As funções das secções serão exercidas sem prejuizo das atribuições da direcção do sindicato, especialmente no que se refere à representação profissional e à superior orientação e disciplina da vida de organismo.

Art.º 3.º Além da sua direcção as assembleias gerais das secções elegerão o número de sócios que for fixado nos estatutos, para efeitos de representação na assembleia geral do sindicato.

Art.º 4.º Sempre que sejam organizadas secções profissionais ou de actividade, a assembleia geral do sindicato será constituída pelos membros das direcções das secções e pelos sócios eleitos nos termos do artigo anterior.

Art.º 5.º O mandato das direcções das secções e dos demais representantes à assembleia geral terá a mesma duração do mandato da direcção do sindicato.

Art.º 6.º Os membros das secções femininas dos sindicatos podem participar nas assembleias gerais dos organismos e das secções profissionais ou de actividade, quando as houver, e ser eleitos para as respectivas direcções nos mesmos termos dos demais sócios.

Art.º 7.º Quando organismos corporativos estiverem a ser geridos por comissões administrativas deixam de exercer as suas funções os diferentes órgãos administrativos dos mesmos organismos, cuja competência normal passará a ser exercida por aquelas comissões.

Art.º 8.º O disposto no artigo 20.º do Decreto-Lei n.º 23.050, de 23 de Setembro de 1933 é extensivo aos sindicatos que se tenham constituído com desrespeito pelo preceituado no artigo 1.º do mesmo diploma.

§ único. É da exclusiua competência do Governo declarar quando se verifica a circunstancia a que este artigo se refere podendo a declaração ser feita a todo o tempo.

(«Diário do Governo», 1 Série, 23-9-1959)

#### • A VENDA DE LAMINÁRIAS FICA DEPENDENTE DE PRESCRIÇÃO MÉDICA

##### DESPACHO

Em cumprimento do despacho de S. Ex.º o Ministro da Saúde e Assistência de 23 de Agosto do corrente ano se publica que, nos termos do § único do artigo 24.º do Decreto n.º 17 636, de 19 de Novembro de 1929, foi determinado que a venda de laminárias fica dependente de prescrição médica.

Direcção-Geral de Saúde, 11 de Setembro de 1959. — Pelo Director-Geral de Saúde,  
António Augusto de Carvalho Dias.

(«Diário do Governo», 1 Série, 30-9-1959)



## IV — NOTICIÁRIO

### ACTIVIDADES CULTURAIS DO SINDICATO NACIONAL DOS FARMACEÛTICOS

Vai a Direcção do nosso Sindicato promover novo ciclo de conferências, passagem de filmes e lições, para o que espera contar com a colaboração de colegas e personalidades não farmacêuticas portuguesas e estrangeiras.

Em princípio pensa-se numa série de lições sobre uma forma farmacêutica — que seria este ano a de comprimidos — três sessões de passagem de filmes de interesse farmacêutico e algumas conferências por colegas, entre os quais um francês e um inglês, e cientistas não farmacêuticos.

Está também no pensamento da Direcção proporcionar a alguns colegas que vivam em meios rurais facilidades para em qualquer dos 3 centros universitários actualizarem os conhecimentos em matérias que achem de interesse para o exercício da profissão.

Esperaremos que os eventualmente interessados se ponham em comunicação com a Direcção que receberá com o maior prazer qualquer sugestão que os colegas queiram enviar sobre estas iniciativas.

### ACTIVIDADES DA ESCOLA DE FARMACIA DE COIMBRA EM 1959

#### EXPLANAÇÃO DOS PROGRAMAS

1) **Curso Prático de Análises de Aplicação à Clínica** — De 21 a 26 de Setembro de 1959:

**DIA 21 (SEGUNDA-FEIRA):**

15 horas: *Inauguração do Curso. Conferência:* Métodos foto-colorimétricos — DR.<sup>a</sup> MARIA SERPA DOS SANTOS.

16 horas: Determinação de transaminases no soro sanguíneo. Construção de curvas de calibração de um colorímetro fotoeléctrico — DR.<sup>a</sup> MARIA SERPA DOS SANTOS.

**DIA 22 (TERÇA-FEIRA):**

9 ½ horas: Determinação de fosfatase (ácida e alcalina) — DR.<sup>a</sup> MARIA SERPA DOS SANTOS.

15 horas: Preparação de vacinas injectáveis — Prof. DR. J. RAMOS BANDEIRA.

Prova da hiperglicemia provocada — DR.<sup>a</sup> MARIA SERPA DOS SANTOS e Prof. DR. J. RAMOS BANDEIRA.

**DIA 23 (QUARTA-FEIRA):**

9 ½ horas: Preparação de vacinas injectáveis — Prof. DR. J. RAMOS BANDEIRA.

15 horas: Proteinograma no soro sanguíneo — DR. A. PINHO DO BRÓJO.

**DIA 24 (QUINTA-FEIRA):**

9 ½ horas: *Lição:* Técnicas de determinação de sensibilidade dos germes aos antibióticos — DR.<sup>a</sup> ADRIANA FIGUEIREDO.

Prática dos diversos métodos de antibiose: métodos das diluições e difusimétricos (incluindo preparação de meios de cultura) — DR.<sup>a</sup> ADRIANA FIGUEIREDO.

15 horas: Execução de métodos de antibiose. Sinergismo e antagonismo.

**DIA 25 (SEXTA-FEIRA):**

9 ½ horas: Leitura do proteinograma — DR. A. PINHO DE BRÓJO.

Verificação de acções bactericidas ou bacteriostáticas — DR.<sup>a</sup> ADRIANA FIGUEIREDO.

15 horas: Produção de penicilinase. Resistência de germes aos antibióticos por mutação espontânea — DR.<sup>a</sup> ADRIANA FIGUEIREDO.

DIA 26 (SÁBADO):

9 ½ horas: Verificação da sensibilidade da *M. tuberculosis* aos antibióticos — DR.<sup>a</sup> ADRIANA FIGUEIREDO.  
Verificação de sinergismo e antagonismo — DR.<sup>a</sup> ADRIANA FIGUEIREDO.  
*Lição*: Alguns problemas sobre resistência microbiana aos antibióticos — DR.<sup>a</sup> ADRIANA FIGUEIREDO.  
*Colóquio* sobre problemas de antibiose — DR.<sup>a</sup> ADRIANA FIGUEIREDO.  
15 horas: Almoço de confraternização.

2) Curso Prático de Farmácia Galénica — De 6 a 10 de Outubro de 1959:

DIA 6 (TERÇA-FEIRA):

15 horas: *Inauguração do Curso. Conferência*: A importância de um Formulário de medicamentos no futuro da Farmácia Portuguesa — PROF. DR. J. RAMOS BANDEIRA.  
Equipamento ERWEKA — DRS. J. RAMOS BANDEIRA, MARIA SERPA DOS SANTOS e A. PINHO DE BRÓJO.  
16 horas: Preparação de soluções isotónicas para o colírio — PROF. DR. J. CARDOSO DO VALE.

DIA 7 (QUARTA-FEIRA):

9 ½ horas: *Lição*: Notas práticas sobre a forma farmacêutica emulsão — DR. A. PROENÇA DA CUNHA.  
Preparação de algumas emulsões e suspensões — DR. A. PROENÇA DA CUNHA.  
15 horas: Preparação de algumas emulsões e suspensões — DR. A. PROENÇA DA CUNHA.

DIA 8 (QUINTA-FEIRA):

9 ½ horas: *Lição*: Alguns apontamentos sobre comprimidos e drageificação — DR. J. NOGUEIRA VIEGAS.  
Preparação de algumas fórmulas de comprimidos — DR. J. NOGUEIRA VIEGAS.  
Drageificação de alguns comprimidos.  
15 horas: *Lição*: Novas perspectivas da forma farmacêutica cápsulas — DR. A. PINHO DE BRÓJO.  
Preparação de algumas fórmulas de cápsulas gelatinosas — DR. A. PINHO DE BRÓJO.

DIA 9 (SEXTA-FEIRA):

9 ½ horas: *Lição*: Alguns aspectos das formas farmacêuticas supositórios e óvulos — DR. A. PROENÇA DA CUNHA.  
Preparação de supositórios com intermédios modernos — DR. A. PROENÇA DA CUNHA.  
15 horas: Preparação de óvulos com intermédios modernos — DR. A. PROENÇA DA CUNHA.

DIA 10 (SÁBADO):

9 ½ horas: *Lição*: Breves considerações sobre novos medicamentos para Dermatologia — DR.<sup>a</sup> MARIA ELISA LOPES SERRA.  
Preparação de pomadas de antibióticos — DR.<sup>a</sup> MARIA ELISA LOPES SERRA.

3) III Curso Prático de Cromatografia — De 26 a 31 de Outubro de 1959:

DIA 26 (SEGUNDA-FEIRA):

15 horas: *Sessão Inaugural*, sob a Presidência do Ex.<sup>mo</sup> Senhor Reitor da Universidade.



## NOTAS DA SECRETARIA

• **Mudanças de Residência**

Solicita-se a todos os sócios, que mudem de residência, o favor de comunicarem imediatamente a sua nova morada, a fim de que não sofra interrupção o serviço de expedição da Revista ou outra correspondência.

Igualmente devem avisar sempre que julguem haver motivo para o não pagamento de quotas ou alterações de escalão.

• **Mudanças de Direcção-Técnica**

Os sócios que deixem a direcção-técnica de qualquer farmácia (ou laboratório), devem:

- 1) Participar o facto ao Ex.<sup>mo</sup> Director-Geral de Saúde, em papel selado, nos seguintes termos:

«F ..... farmacêutico, inscrito na Direcção-Geral de Saúde sob o n.º ..... residente em ..... freguesia de ..... concelho de ..... participa a V. Ex.<sup>a</sup> que deixou de exercer, nesta data, a direcção-técnica da farmácia (ou laboratório) ..... situada em ..... e propriedade de ..... ».

No caso de assumirem a direcção-técnica de outra farmácia, podem acrescentar na mesma participação:

«Declara que passa a exercer em (data) ..... a sua profissão como director-técnico da farmácia (ou laboratório) ..... sita em ..... e propriedade de ..... ».

(Data e assinatura reconhecida)

- 2) Enviar ao Sindicato Nacional dos Farmacêuticos a Carteira Profissional a fim de ser devidamente averbada, indicando a localidade e a farmácia, cuja direcção-técnica deixem ou assumam.

• **Bilhete de Identidade**

Sempre que haja necessidade de renovar o Bilhete de Identidade ou averbar nele a profissão de farmacêutico, pode enviar-se ao Sindicato o respectivo impresso do Arquivo de Identificação a fim de no verso do mesmo ser feita a competente declaração. A apresentação da Carteira Profissional, devidamente revalidada e acompanhada da quota do mês, supre aquela declaração.

• **Reuniões da Direcção**

As reuniões ordinárias da Direcção têm lugar todas as semanas, às 5.<sup>as</sup> feiras, pelas 21,30 horas.

• **Revalidação da Carteira Profissional**

Nos termos do respectivo Regulamento, a Carteira Profissional dos Farmacêuticos Portugueses deve ser revalidada todos os anos, no mês de Janeiro. É conveniente, pois, que todos os farmacêuticos, após o pagamento da quota de Dezembro, enviem esse documento à Secretaria do Sindicato, com uma nota indicando o estabelecimento e local onde exercem a profissão.

A respectiva taxa de revalidação e o porte de correio para a devolução da Carteira serão incluídos na quota do mês de Janeiro, pelo que não deve ser enviada qualquer importância juntamente com aquele documento.

## SERVIÇOS DE FISCALIZAÇÃO

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

Magalhães & Serra, Lda. (Drogaria) — Porto — 14-7-959.

Azevedo de Carvalho, Lda. (Drogaria — Almada — 21-7-959.

Felismino & Sá, Lda. (Drogaria) — Porto — 3-9-959.

## DIRECÇÕES TÉCNICAS DE FARMÁCIAS

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

Nomes	Farmácias e Localidades
Maria Emília Bragança M. Figueiredo .....	<i>Almiro</i> — Paranhos da Beira
Dina Berta da Costa Pinheiro .....	<i>Ferreira</i> — Mesão Frio
Mário Gentil Cordeiro dos Santos .....	<i>Alameda</i> — Lisboa
Mário A. A. Costa Santos .....	<i>Colares</i> — Colares
Maria Benedita A. Almeida Araujo .....	<i>S. João</i> — Estoril
Maria Luísa da Silva F. Fresco .....	<i>Nova</i> — Sangalhos
Trindade Gama Matutino .....	<i>Portugal</i> — Ervedal da Beira
João Ventura Duarte .....	<i>Correia</i> — Silves
Alípio Pereira de Faria .....	<i>União</i> — S. Martinho dos Mouros
Maria Manuela Sancho Brito .....	<i>Saúde</i> — Loulé
Jorge Teixeira Pinto de Almeida .....	<i>Portugal</i> — Chança
Maria Elisa dos Santos Ralha .....	<i>Nova</i> — Valbom
Ricardina da Assunção António .....	<i>Higiene</i> — Carregado
Elisa dos Santos Pinto .....	<i>Lanhese</i> — Lanhese
João Manuel Correia dos Santos .....	<i>Higiene</i> — Coruche
Maria Adélia Araujo e Sá .....	<i>Nova Fátima</i> — Baixa da Banheira
Maria José Folgado Pereira .....	<i>Trigo</i> — Igreja (Baião)
Maria Fernanda I. C. Lobo .....	<i>Leite de Faria</i> — Regilde
Idalina C. Sá Oliveira .....	<i>Moreira</i> — S. Romão de Neiva
Ana Rosália A. S. Dias .....	<i>Marques</i> — Freixedas
António C. Vieira Lizardo .....	<i>Vieira</i> — Arraiolos
Maria Adelaide B. Carneiro Lopes .....	<i>Roda</i> — Proença-a-Nova
Maria Olinda Moedas Russo .....	<i>Nova</i> — Benedita (Alcobaça)
Albertina F. Silva Nobre M. Macedo .....	<i>Higiene</i> — Monte Redondo
Honorato do Amaral .....	<i>Amaral</i> — V. Franca do Campo
Idalina Branco Teixeira .....	<i>Salta Junior</i> — Serpa
Maria Teresa Marques Nunes .....	<i>Higiene</i> — Trevões (S. João da Pesqueira)
Maria Adoração dos Anjos Maia .....	<i>Maia</i> — Porto
Maria Isabel B. Albuquerque Rebelo .....	<i>Sousa</i> — Abrunheira
Maria Teodoro Colaço M. Figueira .....	<i>Alentejana</i> — Castro Verde
Maria Luísa da Silva Miranda .....	<i>Brito</i> — Paião (Figueira da Foz)
Alice Soares Castanheira .....	<i>Moderna</i> — Fazendas de Almeirim
Olga Lena B. Ribeiro de Oliveira .....	<i>Brasil</i> — Lisboa
Maria Helena F. Ferreira .....	<i>Semide</i> — Semide (Miranda do Corvo)

## LICENCIAMENTO DE FARMÁCIAS

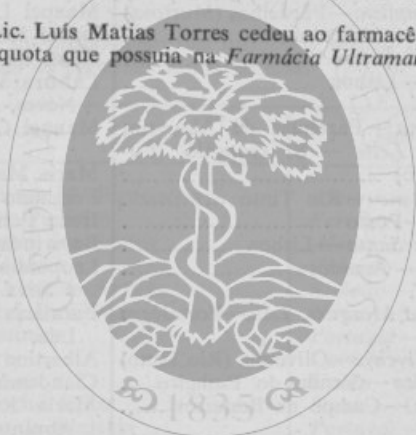
Pela Direcção-Geral de Saúde foram expedidos os alvarás de licenciamento das seguintes farmácias:

N.º e data do alvará	Farmácia e Localidade	Proprietário
857 — 21-4-959	<i>Do Caniço</i> — Vargem — Caniço (Funchal) .....	Novberto J. B. Figueiredo Freitas
858 — 6-5-959	<i>Ferreira</i> — Ponte — Negrelos (Santo Tirso) .....	Bernardino Gomes Ferreira Iriense, Lda.
859 — 7-5-959	<i>Iriense</i> — Cova de S. <sup>ta</sup> Iria (Ourem)	Maria Emília Cardoso S. A. Rainha
860 — 3-6-959	<i>Rio Mouro</i> — Rio de Mouro (Sintra)	Lucilia da Costa Morgado
861 — 26-6-959	<i>Moderna</i> — V. N. de Anços (Soure)	Manuel L. Almeida Baptista
862 — 26-6-959	<i>Júlio Baptista</i> — Pardelhas (Murtosa)	Isabel Maria Martins Pires
863 — 30-6-959	<i>Central</i> — Mogadouro .....	Odete da Conceição Teixeira
864 — 30-6-959	<i>Albuquerque</i> — Vinhais .....	Laboratórios da Farmácia Neves, Lda.
865 — 8-7-959	<i>Roma</i> — Lisboa .....	Manuel G. de Carvalho
866 — 8-7-959	<i>Moderna</i> — Fazendas de Almeirim	Maria Maia dos Santos Leite
867 — 8-7-959	<i>Santos Leite</i> — S. Gonçalo (Bunheiro) .....	Fernando F. da Silva e Sá
868 — 21-7-959	<i>S. Caetano</i> — Rio Tinto .....	Irene Ferreira de Carvalho
869 — 21-7-959	<i>Maia</i> — Porto .....	Bemvinda Brigham da Silva
870 — 7-8-959	<i>Rainha Santa</i> — Lisboa .....	Leopoldina M. Fonseca Melo e Silva
871 — 6-8-959	<i>Clabel</i> — Amadora .....	Farmácia Moreira Marques, Lda.
872 — 10-8-959	<i>Moreira Marques, Lda.</i> — Portalegre	Albertina G. Margarido Lima
873 — 13-8-959	<i>Das Oliveiras</i> — Oliveiras (Rio Tinto)	Claudemira J. Martins Costa
874 — 27-8-959	<i>Nogueira</i> — Venda do Pinheiro ...	Maria Ruth O. L. Moraes Abrantes
875 — 27-8-959	<i>Almiro</i> — Campo de Besteiros .....	Maria Albertina F. C. Leal Pinto
876 — 31-8-959	<i>Flama</i> — Venda Nova (Amadora)	Fernando M. B. Tristão da Cunha
877 — 1-9-959	<i>F. Tristão da Cunha</i> — Calheta (S. Jorge)	Maria M. Caldas de Oliveira
878 — 1-9-959	<i>Douro</i> — Lisboa .....	Maria Cristina N. Marques
880 — 17-9-959	<i>Marques</i> — Samouco .....	António B. C. D. Brandão
881 — 25-9-959	<i>Cabral Brandão</i> — Barroca (Arouca)	

## REGISTOS DIVERSOS

- ★ Foi encerrada ao público a *Farmácia Mena*, sita no lugar e freguesia de Arneiro das Milhariças (Santarém).
- ★ Encontra-se registada, na D. G. S., como propriedade do farmacêutico Armindo Veloso Pinheiro de Lacerda, a *Farmácia Veloso*, de Delães (V. N. Famalicão).
- ★ Pela farmacêutica D. Preciosa Antónia dos Santos foi instalado em Salzedas (Tarouca), um posto de medicamentos de urgência.
- ★ A *Farmácia Confiança*, de Leomil (Moimenta da Beira) passou a ser propriedade do farmacêutico António Figueiredo Andrade.
- ★ A farmacêutica D. Ana Boavida Ramos Godinho, cedeu ao farmacêutico Lic. Augusto Goulart Branco a quota que possuía na *Farmácia Veral*, de Lisboa.

- ★ Encontra-se encerrada ao público a *Farmácia Diana*, de Pedrógão do Alentejo (Vidigueira).
- ★ Passou a denominar-se *Farmácia Esteves Simões*, propriedade do farmacêutico José Esteves Simões, a antiga *Farmácia Costa Simões, Lda.*, de Soure.
- ★ Está registada em nome da firma Malva do Vale, Lda. a *Farmácia Silcar*, de Coimbra.
- ★ Por escritura notarial de 20-7-1959, a *Farmácia Salix*, de Lisboa, passou a ser propriedade dos farmacêuticos Gabriel Figueiredo Moura Dinis Sampaio e Manuel Nogueira de Sousa Antunes, que constituíram uma sociedade denominada *Farmácia Salix, Lda.*
- ★ A *Farmácia Moutinho*, de Cabeceiras de Basto, passou — por herança — a pertencer ao farmacêutico Lic. Agostinho Moutinho.
- ★ Foi averbada a propriedade da *Farmácia Correia*, de Cinfães, em nome de Laura Reimão Correia e Maria Estrela Reimão Correia, em virtude de testamento.
- ★ O farmacêutico Lic. Luís Matias Torres cedeu ao farmacêutico Vítor Manuel Gomes David e Silva a quota que possuía na *Farmácia Ultramarina*, de Lisboa.



## 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-1

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 PRISTIA; 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. IX \* 1959

OUTUBRO-DEZEMBRO \* N.º 4

## TRABALHOS ORIGINAIS

### ENSAIO DOS RECIPIENTES DE VIDRO PARA INJECTÁVEIS (\*)

A. LUPI NOGUEIRA  
Assist. da Esc. Farm. Lisboa

Segundo a monografia proposta para «Preparações injectáveis», os recipientes de vidro destinados ao acondicionamento destas preparações devem satisfazer aos seguintes ensaios:

#### A — LIMITE DE ALCALINIDADE

1 — Lave duas vezes com água destilada um número suficiente de recipientes de vidro a ensaiar (não menos de 3 de cada lote) cuja soma das capacidades não seja inferior a 275 cm<sup>3</sup>. Encha com água destilada para preparações injectáveis cada um dos recipientes até 90% da sua capacidade. Cubra-os com folhas de estanho novas, previamente lavadas com acetona e secas. Introduza-os em autoclave apropriada e aqueça-as a 120° durante uma hora. Retire da autoclave os recipientes e deixe-os arrefecer até à temperatura do laboratório.

De um número suficiente de recipientes do mesmo lote meça 100 cm<sup>3</sup> de água e verta-a para balão de vidro neutro com a capacidade de 250 cm<sup>3</sup>. Ajunte 0,3 cm<sup>3</sup> de soluto de vermelho de metilo e, gota a gota, agitando suavemente, ácido sulfúrico 0,01 N até viragem do indicador.

Repita o ensaio em 100 cm<sup>3</sup> da mesma água que utilizou para encher os recipientes.

A diferença entre o número de cm<sup>3</sup> de ácido gastos nos dois ensaios não deve ser superior a 1,5 cm<sup>3</sup> para recipientes de vidro com

(\*) Trabalho efectuado para a Com. de Farmacopeia para verificação da monografia proposta para a adenda da Farm. Port.



capacidade igual ou inferior a 100 cm<sup>3</sup> e não deve exceder 2,5 cm<sup>3</sup> para recipientes de vidro cuja capacidade seja superior a 100 cm<sup>3</sup>.

Porque se não define a concentração do soluto de vermelho de metilo, entendeu-se como correspondendo ao indicado na actual Farmacopeia Portuguesa e que consiste num soluto a 0,2 g por cento de vermelho de metilo (álcool a 95°).

Devemos frisar desde já a extraordinária dificuldade na dissolução dos 0,2 g do corante em q. b. de álcool a 95° para 100 ml, mesmo com aquecimento muito prolongado (refrigerante de refluxo) resultando um soluto praticamente saturado.

Utilizando este soluto de indicador, depressa verificámos a impossibilidade de «repetir o ensaio em 100 ml da mesma água que se utilizou para encher os recipientes», porquanto, devendo essa água ser recentemente redestilada em aparelho de vidro neutro, apresenta reacção ácida ao vermelho de metilo, tornando, quase sempre, impossível a titulação com SO<sub>3</sub>H<sub>2</sub> N/100.

Deste modo, para que fosse exequível o ensaio a branco, utilizámos OHNa N/100 para verificar a acidez da água destilada, somando esse valor aos obtidos pela determinação da alcalinidade cedida pelas ampolas à água redestilada após autoclavagem de 1 hora a 120°.

Em 10 ensaios da água redestilada recente obtivemos os seguintes resultados por cada 100 ml da água, usando microbureta de 1 ml:

0,18; 0,20; 0,19; 0,22; 0,18; 0,16; 0,18; 0,20; 0,18; 0,19;

o que dá como média para o «ensaio a branco»

$$n=0,188$$

Logo nestes primeiros ensaios verificámos ser demasiada a concentração do indicador, tornando extraordinariamente difícil a observação de viragem.

Assim, em vez de 0,3ml do soluto do indicador, usámos 0,05 ml, o que melhorou consideravelmente a verificação da viragem.

As primeiras determinações foram levadas a cabo em ampolas de 10 ml de vidro branco, dito neutro, de fabrico nacional (S. F.) 1.ª série:

N.º do Ensaio	ml de SO <sub>3</sub> H <sub>2</sub> N/100 consumido (n + 0,188)	X <sup>2</sup>
1	0,558	0,311364
2	0,688	0,473344
3	0,648	0,419904
4	0,628	0,394384
5	0,648	0,419904
6	0,648	0,419904
7	0,628	0,394384
8	0,678	0,459684
9	0,628	0,394384
10	0,598	0,357664
	S (X) = 6,350	4,044860 S (X <sup>2</sup> )

Média: — 0,635

Variância:

$$V = \frac{S(X^2)}{n-1} - \frac{S^2(X)}{n(n-1)} = 54,1 \times 10^{-4}$$

Desvio padrão:

$$s = \sqrt{V}$$

$$s = 7,350 \times 10^{-2}$$

Erro padrão:

$$Em = \frac{s}{\sqrt{n}} = \frac{7,350 \times 10^{-2}}{\sqrt{10}}$$

$$Em = \frac{7,350 \times 10^{-2}}{3,162278} = 2,3 \times 10^{-2}$$

Limites de erro:

$$\pm 0,074$$

Em face destes resultados, concluiremos que há 99% de probabilidades ( $P=0,99$ ) de que a verdadeira alcalinidade cedida pelo vidro caia entre 0,561 e 0,709 (ml de  $\text{SO}_4\text{H}_2$  N/100).

Para maior facilidade no ensaio e se poder executar com a água destilada que serviu para encher as ampolas submetidas a análise um «ensaio a branco», torna-se necessário utilizar um «soluto alcalino de vermelho de metilo».

A F. P. possui, sob a mesma designação de «soluto de vermelho de metilo», uma outra solução hidro-alcoólica alcalinizada com  $\text{OHNa}$  N/20.

Contudo esta alcalinidade mostrou-se insuficiente, nos ensaios que realizámos com águas redestiladas recentemente, pois não chegava para obter viragem do indicador para amarelo (a menos que se fervesse e resfriasse a água antes do ensaio).

Na realidade o soluto tem 3,40 ml de  $\text{OHNa}$  N/20 em 250 ml o que corresponde, nos 0,3 ml do indicador usado, a 0,0204 de  $\text{SO}_4\text{H}_2$  N/100, quantidade cerca de 10 vezes inferior à necessária para compensar a acidez da própria água recentemente redestilada. Em contrapartida, a concentração em indicador neste soluto da F. P. é suficiente para produzir uma viragem relativamente fácil de observar.

Perante estes factos há necessidade de criar um novo «soluto de vermelho de metilo alcalino» que poderá ter a seguinte composição:

Vermelho de metilo .....	0,02 g
Hidróxido de sódio N/2 .....	4 ml
Álcool a 95° q. b. p. ....	100 ml

Dissolva o vermelho de metilo em 70 ml de álcool, aquecendo a banho de água (em matraz provido de refrigerante de refluxo), deixe esfriar à temperatura do laboratório; adicione o sol. hidróxido de sódio, agite e complete com álcool o volume de 100 ml.

Com 0,3 ml deste soluto de indicador, utilizando 100 ml de água redestilada recentemente gastámos, em vários ensaios, o valor médio de  $0,55 \pm 0,024$  ( $P=0,99$ ).

Uma alcalinidade superior é, não só, desnecessária como contraproducente, pois que obriga a medir os 0,3 ml do indicador com muita precisão, tornando bastante importantes os erros cometidos nesta medição.

Após termos «acertado» a alcalinidade e concentração do soluto de vermelho de metilo, procedemos a numerosos ensaios, seguindo a técnica descrita, utilizando ampolas de 5 ml, 10 ml, 100 ml, frascos brancos vulgares, e frascos usados para acondicionamento de antibióticos.

De todos os resultados, fizemos a respectiva análise estatística e transcrevemos em quadros as observações feitas:

FÁBRICA S. T. (VIDRO NACIONAL)  
AMPOLAS DE 10ml VIDRO INCOLOR (2.ª SÉRIE)

N.º de ensaio	ml de $\text{SO}_4\text{H}_2$ N/100 X	$X^2$	$X - M$	$(X - M)^2$
11	0,65	0,4225	+ 0,05775	0,003335
12	0,62	0,3844	+ 0,02775	0,000770
13	0,62	0,3844	+ 0,02775	0,000770
14	0,70	0,4900	+ 0,10775	0,011600
15	0,61	0,3721	+ 0,01775	0,000336
16	0,66	0,4356	+ 0,06775	0,004590
17	0,64	0,4096	+ 0,04775	0,002276
18	0,59	0,3481	+ 0,00225	0,000005
19	0,62	0,3844	+ 0,02775	0,000770
20	0,58	0,3364	- 0,01225	0,000150
21	0,58	0,3364	- 0,01225	0,000150
22	0,61	0,3721	+ 0,01775	0,000331
23	0,54	0,2916	- 0,05225	0,002730
24	0,53	0,2809	- 0,06225	0,003875
25	0,57	0,3249	- 0,02225	0,000495
26	0,61	0,3721	+ 0,01775	0,000331
27	0,55	0,3025	- 0,04225	0,001785
28	0,57	0,3249	- 0,02225	0,000495
29	0,55	0,3025	- 0,04225	0,001785
30	0,56	0,3136	- 0,03225	0,001040
31	0,59	0,3481	- 0,00225	0,000005
32	0,59	0,3481	- 0,00225	0,000005
33	0,58	0,3364	- 0,01225	0,000150
34	0,58	0,3364	- 0,01225	0,000150
35	0,56	0,3136	- 0,03225	0,001040
36	0,59	0,3481	- 0,00225	0,000005
37	0,58	0,3364	- 0,01225	0,000150
38	0,62	0,3844	+ 0,02775	0,000770
39	0,56	0,3136	- 0,03225	0,001040
40	0,60	0,3600	+ 0,00775	0,000060
41	0,64	0,4096	+ 0,04775	0,002276
42	0,62	0,3844	+ 0,02775	0,000770
43	0,56	0,3136	- 0,03225	0,001040
44	0,57	0,3249	- 0,02225	0,000495
45	0,57	0,3249	- 0,02225	0,000495
46	0,60	0,3600	+ 0,00775	0,000060
47	0,54	0,2916	- 0,05225	0,002730
48	0,59	0,3481	+ 0,00225	0,000005
49	0,66	0,4356	+ 0,06775	0,004590
50	0,53	0,2809	- 0,06225	0,003875
N=40	S(X)=23,69	S(X <sup>2</sup> )=14,0877	Σ(X - M)=0	S(X - M) <sup>2</sup> = =0,057321

Média:

$$\frac{S(X)}{N} = \frac{23,69}{40} = 0,59225$$

Variância:

$$a) \quad V = \frac{S(X - M)^2}{N - 1} = \frac{0,05 + 329}{39} = 1,4699 \times 10^{-3} = 14,699 \times 10^{-4}$$

$$b) \quad V = \frac{S(X)^2 - M S(X)}{N - 1} = \frac{14,0877 - 0,59225 \times 23,69}{39} =$$

$$= 1,4699 \times 10^{-3} = 14,699 \times 10^{-4}$$

$$c) \quad V = \frac{S(X)^2}{N - 1} - \frac{S^2(X)}{N(N - 1)} = \frac{14,0877}{39} - \frac{(23,69)^2}{40 \times 39} =$$

$$= 0,3612 - 0,3597 = 15 \times 10^{-4}$$

Afastamento padrão:

$$S = \sqrt{V} = \sqrt{15 \times 10^{-4}} = 0,0387$$

Erro padrão da média:

$$Em = \frac{S}{\sqrt{N}} = \frac{0,0387}{6,324555} = 0,006118$$

Limites de erro:

$$t = 2,705 \left( \begin{array}{l} P=0,99 \\ \theta=39 \end{array} \right)$$

$$\pm t \times Em = \pm 2,705 \times 0,006118 \pm 0,01655$$

portanto, há 99% de probabilidades de que a verdadeira alcalinidade cedida pelo vidro, caia entre  $0,58225 + 0,01655$  (0,59880) e

$$0,58225 - 0,01655 \text{ (0,56570)}$$

valores que estão de acordo com as primeiras 10 determinações que fizemos com ampolas da mesma fábrica (S. T.).

Nos quadros futuros, calcularemos a variância apenas pela fórmula «C» já que os valores obtidos com as fórmulas «A» e «B» são praticamente idênticos, o que terá a vantagem de eliminar os cálculos de  $(X - M)$  e  $(X - M)^2$ .

FÁBRICA S. T. (VIDRO NACIONAL)  
AMPOLAS DE 10 ml — VIDRO INCOLOR — 2.ª SÉRIE

N.º de ensaio	ml de $\text{SO}_4\text{H}_2$ N/100 consumidos X	$X^2$
51	0,60	0,3600
52	0,66	0,4356
53	0,72	0,5184
54	0,70	0,4900
55	0,62	0,3844
56	0,64	0,4096
57	0,60	0,3600
58	0,56	0,3136
59	0,72	0,5184
60	0,63	0,3969
61	0,64	0,4096
62	0,62	0,3844
63	0,56	0,3136
64	0,60	0,3600
65	0,50	0,2500
66	0,58	0,3364
67	0,64	0,4096
68	0,66	0,4356
69	0,63	0,4223
70	0,68	0,4624
71	0,62	0,3844
72	0,68	0,4624
73	0,55	0,3025
74	0,52	0,2704
75	0,62	0,3844
76	0,63	0,3969
77	0,60	0,3600
78	0,58	0,3364
79	0,62	0,2916
80	0,54	0,3844
81	0,62	0,3844
82	0,64	0,4096
83	0,60	0,3600
84	0,63	0,3969
85	0,67	0,4489
86	0,58	0,3364
87	0,56	0,3136
88	0,61	0,3721
89	0,61	0,3721
90	0,63	0,3969
N=40	S(X)=24,69	S(X) <sup>2</sup> =15,3353

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

Média:

$$M = \frac{S(X)}{N} = \frac{24,65}{40} = 0,61725$$

Variância:

$$V = \frac{S(X)}{N-1} - \frac{S^2(X)}{N(N-1)} = \frac{15,3353}{39} - \frac{(24,69)^2}{40 \times 39} = 2,4 \times 10^{-3} = 24 \times 10^{-4}$$

Desvio padrão:

$$S = \sqrt{V} = \sqrt{24,0 \times 10^{-4}} = 0,049$$

Erro padrão da média:

$$Em = \frac{S}{\sqrt{N}} = \frac{0,049}{6,324555} = 0,0077$$

Limites de erro:

$$Lm = \pm t \times Em = \pm 2,705 \times 0,0077 = \pm 0,0208$$

Portanto, nesta nova série de 40 ensaios há 99% de probabilidades de que a alcalinidade cedida pelo vidro caia entre:

$$0,61725 + 0,0208 = 0,63835$$

$$0,61725 - 0,0208 = 0,58645$$

Se atendermos a que as três séries de ensaios realizados sobre ampolas do mesmo fabricante utilizaram um total de cerca de 1000 ampolas as variações, quer dos resultados individuais, quer dos resultados das três séries (10, 40, 40) parecem-nos perfeitamente normais.

FÁBRICA J. M. M. (VIDRO NACIONAL)  
AMPOLAS INCOLORES DE 10 ml — 1.ª SÉRIE

N.º de ensaio	ml. de SO <sub>2</sub> H <sub>2</sub> N/100 consumidos X	X <sup>2</sup>
1	0,45	0,2025
2	0,47	0,2209
3	0,46	0,2116
4	0,45	0,2025
5	0,49	0,2401
6	0,52	0,2704
7	0,47	0,2209
8	0,44	0,1936
9	0,43	0,1849
10	0,43	0,1849
11	0,46	0,2116
12	0,46	0,2116
13	0,35	0,1225
14	0,43	0,1849
15	0,43	0,1849
16	0,42	0,1764
17	0,43	0,1849
18	0,40	0,1600
19	0,40	0,1600
20	0,39	0,1521
21	0,43	0,1849
22	0,41	0,1681
23	0,43	0,1849
24	0,37	0,1369
25	0,39	0,1521
26	0,42	0,1764
27	0,45	0,2025
28	0,50	0,2500
29	0,44	0,1936
30	0,48	0,2304
31	0,49	0,2401
32	0,51	0,2601
33	0,44	0,1936
34	0,46	0,2116
35	0,41	0,2401
36	0,48	0,2304
37	0,46	0,2116
38	0,45	0,2025
39	0,40	0,1600
40	0,45	0,2025
N=40	S(X)=17,71	S(X) <sup>2</sup> =7,9335

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

Média:

$$M = \frac{S(X)}{N} = \frac{17,71}{40} = 0,44275$$

Variância:

$$V = \frac{S(X)^2}{N-1} - \frac{S^2(X)}{N(N-1)} = \frac{7,9335}{39} - \frac{(17,71)^2}{1560} = 0,20342 - \frac{313,6441}{1560} = 0,20342 - 0,20105 = 0,00237 = 23,7 \times 10^{-4}$$

Desvio padrão:

$$S = \sqrt{V} = \sqrt{23,7 \times 10^{-4}} = 4,47 \times 10^{-2} = 0,0447$$

Erro padrão:

$$Em = \frac{S}{\sqrt{N}} = \frac{0,0447}{6,324555} = 0,0070$$

Limites de erro:

$$Lm = \pm t \times Em = \pm 2,705 \times 0,0070 = \pm 0,019235$$

Centro de Documentação Farmacêutica  
Portanto, há 99% de probabilidades de que o verdadeiro valor caia entre:  
da Ordem dos Farmacêuticos

$$0,44275 + 0,019 = 0,46175$$

e

$$0,44275 - 0,019 = 0,42375$$



FÁBRICA J. M. M. (VIDRO NACIONAL)  
AMPOLAS DE 10 ml—VIDRO INCOLOR—2.ª SÉRIE

N.º de ensaio	ml de SO <sub>2</sub> H <sub>2</sub> N/100 consumidos X	X <sup>2</sup>
41	0,42	0,1764
42	0,41	0,1681
43	0,45	0,2025
44	0,45	0,2025
45	0,40	0,1600
46	0,41	0,1681
47	0,42	0,1764
48	0,40	0,1600
49	0,44	0,1936
50	0,50	0,2500
51	0,42	0,1764
52	0,40	0,1600
53	0,44	0,1936
54	0,37	0,1369
55	0,42	0,1764
56	0,41	0,1681
57	0,43	0,1849
58	0,37	0,1369
59	0,35	0,1225
60	0,35	0,1225
61	0,41	0,1681
62	0,40	0,1600
63	0,45	0,2025
64	0,41	0,1681
65	0,38	0,1444
66	0,41	0,1681
67	0,40	0,1600
68	0,32	0,1024
69	0,44	0,1936
70	0,48	0,2304
71	0,40	0,1600
72	0,36	0,1296
73	0,45	0,2025
74	0,40	0,1600
75	0,42	0,1764
76	0,40	0,1600
77	0,38	0,1444
78	0,44	0,1936
79	0,36	0,1296
80	0,40	0,1600
N=40	S(X)=16,37	S(X) <sup>2</sup> =6,7495

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

Média:

$$M = \frac{S(X)}{N} = \frac{16,37}{40} = 0,4092$$

Variância:

$$V = \frac{S(X)^2}{N-1} - \frac{S^2(X)}{N(N-1)} = \frac{6,7495}{39} - \frac{(16,37)^2}{1560}$$

$$= 0,17306 - \frac{267,9769}{1560} = 12,8 \times 10^{-4}$$

Desvio padrão:

$$S = \sqrt{V} = \sqrt{12,8 \times 10^{-4}} = 3,57 \times 10^{-2} = 0,0357$$

Erro padrão:

$$Em = \frac{S}{\sqrt{N}} = \frac{0,0357}{6,324555} = 0,005644$$

Limites de erro:

$$Lm = \pm t \times Em = 2,705 \times 0,00564 = \pm 0,01526$$

O verdadeiro valor deve cair, portanto, entre

$$0,409 + 0,015 = 0,424$$

e

$$0,409 - 0,015 = 0,394$$

FÁBRICA M. P. V. (NACIONAL)  
AMPOLAS DE 10 ml — INCOLORES

N.º de ensaio	ml de SO <sub>4</sub> H <sub>2</sub> N/100 consumidos X	X <sup>2</sup>
1	0,35	0,1225
2	0,31	0,0961
3	0,35	0,1225
4	0,34	0,1156
5	0,32	0,1024
6	0,38	0,1444
7	0,35	0,1225
8	0,35	0,1225
9	0,36	0,1296
10	0,39	0,1521
11	0,38	0,1444
12	0,39	0,1521
13	0,40	0,1600
14	0,39	0,1521
15	0,41	0,1681
16	0,37	0,1369
17	0,44	0,1936
18	0,40	0,1600
19	0,38	0,1444
20	0,38	0,1444
21	0,37	0,1369
22	0,35	0,1225
23	0,35	0,1225
24	0,35	0,1225
25	0,32	0,1024
26	0,38	0,1444
27	0,30	0,0900
28	0,31	0,0961
29	0,31	0,0961
30	0,41	0,1681
31	0,44	0,1936
32	0,47	0,2209
33	0,42	0,1764
34	0,38	0,1444
35	0,30	0,0900
36	0,31	0,0961
37	0,33	0,1089

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

35	0,1225		
39	0,31		
40	0,31		
41	0,34		
42	0,37		
43	0,40		
44	0,42		
45	0,33		
46	0,35		
47	0,41		
48	0,44		
49	0,47		
50	0,38		
51	0,36		
52	0,38		
53	0,35		
54	0,40		
55	0,41		
56	0,39		
57	0,37		
58	0,35		
59	0,31		
60	0,31		
61	0,35		
62	0,33		
63	0,37		
64	0,41		
65	0,37		
66	0,44		
67	0,40		
68	0,42		
69	0,41		
70	0,39		
71	0,38		
72	0,33		
73	0,31		
74	0,32		
75	0,33		
76	0,35		
77	0,37		
78	0,35		
79	0,39		
80	0,42		
		S(X) = 29,49	S(X) <sup>2</sup> = 11,0029
		N = 80	

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos



Média:

$$M = \frac{S(X)}{N} = \frac{29,49}{80} = 0,368625$$

Variância:

$$V = \frac{S(X)^2}{N-1} - \frac{S^2(X)}{N(N-1)} = \frac{11,0029}{79} - \frac{869,6601}{6320} = 0,1392772 - 0,13760444 = 0,0016728 = 16,728 \times 10^{-4}$$

Desvio padrão:

$$S = \sqrt{V} = \sqrt{16,728 \times 10^{-4}} = 4,081 \times 10^{-2} = 0,04081$$

Erro padrão:

$$Em = \frac{S}{\sqrt{N}} = \frac{0,04081}{\sqrt{80}} = \frac{0,04081}{8,944272} = 0,00456$$

Limites de erro:

$$Lm = \pm t \times Em = \pm 2,657 \times 0,00456 = \pm 0,012$$

O verdadeiro valor cairá entre:

$$0,3686 + 0,012 = 0,3806$$

e

$$0,3686 - 0,012 = 0,3566$$

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

FÁBRICA M. P. V. (NACIONAL)  
AMPOLAS DE 100 ml — VIDRO INCOLOR

N.º de ensaio	ml de SO <sub>4</sub> H <sub>2</sub> N/100 consumidos X	X <sup>2</sup>
1	0,41	0,1681
2	0,34	0,1156
3	0,39	0,1521
4	0,37	0,1369
5	0,41	0,1681
6	0,41	0,1681
7	0,40	0,1600
8	0,43	0,1849
9	0,85	0,7225
10	0,40	0,1600
11	0,38	0,1444
12	0,38	0,1444
13	0,42	0,1764
14	0,40	0,1600
15	0,41	0,1681
16	0,39	0,1521
17	0,37	0,1369
18	0,45	0,2025
N=18	S(X)=7,61	S(X) <sup>2</sup> =3,4211

Média:

$$M = \frac{S(X)}{N} = \frac{7,61}{18} = 0,4227$$

Variância:

$$V = \frac{S(X)^2}{N-1} - \frac{S^2(X)}{N(N-1)} = \frac{3,4211}{17} - \frac{57,91}{306} = 0,20124 - 0,18925 = 0,01199 = 119,9 \times 10^{-4}$$

Desvio padrão:

$$S = \sqrt{V} = \sqrt{119,9 \times 10^{-4}} = 0,1094$$

Erro padrão:

$$Em = \frac{S}{\sqrt{N}} = \frac{0,1094}{4,24264} = 0,02578$$

Limites de erro:

$$Lm = \pm t \times Em = \pm 2,114 \times 0,026 = \pm 0,055$$

Portanto, os valores reais cairão entre:

$$0,4227 + 0,055 = 0,4777$$

$$0,4227 - 0,055 = 0,3677$$

É provável que a determinação n.º 9, que gastou 0,85 ml de SO<sub>4</sub>H<sub>2</sub> N/100 altere os limites de erro, pois o seu valor afasta-se muito da média geral.

Deve, portanto, ter sido introduzido um causador fortuito deste desvio. Segundo a opinião de certos autores, deve eliminar-se este valor extremo, corrigindo então todos os outros.

Por não possuímos mais material de ensaio do mesmo fabricante, não continuámos as determinações de alcalinidade, o que nos levou a admitir o resultado n.º 9, sem eliminação, por impossibilidade de o confirmar.

FÁBRICA S. T. — (NACIONAL)  
AMPOLAS DE 5 ml — VIDRO INCOLOR

N.º de ensaio	ml de $\text{SO}_4\text{H}_2$ N/100 consumidos X	$X^2$
1	1,20	1,4400
2	0,90	0,8100
3	1,02	1,0404
4	0,85	0,7225
5	0,95	0,9025
6	0,87	0,7569
7	1,05	1,1025
8	1,12	1,2544
9	1,15	1,3225
10	0,95	0,9025
11	0,95	0,9025
12	1,04	1,0816
13	0,98	0,9604
14	1,00	1,0000
15	0,85	0,7225
16	0,85	0,7225
17	0,98	0,9604
18	0,71	0,5041
19	1,03	1,0609
20	0,91	0,8281
21	0,95	0,9025
22	0,90	0,8100
23	0,98	0,9604
24	1,10	1,2100
25	1,02	1,0404
26	0,80	0,6400
27	1,08	1,1664
28	1,06	1,1236
29	0,94	0,8836
30	0,99	0,9801
31	0,97	0,9409
32	0,97	0,9409
33	0,95	0,9025
34	1,04	1,0816
35	1,15	1,3225
36	0,78	0,6084
37	1,04	1,0816
38	0,84	0,7056
39	0,81	0,6561
40	0,98	0,9604
41	1,06	1,1236
42	1,06	1,1236
43	0,93	0,8649
44	0,93	0,8649
45	1,10	1,2100
46	1,00	1,0000
47	0,88	0,7744
48	0,95	0,9025
49	0,96	0,9216
50	0,95	0,9025
N=50	S(X)=48,53	S(X) <sup>2</sup> =47,6027

Média:

$$M = \frac{48,53}{50} = 0,97$$

Variância:

$$V = \frac{47,6027}{49} - \frac{2355,1609}{2450} = 0,97148 - 0,96128 = 0,01020 = 102 \times 10^{-4}$$

Desvio padrão:

$$S = \sqrt{V} = \sqrt{102 \times 10^{-4}} = 0,10099$$

Erro padrão:

$$Em = \frac{S}{\sqrt{N}} = \frac{0,10099}{7,071} = 0,01428$$

Limites de erro:

$$P = 0,99 \quad \emptyset = 49 \quad t = 2,68$$

limites de erro =  $\pm 2,68 \times 0,0143$

Portanto em 99% dos casos o valor real cairá entre:

$$0,97 + 0,038 = 1,008$$

$$0,97 - 0,038 = 0,932$$

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos



## FRASCOS DE DOSES MÚLTIPLAS DE 10 ml — FABRICO NACIONAL (S. T.)

N.º de ensaio	ml de SO <sub>2</sub> H <sub>2</sub> N/100 consumidos X	X <sup>2</sup>
1	1,00	1,0000
2	1,10	1,2100
3	0,92	0,8464
4	1,02	1,0404
5	1,06	1,1236
6	1,06	1,1236
7	1,03	1,0609
8	1,00	1,0000
9	1,07	1,1449
10	1,00	1,0000
11	1,05	1,1025
12	1,15	1,3225
13	1,10	1,2100
14	1,02	1,0404
15	0,84	0,7056
16	1,04	1,0816
17	0,98	0,9604
18	0,89	0,7921
19	0,93	0,8649
20	1,07	1,1449
21	1,06	1,1236
22	1,07	1,1449
23	1,18	1,3924
24	1,23	1,5129
25	0,99	0,9801
26	1,11	1,2321
27	0,98	0,9604
28	1,15	1,3225
29	0,89	0,7921
30	0,88	0,7744
N=30	S(X)=30,87	S(X) <sup>2</sup> =32,0101

Média:

$$\bar{M} = \frac{S(X)}{N} = \frac{30,87}{30} = 1,029$$

Variância:

$$V = \frac{S(X)^2}{N-1} - \frac{S^2(X)}{N(N-1)} = \frac{32,0101}{29} - \frac{952,9569}{870} = 84,5 \times 10^{-4}$$

Desvio padrão:

$$S = \sqrt{V} = \sqrt{84,5 \times 10^{-4}} = 9,19 \times 10^{-2}$$

Erro padrão:

$$Em = \frac{S}{\sqrt{N}} = \frac{0,0919}{5,477226} = 0,01679$$

Limites de erro:

$$P=0,99 \quad \varnothing = 29 \quad t=2,758$$

$$\text{limites de erro} = \pm 2,758 \times 0,01679 = \pm 0,0463$$

Portanto, há 99% de probabilidades do valor real cair entre:

$$1,029 + 0,0463 = 1,0753$$

e

$$1,029 - 0,0463 = 0,9847$$

FRASCOS CASTANHOS DE BOCA LARGA DE 150 ml  
DE VIDRO ESTRANGEIRO (F-1242)

N.º de ensaio	ml de SO <sub>2</sub> H <sub>2</sub> N/100 consumidos X	X <sup>2</sup>
1	1,38	1,9044
2	1,20	1,4400
3	1,30	1,6900
4	1,10	1,2100
5	0,92	0,8464
6	1,00	1,0000
7	1,15	1,3225
8	0,82	0,6724
9	1,25	1,3225
10	1,25	1,5625
11	1,00	1,0000
12	1,14	1,2996
13	1,50	2,2500
14	1,15	1,3225
15	1,25	1,5625
16	1,00	1,0000
17	1,14	1,2996
18	0,92	0,8464
19	0,98	0,9604
20	1,32	1,7424
N=20	S(X)=22,67	S(X) <sup>2</sup> =26,2541

Média:

$$M = \frac{S(X)}{N} = \frac{22,67}{20} = 1,1335$$

Variância:

$$V = \frac{S(X)^2}{N-1} - \frac{S^2(X)}{N(N-1)} = \frac{26,2541}{19} - \frac{513,9289}{380} = 1,3818 - 1,3524 = 0,0294 = 294 \times 10^{-4}$$

Desvio padrão:

$$S = \sqrt{V} = \sqrt{294 \times 10^{-4}} = 0,17$$

Erro padrão:

$$Em = \frac{S}{\sqrt{N}} = \frac{0,17}{4,4721} = 0,039$$

Limites de erro:

$$P=0,99 \quad \varnothing = 19 \quad t=2,8$$

$$\text{limites de erro} = \pm 2,8 \times 0,038 = \pm 0,106$$

Portanto os valores reais cairão provavelmente, (P=99 %) entre:  $1,1335 + 0,106 = 1,2395$  e  $1,1335 - 0,106 = 1,0275$ .

FRASCOS CASTANHOS DE BOCA LARGA  
VIDRO ESTRANGEIRO (D. G.)

N.º de ensaio	ml. de SO <sub>2</sub> N/100 consumidos X	X <sup>2</sup>
1	0,61	0,3721
2	0,60	0,3600
3	0,62	0,3844
4	0,57	0,3240
5	0,58	0,3364
6	0,63	0,3969
7	0,55	0,3025
8	0,58	0,3364
9	0,57	0,3249
10	0,60	0,3600
11	0,53	0,2809
12	0,58	0,3364
13	0,55	0,3025
14	0,58	0,3364
15	0,57	0,3249
N=15	S(X)=8,72	S(X) <sup>2</sup> =5,0796

Média:

$$M = \frac{S(X)}{N} = 0,5813$$

Variância:

$$V = \frac{S(X)^2}{N-1} - \frac{S^2(X)}{N(N-1)} = \frac{5,0796}{14} - \frac{76,0384}{210} = 0,3628 - 0,3620 = 0,0008 = 80 \times 10^{-4}$$

Desvio padrão:

$$S = \sqrt{V} = \sqrt{80 \times 10^{-4}} = 8,94 \times 10^{-2}$$

Erro padrão:

$$Em = \frac{S}{\sqrt{N}} = \frac{8,94 \times 10^{-2}}{3,872983} = 0,023$$

Limites de erro:

$$P=0,99 \quad \varnothing = 14 \quad t=2,9$$

$$\text{limites de erro} = \pm 2,9 \times 0,023 = \pm 0,0667$$

Portanto os valores reais cairão em 99 % dos casos entre:

$$0,5813 + 0,0667 = 0,6486$$

$$0,5813 - 0,0667 = 0,5146$$

FRASCOS DE VIDRO BRANCO VULGAR DE 100 ml  
FABRICO NACIONAL (G. V.)

N.º de ensaio	ml. de $\text{SO}_4\text{H}_2$ N/100 consumidos X	$X^2$
1	8,0	64,00
2	8,4	70,56
3	7,2	51,58
4	8,0	64,00
5	7,4	54,76
6	7,0	49,00
7	8,0	64,00
8	7,7	59,29
9	6,0	36,00
10	8,3	68,89
N=10	S(X)=76,0	S(X) <sup>2</sup> =582,34

Média:

$$M = \frac{S(X)}{N} = 7,6$$

Variância:

$$V = \frac{S(X)^2}{N-1} - \frac{S^2(X)}{N(N-1)} = \frac{582,34}{9} - \frac{5776}{90} = 64,7044 - 64,1777 = 0,5267$$

Desvio padrão:

$$S = \sqrt{0,5267} = 0,725$$

Erro padrão:

$$E = \frac{S}{\sqrt{10}} = \frac{0,725}{3,162278} = 0,2292$$

Limites de erro:

$$\pm 3,25 \times 0,2292 = \pm 0,7449$$

Portanto, os valores cairão entre:

$$7,6 + 0,7449 = 8,3449$$

e

$$7,6 - 0,7449 = 6,8557$$

## B — RESÍDUO DE EVAPORAÇÃO

2 — Evapore a banho de água, em cápsula de peso conhecido, 100 cm<sup>3</sup> de água contida nos recipientes.

Seque o resíduo na estufa a 105° até peso constante, e pese.

Faça, nas mesmas condições, um ensaio a branco evaporando 100 cm<sup>3</sup> de água destilada que utilizou para encher os recipientes. A diferença de peso entre os dois resíduos não deverá exceder 0,005 g.

Seguindo a técnica indicada, procedemos às determinações do resíduo de evaporação, em ampolas dos 4 fabricantes nacionais.

Os resultados foram os seguintes:

Fabricante S. T.

1,8 mg

1,8 mg

1,7 mg

2,0 mg

Valor médio = 1,74 mg

Fabricante J. M. M.

0,8 mg

1,0 mg

1,1 mg

1,0 mg

1,3 mg

Valor médio = 1,04 mg

Fabricante M. P. V.

0,8 mg

0,9 mg

0,9 mg

0,9 mg

0,7 mg

Valor médio = 0,84 mg

Fabricante V. D.

2,5 mg

2,2 mg

2,2 mg

2,3 mg

3,0 mg

Valor médio = 2,24 mg

Dado o pequeno número de ensaios realizados com cada um dos vidros, não podemos fazer o seu estudo estatístico.

Contudo, parece-nos extremamente grande o limite de 5 mg proposto na técnica citada.

De acordo com o estipulado noutras farmacopeias e baseado nestas 20 determinações, propomos que esse limite seja reduzido para 3 mg.

## SUMÁRIO E CONCLUSÕES

1.º — Fizeram-se determinações de alcalinidade cedida pelo vidro, seguindo o método proposto, o que utilizou um total de 18 ampolas de 100 ml; 2.800 ampolas de 10 ml; 1.200 ampolas de 5 ml; 350 frascos de doses múltiplas; 35 frascos de boca larga, castanhos, vidro estrangeiro; 10 frascos incolores de vidro nacional vulgar.

2.º — Os resultados foram dispostos em quadros e estudados estatisticamente.

3.º — Para que se torne exequível o «ensaio a branco», segundo a técnica indicada, propõe-se a preparação do «soluto de vermelho de metilo alcalino».

4.º — Os resultados dos ensaios realizados em ampolas de 4 dos mais conceituados fabricantes nacionais, permite-nos julgar excessivo o limite de 1,5 ml de  $\text{SO}_4\text{H}_2$  N/100, para a alcalinidade cedida pelo vidro das ampolas.

Na realidade, segundo o ensaio similar da Farmacopeia Britânica, de 1958, o limite de alcalinidade, embora não sendo numérico, corresponde, teoricamente a 0,65 ml de  $\text{SO}_4\text{H}_2$  N/100.

Sem pretender restringir, demasiadamente, as prescrições da Farmacopeia Portuguesa, propõe-se que se fixe o limite de alcalinidade, determinado pelo método citado, em 1,0 ml de  $\text{SO}_4\text{H}_2$  N/100, para recipientes de qualquer capacidade.

5.º — Propomos que, para recipientes de grande capacidade (100 ml ou mais), se utilizem para o ensaio um mínimo de 6 (em vez de 3).

6.º — O emprego de «vermelho de metilo», como indicador, talvez não seja dos mais aconselhados, porquanto a viragem é muito progressiva, especialmente utilizando um ácido N/100.

As diferenças de centésimos de ml inscritas nos quadros, são, por isso, mais subjectivas do que reais, pois que, apenas, diferenças de mais ou menos 0,05 ml são nitidamente visíveis na viragem.

7.º — Seria aconselhável repetir o ensaio, pelo menos, 3 vezes, optando pelo valor médio; porém isso trará como inconveniente a inutilização de muitas ampolas, mormente quando estas sejam de pequena capacidade (seriam necessárias cerca de 600 ampolas de 1 ml).

8.º — Os valores dos quadros das págs. 268-269 parece não obedecerem a uma «distribuição normal» (curva de Gauss obtida por inscrição das probabilidades de ocorrência contra valores de X), podendo pensar-se na existência de lotes diferentes de vidro nas ampolas submetidas a ensaio, existindo, portanto, uma frequência de ocorrência que exclui a probabilidade do acaso.

9.º — Fizeram-se 20 determinações de resíduos de evaporação de água segundo a técnica inscrita na monografia proposta para «preparações injectáveis».

O pequeno número de ensaios realizados não permitiu o estudo estatístico. Contudo dá-nos uma ideia de que o limite de 5 mg proposto na técnica citada é extremamente grande.

De acordo com o estipulado noutras Farmacopeias e com os dados, por nós obtidos, propõe-se que esse limite seja reduzido para 3 mg.

### SUMMARY AND CONCLUSIONS

1.º — They were make determinations of alkalinity ceeded by the glass, following the proposed method, having employed a total of 18 ampulles of 100 ml.; 2.800 ampulles of 10 ml.; 1.200 ampulles of 5 ml.; 350 flasks of multiple dosis; 35 wide neck brown flasks of foreign glass; 10 colourless flasks of common home glass.

2.º — The results were graphical disposed and studied under statistical point of view.

3.º — In order to become exigible the «white test» in conformity with the appointed technic, they are proposed the preparation of the «solution of alkaline methyl red».

4.º — The results obtained with the realized tests with ampulles of 4 dealing home manufacturers, are allowing us to consider excessive the limit of 1,5 ml. of  $\text{SO}_4\text{H}_2$  N/100 for the alkalinity ceeded by the glass of the ampulles.

In reality and according to the similar test of the British Pharmacopœia, of 1958, the limit of alkalinity is corresponding — although not being numerical — theoretical to 0,65 ml. of  $\text{SO}_4\text{H}_2$  N/100.

Without having in mind to restrict excessively the prescriptions of the Portuguese Pharmacopœia, they are proposed to fix the limit of alkalinity settled through the indicated method, in 1,0 ml. of  $\text{SO}_4\text{H}_2$  N/100 for containers of any capacity.

5.º — We propose for the essays with containers of big capacity (100 ml. or more) to employ a minimum of 6 instead of 3.

6.º — The use of «methyl red» as indicator is may be not as the best, advised, because his turning is very progressive, specially when using a N/100 acid.

The differences of hundredth of ml. inscribed on the graphics are, consequently, more subjectives as reals, because only differences of more or less 0,05 ml. can be observed with neatness during the turning.

7.º — It would be advisable to repeat the essay three times at least, choosing then the medium value. But this will have the disadvantage to render useless many ampulles, especially if they are of small capacity (would be necessary about 600 ampulles of 1 ml.).

8.º — The values of the graphics under page 268-269 seams not to obey to a «normal distribution» (GAUSS curve obtained by inscription of the occurrence probabilities in face of X values), being possible to suppose that could exist different lots of glass on the ampulles submitted to essay and existing, therefore, a frequency of occurrence which exclude the hazard probability.

9.º — They were make 20 determinations of water evaporation residuum in accordance with the inscribed technic for «injectible preparations».

The reduced number of realized tests did not allow the statistical study. In any case this will give us a idea that the proposed limit of 5 mg on the mentioned technic is extremely large.

In accordance with the stipulations of other Pharmacopœia and the given quantities we obtained, it is to propose that such limit weill be reduced to 3 mg.

# REVISÕES DE CONJUNTO

## A FARMÁCIA PERANTE A UNIVERSIDADE E A NAÇÃO (\*)

JOSÉ A. DE ALMEIDA RIBEIRO  
Prof. Ext. da Esc. Farm. de Lisboa

Incumbido pela Escola a que pertenço de usar da palavra neste acto solene de abertura dos trabalhos escolares da Universidade Clássica de Lisboa, sinto-me simultaneamente desvanecido pela honra recebida e perturbado pela enorme responsabilidade que a distinção implica.

Bem desejaria eu, em primeiro lugar, que as minhas palavras pudessem situar-se ao nível da Universidade, que neste momento represento, sabido como é que a voz da Universidade constitui a voz autêntica da Nação, exprimindo-se através das suas elites mais clarividentes e mais representativas. E porque assim é, desejaria ainda que estas minhas palavras pudessem constituir uma ajuda para o esclarecimento e resolução de problemas que ora temos de enfrentar e resolver a muito curto prazo.

Consciente porém dos méritos que me faltam só me resta, para suprir essa deficiência, uma sinceridade plena, testemunho autêntico de um enorme desejo de ser útil.

Possam pois as minhas palavras ser elemento válido já que os méritos de quem as profere não chegam para as tornar brilhantes.

Falando como professor de Farmácia, neste ano de 1959, eu sinto que mais do que a definição de grandes princípios teóricos são as soluções práticas aquilo a que importa dar relevo.

É que, no campo dos problemas que mais directamente se ligam às nossas tarefas, deram-se nos últimos anos transformações tão profundas, produziram-se acontecimentos de tal forma condicionantes, criaram-se situações de tal natureza que o futuro pode vir a tornar-se irremediavelmente comprometido se não nos situarmos urgentemente dentro dessa linha, porventura confusa e perturbante, da evolução, e não adquirirmos o ritmo do sistema de forças em que nos encontramos envolvidos.

O que se passou no mundo nestes últimos anos, nos domínios das indústrias química e farmacêutica, as medidas que se tomaram e os sistemas que se articularam no campo da saúde pública, os problemas que se levantaram no âmbito da defesa económica dos países e até dos continentes e a marcha acelerada que se imprimiu à tarefa do apetrechamento técnico e humano, não podem sequer ser traduzidas por palavras; causam vertigens.

Nesta corrida de velocidade e de resistência, aqueles países que se deixarem atrasar correm o risco de nunca mais recuperarem a diferença.

Este facto, temos de dizê-lo com coragem, pode trazer consequências nefastas porquanto a independência política dum país será tanto mais assegurada, quanto maior for a sua independência económica.

(\*) Oração de sapiência proferida na abertura solene da Universidade de Lisboa em 16/10/59.



Como se situam em Portugal, relativamente às necessidades do país e à situação do mundo actual, os problemas que se apresentam a uma Escola de Farmácia? Que pode ela fazer para enfrentá-los? Que responsabilidades lhe incumbem e de que meios carece para poder assumi-las?

Antes de mais nada é necessário salientar que essa Escola prepara técnicos cuja acção irá exercer-se sob dois aspectos fundamentais da vida nacional — a saúde pública e a economia.

Se esses técnicos estão ou não à altura das responsabilidades que aquela situação lhes cria, não depende apenas da preparação que a Escola possa dar-lhes, depende também de saber se a sua posição lhe é ou não reconhecida e a sua colaboração aproveitada como convém.

Não há preparação escolar que possa ultrapassar um condicionalismo que, em vez de constituir estímulo ao aproveitamento dos conhecimentos recebidos, constitui permanente sugestão ao seu abandono.

Não interessa neste lugar discutir se a posição ingrata do farmacêutico é o resultado de uma incompreensão das suas funções ou a verificação da sua falta de preparação para se colocar à altura dela; é uma querela azeda que temos de ultrapassar se quisermos fazer algo de palpável e de proveitoso.

Verifiquemos tão somente o facto incontroverso da existência de uma situação anómala e procuremos o que poderia ser feito para superá-la.

Para que se veja que este esforço vale a pena eu cito apenas dois factos que nem sequer comento tão expressivos eles são na sua nudez.

O primeiro é o seguinte: o valor económico com que a Indústria Nacional dos Medicamentos e a actividade manipuladora das Farmácias contribuem para o produto nacional ultrapassa meio milhão de contos.

No conjunto das actividades industriais portuguesas, este montante só é ultrapassado por três indústrias, com uma diferença porém, é que, nos outros casos, o progresso se fez como resultado de um impulso directo do Estado, que se traduziu em auxílio técnico e financeiro, em protecção de ordem vária e até, por vezes, na gestão directa das empresas.

No caso dos medicamentos, ao contrário, o progresso tem-se feito na obscuridade, na incompreensão e até perante a hostilidade do meio.

O segundo é ainda mais expressivo: existindo no país cerca de duas mil farmácias, isto é, uma rede praticamente completa de distribuição de medicamentos, servida por pessoal especialmente preparado para o efeito, o qual, em vez de constituir um encargo para o Estado, constitui uma fonte de receita apreciável, fará sentido que se voltem as costas a esta realidade e se montem ou improvisem outros esquemas de distribuição que, em vez de remuneração só trazem encargos, e que são servidos por pessoal de ocasião, sem o mínimo de qualificação profissional nem idoneidade deontológica?

Se os dois exemplos anteriores são válidos nós teremos uma primeira base para responder às perguntas que há pouco formulámos relativamente às funções e necessidade das Escolas de Farmácia; se não são, então só há que reconhecer a inutilidade de tais estabelecimentos de ensino.

Mas eu creio que são e que vale a pena tirar deles consequências relevantes. Começemos pelo primeiro.

Uma indústria que, apesar de ignorada, cresceu, que resistiu a uma concorrência internacional que nenhuma outra suportaria, que, apesar das deficiências adquiriu nível que já hoje lhe permite exportar, é elemento válido da vida nacional.

Para uma indústria nestas condições, em todos os degraus da sua estrutura, o elemento humano constitui a base e o motor da sua expansão futura.

Podem dispensar-se, em maior ou menor grau, as instalações modernas, podem suprir-se deficiências de equipamento, não se pode dispensar o elemento humano; antes pelo contrário, quanto menores forem as possibilidades financeiras, quanto mais precários os meios materiais mais as exigências do cérebro humano se agitam.

Ora, a quem compete em primeiro lugar fornecer esse elemento humano, convenientemente apetrechado do ponto de vista técnico, verdadeiramente penetrado do valor da sua contribuição para os interesses fundamentais da saúde e da economia da Nação é, sem qualquer dúvida, às Escolas de Farmácia.

Tal como dissemos relativamente à distribuição dos medicamentos, faria neste caso sentido obrigar a indústria a criar por si própria um sistema de preparação de pessoal só porque às Escolas se não dão os meios de o fazer?

Mas é necessário ir mesmo mais longe. No nível a que hoje se situam os problemas farmacêuticos, a Indústria não poderá adquirir a sua verdadeira emancipação se o País lhe não facultar, e com urgência, uma indústria químico-farmacêutica que lhe assegure o progresso futuro.

Pode discutir-se como vai orientar-se essa indústria, sobre que sectores vai recair o encargo de organizá-la; o que não se pode negar é que o farmacêutico tem, perante este problema, direitos e deveres especiais.

Se as Escolas não puderem apetrechá-lo para fazer-lhe frente, elas não poderão dizer que estão à altura das responsabilidades que lhes cabem; inversamente, ninguém poderá culpar as Escolas de o não fazer se não lhes forem facultados meios para isso e não forem dados aos seus diplomados amparo e oportunidades para tirar dos conhecimentos que receberam o rendimento técnico e material a que estes dão direito.

Olhando para o segundo problema temos, para o enfrentar, de pôr uma questão prévia: ao lidar com os medicamentos modernos, cada vez mais delicados, mais eficazes e por isso mesmo mais perigosos, deve exigir-se uma subida do nível técnico daqueles que têm a seu cargo identificá-los, guardá-los, verificá-los e facultá-los ao doente ou, pelo contrário, partindo da ideia primária de que o progresso da especialização limita a acção do farmacêutico a operação material da entrega, procederemos como se a formação profissional fosse uma questão de somenos, um luxo ou simples capricho duma classe?

Se nos decidirmos pela primeira parte da alternativa, se aceitarmos que o futuro impõe ao farmacêutico, mesmo na simples função de técnico de farmácia, conhecimentos cada vez mais profundos e mais actualizados, então há que levar o raciocínio até às últimas consequências e não permitir que estas suas funções possam ser usurpadas por indivíduos que não têm nem podem vir a ter a qualificação necessária.

E, se assim for, há então que pedir às Escolas que se preparem para que os seus diplomados possam satisfazer às exigências que a farmácia actual requer.

Mas se este princípio não é admitido ou, se se procede como se não fosse, então qualquer exigência que se faça não poderá deixar de considerar-se como um processo de fazer diplomados inúteis, ou diplomados importunos, na medida em que pretendam servir-se dos seus conhecimentos de forma a servir o país a que pertencem.

Para nós o problema, na sua essência, põe-se nos seguintes termos: o País tem necessidade de farmacêuticos; tem mesmo cada vez maior necessidade deles; não do farmacêutico comerciante puro, nem do boticário (tão útil no seu tempo), um misto de médico, veterinário e enfermeiro, mas do técnico especializado, que pode oferecer ao médico a garantia de que a sua prescrição é executada como deve, que pode assegurar ao doente que o que lhe entrega está nas condições devidas, que pode assumir perante o País a responsabilidade de uma actuação dentro de uma deontologia estrita.

Ele nota um lapso numa receita, esclarece com o médico um ponto controverso, controla os excessos duma propaganda tendenciosa, adverte as auto-ridades sanitárias de anomalias ou simples situações duvidosas.

Ao mesmo tempo que vende, verifica, controla, adverte: ele é o último filtro entre o doente e o medicamento.

E, se estas funções são inúteis, então não há motivo algum para que os medicamentos se não vendam em qualquer estabelecimento comercial.

Como se vê, mesmo na simples posição de intermediário entre o produto e o doente a função do farmacêutico não se compadece com formação profissional de funcionário de balcão; é mesmo flagrante que cada vez lhe será necessário maior apetrechamento técnico e científico.

Mas o farmacêutico não pode limitar-se ao simples papel de elo de ligação entre o produtor e o doente: ele tem de estar em condições de ser ele próprio fabricante. A escala em que venha a exercer essa função primacial não depende apenas dele, não depende mesmo fundamentalmente dele, depende evidentemente da orientação que a Classe Médica der ao seu receituário.

E para quem julgue retrógrada a ideia do regresso ao receituário oficial e magistral, lembrarei apenas que nos Serviços Médico-Sociais dos países do Mercado Comum, já por razões técnicas, já por motivos económicos, esse receituário se tem vindo a sobrepor nitidamente ao receituário de especialidades de forma a ser já hoje superior a este, por exemplo, na Bélgica.

A Federação Internacional Farmacêutica que aos problemas de Farmácia, sob os mais variados aspectos, tem dedicado a melhor atenção, nomeou recentemente uma «Comissão de Exercício da Farmácia de Oficina» destinada a estudar a situação dos farmacêuticos estabelecidos grandemente afectada, quer pela industrialização cada vez maior dos medicamentos, quer ainda pelo alargamento do âmbito de actuação dos organismos sociais de assistência.

Em relação à preparação de medicamentos na farmácia, aquela Comissão elaborou o seguinte parecer:

«É indispensável no interesse do doente, do farmacêutico e da Saúde Pública, manter a preparação dum certo número de medicamentos na farmácia. Embora não admitindo que o desaparecimento desta actividade possa suprimir a razão de ser do farmacêutico, a Comissão considera no entanto que a eliminação desta função essencial seria um perigo sob o ponto de vista profissional e social.

Julga portanto necessário chamar a atenção de todos os membros da Federação para o que se passa nos países nórdicos, onde se favorece a manutenção do farmacêutico como preparador de medicamentos, e preconiza ainda uma campanha de propaganda junto das Classes Médica e Farmacêutica e dos poderes públicos, de forma a obter documentação sob o ponto de vista

técnico e económico que, eventualmente, permita a elaboração dum formulário internacional».

No que diz respeito à situação do farmacêutico de oficina em relação aos organismos sociais de assistência, a mesma Comissão conclui:

«A segurança do doente e a qualidade do serviço prestado pelo farmacêutico, exigem dos poderes públicos medidas de protecção necessárias contra a influência preponderante dos organismos sociais, cujas exigências económicas se tornam por vezes incomportáveis, porque estes organismos são estranhos às responsabilidades do farmacêutico.

É preciso que no âmbito dos fornecimentos aos beneficiários das leis sociais o Estado garanta ao farmacêutico existência decente compatível com os deveres do seu cargo e que, por outro lado, respeitando a sua profissão, impeça a criação de centros de distribuição de medicamentos nos quais desapareça o contacto tão necessário do doente com o farmacêutico».

O que acabamos de expor demonstra claramente a importância que internacionalmente se atribui à função do farmacêutico como intermediário entre o doente e o medicamento, mesmo que este não tenha sido preparado por ele.

Porém as obrigações do farmacêutico actual ainda não ficam por aqui: a industrialização dos medicamentos levanta problemas tão delicados e em tal nível que já não bastam os conhecimentos que permitam a execução de uma simples manipulação de ocasião; há problemas de produção em larga escala, há problemas de estabilidade a longo prazo de medicamentos que vão guardar-se nas condições mais diversas; há problemas de padronização de fórmulas, há, em suma, um mundo de questões científicas e técnicas que é necessário resolver.

A industrialização dos medicamentos requer nos dias de hoje uma qualificação em tal nível que só uma autêntica preparação universitária permitirá atingir.

Tentar deter este processo, além de errado, seria inútil.

A certeza palmar com que podemos ficar a este respeito é a de que, se se não der às Escolas de Farmácia os meios para apetrechar os farmacêuticos para estas tarefas, outros as farão em seu lugar. E se, por outro lado, não se fizer tudo para que a indústria portuguesa de medicamentos se coloque à altura de enfrentar a situação, outros países se aproveitarão das nossas deficiências e se encarregarão de levar do País, além do que já levam, o meio milhão de contos de que falámos atrás.

E ainda não é tudo.

Nos últimos tempos os conhecimentos de química evoluíram a tal ritmo que já quase não é possível estabelecer hoje distinção entre um produto químico e um produto farmacêutico e isto significa que não pode haver farmácia se não houver química.

E este é um ponto muito importante do problema que nos respeita.

Uma indústria química não se improvisa, requer uma estrutura industrial sobre que se apoie e falar dela como se a sua instalação dependesse de uma simples decisão de boa vontade é quase irrisório.

Por outro lado, dado o estado de atraso a que nos deixámos chegar neste sector, é utópico pensar que poderemos recuperar esse atraso seguindo na esteira dos que nos precederam, bastando apenas deslocar-nos a ritmo mais veloz do que eles.

Tal como o passageiro que perdeu o comboio e só pode ter esperança de alcançá-lo duas ou três estações adiante, não nos resta outra alternativa que não seja a de correr para esse comboio a fim de alcançá-lo num ponto do percurso antecipadamente escolhido; para isso necessitamos de conhecer as vias mais curtas que conduzem até lá e arranjar o veículo que nos conduza.

Por outro lado ainda temos de assegurar-nos primeiro que o comboio que pretendemos tomar nos levará ao nosso verdadeiro destino.

Finalmente, antes de iniciar essa corrida, precisamos calcular com rigor suficiente qual a probabilidade de alcançá-lo.

Quatro problemas prévios basilares, sem cujo esclarecimento nos arriscamos a tomar decisões inviáveis ou mesmo até a ficar imobilizados e incapazes de tomar uma decisão:

Por onde vamos principiar? Em que sentido vamos dirigir-nos?

A que ritmo vamos fazê-lo? Que resultados pretendemos alcançar?

Estas são perguntas que uma Escola de Farmácia tem de fazer àqueles que lhe pedem técnicos à altura da situação.

Mas, se não quisermos ser unilaterais, temos, pelo nosso lado, de compreender os problemas dos homens da indústria que nos respondem: antes de mais nada nós pretendemos começar quando, onde e como nos permitirem os recursos do pessoal qualificado de que dispomos.

A situação só prova que o círculo vicioso não pode ser aberto senão pelo esforço coordenado e conjunto de todos os que têm a responsabilidade de encontrar uma saída: o Governo, as Escolas e a Indústria portuguesa. Não adianta cada qual desculpar-se com a responsabilidade alheia; não há alternativa para a acção conjugada.

Este ponto de vista pode parecer demasiado utilitário àqueles que ainda mantêm uma concepção intemporal de Universidade; mas hoje menos do que ontem e amanhã menos do que hoje, não vemos outra forma de progredir que não seja a de organizar a Universidade para o País.

Isto nos leva a abordar ainda um outro ponto fundamental — o da investigação científica.

Esta expressão é hoje o «leit motiv» de tão desvaídas correntes que às vezes chegamos a pensar se ela se não usa apenas para a abastardar e a perverter.

Têm aqui pleno cabimento as palavras do Prof. Augusto Celestino da Costa pronunciadas numa conferência intitulada «Ensino Superior e Investigação Científica»:

«Começou então a falar-se da «investigação científica», pode dizer-se, infelizmente, a torto e a direito, pois, como sempre sucede em Portugal, logo esses termos que designam uma das formas mais nobres da actividade mental, um dos ideais mais elevados da função universitária, serviram para rótulo das coisas mais extraordinárias, desde os simples escritos de vulgarização até a exercícios de laboratório que em parte alguma excederiam o âmbito da prova escolar, do mero trabalho de verificação; isto quando a coisa não é mais grave e não encobre autênticos actos dolosos que desacreditam a verdadeira, a sincera investigação científica».

Não vou aqui espriar-me numa análise teórica do problema; nem o tempo o permite, nem eu seria capaz de dar a V. Ex.<sup>as</sup> qualquer novo elemento sobre ele.

Limitar-me-ei a observar o seguinte: há países onde no último século se fizeram, talvez, as descobertas que maior viragem provocaram na orientação da ciência e que, todavia, não tiraram delas, do ponto de vista material, grande proveito para eles próprios; por seu turno outros países foram capazes (e continuam a sê-lo) de tirar dessas descobertas e invenções consequências que os colocaram em autênticas posições de superioridade técnica e económica.

Não seria talvez próprio citar aqui os nomes de uns o doutros, nem isso é indispensável para o nosso ponto de vista.

O que aqui se pretende salientar é que pode existir uma elite de trabalhadores da ciência, cujos trabalhos o País não está em condições de avaliar ou, se pode avaliá-los, não é capaz de aproveitá-los e que, reciprocamente, é possível existir um ambiente atento e esclarecido, uma orgânica de trabalho, uma articulação de esforços que é capaz de avaliar as descobertas próprias e até as alheias e dar-lhe um aproveitamento eficaz.

A conjugação das duas posições representaria e representa de facto o ideal a atingir mas, sabendo, como sabemos, que o nosso País se não encontra nem numa nem noutra das situações referidas, é, penso eu, necessário ter a coragem de enfrentar o problema no seu conjunto, evitando, quanto possível, o risco das atitudes unilaterais.

Há, na base do problema, fundamentalmente, duas maneiras de orientar o estudante numa escola superior: uma delas consiste em proceder, perante ele, como se toda a ciência se encontrasse já nos livros publicados, bastando recorrer a eles para encontrar, prontas e disponíveis, as respostas a todas as dúvidas; a outra assenta, fundamentalmente, na atitude de que esses livros são apenas guias de trabalho, pontos de apoio para enfrentar situações novas, esclarecer questões não resolvidas.

Pois esta duplicidade de caminhos e atitudes, que se põe na base da orientação do ensino, carece desde logo, em minha opinião, duma atitude crítica da parte do professor, atitude que resumo desta forma, necessariamente esquemática: é preciso que o estudante adquira a posição agressiva de quem não se satisfaz com o que já sabe, mas é necessário que realmente essa atitude não seja simplesmente fruto da ignorância daquilo que já foi efectivamente feito. É necessário que, além da atitude agressiva perante as tarefas a realizar, possua ferramental capaz de dar garantia de as executar com êxito; de contrário, seria como se lhe mandássemos levantar um bloco de ferro candente, de muitas toneladas, com uma simples tenaz de ferreiro de aldeia.

Num segundo plano há, penso ainda, que superar a outra alternativa de que falámos atrás: partir da hipótese de que a verdadeira investigação se realiza sobre problemas de base, essencialmente no domínio dos princípios, ou admitir igualmente que há largo campo para a investigação no domínio directamente ligado às consequências práticas que decorrem daqueles princípios.

E também neste caso me parece que as diversas Escolas Superiores que constituem a nossa Universidade se encontram em condições muito diversas, consoante o objecto e a finalidade dos seus estudos.

Pelo que respeita às Escolas de Farmácia e aos problemas que se põem ao País no domínio químico-farmacêutico, eu não hesito, pessoalmente, em optar decisivamente pela segunda parte da alternativa, o que não significa que não compreenda que noutros estabelecimentos se não possa ou não deva seguir a primeira nem que, mesmo naquelas Escolas, se criem obstáculos ao seu desenvolvimento.

Significa apenas que havendo, como há, necessidade de optar, por serem escassos os meios humanos e materiais, é da mais elementar prudência seleccionar as tarefas e escolher aquelas que mais probabilidades temos de realizar com eficácia e a curto prazo; e isto até porque a realização com êxito destas tarefas tornaria possível, quase diria inevitável, o ambiente que levaria ao aparecimento da investigação de base.

Não tenho a certeza de que o caminho inverso conduzisse a resultados positivos quer num quer noutra dos domínios referidos.

A importância que a investigação aplicada tem nos diversos países fica sobejamente demonstrada se atentarmos nas verbas aplicadas com aquela finalidade.

Tomando por base os trabalhos realizados pelas missões de estudo da Organização Europeia de Cooperação Económica (O. E. C. E.), citamos em seguida as verbas gastas na investigação aplicada, em 1951, por aqueles países cuja comparação com o nosso possa ser mais elucidativa:

Suécia .....	150.000 contos
Holanda .....	170.000 contos
Noruega .....	260.000 contos

Eu creio que estes números são, em si mesmos, suficientemente elucidativos e que, portanto, não necessitam de mais comentários.

A escassez, mesmo relativa, deste tipo de investigação no nosso País foi já devidamente salientada por outros mais qualificados do que nós.

Assim, no debate relativo à proposta de lei que criou o Instituto Nacional de Investigação Industrial o, então deputado, Prof. Amorim Ferreira pronunciou algumas palavras que peço licença para repetir.

Disse ele: «Para mim a situação da indústria portuguesa, tal como a descreve o Governo no relatório que precede a proposta de lei, explica-se, em grande parte, pelo deplorável atraso com que entre nós se aproveitam e utilizam, para fins práticos, os resultados acumulados pela investigação científica pura e aplicada; faltam-nos os meios de transformar em processos de fabrico os resultados conhecidos dos outros investigadores».

Pela minha parte eu apenas acrescentaria às palavras do ilustre professor que não são só os meios de transformar em processos de fabrico os resultados da investigação que nos faltam; falta-nos igualmente a noção de eficácia na orientação da investigação, talvez porque nos falta também um pouco a modéstia que resulta do sentido das proporções.

Por outro lado, forçoso é reconhecê-lo, qualquer novo empreendimento industrial ou de investigação aplicada, a que o País se abalance, descobrirá sempre a pobreza em técnicos competentes, reflexo natural do não ajustamento regular e apropriado do ensino com o tempo.

Poderemos, no nosso campo, evitar que tal aconteça, ou melhor que continue a acontecer, enfrentando corajosamente as dificuldades que reformas radicais, como a que necessitamos, inevitavelmente farão aparecer.

Sem aspirarmos, de momento, aos níveis dos países atrás citados, pensamos que seria um passo em frente se, imediatamente ao menos, fossem tomadas medidas que permitissem dar aos nossos diplomados aquela atitude de espírito de que há ainda muito a descobrir, que a realização de muitas dessas tarefas estão ao seu alcance e que, ao sair das Escolas, levam consigo instrumentos de trabalho que lhe permitem enfrentá-las.

Felizes seríamos se, podendo dar ao País diplomados nessas condições, tivéssemos igualmente a certeza de que, uma vez saídos da Escola, encontrariam onde aplicar os seus conhecimentos de forma proveitosa para eles, para a Escola e para a Nação.

Mas, como poderá dar execução prática a qualquer objectivo uma Escola de corpo docente reduzido, onde a extensão do Curso nela professado mal chega para ministrar aos seus alunos as bases fundamentais do conhecimento científico e técnico, onde, ainda por cima, a estrutura desse Curso está longe de corresponder às necessidades da Farmácia actual, onde o material disponível permite apenas um mínimo indispensável de treino e adaptação, onde finalmente a perspectiva do uso que vão fazer do diploma quase lhes cerra a possibilidade de aplicar o que aprenderam?

Essa a inquietação que de há anos nos avassala, na certeza de que com os meios de que dispomos nunca conseguiremos atingir, para além dum ensino rotineiro cumpridor, aquela meta que a nossa juventude merece e de que a Nação necessita.

Com um curso incaracterístico, e incompleto, vazio de sentido, nós, ao vermos mais uma formatura terminada sentimos que transferimos para o jovem profissional a responsabilidade de por si só encontrar e enfrentar aquilo que de bom ou de mau a vida tiver para lhe oferecer.

Não são palavras novas as que V. Ex.<sup>as</sup> acabam de ouvir pois já aqui foram proferidas, pelo actual Director da Escola a que pertencço, outras com o mesmo significado.

O momento é que será talvez diferente por tornar perigosos futuros adiamentos, pois assistimos a um desenroiar de sintomas de inquietação intelectual, ou talvez melhor de vazio intelectual, que torna urgentes todas as reformas dedicadas à educação ou à instrução; vê-se por outro lado a Europa à procura dum equilíbrio económico com formação de grupos cujo regulamento torna antiquadas e inoperantes ideias tidas como definitivas; por toda a parte impera a quase obrigação duma elevação do nível de vida, tanto sob o aspecto económico, como cultural; têm-se como inaceitáveis as falhas que existam no que diz respeito ao cuidado com a Saúde Pública; procura-se uma industrialização que garanta a independência económica e que sirva de ponto de apoio para as outras etapas a vencer.

Em qualquer dos campos citados (saúde pública, industrialização, economia) o farmacêutico tem de ser considerado como um elo imprescindível de tão complicada engrenagem e não, como sucede entre nós, como uma reliquia, uma classe irremediavelmente condenada a desaparecer, incapaz de se adaptar às exigências actuais e de resolver os seus problemas, uma espécie de compromisso com o passado que se conserva por simples condescendência e saudosismo.

Na realidade só assim se poderá explicar a intromissão cada vez maior, no campo que à Farmácia diz respeito, de indivíduos estranhos à profissão que se permitem mesmo pontificar sobre assuntos para os quais lhe falta a necessária preparação.

Uma série lamentável de circunstâncias nos tem empurrado para esta situação equívoca e, no entanto, como seria fácil torná-la clara e como seriam fecundos os resultados se isso se fizesse.

Quanto não se elevaria o nível da profissão se a farmácia deixasse de ser considerada um estabelecimento comercial para se converter, de direito e de



facto, na oficina e laboratório onde o farmacêutico exerce a sua actividade? Como poderia ficar clara a situação se, em vez de contribuição industrial, o titular pagasse o seu imposto profissional e se acabasse o Grémio das Farmácias e se criasse a Ordem dos Farmacêuticos? E se, ponto de ligação entre a Escola e a Ordem, existisse um Instituto de aperfeiçoamento técnico e científico apto a resolver os problemas que lhe fossem postos pelos farmacêuticos e a preparar o pessoal especializado para as necessidades da Indústria Químico-Farmacêutica Hospitalar? E se esse Instituto se encarregasse de dirigir e orientar o pessoal a enviar ao estrangeiro e de convidar mestres estrangeiros a dirigir cursos e a fazer conferências?

Que extraordinário auxílio se poderia dar à solução dos problemas da Indústria dos medicamentos; como poderiam simplificar-se muitos dos problemas da cobertura sanitária do País, na Metrópole e no Ultramar.

Isto equivaleria no fundo a desfazer uma série de equívocos, a colocar o farmacêutico na posição mais consentânea com a sua formação, mais fecunda para o progresso da sua profissão e mais útil para o País.

E seria também e desde logo oferecer às Escolas de Farmácia um rumo definido, dar conteúdo aos problemas do ensino de Farmácia e abrir perspectivas a novas actividades e iniciativas; e nem sequer teria o inconveniente de implicar, de forma sensível, aumento das despesas públicas.

Que as palavras que acabamos de proferir se não interpretem com outro sentido que não seja o do nosso imenso desejo de ser úteis, o da profunda convicção que temos de que poderemos sê-lo efectivamente e isto porque, para lá de todos os outros aspectos do problema, se trata ainda de não deixar desaproveitado o potencial humano que pode representar para o País a actuação da classe farmacêutica nos domínios da saúde pública, da indústria e até da distribuição dos produtos.

No caso presente, não só, todos não somos demais, mas, mesmo todos, somos ainda poucos.

Porventura mais limitativa do que a complexidade dos problemas a resolver seria a falta de perspectivas para encará-los; e estas há duas formas de estabelecê-las: no plano das discussões de circunstância, na atitude de tatar deficiências de superfície ou indo à raiz das anomalias e eliminando os vícios de base que não deixam que se articulem soluções válidas e se colham os frutos das consequências fecundas.

Chego assim à altura de responder às perguntas que formulei no início desta oração:

Como se situam, em Portugal, relativamente às necessidades do País e à situação do mundo actual os problemas que se apresentam a uma Escola de Farmácia? Que pode ela fazer para enfrentá-los? Que responsabilidades lhe incumbem e de que meios carece para poder assumi-las?

Os problemas que se apresentam a uma Escola de Farmácia são de duas ordens:

Primeiro, o País necessita de técnicos, necessita-os para defender a saúde dos seus habitantes, necessita-os para preservar e desenvolver a sua economia; nem um nem outro caso se pode dizer que, no âmbito que nos diz respeito, estejamos a fazer o que seria possível para satisfazer aquelas exigências; quer pelo número, quer pelo grau de qualificação técnica, quer ainda e principalmente pelo sistema de aproveitamento dos diplomados, a situação é de molde a causar apreensões.

Segundo, os diplomados carecem, por seu turno, que o País reconheça a sua utilidade e abra perspectivas ao exercício da sua função. Preparar farmacêuticos de alto nível só para poder afirmar que os temos seria o mesmo que construir castelos na areia.

Que pode pois fazer uma Escola de Farmácia para enfrentar a situação?

Pode e deve assegurar ao País que esses técnicos serão formados de acordo com as necessidades; que essa formação se orientará de forma a encontrar a solução no mais curto intervalo de tempo.

Estas são as responsabilidades que lhe incumbem.

Os meios de que carece situam-se pois em três planos:

Num primeiro plano encontra-se a elaboração dum verdadeiro balanço não só das necessidades actuais mas ainda das perspectivas futuras para que se possam gizar as medidas e a orgânica, susceptíveis de responder com eficácia aos imperativos de uma e outra; num plano intermediário carece da actualização dos seus cursos, do seu alargamento e reestruturação; e finalmente como cúpula carece de proceder ao reapetrechamento técnico e ao recrutamento e qualificação adequada do pessoal docente quer do ponto de vista da sua situação académica, quer do ponto de vista da sua especialização.

Se me fosse permitido resumir eu diria que a ruptura do círculo vicioso em que nos encontramos só pode ser feita com a adopção duma dupla medida: encontrar na prática uma situação válida para o farmacêutico, a fim de dar sentido ao ensino da Escola; dar prestígio à Escola para que tenha o crédito que merece a profissão de farmacêutico.

A obtenção deste desiderato não representaria apenas a satisfação dos anseios duma classe e da Escola que a prepara, ela seria também altamente proveitosa para o País, a cujo serviço uma e outra se encontram.

De facto, saúde pública, cobertura sanitária, industrialização, não passarão de palavras vazias de sentido se no momento oportuno (e esse momento é hoje) não dispusermos duma infra-estrutura farmacêutica operante, condição necessária e fundamental duma política sanitária eficaz.

A veracidade desta afirmação fica cabalmente demonstrada se atentarmos nas seguintes considerações axiomáticas:

- a) não é a falta de diagnóstico a responsável pelas mortalidades elevadas em diversos países, mas a falta de medicamentos e quando se diz falta, diz-se, além da falta de recursos para adquiri-los, inexistência de técnicos para prepará-los, distribuí-los, armazená-los e preservá-los;
- b) nos planos de auxílio da Organização Mundial de Saúde aos países atrasados a maior dificuldade encontrada tem sido a que resulta da falta de pessoal adestrado e de Serviços Farmacêuticos à altura para dar execução prática às tarefas de cobertura sanitária desses países;
- c) mais do que os progressos do diagnóstico, os progressos da terapêutica contribuíram para o decréscimo da mortalidade nos últimos tempos, e esses progressos resultaram sobretudo das descobertas de novos medicamentos;
- d) ora essas descobertas verificaram-se precisamente nos países onde existe uma classe farmacêutica prestigiada e de nível técnico elevado.

Nestas condições parece claro que, mesmo do ponto de vista estritamente económico, a participação do farmacêutico no rendimento nacional é bem

maior do que o que poderia deprender-se dos números que traduzem o valor do comércio dos medicamentos, porque, cada ano de vida que permite aumentar aos seus concidadãos, cada hora de trabalho que diminui à invalidez e à doença, são fontes de riqueza, da verdadeira riqueza que põe à disposição da comunidade.

Isto independentemente do valor moral que representa a defesa da vida e da saúde.

Chego assim ao final das minhas considerações, só me restando pedir a V. Ex.<sup>as</sup> que relevem as suas deficiências e emitir um voto final de que seja possível encontrar meios de proporcionar ao farmacêutico possibilidades de exercer a sua profissão de forma útil e dignificante e às Escolas de Farmácia condições para preparar esses farmacêuticos dentro da orientação e no nível universitário que as necessidades do País exigem.



## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

# PREPARAÇÃO DE SOLUÇÕES INJECTÁVEIS DE GRANDE VOLUME (\*)

ALUÍSIO MARQUES LEAL

Director dos Serviços Farmacêuticos do Hospital Escolar de Santa Maria

## I — INTRODUÇÃO

O emprego de soluções injectáveis de grande volume parece dever-se a O'SHAUGHNESSEY, que, em 1831, propôs a injeção de líquidos aquosos, salinos, em doentes de cólera; e também a LOTTA que, no mesmo ano, injectou cloreto de sódio por via endovenosa, nesses doentes, com resultados dramáticos (1).

Tem interesse histórico, a descoberta accidental do chamado soro de Ringer, quando este farmacologista teve de utilizar nas suas experiências um soro fisiológico preparado com água de consumo de Londres, devido à falta accidental de água destilada (1).

Parece-nos também digno de nota o facto de não existir ainda o conceito de esterilidade na Farm. franc. de 1884, ser o suplemento desta Farmacopeia de 1895 que refere pela primeira vez a esterilização de alguns solutos injectáveis e o Codex de 1908 o primeiro livro oficial que recomenda a autoclavagem para o mesmo fim (2, 3).

Nestes últimos anos, temos assistido ao emprego terapêutico cada vez mais largo não só de maiores volumes das clássicas soluções salinas e glucosadas, mas ainda duma variedade de injectáveis, por via subcutânea, e, sobretudo, endovenosa, quer com o fim de utilizar as propriedades terapêuticas da água e das substâncias dissolvidas, quer ainda para veicular outros medicamentos (anestésicos, curarizantes, antibióticos, vasopressores, etc.).

Para se fazer uma ideia dessa evolução, basta dizer que há cinco anos, no velho Hospital Escolar de Santa Marta preparávamos, em média, 20 a 30 frascos diários de quatro soluções salinas e glucosadas; e no Hospital de Santa Maria, quando tínhamos o mesmo número de doentes, a produção atingia já cerca de 100 frascos de mais de doze soluções diferentes.

Nesta revisão de conjunto sobre a preparação de injectáveis de grande volume, falaremos apenas de soluções. As emulsões endovenosas (do tipo *Lipomul Upjohn*, que contem 15 % de óleo vegetal e 4 % de glucose) de emprego terapêutico recente e ainda não industrializadas entre nós, são preparadas por técnica particular, da qual não temos experiência pessoal; por isso as excluímos desta palestra.

Consideraremos portanto, com a designação de «injectáveis de grande volume» as diversas soluções salinas, de glucidos, de substitutos do plasma, de hidrolisados de proteínas, etc., normalmente injectados de modo contínuo e geralmente em volumes superiores a 250 cm<sup>3</sup> de cada vez.

Dada a extensão do tema de que nos incumbimos e ainda porque alguns capítulos constituíram assuntos de outras lições, limitar-nos-emos a um enunciado quase telegráfico de alguns pontos, procurando sobretudo transmitir-vos alguma experiência prática de quase 20 anos de Farmácia Hospitalar e Indús-

(\*) Lição proferida no Sindicato Nacional dos Farmacêuticos (Abril, 1959).

tria Farmacêutica, embora em muitos pontos deficiente, por virtude de termos de adaptar às condições, nunca modelares, em que nos foi possível trabalhar.

O sumário da nossa palestra será o seguinte:

- as matérias-primas (sua análise e conservação);
- a água (sua preparação, ensaio e conservação);
- os recipientes e os sistemas de injeção (ensaios, lavagem e esterilização);
- a preparação do injectável (métodos de trabalho, dispositivos, problemas práticos, esterilização);
- a verificação do medicamento («controle» físico-químico, ensaios de esterilidade e pirogénios).

## II — AS MATÉRIAS-PRIMAS

Podemos agrupar, quanto à composição, os medicamentos que estamos estudando nos seguintes tipos principais: soluções salinas simples (de cloreto de sódio, cloreto de potássio, cloreto de amónio, lactato de sódio); soluções salinas complexas (soros de Ringer, de Darrow, etc.); soluções glucídicas (glucosadas, levulosadas, de açúcar invertido); soluções mistas (soros vitaminados, glucose salina, soros alcoólicos, polielectrolítico glucosado); substitutos do plasma (dextrano, oxipoligelatina, polivinilpirrolidona); hidrolisados de proteínas (simples, glucosados e com álcool); e produtos diversos (PAS sódico, glutamato de sódio, etc.).

Independentemente das substâncias activas podem existir nestes injectáveis produtos estabilizantes, em especial: substâncias tampões, reductores bissulfíticos e agentes de quelação (do tipo dos versenatos ou complexões); não são permitidos porém, em nenhuma das Farmacopeias modernas (e também na próxima adenda da Farm. Port.) os conservantes antimicrobianos, por vezes utilizados nos injectáveis de pequeno volume (\*).

O problema da verificação destas matérias-primas não envolve, dum modo geral, dificuldades; há que exigir sempre uma grande pureza aos produtos a empregar (glucose, levulose e PAS sódico que dêem soluções concentradas incolores; ácido láctico incolor, por exemplo), havendo até necessidade de, em certos casos, empregar produtos «pró-análise» (tampões, reductores, ácidos e bases fortes, etc.).

Certos medicamentos, como o dextrano (polímero da glucose de alto peso molecular), a polivinilpirrolidona (polímero sintético da vinilpirrolidona também de peso molecular elevado), os hidrolisados proteicos, apresentam dificuldades de «controle» físico-químico, em parte resolvidas por meio de algumas técnicas modernas, como a cromatografia em papel.

Quer por deficiências destes métodos de análise, quer como complemento dos mesmos, há por vezes vantagem, ou mesmo necessidade, de efectuar ensaios biológicos de verificação das substâncias activas, mais com o fim de avaliar a sua inocuidade (casos do PAS sódico, do dextrano, do P.V.P., dos hidrolisados, etc.), do que para avaliação quantitativa do efeito farmacológico. No Hospital de Santa Maria, por ex., efectuamos sempre, em complemento do ensaio físico-químico, uma prova de pirogénios, como rotina da análise do PAS sódico injectável e da polivinilpirrolidona.

Como é norma com todos os produtos destinados a injectáveis há que escolher, para as matérias primas, no acto da sua aquisição, embalagens adequadas, que permitam boa conservação e cujo volume esteja de harmonia com o consumo; de facto é necessário lembrar a possibilidade de aumento de humidade (substâncias muito higroscópicas, como os cloretos de cálcio e magnésio), inquinação microbiana, formação de substâncias pirogénicas, (especialmente em produtos de natureza glucídica, ou protídica) ou outras alterações, apenas motivadas por condições desfavoráveis de armazenamento.

Há contudo que não ser exagerado neste ponto, em grandes Hospitais ou laboratórios, em que uma embalagem de 1 kg de cloreto de sódio ou de 5 kg de glucose é normalmente consumida numa só preparação.

### III) A ÁGUA

O problema da preparação de água para injectáveis (o que, neste caso, é como se sabe, um ponto fundamental) não só se encontra bem tratado em várias revisões publicadas — de que destacamos os trabalhos de Dolique<sup>(5)</sup> e de Palla-Carreiro<sup>(6)</sup> — como constituiu parte do assunto da lição aqui feita pelo Prof. Sousa Dias.

Sabendo-se que as águas purificadas por electro-osmose<sup>(5, 6)</sup> ou por bipermutação (apesar da sua grande pureza química e até por vezes ausência de pirogénios) não foram ainda aceites para preparação de injectáveis em nenhuma das modernas Farmacopeias<sup>(\*)</sup> relembramos aqui, que na obtenção de água para injectáveis de grande volume, tem sido aconselhado qualquer dos três processos seguintes:

- a) *destilação clássica* — quer em aparelhos de vidro, com dupla destilação (do tipo Quickfitt, como existe na Farm. Central do Exército, por exemplo); quer em aparelhos metálicos (tipo Barnstead, Kottermann, American Steriliser, etc.), de destilação simples e redestilação (como existem no Hospital de Santa Maria).
- b) *condensação de vapor filtrado* — aproveitando a instalação geral de vapor (tipo «Liqui-Jector»<sup>(7)</sup> ou «Ster-Aqua»<sup>(8)</sup> (Fig. 1).
- c) *destilação por termo-compressão* — em aparelhos do tipo Cerini, Mas-carini, etc., hoje largamente usados entre nós, até nalgumas farmácias hospitalares.

Nada temos que acrescentar ao que já aqui foi dito sobre os diferentes tipos de aparelhos, seus fundamentos, funcionamento, vantagens e inconvenientes; queremos apenas chamar a atenção para alguns pontos que reputamos de maior interesse prático:

- 1 — maior economia da água obtida por termo-compressão, apesar do preço inicial dos aparelhos;
- 2 — a possibilidade de abtenção duma água suficientemente pura e apirogénica, com aparelhos de destilação simples e mesmo metálicos;

(\*) Depois de ter sido lido este trabalho, foram publicados os ensaios de Krebs e Wetzel (*Arzn. Forsch.* 9, 524, 1959) e Rossow e Schneider (*Arzn. Forsch.* 9, 525, 1959) que demonstram as possibilidades de emprego da água desmineralizada (apirogénica e estéril) nos injectáveis de grande volume, sem quaisquer inconvenientes.

- 3 — a importância fundamental da limpeza periódica do aparelho, da recolha da água em recipientes bem lavados (e de preferência estéreis), da esterilização imediata da água ou do seu emprego até seis horas após a destilação (<sup>9, 10</sup>);
- 4 — a necessidade de intercalar, entre a alimentação de água e o aparelho destilador, um dispositivo descalcificador (de preferência de «permutites»); e, mesmo assim, a obrigatoriedade de eliminação periódica do calcário, aqui na zona de Lisboa onde a dureza é normalmente superior a 20°;

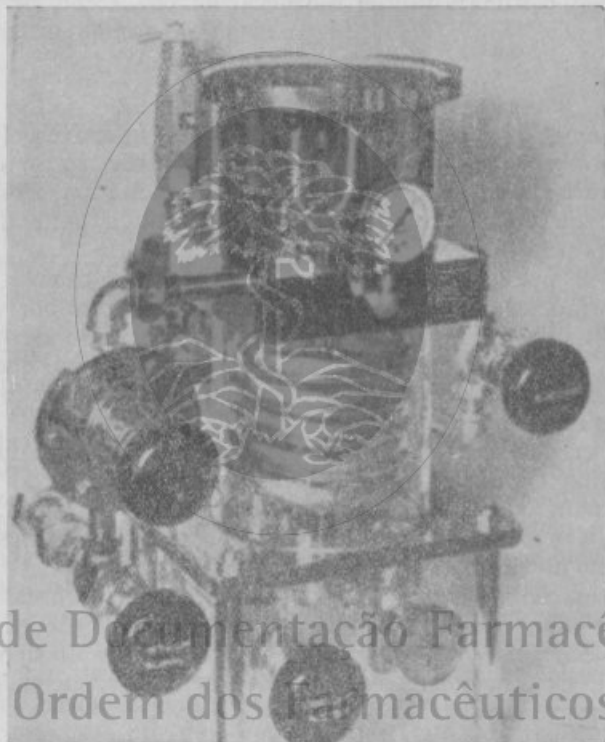


FIG. 1

- 5 — a necessidade de emprego nos aparelhos eléctricos dum dispositivo automático de ligação e corte da corrente, quando a água falta por qualquer motivo.

Podemos considerar o ensaio da água para injectáveis de dois tipos diferentes:

- a) o ensaio diário, de rotina (feito em aparelhos de medição da condutibilidade, do tipo «Purity-Meter», ou outro, registador, como o da «Amer. Sterilizer»).
- b) o ensaio periódico, de controle do aparelho — consistindo nos ensaios físico-químicos inscritos nas Farmacopeias (em especial o pH, pes-

quiza de metais pesados e substâncias oxidáveis) e prova de pirogénios (após preparação dum soluto isotónico, com cloreto de sódio apirogénico).

As Farmacopeias aceitam geralmente as águas contendo menos de 20 p.p.m. de residuo, mas nada referem acerca da conductibilidade; vários autores (<sup>9, 11</sup>) consideram boas águas com uma conductibilidade equivalente a 3 p.p.m. de cloreto de sódio e óptima uma água com resistência específica maior que 250.000 Ohms (2 p.p.m.). Flack (<sup>8</sup>) com o «Liqui-Jector», atrás referido, cita a obtenção de águas com 0,1 a 0,5 p.p.m., habitualmente; temos encontrado com frequência valores inferiores a 1 nos destiladores com que trabalhamos, (do tipo Barnstead ou Kottermann).

O ensaio biológico da água deve efectuar-se sempre que se instale um novo aparelho e ainda quando haja necessidade de esclarecer a causa duma prova de pirogénios positiva, em determinado lote duma preparação de rotina.

#### IV — OS RECIPIENTES E SISTEMAS DE INJECCÃO

Os recipientes para estas soluções injectáveis são normalmente de vidro, mas existem recentemente alguns produtos industrializados, contidos em sacos de plástico.

São três os principais tipos de recipientes de vidro:

- a) *ampolas de dois bicos* (<sup>12</sup>) — hoje praticamente abandonadas nos grandes Hospitais e na Indústria Farmacêutica, ainda usadas entre nós em pequenos Hospitais e clínicas, devido ao seu baixo custo; apresentam sobretudo os inconvenientes seguintes: lavagem e enchimento difíceis, fragilidade, não recuperação, vidro de má qualidade.
- b) *frascos graduados com tubuladuras soldadas* (<sup>12</sup>) (do tipo Cloez) — não usados na Indústria e cada vez menos também nas farmácias hospitalares (apesar de serem recuperáveis) devido aos seus inconvenientes: fragilidade, soldaduras defeituosas, vedação defeituosa e à pressão normal, lavagem e enchimento pouco práticos.
- c) *frascos graduados, com rolha de borracha* — os únicos hoje utilizados industrialmente e preferidos nas grandes Farmácias Hospitalares, devido às suas vantagens: resistência, recuperação, fácil lavagem e enchimento, boa vedação quase sempre sob pressão reduzida.

Os frascos desta última categoria podem ainda agrupar-se, quanto à forma da rolha, em três tipos principais (<sup>11, 13</sup>):

- 1 — com rolha como as dos antigos frascos de vacinas (tipo «capuchon»);
- 2 — com rolha análoga às usadas nos injectáveis de antibióticos e tampa metálica fixada mecanicamente;
- 3 — com rolha dotada dum orifício largo central e tampa metálica, ou plástica, (com ou sem espigão) ajustável pelo vácuo.

As rolhas do primeiro tipo não são recuperáveis, nem se recomendam para grande produções, necessitando fixação manual antes da esterilização. Os frascos do segundo tipo são os normalmente utilizados na Indústria Farmacêutica e nalguns Hospitais (especialmente franceses e ingleses), embora as rolhas e tampas não sejam sempre recuperáveis.

Os recipientes com vedação do último tipo referido são, desde alguns anos, os mais empregados nos grandes Hospitais americanos, sobretudo pela



possibilidade de recuperação das rolhas e tampas e boa vedação, sob vácuo parcial. Existem dois tipos ainda deste grupo: o frasco modelo «Fenwal» (em forma de pera, de tampa metálica com espigão) e o frasco modelo «American Sterilizer» (de secção quadrangular e tampa plástica sem espigão).

Há mais de 10 anos que vimos utilizando satisfatoriamente os frascos «Fenwal», (Fig. 2) que constituem a maioria dos recipientes para injectáveis de grande volume usados no Hospital de Santa Maria; há cerca de 1 ano, no intuito de aproveitarmos os frascos de hidrolisados de proteínas e os adaptarmos ao uso dos sistemas «Fenwal» de injeção e transfusão, idealizámos (de



FIG. 2

colaboração com o Director do Serviço de Sangue), um modelo de rolha recuperável, de orifício largo central, vedada com disco de borracha e tampa de alumínio, roscada, a qual tem sido também usada satisfatoriamente nos dois serviços do nosso Hospital. (Fig. 3).

Referimo-nos até agora apenas a recipientes de vidro; mas quero dizer-lhes alguma coisa também sobre os recipientes de plástico, maleáveis, introduzidos recentemente por um laboratório suíço (Vifor) e outro alemão.

Segundo Freudweiler<sup>(14)</sup> seriam constituídos por cloreto de polivinilo, adicionado dum plastificante; teriam certas vantagens (baixo preço, facilidade

de transporte, boa resistência, inércia perante os líquidos neles contidos, possibilidade de esterilização a 110°, durante 40 m) e também alguns inconvenientes: impossibilidade de recuperação e necessidade dum estudo mais completo dos métodos para sua verificação e da conservação das soluções neles contidas, visto que se refere a sua permeabilidade ao vapor de água e concentração das soluções com o tempo.

Não me deterei sobre o problema do controle analítico do vidro destes recipientes, por ser assunto suficientemente conhecido de todos e se achar bem tratado nas Farmacopeias recentes e várias revisões de conjunto<sup>(15)</sup>, nas quais se aborda também o importante problema do ataque da superfície interna pelas soluções injectáveis, especialmente pela presença de ião sódico e sob a acção do tempo.



Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

FIG. 3

Queremos apenas lembrar que deve constituir ensaio de rotina de cada lote a determinação da alcalinidade, da resistência hidrolítica e da resistência térmica; e que a próxima adenda da Farmacopeia Portuguesa estabelece para o primeiro ensaio o limite de 1 cm<sup>3</sup> % de soluto N/100 (ao vermelho de metelo) e para o segundo 3 mg %.

Pode dizer-se que os recipientes fabricados entre nós, com excepção das ampolas (e estas sobretudo quanto a resistência térmica e hidrolítica), são satisfatórios.

A tecnologia e o ensaio das rolhas de borracha tem sido discutidos nestes últimos anos por vários autores<sup>(16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23)</sup> e até entre nós foi já efectuado um estudo das rolhas nacionais, por Silveira e colaboradores<sup>(24)</sup> com o fim de incluir na próxima adenda da Farmacopeia Portuguesa as primeiras normas analíticas oficiais sobre o assunto.

Como rotina, vimos fazendo já há alguns anos, especialmente depois dos trabalhos de Steiger e Dolder<sup>(22)</sup>, um ensaio de autoclavagem, das rolhas lavadas, em presença de água e exame desta quanto ao aspecto, variação de pH, substâncias reductoras, metais pesados, cloretos e sais amoniacaes.

O trabalho de Silveira (ainda não publicado) confirmou a dificuldade de encontrar entre nós rolhas satisfatórias; e a próxima adenda da Farmacopeia Portuguesa fixará limites de tolerância para aqueles ensaios e ainda uma prova de resistência à autoclavagem, um ensaio de alteração acelerada (na estufa a 70°) e um limite de fragmentação (por picada repetida com agulha). Os ensaios a efectuar nos recipientes de plástico deverão ser do mesmo tipo<sup>(14)</sup> e ainda com o fim de verificar a sua não permeabilidade (à água e aos micro-organismos), inocuidade e ausência de pirogénios.

As tampas (metálicas e de plástico) não apresentam em geral problemas de ordem prática, a não ser os espigões das tampas metálicas dos frascos «Fenwal», que tem de ser de aço inoxidável da melhor qualidade — o que nem sempre tem sido fácil de conseguir no nosso país.

Os sistemas de injeção (cuja importância na observação de reacções pirogénicas não é necessário acentuar por ser do conhecimento de todos) podem ser, essencialmente, de dois tipos:

- a) *de material plástico* — não resistentes ao calor, esterilizáveis pelo óxido de etileno, ou U. V. <sup>(25, 26)</sup>, não recuperáveis e de preço mais elevado.
- b) *de borracha e vidro* — esterilizáveis pelo calor, recuperáveis, normalmente aconselhados em grandes serviços hospitalares.

Os sistemas do primeiro tipo são os normalmente adoptados pela Indústria Farmacêutica e servem geralmente quer para as rolhas perfuráveis quer para as do tipo Baxter, com orifícios. No Hospital de Santa Maria utilizam-se sistemas do segundo grupo, uns terminados por agulha grossa (destinados aos frascos de rolha perfurável) outros terminados em tubo de vidro estreito (destinados aos frascos com rolha do tipo Baxter, de que já falámos) e a maioria munidos de tubo de venoclise «Fenwal», em vidro e com conta-gotas acoplado (Fig. 2).

A crítica principal que pode fazer-se a todos estes sistemas de injeção é o não possuírem um filtro, para o ar que entra no frasco, durante as horas em que o líquido está sendo injectado; tal dispositivo existe há bastantes anos no tipo de sistema patentado nos EUA pelo Lab. Abbott e foi também recentemente introduzido pelo Lab. Meads, naquele país, sob a forma dum pequeno tubo (independente do sistema de injeção habitual) que perfura a rolha no local destinado à entrada do ar; o modelo mais recente do sistema plástico da Am. Ster.<sup>(1)</sup> inclui também um filtro para entrada de ar estéril.

A lavagem dos recipientes, das rolhas e dos sistemas constitue uma das operações que exige os maiores cuidados em todo o trabalho de preparação de injectáveis deste tipo especialmente com o fim de evitar as reacções pirogénicas<sup>(27)</sup>; segundo Kesler<sup>(16)</sup> ela teria, em relação à borracha, uma importância muito maior que a sua qualidade, encarada sob o ponto de vista fisico-químico.

A rotina da lavagem do material de vidro é a clássica referida em todos os livros de injectáveis; para as ampolas grandes ainda consideramos mais satisfatório o emprego inicial da mistura cromo-sulfúrica; para os frascos é corrente o uso de detergentes e a utilização de dispositivos mecânicos, com

injecção de líquidos sob pressão (do tipo HRW Perfektum, RS de Strunck ou 9714 de Mac Bick).

No Hosp. S.<sup>ta</sup> Maria, à falta de aparelhos deste género usamos a seguinte rotina de trabalho: imersão em solução detergente e despirogenizante durante algumas horas (Detergex a 6 ‰), lavagem com água corrente durante alguns minutos (num dispositivo com esguichos), lavagem com água destilada e finalmente em água para injectáveis, imediatamente antes do enchimento (utilizando um dispositivo unitário, de injecção por gravidade, ligado ao depósito de vidro do destilador e que faz parte também do sistema «Fenwal»).

O material de borracha é lavado de modo semelhante; mas, antes de ser utilizado pela primeira vez, deve sujeitar-se a um tratamento prévio no sentido de eliminação de excesso de vulcanizantes, ou outras substâncias estranhas. Este tratamento deve ser feito, segundo Perkins<sup>(11)</sup> e outros AA. (16, 28), por imersão, durante alguns minutos, em solução aquecida de carbonato de sódio a 5 %, seguida de lavagem com água e autoclavação a 120°; e foi o processo que seguimos durante vários anos. Últimamente tem-se condenado o emprego de soluções fortemente alcalinas (que alterariam a elasticidade e duração da borracha) e recomendado antes a lavagem com acetona<sup>(17)</sup> ou apenas com um detergente do tipo corrente<sup>(2)</sup>, técnica esta que temos seguido há alguns meses.

Sendo hoje cada vez maior a tendência para a preparação de todos os injectáveis (mesmo os que vão ser autoclavados) em ambiente asséptico, com maior razão se deveriam preparar deste modo as soluções de grande volume. Julgo que é esta a técnica seguida por alguns Laboratórios estrangeiros especializados nestas preparações pois vi proceder deste modo num laboratório belga que trabalha em colaboração com outro americano, muito conhecido.

Deste modo, os recipientes e rollás são esterilizados a temperaturas convenientes, em grandes autoclaves de portas duplas, uma das quais abre directamente para a sala de preparação e enchimento da solução; e o ideal seria que os frascos fossem sempre aquecidos na estufa a 200° 2 h. com fins de esterilização e despirogenização. Tal técnica não é porém seguida normalmente nos grandes Hospitais europeus e americanos, por ser de difícil execução, ou por se considerar desnecessária. E assim que temos trabalhado no Hospital de Santa Maria onde as instalações são satisfatórias sob o ponto de vista higiénico; e podemos dizer que o número de lotes inutilizados, por infecção microbiana ou por presença de pirogénios, foi diminuto, muito embora tivéssemos feito, no ano passado, mais de 1000 preparações diferentes, muitas delas esterilizadas a temperaturas hoje consideradas pouco seguras, quando se não opera assépticamente.

Por este facto, só são esterilizados previamente no nosso Hospital os sistemas de injecção, cuja preparação e lavagem é feita (juntamente com os sistemas de transfusão) no serviço de Sangue, sendo acondicionados em sacos de pano especiais. Quero recordar aqui, que segundo a Farm. Americana<sup>(4)</sup> a verificação destes sistemas consiste numa prova de esterilidade, outra de pirogénios e outra de inocuidade (injecção em ratos do líquido de lavagem).

## V — A PREPARAÇÃO DO INJECTÁVEL

Se é certo que temos hoje a convicção de que, mesmo em condições péssimas de instalações (como eram as do nosso velho Hospital de Santa

Marta) se podem preparar injectáveis de grande volume com as quais os acidentes pirogênicos não sejam frequentes — desde que as matérias primas, a água e a técnica de trabalho sejam satisfatórias — isto não quer dizer que não consideremos ideal o trabalho em zonas assépticas, ou necessário um mínimo de instalações em boas condições higiénicas.

Esse mínimo consiste numa sala de lavagem de material, outra de esterilização e outra ainda (de preferência com sistema de ar filtrado e com pressão positiva) destinada a preparação, filtração, enchimento e vedação da solução injectável.

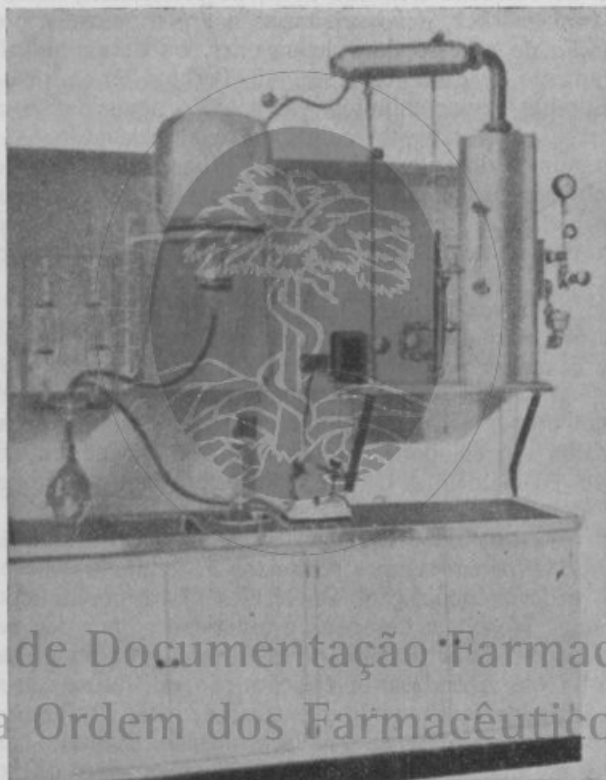


FIG. 4

Pròpriamente quanto ao modo de preparação destes injectáveis, podemos dizer que há dois tipos de técnicas de trabalho, as quais podem ser utilizadas consoante a natureza do produto e as necessidades de produção:

- a) preparação inicial duma solução concentrada e sua diluição em cada um dos recipientes;
- b) preparação das soluções na concentração definitiva.

A primeira destas técnicas (inicialmente usada em Hospitais americanos e ainda hoje seguida na maioria deles) consiste na preparação dum soluto dez vezes mais forte, que se filtra (por meio de vácuo e através dum funil de placa porosa) para um frasco de cerca de 10 l e é enviado através dum tubo

(sob pressão) para um sistema de buretas, duplo, semi-automático; por meio duma torneira de duas vias, o líquido sai duma destas, para cada frasco, em quantidade equivalente a um volume dez vezes menor que o final, ao mesmo tempo que se despeja para o mesmo frasco (de outra bureta maior, ligada ao depósito do destilador) a quantidade de água filtrada necessária para efectuar a diluição. Enquanto isto se passa, dá-se o enchimento do outro grupo de duas buretas, repetindo-se o ciclo para cada frasco.

O mais antigo dos dispositivos industriais para esta técnica de trabalho é o denominado sistema «Fenwal», (Fig. 4) que também temos no Hospital de

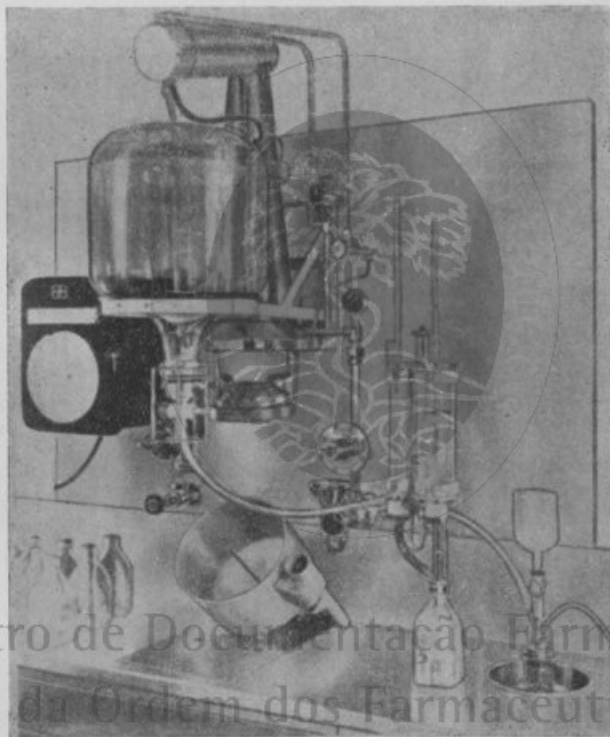


FIG. 5

Santa Maria e é o mais utilizado. Posteriormente foi apresentada pela «American Sterilizer Co»<sup>(11)</sup>, uma modificação, aperfeiçoada, que difere sobretudo, na forma das buretas, no destilador e nos frascos. (Fig. 5).

A técnica das soluções concentradas apresenta naturalmente algumas vantagens (preparação de grande número de frascos filtrando apenas um pequeno volume de solução, trabalho quase total em ambiente fechado) e também os seus inconvenientes: maior dificuldade de verificação correcta de cada lote; certa lentidão no enchimento da bureta maior, dependente do volume de água do depósito; dificuldade de preparação de certas fórmulas complexas em concentrações adequadas; maior dificuldade de ajustamento do pH, em soluções de pior estabilidade.

Por tudo isto, se nota hoje uma maior tendência, mesmo nas Farmácias Hospitalares, para a preparação das soluções nas concentrações definitivas — técnica que utilizamos normalmente.

As soluções são assim preparadas em grandes recipientes de vidro, ou plástico (em geral de 25 a 50 l, com torneira), ou de preferência em tanques cilíndricos, de aço inoxidável (de 100 a 300 litros) com agitador mecânico e



FIG. 6

bomba acoplada de modo que o líquido possa ser enviado para um sistema de filtração adequado, por sua vez em ligação com um aparelho semi-automático de enchimento dos frascos (9, 29).

É deste tipo por exemplo o «sistema Parentsol» descrito por Flack (8) em que se utiliza um filtro de material inoxidável (de modelo Selas PT-2100 P2)

com vela de porcelana (de porosidade 015, que dá um rendimento de 300 l por hora) e em que o enchimento se faz por meio dum aparelho de vácuo, duplo e com pedal (modelo B2 da «U. S. Botles Mach»), parecido com os existentes habitualmente nos nossos laboratórios, para enchimento de preparados líquidos, não injectáveis. Parecido é também o «sistema Pre-Mix» da «Amer. Ster.»<sup>(1)</sup> constituído por um recipiente cilíndrico com bomba e filtro de porcelana análogo (Fig. 6).

Os filtros do tipo Seitz (de material inoxidável e especialmente os de modelo grande, de porcelana) têm sido empregados também na filtração destes injectáveis (Fig. 7) quer utilizando placas de vidro poroso, quer as de amianto especiais, despirogenizantes ou esterilizantes (EK ou EKS), citando-se muito

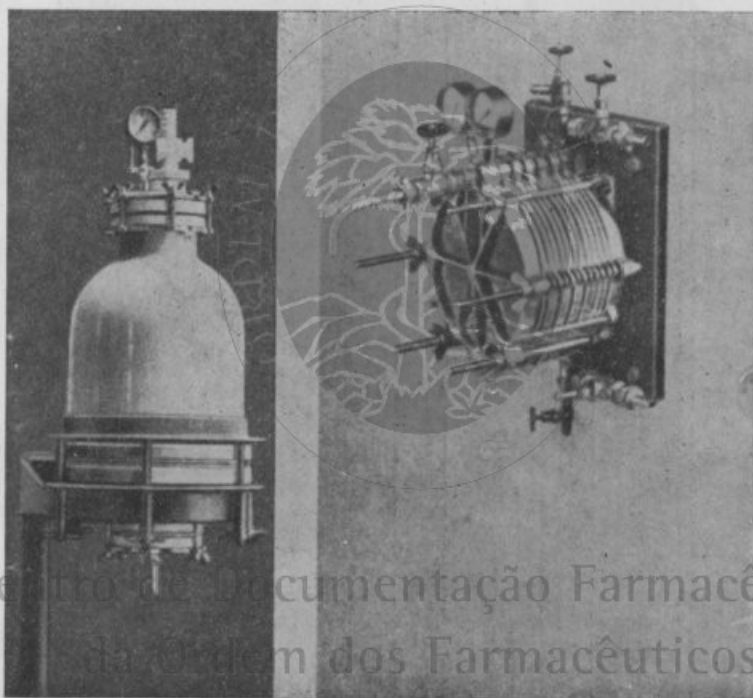


FIG. 7

recentemente, o emprego de placas de metal poroso<sup>(29a)</sup>. Os filtros Alsop, com bomba acoplada<sup>(29b)</sup> são também utilizados correntemente em Hospitais americanos, (Fig. 8).

Entre os variadíssimos dispositivos simples, de pequena produção, descritos para filtração e enchimento semi-automático destes injectáveis, especialmente aconselhados para pequenas Farmácias Hospitalares, citamos o de Norman<sup>(30)</sup> e outros<sup>(31, 32)</sup>, como o fabricado por Macburn. (Fig. 9). No nosso Hospital as soluções (preparadas em grandes recipientes de vidro com torneira) saem destes, em velocidade adequada, para um funil de placa de vidro poroso G<sub>2</sub>, e deste, através dum tubo de plástico e por gravidade, directamente para os frascos de 500 e 1000 cm<sup>3</sup>.



Não faremos qualquer referência especial aos processos de enchimento das ampolas de dois bicos, que continua normalmente a fazer-se por sistema de sifão, ou com o auxílio de grandes recipientes com torneira, do género das ampolas de decantação.

Neste capítulo, temos falado até agora nos métodos de trabalho e dispositivos utilizados na preparação, filtração e enchimento das soluções; quere-

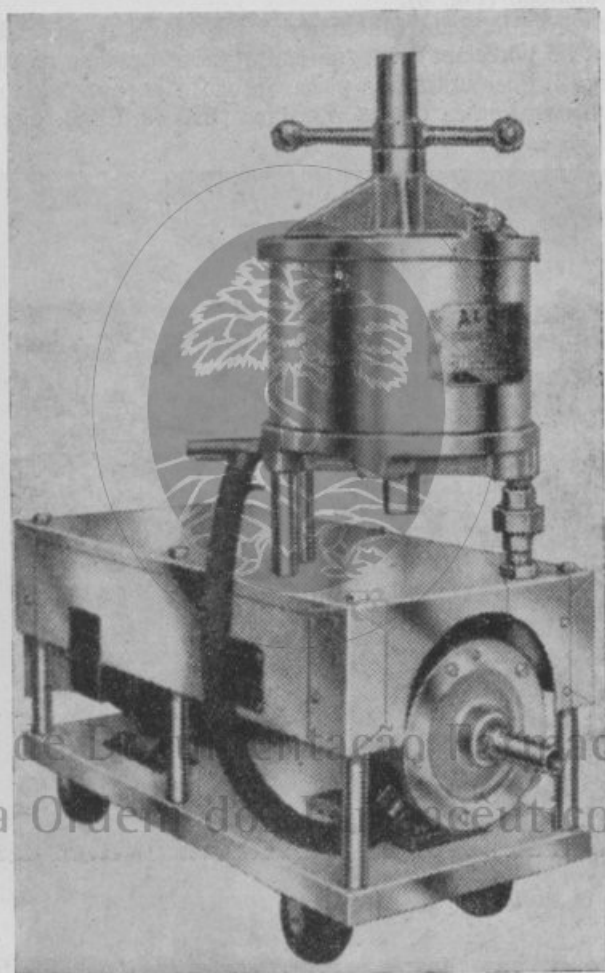


FIG. 8

mos referir, porém, sumariamente alguns problemas de ordem prática que dizem respeito propriamente à técnica de preparação de alguns injectáveis usados com regularidade nos nossos Hospitais Gerais.

Dos injectáveis de dextrano, oxipoligelatina e hidrolisados proteicos não temos qualquer experiência pessoal.

O primeiro obtém-se em instalações industriais apropriadas, a partir duma solução de sacarose, por polimerização enzimática devida ao *Leuco-*

*nostoc mesenteroides*, seguida de hidrólise parcial e purificações complementares (33, 33a).

A oxipoligelatina (relativamente recente e ainda não introduzida entre nós) é uma gelatina polimerizada e oxidada (34, 35).

Os injectáveis de hidrolisados de proteínas são preparações também de técnica bastante delicada, pela natureza da matéria prima inicial, dificuldade de eliminação de pirogénios, dificuldade de verificação fisico-química e biológica, etc. Relembrei apenas que são obtidos sobretudo a partir da caseína, por hidrólise ácida ou enzimática seguida de purificação (por vezes utilizando



FIG. 9

a adsorção em resinas permutadores de iões) (36, 37, 38); e não quero deixar de referir também um trabalho de Ortega (39) que mostra a importância da neutralização com hidróxido de bário, a pH entre 6 e 7, na eliminação das substâncias pirogénicas.

Nas soluções açucaradas (especialmente as glucosadas e levulosadas) chamamos a atenção para o ajustamento do pH entre 5 e 6 e para as possibilidades de modificações desta constante por certos carvões activados de reacção alcalina, utilizados como despirogenisantes, ou descorantes.

As soluções com lactato de sódio, simples ou complexas (tipo soro de Darrow) preparamo-las a partir dum soluto de ácido láctico a 30 % (neutralizado com soda p.a., à ebulição e com pH  $\pm$  7,5) préviamente esterilizado em frascos adequados.

Nos injectáveis mistos, complexos, do tipo «Isolite glucosado» temos usado satisfatoriamente a fórmula referida pelo Laboratório Baxter, ajustando o pH, com ácido clorídrico normal, a cerca de 5,8 (2 cm<sup>3</sup>/100) e esterilizando a 115°.

Os outros soros salinos correntes, como o de Ringer, não envolvem qualquer problema técnico, sendo de anotar a correcção a efectuar na fórmula descrita pelo Farm. Americana, em virtude da diferença de água de cristalização do cloreto de cálcio da nossa Farmacopeia.

Entre os substitutos do plasma, temos apenas experiências do soluto injectável de polivinilpirrolidona; temo-lo preparado, com boa tolerância e conservação, pela fórmula inicialmente referida pelo Lab. Specia, para o «Subtosan»<sup>(40)</sup>, adicionando o sulfito à solução neutralizada dos sais e esta à do PVP, levando a pH 5,9-6,1 (com 17,1 cm<sup>3</sup>/100 de CIH N) e esterilizando a 115°.

Para o injectável de glutamato de sódio temos preferido (em vez das soluções concentradas) o emprego dum soluto a 4 % em frascos de 500 cm<sup>3</sup> (preparado a partir do ácido l+, por neutralização com soda a pH 7-7,5) esterilizado a 115°, de harmonia com o trabalho de Whittet e Anderson<sup>(41)</sup>.

Por último, queremos referir-nos muito sumariamente, ao injectável do PAS sódico a 3 %, endovenoso, estudado exaustivamente pela nossa colega Beatriz Ramos Lopes, num trabalho já publicado<sup>(42)</sup>; nele se documenta a fraca estabilidade do produto (cerca de 3 meses) e a possibilidade de obtenção de solutos satisfatórios, (usando determinados reductores e tamponando a pH vizinho de 7,0), sem grande influência da temperatura de esterilização. No Hospital de Santa Maria (onde se consomem cerca de 200 frascos por semana) usamos, há mais dois anos, uma dessas técnicas aconselhadas: água esterilizada saturada com azoto, um suplemento de 5 % de PAS sódico (Wander, especial), 0,5 % de bissulfito de sódio p.a., fosfato dissódico p.a. de modo a levar o pH a 6,9-7,0 ( $\pm$  1,7 %), filtração por placa de vidro poroso, saturação com azoto antes da colocação das rolhas, autoclavação a 100°, 30 m. e conservação sob pressão reduzida.

Parece-nos ainda digno de nota o seguinte facto, observado com este injectável: inicialmente preparávamo-lo em frascos de rolha perfurável, vedados completamente antes da esterilização (tal como se apresentam os produtos industrializados); depois verificámos a possibilidade de emprego dos frascos «Fenwal», nos quais o injectável tem conservação análoga e não amarelece, mesmo sob a acção da luz directa, mostrando a importância do vácuo parcial.

Ainda dentro dos problemas práticos que dizem respeito propriamente à técnica de preparação das soluções quero referir-me à necessidade de efectuar (como recomendam os autores dos sistemas «Fenwal» e «Amer. Stelilizer» e temos confirmado por meio de ensaios analíticos) a adição dum suplemento de 5 % de água às soluções que são esterilizadas naquele tipo de frascos, devido à perda de veículo, por evaporação, durante a autoclavação. Quando se utiliza a técnica das soluções concentradas, a bureta que mede a água tem já este suplemento; no outro caso convém preparar a solução à maneira habitual e adicionar a água suplementar antes da filtração e enchimento.

Preparada a solução e cheios os frascos, estes são rolhados, de modo diverso, antes de seguirem para a esterilização. Assim, os frascos normalmente usados na Indústria, levam interiormente um tubo de vidro fixado à rolha (para entrada de ar) e são vedados completamente, com ou sem disco de borracha suplementar, e por meio de tampa de alumínio (parecida com a dos frascos de antibióticos injectáveis) fixada por aparelho manual (do tipo «Capsulut», por ex.) (8) ou eléctrico (mod. Vialfil CM15 ou outro) do mesmo género dos usados para os frascos pequenos e que todos conhecem; a maioria dos produtos industrializados são vedados sob pressão reduzida em aparelhos apropriados, que já se fabricam até entre nós. Os frascos «Fenwal» levam a tampa metálica levemente aliviada, sendo esta ajustada logo após a saída da autoclave; nos frascos de sistema «Amer. Sterilizer» é a própria rolha de borracha que, pela sua forma especial, faz a vedação perfeita da tampa plástica, quando se dá o arrefecimento (Fig. 10); os do nosso modelo de rolha, vão a esterilizar com a tampa metálica parcialmente enroscada, sendo feita a vedação completa após a saída da autoclave.



FIG. 10

Restaria agora ainda deste capítulo, dizer-vos alguma coisa sobre a esterilização destes injectáveis, mas nada teria a acrescentar à magnífica e actualizada lição aqui feita pelo Dr. Lupi Noqueira. Quero apenas relembrar alguns pontos que se ligam de perto com o nosso tema e que são:

- 1— O alargamento do tempo de esterilização em função do volume dos frascos, prática que vai ser oficializada na próxima adenda da Farmacopeia Portuguesa (em geral 30 m para os de 500 e 1000 cm<sup>3</sup>; 45 a 60 m para os grandes balões de água, de 10 e 12 litros);
- 2— A insegurança dos métodos clássicos de autoclavagem, (mesmo a temperaturas elevadas e operando de modo a evitar as bolsas de ar) quando o produto não seja preparado em boas condições higiénicas;
- 3— A vantagem de utilização de grandes autoclaves, de secção quadrangular, com suporte transportador de frascos (que chegam a levar 300 de 1 litro), com válvula termostática, termómetro, registo gráfico de pressão e temperatura e dispositivo de controle «Cicromatic», por exemplo, do modelo usado nos grandes Hospitais americanos e fabricados pela «American Sterilizer» (11).
- 4— A possibilidade de efectuar também o «controle» da marcha da esterilização por meio dos modernos tubos testemunhas, químicos «Browne» (12a) ou bacteriológicos «Kilit» (12b) (que permitem avaliar tempo e temperatura, por mudança de cor).

## VI — A VERIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Numa óptima revisão intitulada «surpresas no emprego das preparações injectáveis», o Prof. Charonnat<sup>(43)</sup>, que foi Director da Farmácia Central dos Hospitais de Paris, classificou os acidentes e incidentes que podem ser observados em medicamentos isentos de deficiências técnicas, nos seguintes grupos:

- 1 — *lesões locais* (esclerose, trombose, etc.);
- 2 — *fenómenos infecciosos* (por motivo das seringas e sistemas);
- 3 — *fenómenos térmicos* (por presença de pirogénios nos sistemas, por acção de certas soluções hipertónicas, etc.);
- 4 — *fenómenos nervosos* (dor, choque, convulsões, etc., provocados por causas ainda mal esclarecidas).

O emprego cada vez maior — e por vezes indiscriminado — dos medicamentos injectáveis, mesmo os de grande volume, e portanto a relativa frequência destes accidentes, obriga naturalmente o preparador não só a exercer um «controle» rigoroso das fases de fabrico, mas ainda a uma verificação fisico-química e biológica do produto terminado, quanto mais não seja para salvaguarda da sua responsabilidade profissional, ou do Laboratório preparador.

Este último capítulo da nossa palestra constituiu o tema da lição do Dr. Duarte Rodrigues e praticamente nada tenho a acrescentar ao que foi dito aqui há poucos dias.

Relembrei que nos grandes Laboratórios especializados nestes injectáveis, as soluções são sempre ensaiadas antes do enchimento (determinação do pH e doseamentos das substâncias activas); e a verificação fisico-química do produto terminado, inclui por vezes (além daqueles ensaios, da limpidez e vedação<sup>(43a)</sup>) a determinação de produtos de alteração (por exemplo a dosagem do m. aminofenol nos injectáveis de PAS sódico) e de impurezas correntes (a F. Am. pesquisa metais e arsénio nos soros de Ringer e de Darrow, etc.).

Nada direi também das técnicas particulares para cada caso, algumas das quais já incluídas nas Farmacopeias recentes: lembro apenas o papel importante que aqui podem desempenhar certas técnicas modernas de análise, como a fotometria de chama (incluída na F. Am. para doseamento do sódio e potássio nos hidrolisados proteicos), a cromatografia em papel (para dosagem dos amino-ácidos no mesmo medicamento) a espectrofotometria no visível e no U. V. (para o injectável de PAS sódico), etc.

A verificação biológica consiste na execução das provas de esterilidade e de pirogénios e, eventualmente, como no caso dos hidrolisados, os ensaios de ausência de poder antigénico e de aproveitamento das proteínas (incluídas na Farm. Americana).

A propósito da prova de esterilidade lembro os trabalhos estatísticos e de cálculo das probabilidades de Weitnaeur<sup>(44)</sup> e Dony<sup>(45)</sup> (já aqui referidos por Lupi Nogueira) que mostram o seu limitado valor como ensaio de rotina, mesmo neste caso em que, dado o número menor de unidades preparadas em cada lote, a amostragem pode ser mais significativa. Pròpriamente quanto à técnica do ensaio há que fazer a admissão de ar estéril (por meio de agulha

com filtro de algodão cardado) aos frascos mantidos sob pressão reduzida e semear um volume maior (10 cm<sup>3</sup>) numa quantidade também naturalmente maior (40 cm<sup>3</sup>) dos dois meios habituais.

Quanto à prova de pirogénios — se bem que se possam também pôr certas reservas sobre o problema da amostragem e interpretação dos resultados — trata-se dum ensaio clássico e considerado fundamental, nestes injectáveis.

Na Indústria, nenhum lote deve ser pois embalado sem verificação de ensaio negativo, efectuado de harmonia com as indicações bem conhecidas e já estabelecidas nas Farmacopeias.

No nosso Hospital, mercê duma colaboração estreita com o veterinário-chefe do Serviço de Medicina Experimental, foi-nos possível montar há mais de 1 ano as condições óptimas para a execução da prova de pirogénios das soluções injectáveis preparadas nos Serviços Farmacêuticos e ainda verificar o trabalho de preparação dos sistemas de injeção e transfusão.

Os animais são mantidos em sala com ar condicionado, a temperatura é lida com termómetro eléctrico especial e cada coelho possui uma ficha com indicação dos medicamentos que já lhe foram injectados. Durante algum tempo a interpretação de ensaio foi feita de harmonia com as indicações da Farm. Americana; ultimamente, depois de aprovada a técnica a incluir na próxima adenda da Farmacopeia Portuguesa, temos adoptado esta, que é em linhas gerais a da Farmacopeia Britânica (ensaio em 3 coelhos; temperatura inicial a média de 3 temperaturas; resultados baseados na soma das temperaturas máximas; repetição dos ensaios duvidosos sobre novos grupos de 3 animais).

Embora não tenhamos possibilidades de efectuar provas de pirogénio em todos os lotes (pois a capacidade de execução do departamento já referido não excede três ensaios por semana) podemos considerar satisfatórios os resultados obtidos até agora, pois em cerca de 200 preparações verificadas 10 deram resultado positivo sendo 8 de PAS sódico. Chamamos aqui a atenção para o comportamento um pouco anormal observado por vezes com os injectáveis de PAS sódico para os quais os coelhos parecem ter uma sensibilidade particular e irregular (possivelmente devido aos produtos de alteração, mesmo em quantidades admitidas como normais); dum modo geral os aumentos de temperatura são maiores que com outros produtos e alguns lotes (de cerca de 100 frascos cada) pirogénicos para os animais foram perfeitamente tolerados, sem reacções febris, pelos doentes.

Para concluir resta-nos dizer alguma coisa sobre a embalagem final deste tipo de injectáveis.

Os produtos industrializados costumam ter, adaptado a cada frasco, um dispositivo metálico que permite a sua suspensão, em posição invertida, junto à cama do doente; tal não é necessário nos frascos preparados nos Hospitais, pois existem normalmente suportes especiais providos dum anel metálico onde eles se podem fixar, em posição adequada. Quanto aos rótulos dos produtos industrializados é hábito e necessário a indicação do número do lote e até mesmo o número de «controle»; no nosso Hospital preferimos identificar cada lote, indicando no rótulo a data da preparação — o que permite também a possibilidade de, nos serviços clínicos, se empregarem primeiro as preparações mais antigas.

## BIBLIOGRAFIA

- (<sup>1</sup>) *Ref. Am. Ster. Co. U. S. A.*.
- (<sup>2</sup>) NOVACIC, L. e MECARELLI, E.: *Boll. Chim. Farm.* **93**, 56 (1954).
- (<sup>3</sup>) GORIS, A. LIOT, A. e GORIS, A.: *Pharmacie Galenique*, Masson e Cie., Paris, 1942.
- (<sup>4</sup>) *Farmacopeias dos E. U. A., Brit. e Port.* (supl.<sup>o</sup>).
- (<sup>5</sup>) DOLIGUE, R.: *Journées Pharmac. Franc.* (1951).
- (<sup>6</sup>) PALLA CARREIRO, A. A.: *Rev. Port. Farm.* **3**, 68 (1953).
- (<sup>7</sup>) WHITTET, T. D.: *J. Pharm. Pharmacol.* **8**, 1034 (1956).
- (<sup>8</sup>) FLACK, H. L.: *Actas 1.º Cong. Int. Pharm. Hosp.* (Basileia, 1952).
- (<sup>9</sup>) Anon.: *Farmacêutico* **3**, 27 (1959).
- (<sup>10</sup>) LARSEN, F. L.: *Bull. Am. Soc. Hosp. Pharmac.* **10**, 210 (1953).
- (<sup>11</sup>) UUNDERWOOD, W. B.: *Manual de Esterilizacion*, Ed. 1943.
- (<sup>12</sup>) PERKINS, J. J.: *Principles and Methods of Sterilization*, Springfield, 1956.
- (<sup>13</sup>) CAZZANI, H.: *Ipodermoterapia*, B. Aires, 1949.
- (<sup>14</sup>) *Ref. Mac Bick Co.* (U. S. A.).
- (<sup>15</sup>) FREUDWEILER, R.: *Schw. Apoth. Ztg.* **97**, 5 (1959).
- (<sup>16</sup>) MACARELLI, E. e ROCHI, B.: *Boll. Chim. Farm.* **96**, 561 (1957).
- (<sup>17</sup>) KESSLER, J.: *Pharm. Acta Helv.* **30**, 93 (1955).
- (<sup>18</sup>) MILOSOVICH, G. e MATTOCKS, A. M.: *J. Am. Pharm. Assoc. (Ed. Sc.)* **46**, 377 (1957).
- (<sup>19</sup>) ARNBORGER, K.: *Farmac. Revy* **56**, 657 (1957).
- (<sup>20</sup>) BROLLO, F. e colab.: *Farmaco (Ed. Pr.)* **10**, 411 (1953).
- (<sup>21</sup>) LETTERON, D.: *Tecn. Pharmac.* (Dez. 1958).
- (<sup>22</sup>) HAWORTH, J.: *J. Pharm. Pharmacol.* **5**, 990 (1953).
- (<sup>23</sup>) STEIGER, K. e DOLDER, R.: *Pharm. Acta Helv.* **29**, 311 (1954).
- (<sup>24</sup>) MORRISSEY, e colab.: *Drug Stand.* **25**, 1 (1957).
- (<sup>25</sup>) SILVEIRA, C. e colab.: ensaios não publicados.
- (<sup>26</sup>) GRUNDY, W. E. e colab.: *J. Am. Pharm. Assoc. (Ed. Pr.)* **46**, 439 (1957).
- (<sup>27</sup>) SOLDI, A. e PILIEGO, M.: *Farmaco (Ed. Pr.)* **8**, 54 (1953).
- (<sup>28</sup>) MYERS, J. A. e ARMITAGE, E.: *Pharm. J.* **160**, 9 (1948).
- (<sup>29</sup>) COOPER, P.: *Pharm. J.* **166**, 86 (1951).
- (<sup>30</sup>) CURTIS, J. P.: *Pharm. J.* **180**, 422 (1958).
- (<sup>30a</sup>) BIONDEAU, G.: *Parf. Cosm. Sav.* **1**, 32 (1958).
- (<sup>30b</sup>) *Ref. Alsop. Eng. Corp.* (U. S. A.).
- (<sup>31</sup>) NORMAN, R.: *Pharm. J.* **165**, 381 (1950).
- (<sup>32</sup>) GOSBY, W. C. e HANSON, J. C. H.: *Pharm. J.* **165**, 417 (1950).
- (<sup>33</sup>) *Ref. Drug. Cosm. Ind.* **83**, 497 (1958).
- (<sup>34</sup>) TONI, C.: *Boll. Chim. Farm.* **92**, 458 (1953).
- (<sup>35a</sup>) LESSA, A.: *Rev. Med. Cir.* (Goa), (1952).
- (<sup>35b</sup>) DETRICK, L. E. e colab.: *J. Am. Pharm. Assoc. (Ed. Sc.)* **42**, 623 (1953).
- (<sup>36</sup>) CHEN, J. S. e colab.: *U. S. Arm. Forces Med. J.* **3**, 1947 (1952).
- (<sup>37</sup>) GIALDI, F. e NASCIBENE, R.: *Farmaco* **2**, 147 (1947).
- (<sup>38</sup>) BARBIERI, A.: *Farmaco (Ed. Pr.)* **12**, 3 (1957).
- (<sup>39</sup>) MATTA, G.: *J. Pharm.* **7**, 1 (1948).
- (<sup>40</sup>) ORTEGA, J. A. H.: *An. Bromat.* **9**, 275 (1957).
- (<sup>41</sup>) *Ref. Lab. Specia.*
- (<sup>42</sup>) WHITTET, T. D. e ANDERSON, E. J.: *Pharm. J.* **171**, 471 (1953).
- (<sup>43</sup>) LOPES, M. B. R.: *Rev. Port. Farm.* **8**, 45 (1958).
- (<sup>43a</sup>) *Ref. Lab. Browne* (Inglaterra).
- (<sup>43b</sup>) *Ref. Am. J. Hosp. Pharm.* **16**, 82 (1959).
- (<sup>44</sup>) CHARONNAT, R.: *C. R. Cercle Sc. Anc. Elev. Inst. Gilkenet* (1956).
- (<sup>45a</sup>) LAZZARONI, P.: *Boll. Chim. Farm.* **97**, 686 (1958).
- (<sup>45b</sup>) WEITNAEUR, G.: *Farmaco (Ed. Pr.)* **13**, 337 (1958).
- (<sup>46</sup>) DONY, J.: *Pharm. Acta Helv.* **33**, 10 (1958).

# RESUMOS

## FARMÁCIA GALÉNICA

### ESTUDO COMPARATIVO DE AGLUTINANTES NA FARMACOTÉCNICA DOS COMPRIMIDOS

MONTENEGRO, F. J. S.: *Tese Faculdade Farmácia (Recife 1954)*

Após uma revisão geral sobre a função e importância dos aglutinantes e suas propriedades, o A. trata dos conceitos e descreve técnicas para determinação de dureza e «capacidade de desintegração» (termo que o A. prefere ao de desagregação, mais usado entre nós).

No ensaio da dureza efectua dois tipos de determinações — resistência à pressão continuada e resistência ao choque — utilizando dois dispositivos simples (originais de farmacêuticos brasileiros): o primeiro consiste essencialmente num tubo com um êmbolo tronco-cônico (na parte inferior) e um prato para pesos (na parte superior) que se faz apoiar sobre as faces mais estreitas do comprimido; o segundo dispositivo consta também essencialmente dum tubo com um êmbolo, tendo na parte superior um prato para os pesos e que se faz cair de altura fixa sobre o comprimido.

O dispositivo utilizado no ensaio de desagregação é uma modificação do descrito por Berry, consistindo numa simples proveta de 500 cm<sup>3</sup> com água, dentro da qual se suspende uma argola de arame com um peso que fixa o comprimido e só cai no fundo quando este se desagrega ou dissolve.

Seguidamente o A. refere os resultados das experiências efectuadas com uns comprimidos (de sulfato de bário e amido) em que se utilizou sempre o mesmo lubrificante (talco) e o granulado foi obtido por via húmida com soluções aquosas dos seguintes aglutinantes: amido (sob a forma de cozimento), goma adragante, gelatina, dextrina, carboximetilcelulose e alginato de sódio. Por outro lado, todos os aglutinantes foram experimentados em quatro concentrações diferentes (de 0,5 a 2% em relação ao peso total).

Os valores numéricos dos ensaios de dureza e desagregação efectuados para cada caso, são apresentados sob a forma de gráficos, e mostram bem o diferente comportamento dos diferentes aglutinantes dum modo geral já conhecidos (se bem que sem este aspecto quantitativo) por todos os que têm experiência desta forma farmacêutica.

As principais conclusões deste trabalho são as seguintes:

- 1) Com a gelatina obtêm-se os valores mais altos de resistência à pressão continuada (6,3 kg para 2%) e os menores com o alginato (2,3 kg para a mesma concentração); os outros aglutinantes originam valores intermédios (por exemplo o cozimento de amido 4,4 kg) e relativamente vizinhos.
- 2) Quanto à resistência ao choque, também a gelatina deu resultados mais elevados (109 gramas para 2%) e o alginato e a carboximetilcelulose, os mais baixos (cerca de 30 gramas); com os outros produtos, observaram-se valores intermédios e aproximados (cerca de 50 gramas).
- 3) Os maiores tempos de desagregação foram observados com a gelatina



- (184 segundos para 2%) e os menores com o alginato (27 segundos) e o amido (33 segundos); obtiveram-se valores médios com os restantes.
- 4) Dum modo geral todos os valores observados crescem, embora não proporcionalmente, com o aumento da concentração dos aglutinantes.
  - 5) O cozimento de amido, pelo seu comportamento intermédio quanto à dureza e baixo tempo de desagregação, mostrou-se como o melhor dos aglutinantes ensaiados.

A. M. L.

## SOBRE O ENSAIO DE ESTERILIDADE DAS PREPARAÇÕES FARMACÊUTICAS

DUCHENNE, M. J.: *Ann. pharm franç.* 17, 146 (1959)

Trata-se duma revisão de conjunto sobre o assunto, com comentários críticos e sugestões do A. que começa por chamar a atenção sobre os problemas múltiplos que existem neste ensaio, que está longe de apresentar aquela simplicidade que muitos supõem e que a maioria das Farmacopeias não trata com a devida profundidade.

Os problemas principais postos pelo A. são os seguintes:

- escolha duma técnica asséptica de amostragem e de manipulação que permita reduzir ao mínimo os riscos de contaminação;
- escolha de meios de cultura apropriados que assegurem o desenvolvimento dum maior número possível de germes;
- número de amostras de cada lote a utilizar e volume a semear, para que o ensaio seja suficientemente significativo;
- determinação da temperatura e da duração do período de incubação;
- neutralização de substâncias antisépticas, bacteriostáticas e fungistáticas eventualmente presentes;
- interpretação do ensaio e sua significação.

Para se avaliar melhor da profundidade do trabalho, que tem 96 referências bibliográficas, referimos seguidamente os capítulos e sub-capítulos do mesmo:

1) Factores gerais a considerar para a execução dos ensaios de esterilidade (escolha dos meios; da temperatura e tempo de incubação; necessidade de ensaios «testemunhas»).

2) Ensaio de esterilidade de preparações líquidas, soluções e suspensões (abertura dos recipientes e colheita da amostra; cultura; volume e número de embalagens a examinar; caso dos óleos; caso dos medicamentos de origem bacteriana).

3) «Controle» de esterilidade das substâncias sólidas (pós, pomadas).

4) Inactivação dos agentes bacteriostáticos e fungistáticos (por diluição; por filtração; emprego de agentes inactivantes; por centrifugação e lavagem; por modificação do pH).

5) Os resultados do ensaio de esterilidade e sua interpretação.

6) Conclusões.

A. M. L.

**ESTUDO SOBRE O USO DA ÁGUA BIDESTILADA  
E DESMINERALIZADA**KREBS, K. G. e WETZEL, W.: *Arzneim. Forsch.* 9, 522 (1959)

e

**PREPARAÇÃO E ENSAIO DA ÁGUA DESMINERALIZADA  
PRO INJECTIONE**RUSSOW, F. e SCHNEIDER, H.: *Arzneim. Forsch.* 9, 525 (1959)

Neste número de Agosto da revista alemã de esplêndido nível científico, *Arzneimittel Forschung*, apareceram dois trabalhos, de certo modo revolucionários, quanto ao conceito de utilização da água desmineralizada em injectáveis, mesmo de grande volume, conceito este não adoptado por qualquer das Farmacopeias modernas.

O professor KREBS, critica o facto de a adenda da Farmacopeia alemã, a publicar, exigir água bidestilada para a preparação de injectáveis. Considera a água destilada, cuidadosamente preparada, e usada logo após a sua obtenção, absolutamente satisfatória (critério adoptado pelas Farmacopeias Inglesa e Americana).

Krebs demonstra existirem várias vantagens da água desmineralizada sobre a destilada e a bidestilada; quanto à condutibilidade a água desmineralizada é, pelo menos, igual à água bidestilada; a desmineralização por troca de iões é consideravelmente mais económica do que a destilação; usando aparelhos de conveniente funcionamento, o conteúdo em matéria orgânica da água desmineralizada é bastante inferior ao limite estabelecido pelas Farmacopeias modernas para a água destilada.

Como se sabe, a água desmineralizada é oficial nas Farmacopeias Americana xv, Inglesa (1958) e III Suplemento da Suíça.

O A. usou a água desmineralizada que obteve com a unidade desmineralizadora que descreve, em injectáveis de grande volume e verificou que, após a administração de mais de 16.000 litros não se observara qualquer reacção pirogénica. Por outro lado, Schneider apresentou o seu trabalho no Simpósio sobre água, em Frankfurt am Main em 21-4-59.

Os AA., usando resinas trocadoras de iões, tipo amberlite IR 120 e IRA 410, obtiveram água desmineralizada com as seguintes características: resíduo seco < 0,5 mg/l; substâncias orgânicas < 0,6 mg/l; condutibilidade específica < 0,1 — 0,2  $\mu$  S; teste de pirogénio negativo; ensaio de esterilidade negativo.

Esta água desmineralizada foi usada em injectáveis e os resultados obtidos foram de molde a os AA. aconselharem o uso de água desmineralizada na preparação de injectáveis desde que, como aliás se deve fazer com a água destilada, as condições de produção sejam cuidadosamente vigiadas e se proceda regularmente a testes analíticos adequados, os mesmos que se adoptam para a água destilada.

Os AA. apresentam, ainda, uma série de testes analíticos que aconselham para a água desmineralizada e cuja sensibilidade comparam com os correspondentes da B. P. 58.

# BIBLIOGRAFIA

## LIVROS PUBLICADOS

TRANSACTIONS OF THE PLENARY SESSIONS OF THE 4th INTERNATIONAL CONGRESS OF BIOCHEMISTRY, Vol. IV *enc.*, 299 pgs., Pergamon Press, 4 & 5 Fitzroy Square, London W. I., pr. 75 s. net.

Como o título indica, este volume apresenta-nos as actas das sessões plenárias do IV Congresso Internacional de Química Biológica que se reuniu em Viena em Setembro de 1958. Foram 5 as sessões. Todas elas de elevado nível. Destas destacamos as seguintes pelo seu maior interesse em medicina e farmácia:

a) Primeiros passos da Química da hereditabilidade.

b) Bioquímica dos Esteroides — Mostra-nos um melhor conhecimento dos metabolismos normal e patológico que irá permitir um tratamento mais racional das doenças degenerativas destes metabolismos. Além disso dá-nos a entender que num futuro próximo o estudo mais profundo das hormonas sexuais permitirá conhecer algo mais acerca da fecundidade e esterilidade.

c) Bioquímica da Madeira — Trata-se de um interessante trabalho sobre a biossíntese das lenhinas e de todas as substâncias intermediárias.

d) Antibióticos — Nesta sessão feita pelo Prof. CHAIN do INSTITUTO SUPERIORE DI SANITA de Roma o autor sumariza, para quem não é especialista, os pontos mais importantes existentes na Bioquímica dos antibióticos e mostra qual o caminho a seguir na síntese dos antibióticos que surgirem futuramente.

e) São ainda interessantes os artigos sobre o metabolismo do azoto, hemicelulose e vitaminas e a bioquímica do sistema nervoso central e dos vírus e o artigo sobre os factores mais importantes na coagulação do sangue.

L. Falcão

BIOCHEMISTRY OF ANTIBIOTICS, PROC. 4th INTERN. CONGRESS OF BIOCHEMISTRY, vol. 5.º dir. K. SPRITZY & R. BRUNNER, 1 vol. *enc.* 239 pgs. Pergamon Press, 4 & 5 Fitzroy Square, London, W. I, pr.

A Bioquímica dos Antibióticos é o 5.º volume das actas oficiais do 4.º CONGRESSO

INTERNACIONAL DE BIOQUÍMICA (Viena 1-6 Setembro 1958) as quais estão sendo publicadas pela União Internacional de Bioquímica num total de 15 volumes.

O livro inclui 19 comunicações dentre as quais salientamos as seguintes: Substâncias naturais relacionadas com a germinação; Cumarinas e ácido fólico relacionados com a inibição e activação da germinação; Interpretação bioquímica da resistência dos micro-organismos aos antibióticos; Alguns fundamentos na pesquisa de antibióticos anticancerosos; Aspectos médicos dos antibióticos para conservação de alimentos.

A importância bioquímica dos antibióticos, não só no campo da terapêutica, do qual se deve salientar a pesquisa de antibióticos anticancerosos, mas também na criação de animais, cultura de plantas e conservação de alimentos, conferem ao presente livro grande actualidade e interesse especialmente para bioquímicos, médicos, microbiologistas e biólogos.

A. Teixeira

PRÉCIS DE PHARMACODYNAMIE, por G. VALETTE, 1 vol. *cart.* 520 pgs. 126 fig., Masson & C.ª ed., 120 bld. S. Germain, Paris-6.º, pr.: 4.200 fr.

Poucas matérias oferecem as dificuldades da Farmacologia quando encaradas sob o ponto de vista didáctico. Ciência em constante e rapidíssima evolução, obriga os responsáveis pelo seu ensino a tentarem — na certeza de nunca o conseguir — encontrar um justo meio termo para a apresentar de forma simples, dentro da sua complexidade, e actual, na sua permanente desactualização.

Creemos que a solução encontrada pelo Autor deste Précis é das mais felizes, conseguindo condensar em cerca de 500 páginas de leitura amena o essencial para o estudante de farmacodinamia. Todos os pontos de interesse são abordados com um razoável equilíbrio, não se menosprezaram os medicamentos consagrados a favor das mais recentes aquisições, estas foram seleccionadas com critério, e os assuntos ainda controversos são tratados de modo a permitir que apenas se retenham noções fundamentais.

À diferença da maioria das obras didácticas recentes, consagra-se à Farmacologia Geral o devido desenvolvimento, na 1.ª parte do Précis. Nela são sucessivamente analisadas a cinética da absorção dos medicamentos nas várias vias de administração, o destino dos fármacos no organismo, os fenómenos de sinergismo e antagonismo, os factores que condicionam as variações de sensibilidade, a avaliação de toxicidade e actividade em ensaios biológicos, os métodos estatísticos de aplicação corrente, as relações entre estrutura química e actividade farmacodinâmica, etc.

Na 2.ª parte descrevem-se individualmente os fármacos, agrupados pelas suas acções mais importantes sendo cada capítulo precedido de uma breve revisão anatómico-fisiológica e concluído por um apanhado das técnicas mais comumente utilizadas para a sua avaliação experimental ou titulação biológica.

A apresentação da obra é, sob o aspecto gráfico, excelente, como é regra nas publicações Masson. Um livro a aconselhar não só aos estudantes de farmácia a quem é especialmente dirigido, mas aos de medicina e veterinária que procurem um livro de base, conciso e actualizado.

F. Peres Gomes

**BORON FLUORIDE AND ITS COMPOUNDS AS CATALYSTS IN ORGANIC CHEMISTRY**, por A. TOPCHIEV, S. ZAVGORODNII & M. PAUSHKIN, 1 vol. enc. 326 pgs., Pergamon Press, 4 & 5 Fitzroy Square, London W. 1, 1959, pr. 80/net.

A monografia que aqui se apresenta é uma tradução do russo, feita por I. CREAVES, da obra original.

O livro aborda um problema de extraordinário interesse actual que é o do emprego do fluoreto de boro e de alguns dos seus derivados e compostos de coordenação como catalisadores em química orgânica. A atmosfera electrónica do boro (existência de um sexteto aberto) é tal, que confere a este elemento, propriedades excepcionais favoráveis à fácil formação de complexos e à obtenção de estruturas cataliticamente activas.

São muito variadas as aplicações do fluoreto de boro e seus derivados e estão longe de ter, só, interesse académico.

Na verdade, é hoje corrente o seu emprego na síntese industrial de fibras sintéticas de plásticos, de detergentes, de matérias corantes, de dissolventes e, como seria de esperar, na preparação de compostos usados como medicamentos.

Neste livro, reúnem-se todos os conhecimentos actuais sobre o fluoreto de boro e derivados. São consideradas as suas propriedades físicas — tão especiais — a sua extraordinária capacidade para formar combinações moleculares com compostos minerais e orgânicos e, finalmente, o seu emprego como catalisador em diversos tipos de reacções.

Por tudo isso, o presente livro representa uma contribuição valiosa para todos os químicos, mas tem especial interesse para aqueles que se preocupem com as aplicações industriais.

A. Ralha

**THE METHOD OF ISOTOPIC TRACERS APPLIED TO THE STUDY OF ACTIVE ION TRANSPORT**, 1<sup>st</sup> COLLOQUE DE BIOLOGIE DE SACLAY, 1958, Pergamon Press, 4 & 5 Fitzroy Square, London, pr. 66/net.

Este livro reúne os trabalhos apresentados em 1958, por especialistas de vários países, ao 1.º Colóquio de Biologia de Saclay, organizado pelo Serviço de Biologia do Comissariado de Energia Atómica da França. Foram onze os temas tratados no referido colóquio e, dos títulos respectivos, se depreendem facilmente o largo interesse e alcance da aplicação dos métodos dos radionúclidos ao estudo dos transportadores activos de iões.

A passagem de iões através de membranas celulares tem sido, desde há muitos anos, um tema apaixonante para os biólogos e várias interpretações têm surgido para a explicar. A descoberta de um processo de transporte de iões não resultante nem de forças electrocinéticas, nem de forças hidrodinâmicas, nem de fenómenos de difusão, veio mostrar a existência de transportadores activos capazes de vencer as forças antagónicas à custa de um dispêndio de energia conveniente. Para o esclarecimento do mecanismo íntimo deste processo, da maior importância para a elucidação das reacções bioquímicas em geral, muito pode contribuir uma técnica que permite distinguir, facilmente, átomos quimicamente idênticos que estejam situados de um e de outro lado de uma membrana. No colóquio de Saclay foram abordados os seguintes assuntos:

«The redox pump theory and present evidence» por E. CONWAY

«Tracer studies of muscle ions» por E. HARRIS

«The sodium potassium exchange pump» por I. GLYNN

«Chemical factors controlling ion move-

- ments during nerve activity» por D. NACHMANSOHN
- «Quelques relations entre le métabolisme et les transports actifs d'ions dans l'axone géant du calmar» por P. CALDWELL
- «Current-voltage curves of Ranvier nodes» por R. STAMPELI
- «Ion and water transport in single proximal tubules of the Necturus kidney» por A. SOLOMON
- «Importance de certains facteurs physiologiques dans l'étude du transport des électrolytes et non électrolytes» por V. CAPRARO
- «Active and passive transport across epithelial membranes» por H. USSING
- «Interprétation de la mesure des flux d'ions à travers une membrane biologique comportant un «compartiment» cellulaire; Exemple des mouvements

de sodium à travers la peau de grenouille» por F. MOREL

«Le contrôle endocrinien du transport actif de sodium à travers la peau de grenouille» por J. MAETZ.

A. Ralha

LES CROISSANCES DIFFICILES, 1 vol. br. 52 pgs., Lab. Midy, 67 Av. Wagram, Paris 17.<sup>e</sup>

Este opúsculo divide-se em duas partes a primeira das quais pretende delimitar as fronteiras do crescimento normal das crianças e descreve alguns métodos simples para a sua representação gráfica. A segunda parte apresenta diversos casos de crescimento difícil. São numerosos os casos apresentados e para cada um dos quais o opúsculo apresenta a atitude terapêutica que convém adoptar.

F. Moreira

## DIVERSAS PUBLICAÇÕES RECEBIDAS

THE «CHEMIST AND DRUGGIST CENTENARY NUMBER

## NOTICIÁRIO BIBLIOGRÁFICO

### TETRAHEDRON LETTERS

O Corpo Redactorial da revista de Química TETRAHEDRON, mensal, resolveu publicar quinzenalmente em revista separada «TETRAHEDRON LETTERS», as comunicações preliminares urgentes. Os assinantes individuais da revista principal têm direito a receber a publicação suplementar sem qualquer encargo, enquanto que o preço da assinatura para Bibliotecas, Repartições oficiais e para a Indústria é de £ 7 (\$20).

Esta publicação está reservada a trabalhos que contenham novidade e sejam importantes.

Informação mais completa pode ser obtida da editora «Pergamon Press Ltd., 4 Fitzroy Square, London W 1» directamente ou por intermédio da Biblioteca do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos.

A. Mourato

### THE MERCK INDEX — ENCYCLOPEDIA OF CHEMICALS AND DRUGS — 7<sup>th</sup> ed.

Fomos informados de que está prevista para Março de 1960 a publicação da nova edição do MERCK INDEX.

Esta publicação, que a importante empresa americana MERCK & CO. INC. vem apresentando desde 1889 e aperfeiçoando de edição para edição constitui um valioso auxiliar para Químicos, Farmacêuticos e Médicos.

A próxima edição terá cerca de 1.600 páginas e será vendida ao preço de \$12.00 por exemplar.

O número de substâncias descritas será aumentado de 20.000 para 30.000.

Entre os principais aperfeiçoamentos e ampliações salientam-se os seguintes: Índice remissivo contendo todas as designa-

ções das substâncias desde o seu nome químico ao seu nome comercial; Maior número de fórmulas de estrutura; Novas reacções orgânicas; Diversas informações complementares sob a forma de tabelas, etc.

A propósito, lembramos, que a Merck americana edita ainda o MERCK MANUAL OF DIAGNOSIS AND THERAPY e o MERCK VETERINARY MANUAL, publicações que, tal como o

MERCK INDEX são apresentadas sem intuito lucrativo.

Os leitores que desejarem informações mais pormenorizadas podem obtê-las directamente de MERCK & CO. INC., Rahway, N. Y., U. S. A. ou por intermédio da Biblioteca da Sociedade Farmacêutica Lusitana.

A. Mourato

*Juntamente com o presente número da «Revista Portuguesa de Farmácia» é distribuído a todos os leitores no País o Catálogo de 1959 das principais obras (modernas) existentes na nossa Biblioteca.*

*A Comissão da Biblioteca não teve a pretensão de elaborar um catálogo completo mas apenas o de informar os possíveis leitores das possibilidades úteis que a Biblioteca lhes pode oferecer.*

*Desta forma, não incluiu no catálogo as obras com valor histórico e bibliográfico, que merecem um catálogo à parte, nem as obras de literatura geral.*

*Mesmo dentre as obras que estava indicado figurarem no referido catálogo, foi forçada a seleccionar as mais importantes deixando de fora, provisoriamente, um grande número. Por isso, o catálogo aparece com um número bastante pequeno de títulos em relação à totalidade dos livros existentes.*

*Estas deficiências serão corrigidas, de futuro, dentro das possibilidades.*

*A Comissão tem em vista publicar, também, um catálogo das revistas existentes na Biblioteca — o que não foi ainda possível.*

*Ao mesmo tempo que elaborava o catálogo e com a mesma finalidade de facilitar aos leitores a consulta e a documentação, criou a Comissão dois ficheiros: um, por autores, para localização, nas estantes, das obras existentes e outro, por assuntos classificados, tal como aparecem no catálogo, para documentação.*

## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

# SECÇÃO PROFISSIONAL

## I—DOCTRINA

### APONTAMENTOS SOBRE O EXERCÍCIO DA PROFISSÃO FARMACÊUTICA EM PORTUGAL E NO ESTRANGEIRO

CARLOS SILVEIRA  
Cap. Ten. Farm. Naval

MANUEL MOURATO VERMELHO  
Lic. em Farmácia

#### I PARTE

##### 1 — **Intróito.**

O exercício da farmácia começa, em Portugal, em 1449, data em que D. Afonso V manda vir de Ceuta «mestre Ananias e com ele alguns boticários aptos», em consequência do serviço deficiente que as boticas portuguesas de então tinham prestado ao povo durante a recente epidemia de peste.

É patente, através da legislação abundante e clara, que desde essa data a profissão de boticário tomou um carácter liberal e científico, tendo passado a ser cuidadosamente regulamentados tanto o exercício profissional como o ensino (1).

Muito havia que escrever se se quisesse evidenciar o papel científico e social desempenhado pelos farmacêuticos através dos séculos; porém, com o presente trabalho não se pretende mais do que apontar, sempre que possível baseado em legislação vigente, o que tem sido ou é presentemente o exercício da profissão farmacêutica em Portugal, e, para comparação, em alguns países de que se conseguiram dados de confiança.

Para que o exercício profissional se possa compreender melhor haverá, aqui, que fazer referência à preparação dos indivíduos que se propõem praticá-lo e, em consequência, ao ensino da farmácia em Portugal; quanto ao exercício da profissão em si mesmo chamar-se-á a atenção para o carácter mais ou menos liberal com que ele tem sido considerado e das razões que no nosso e noutros países levaram à publicação da legislação que atribui ao farmacêutico a exclusividade da propriedade da farmácia.

##### 2 — **O aspecto comercial da profissão, no caso do farmacêutico que trabalha na sua farmácia, não pode nem deve sobrepor-se aos aspectos com carácter deontológico a que a profissão está por natureza e por lei sujeita.**

São muitos os trabalhos que têm aparecido publicados, em que se discute se o farmacêutico que trabalha na sua oficina exerce uma profissão de cunho essencialmente liberal ou se, pelo contrário, deve ser considerado principalmente um comerciante como qualquer outro.

Hoje, na realidade, o farmacêutico proprietário duma farmácia apenas em pequena escala tem de manipular para transformar matérias-primas em medicamentos utilizáveis pelo doente, segundo a receita prescrita pelo clínico.

(1) Tello da Fonseca — *História da Farmácia Portuguesa.*

A indústria farmacêutica substitui-se-lhe na preparação dos medicamentos e o que o farmacêutico de oficina hoje faz na maior parte dos casos é entregar ao cliente o medicamento que comprou já preparado.

E estas funções de compra e venda podem ser simplesmente consideradas puro acto comercial.

Porém, o que não salta à vista do leigo, é que para a prática de tal acto de comércio exige o Estado ao farmacêutico uma longa preparação teórica e uma formação deontológica rigorosa, que o torne apto para um exercício profissional esclarecido e responsável, dada a delicadeza da mercadoria que vende, sobre o uso e qualidade da qual não tem em geral o cliente a capacidade de julgar, responsabiliza-o, ainda, por tudo o que entregar ao doente, seja ou não por ele preparado (art.º 249.º do Código Penal); sujeita-o a pena de prisão se fornecer medicamentos deteriorados, seja ele o preparador ou não; qualquer engano que cometa e provoque a morte será julgado como homicídio involuntário e castigado com pena de prisão quando se prove ter sido devido a imperícia, inconsideração, negligência, falta de destreza ou falta de observância de algum regulamento (art.º 368.º do Código Penal); obriga-o a habitar na vizinhança da sua oficina para poder exercer a sua profissão com permanência e assiduidade e para não embaraçar a prática do preceito deontológico e legal de prestar o auxílio da sua profissão (art.º 19.º do decreto n.º 17.636, de 19 de Novembro de 1929); isto é, o Estado exige-lhe que esteja a todas as horas pronto a prestar auxílio a quem dele precise; proíbe-o de negociar quaisquer artigos fora da sua profissão (art.º 3.º do cit.º dec.º); estabelece-lhe os preços por que deve vender tanto aquilo que prepara como o que adquire já preparado, proibindo-o de vender por mais ou por menos do que o fixado, impedindo-o assim de concorrer com os seus colegas com outra coisa que não seja o próprio valor profissional; por último não lhe permite que possua mais do que uma oficina.

Diremos ainda, reproduzindo o que escreveu o Dr. Frank Arnal, Presidente do Conselho Nacional da Ordem dos Farmacêuticos Franceses, no seu artigo «La Pharmacie: Profession Libérale» (2): «A venda de medicamentos tem um aspecto especial que impede que seja comparada à venda de artigos doutra natureza. Há os aspectos científico, técnico e comercial, mas a matéria manipulada tem ainda um carácter peculiar. Não conta apenas como matéria, quer dizer, como mercadoria; é matéria humanizada pelo seu destino; não pode ser valorizada na medida do dinheiro mas na do sofrimento que vai aliviar».

- 3 — Com a propriedade da farmácia exclusiva do farmacêutico reconhecem-se como principais os aspectos de carácter deontológico da profissão e cria-se um meio mais fácil de tornar eficientes as medidas disciplinadoras do exercício profissional.

O Decreto n.º 9.431, de 6 de Fevereiro de 1924, exige que as farmácias se achem «permanentemente dirigidas por um farmacêutico legalmente habilitado, seu proprietário ou gerente técnico» (art.º 1.º).

(2) Frank Arnal — *Bulletin de L'Ordre des Pharmaciens de France* — Supplement au n.º 13 — 1.º Trim. 1952, pág. 40.



Em 19 de Novembro de 1929 surge o Decreto n.º 17.636, que procura moralizar o exercício da profissão farmacêutica, e finalmente, em 29 de Dezembro de 1933, vem o Dec.º Lei n.º 23.422, que estabelece que os directores-técnicos das farmácias sejam seus proprietários.

A legislação citada permanece em vigor; e salvo em um ou dois pormenores facilmente reajustáveis, os farmacêuticos em geral reconhecem a boa qualidade dos diplomas que regem a sua profissão. Acontece, porém, que a fiscalização prevista no art.º 25.º do Decreto n.º 17.636 não tem sido suficientemente eficiente. Daí o verificarem-se não poucas ilegalidades no exercício da profissão, do que, em consciência, nós próprios, farmacêuticos, nos devemos considerar como os principais culpados. De facto, alguns dentre nós não exercem a profissão com assiduidade que a lei exige; por outro lado, outros têm consentido em envolver o seu nome na elaboração de escrituras de compra de farmácias que iludem a lei, escondendo perante ela o nome do verdadeiro proprietário não farmacêutico.

Para debelar tais males a Direcção do Sindicato tem em curso diversas diligências, entre as quais avulta a da obtenção de novos Estatutos e dum Código Deontológico, em que se pedem para o Sindicato todos os atributos que possuem as actuais Ordens, como sejam: inscrição obrigatória, conselho disciplinar presidido por um juiz, sanções rigorosas que podem ir até à proibição do exercício da profissão

Quando o Sindicato tiver a competência de disciplinar o exercício da profissão, coadjuvando a Inspeção do Exercício Farmacêutico na sua missão, perderá a Farmácia o aspecto predominantemente comercial que em muitos casos hoje infelizmente tem, para sobressaírem todo o zelo, responsabilidade e prudência que a dispensa do medicamento exige e que a lei implícita e explicitamente reconhece.

Abordando propriamente a doutrina do Dec.º Lei n.º 23.422, doutrina essa que agora se vai rever, referiremos antes de mais uma afirmação de Frank Arnal (¹) no artigo já atrás citado: «a independência do farmacêutico, primeira condição da sua vocação liberal, só é real quando se respeite a sua autonomia comercial».

Este é um conceito que nos parece dever ser atentamente considerado: o da independência profissional. Nós, farmacêuticos, não podemos de modo algum conceber que um farmacêutico possa exercer com a independência necessária, na farmácia, a sua actividade profissional, quando colocado sob a orientação comercial duma entidade atenta aos resultados económicos da exploração e procurando acima de tudo lucros bons; e se a lei for modificada no sentido de facilitar o acesso à propriedade da farmácia a qualquer, certamente ela não vai exigir paralelamente a tais proprietários as responsabilidades morais que ao técnico-proprietário hoje exige.

No preâmbulo do Decreto-Lei n.º 23.422 justifica-se o exclusivo da propriedade da farmácia como garantia da assiduidade na assistência técnica, que o interesse como proprietário favorece.

Diz textualmente aquele preâmbulo que, «como está assente segundo o resultado da aplicação das leis de certos países estrangeiros, a melhor garantia

(¹) Frank Arnal — *Bulletin de L'Ordre des Pharmaciens de France* — Supplement au n.º 13 — 1.º Trim. 1952, pág. 40.

para essa assiduidade é o interesse directo do farmacêutico na propriedade da farmácia».

Esta justificação, baseada no interesse pessoal do farmacêutico, conquanto legítima, poderá não ser a principal.

Sabe-se que hoje a especialidade farmacêutica substituiu quase por completo o medicamento manipulado na farmácia e que a enorme propaganda quer directa quer indirecta dos novos meios de tratamento de que hoje se dispõe tende a vulgarizá-los por entre o público em geral. Qualquer pessoa, ou porque leu um jornal ou uma literatura médica, julga-se hoje informada suficientemente sobre as virtudes desta ou daquela nova droga e mesmo apta a usá-la ou recomendá-la a amigos.

Não constituirá isto motivo mais do que suficiente para desejar um «contrôle» cuidadoso na venda destes produtos, e esse «contrôle» não será naturalmente mais fácil de conseguir fazendo que aquela seja realizada por um profissional tècnicamente esclarecido, e independente e deontologicamente disciplinado?

Qual será o proprietário não farmacêutico, menos preparado e responsável, que evite vender determinado medicamento ao cliente aconselhando-o a procurar primeiro o seu médico?

Como seria que as medidas disciplinares se applicariam ao proprietário não farmacêutico quando numa qualquer farmácia se verificassem desvios das determinações legais ou das normas deontológicas da profissão?

Mercadorias como tóxicos, abortivos, antígenésicos, estupefacientes, etc., pensamos nós, são demasiadamente delicadas para poderem ser negociadas por alguém que esteja principalmente dominado pelo «animus lucrandi» e sendo ainda mais audacioso por menos esclarecido e menos sujeito a uma disciplina profissional efectiva.

#### 4 — A propriedade livre da farmácia podia levar a prazo mais ou menos longo à formação de uma ou mais sociedades poderosas proprietárias de grande número de farmácias, conduzindo ao domínio do mercado e consequentemente ao da produção de medicamentos,

Quando da criação do Ministério da Saúde foi grande a satisfação da classe farmacêutica, principalmente a dos seus dirigentes, por lhe parecer que com este novo Ministério melhor se poderiam estruturar os problemas da saúde e com eles os duma das classes que a serve, a farmacêutica.

Acima de quaisquer outros interesses via a classe poder vir a conseguir-se melhores possibilidades de medidas eficazes conducentes a um exercício profissional de alto nível.

Foi grande o espanto que a classe sentiu com o levantar repentino duma questão que não se lhe punha e que, ultrapassando mesmo o interesse de classe como profissão, é de menos importância para o farmacêutico como indivíduo. De facto, o alargamento da propriedade da farmácia, a toda e qualquer pessoa, não prejudica, antes favorece, o interesse do actual farmacêutico como proprietário, porque fica com mais facilidade para vender a sua farmácia se quiser fazê-lo. E ultrapassa o interesse da classe como profissão, porque já é um problema de saúde pública, ou porque pode ser ou vir a ser um problema político e económico. Senão, vejamos:

O Estado actualmente permite ao farmacêutico que possua apenas uma farmácia.

Admitindo que a lei da propriedade viesse a ser modificada no sentido de que toda e qualquer pessoa jurídica pudesse vir a ser proprietária de uma ou mais farmácias, não é impossível de imaginar que uma ou poucas empresas pudessem a prazo mais ou menos longo vir a dominar o comércio de medicamentos, sobretudo aquelas que já hoje usufruem uma larga preponderância como armazenistas.

E desde que se disponha de largos capitais, também não é inconcebível supor que paralelamente pudesse iniciar-se um movimento devidamente enquadrado que levasse ao domínio da produção de medicamentos.

Tal processo, aqui expressado em síntese sumária, realizaria a concentração da indústria farmacêutica por via capitalista.

Ora tal processo para a realização duma concentração industrial, desejável e aconselhada sim, mas conseguida por outras vias, é contrário ao espírito do próprio corporativismo, e é indispensável que se ponderem cautelosamente as consequências possíveis de medidas que, embora sem essa intenção, possam conduzir à concentração capitalista, movimento cujo termo não poderá deixar de ser senão o socialismo.

Transcrevem-se a seguir duas passagens do discurso proferido em 23 de Março de 1950 pelo Prof. Marcelo Caetano na Sociedade de Geografia:

«é que, sem querermos e até sem darmos por isso, vamos pouco a pouco resvalando para o puro socialismo.»

«Eu penso que o pior de todos os socialismos é aquele a que se tem chamado o «socialismo sem doutrina»: um sistema que lenta e insidiosamente penetra nas instituições, vai progredindo na vida e pouco a pouco ameaça corroer os fundamentos da liberdade civil, a coberto de princípios não socialistas, possivelmente até anti-socialistas e, portanto, sem reacção das vítimas— sem protesto e sem combate».

## 5 — O farmacêutico e o laboratório produtor de medicamentos

Ouve-se com frequência argumentar que podendo os laboratórios da indústria farmacêutica ser pertença de quaisquer, não haveria razão para que a farmácia o não pudesse ser também.

Ora um laboratório da indústria farmacêutica constitue hoje um todo complexo cuja direcção ultrapassa a competência de um só técnico especializado, havendo que, para o dirigir, constituírem-se equipas de técnicos especializados, de que o farmacêutico fará naturalmente parte tal como o médico, o químico, o engenheiro, o farmacologista e tantos outros.

Se nalguns casos, no nosso país ainda bastante frequentes, se pode ainda pôr a questão da lei da propriedade da farmácia não se aplicar também aos laboratórios, é porque muitos destes não são mais, de facto, do que farmácias grandes.

A função da indústria é essencialmente criadora e renovadora, sobretudo a indústria farmacêutica, e se no nosso País ainda são hesitantes e de pequeno

alcance algumas tentativas feitas dentro desse espírito, não virá longe o dia em que, com a geral evolução económica, a intensificar neste II Plano de Fomento, aquela se coloque ao nível a que deve e tem de aspirar até mesmo como condição para garantir a própria sobrevivência.

Para desempenharem convenientemente a sua missão, tais laboratórios precisam de largas somas de capitais constituindo empresas de grandes dimensões. Em geral, só sociedades anónimas consentem a sua realização.

A posição dos técnicos (que não a do farmacêutico em especial) em relação à administração da empresa reveste-se aqui de natureza completamente diversa e que de modo nenhum se pode pôr em paralelo com a do farmacêutico director-técnico duma pequena farmácia, em relação ao proprietário e seu patrão.

### 5 — O ajudante de farmácia e a revisão da lei da propriedade de farmácia

Sabemos que hoje há um número que não deve andar muito longe de  $\frac{1}{3}$  do total de farmácias existentes no país, que são pertença, de facto, de não farmacêuticos, embora sob a aparência legal de o serem.

Estas farmácias funcionam sob a direcção efectiva de um indivíduo, em geral o seu proprietário, que neste caso estará por força de lei inscrito no Sindicato dos Ajudantes de Farmácia.

A estes senhores interessa que cesse o exclusivo da propriedade da farmácia para o farmacêutico, porque veriam dessa forma a sua situação regularizada.

Acontece, porém, que na maior parte dos casos essas farmácias são pequenas e fornecem aos seus proprietários um rendimento limitado.

Admitindo que a direcção técnica duma farmácia não deva nunca deixar de ser exercida por um indivíduo com um grau de preparação superior, necessário para garantir uma consciência profissional esclarecida, como poderá o proprietário não-farmacêutico pagar ao seu empregado director-técnico um ordenado condigno e manter-se interessado na propriedade dum estabelecimento que lhe vai render um muito baixo juro ao capital?

A maioria dessas farmácias funciona hoje sem a assistência do farmacêutico, o qual apenas dá o nome que o proprietário põe na tabuleta contra uma módica quantia que o proprietário lhe oferece periodicamente.

Se amanhã uma mais eficiente e perfeitamente possível fiscalização conseguisse terminar com estas tristes e irregulares situações, seriam exactamente essas farmácias as primeiras a serem postas em venda.

No passado, os ajudantes de farmácia, que melhor seriam chamados ajudantes do farmacêutico, eram como que aprendizes que, depois de alguns anos de prática (a prática era real quando quase todos os medicamentos eram manipulados na farmácia) e de algum estudo para aquisição duma certa cultura geral, uma vez submetidos a exame e considerados aptos, passavam a ser farmacêuticos.

Os tempos evoluíram. A produção em tantos sectores da actividade passou da pequena oficina artesanal para a grande empresa industrial; o grau de conhecimentos necessário para uma tomada de consciência do significado social e humano duma profissão como a farmacêutica passou a ser muito maior. A posição relativa na farmácia do ajudante de hoje, não tem qualquer paralelo com a do ajudante de ontem.

Hoje ele é realmente um caixeiro cuja actividade terá de estar subordinada ao «contrôle» daquele que por formação está apto para julgar e que pode ser responsável.

As legítimas aspirações do homem em elevar-se na escala social não podem conseguir-se por processos que ao fim e ao cabo não teriam outra consequência senão a de uma regressão dos valores sociais.

O acesso às formas superiores do ensino das classes menos favorecidas pela fortuna de modo a poder-se aproveitar o máximo do potencial humano do nosso País para a formação dum escol, é um problema de largo alcance nacional. Sua Ex.<sup>a</sup> o Ministro da Educação referiu-se recentemente a ele e revelou-nos que não estava fora das preocupações do Governo o poder alcançar-se quanto possível tal objectivo.

Portanto o problema especial da valorização profissional do ajudante de farmácia, que, supomos, em realidade, apenas poder ser orientado no sentido da formação universitária, enquadra-se no magno problema nacional.

Quanto à valorização pessoal do mesmo ajudante, esse é um problema menor, já ao nível da nossa competência e o qual a classe farmacêutica não pode nem deve deixar de encarar com todo o carinho e dar-lhe a colaboração que for necessária.

#### 7 — Aspectos menos humanos da lei da propriedade de farmácia

Critica-se frequentemente o Dec.<sup>o</sup> Lei n.<sup>o</sup> 23.422 por na alínea d) do § único do seu artigo 1.<sup>o</sup> ter-se estabelecido que as viúvas dos proprietários de farmácia só poderão continuar na sua posse por mais um ano após a morte do marido e ainda pela forma como a situação dos órfãos (alínea c) foi regulada.

Apesar de ser ao farmacêutico que tal questão diz mais de perto respeito, não nos consta que tenha havido qualquer veemente protesto a este respeito da sua parte.

Que fazem as viúvas e os órfãos dos advogados ou dos médicos? Continuam usufruindo dos consultórios dos maridos? E note-se que hoje a instalação de um consultório dum radiologista ou dum clínico analista pode custar bastante mais do que a instalação de uma farmácia média. O que terão a fazer afinal é desfazerem-se deles o mais depressa possível.

Para o caso do farmacêutico, no entanto, parece-nos que se poderão humanizar as disposições citadas pelo recurso à Organização Corporativa. Na verdade, após o falecimento do farmacêutico poderia o Grémio Nacional das Farmácias nomear um farmacêutico para dirigir a farmácia até que se verificasse o momento oportuno para a sua venda. Eliminar-se-ia assim a hipótese duma venda precipitada e em más condições em geral. Esta solução para o caso não é nossa; ouvimo-la ser citada por pessoa responsável nas questões do exercício farmacêutico e consideramo-la plenamente satisfatória.

#### 8 — Palavras de S. S. o Papa Pio XII

Não resistimos, para terminar esta primeira parte do nosso trabalho, a reproduzir algumas palavras proferidas por S. S. o Papa Pio XII, hoje já

considerado como dos pensadores mais clarividentes do nosso tempo, aos farmacêuticos católicos reunidos em Congresso, em Roma: «Basta pensar um instante nas consequências do mais pequeno erro, não somente sobre a substância, mas sobre a qualidade, a dosagem, o prazo de validade, para antever a responsabilidade que vos incumbe. Quem ousará tomá-la sobre os ombros sem estar devidamente preparado pelo estudo e pela prática das ciências físico-químicas, botânicas, biológicas, de que poucas pessoas conhecem a amplitude e a dificuldade? Uma coisa torna ainda esta responsabilidade mais dura, o facto da vossa atenção não poder ser nunca distraída, visto dever exercer-se para além das vossas próprias acções, sobre os vossos colaboradores, ajudantes, preparadores, alunos, visto que se o farmacêutico pode e deve fazer-se ajudar, não tem o direito de descansar sobre ninguém. A vossa responsabilidade vai mais longe: para além do seu aspecto técnico, o efeito feliz ou funesto dos remédios, ela abrange também um aspecto moral, ao qual o desvio e o desregramento actual das consciências dão uma gravidade maior do que nunca. Muitas vezes tereis de lutar contra a inoportunidade, a pressa, as exigências dos clientes que a vós recorrem para fazerem de vós cúmplices dos seus criminosos desejos. Ora, vós o sabeis, desde que um produto pela sua natureza e na intenção do cliente é indubitavelmente destinado a um mau fim, não podeis aceitar tomar parte, seja sob que pretexto for, sejam quais forem as solicitações nestes atentados contra a vida ou integridade dos indivíduos, contra a propagação ou a saúde corporal ou mental da humanidade (9)».

Vê-se quanta força moral se pede ao farmacêutico e pergunta-se: poderá um homem a quem tanto se exige, depender doutro a quem pouco ou nada se pede?

## 9 — Conclusões

1 — A legislação farmacêutica portuguesa pode ser humanizada no que diz respeito à situação das viúvas e órfãos dos farmacêuticos proprietários falecidos.

2 — A eficiência da fiscalização para o cumprimento das leis de farmácia deve ser aumentada através não só da Inspeção do Exercício Farmacêutico como também do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, que para tanto deve ser capacitado:

- a) Para evitar fugas à lei pela interpretação errada de uma das suas determinações, deve afirmar-se o princípio da insubstituibilidade do farmacêutico na direcção da sua farmácia.

3 — Devem fazer-se incluir na lista dos produtos só dispensáveis por receita médica muitos outros que podem hoje vender-se sem essa exigência.

(9) Sermão de Sua Santidade Pio XII aos Farmacêuticos Católicos, feito em 2 de Setembro de 1950 — *Bulletin de L'Ordre des Pharmaciens*, n.º 9 — 1950.

## II PARTE

APONTAMENTOS SOBRE LEGISLAÇÃO FARMACÊUTICA  
ESTRANGEIRA

## 1 — Europa

ESPAÑHA — Reportar-nos-emos, para conhecer o modo como em Espanha se exerce a profissão farmacêutica, ao trabalho do Dr. D. Nazario Diaz Lopez — *Análisis Elemental y comparada de la Legislación Farmacéutica Nacional y Extranjera* — e ao do Dr. D. Blas y Manada — *Legislación de Farmacia Vigente en España*.

As palavras que a seguir se transcrevem são extraídas da primeira obra citada<sup>(\*)</sup>: «vincular o farmacêutico à propriedade da farmácia é um tema que desperta sempre a atenção da colectividade. Muito se tem dito e escrito sobre a matéria, principalmente pelas pessoas mais directamente interessadas. Que seja um farmacêutico o único a poder ser o proprietário duma farmácia tem muita importância social e para a classe farmacêutica. Primeiro, porque com o facto de existir esse direito se valoriza a personalidade do licenciado; depois porque esse direito cria no licenciado o dever de honrar a distinção concedida, tornando-se-lhe de fundamental importância o servir como Deus manda e como lhe ensinaram na Faculdade, o que constitui uma garantia para o cliente e para o Estado. Não precisa, o farmacêutico, de recorrer ao reclamo comercial para tornar conhecida uma posição que os Poderes Constituídos e a Sociedade lhe dão consolidada. Só se requer da sua parte que prestigie, pelo exercício da sua profissão, o estabelecimento e o trabalho que realiza.

Dessa forma ganhará a confiança das pessoas que o rodeiam e sobretudo a do médico, o qual, se cuida com zelo os seus doentes, não poderá deixar de se assegurar, para tranquilidade da sua consciência como sacerdote do corpo, que as suas prescrições sejam atendidas com conhecimento e dedicação.

Note-se o perigo que há em consentir que opulentas entidades económicas entrem no recinto sagrado onde se confecciona o medicamento e convertam os actos profissionais em actos de natureza principalmente mercantil, sem o mais leve vestígio espiritual, e onde a preocupação dominante seja a do embaatecimento conseguido mesmo à custa de certas garantias e sob a pressão de uma concorrência ilícita, para poder satisfazer o accionista com um dividendo interessante».

Esta doutrina, diz o Autor, apenas se verifica realizada com pureza em Espanha e, de certo modo, na Bélgica, nos povos do Norte da Europa e nalguns outros do Centro e da parte meridional. O Autor só tem como pura a legislação que não admite quaisquer concessões àquela doutrina, o que não acontece com a legislação portuguesa, que, tal como a brasileira, chilena ou egípcia, consente a propriedade da farmácia para alguns não farmacêuticos (aqueles que o eram à data da publicação do Dec. n.º 23.422 de 1933).

Os farmacêuticos espanhóis têm por isso orgulho na sua legislação, tanto mais que, apesar de antiga, se mantém actual. De facto, as bases dessa legislação são as «Ordenanzas para el ejercicio de la Profesion de Farmacia,

(\*) Dr. D. Nazario Diaz Lopes — Discurso — pág. 81.

Comercio de Drogas y venta de plantas medicinales (6)», que datam de 1860 e representam também, no seu todo, um Código Deontológico de alto nível ético.

Nessas «Ordenanzas» estabelece-se (artigo 5.º) que «todo o farmacêutico que queira estabelecer-se com uma botica pública.....» deva apresentar, para informar o requerimento da abertura da farmácia, entre outros os seguintes documentos: «... o título de farmacêutico ou uma cópia literal e autorizada do mesmo; um plano geométrico.....».

No art.º 7.º determina-se que na parte exterior e superior da porta, o proprietário ponha um letreiro que diga «Farmácia do **(Licenciado ou Doutor) (Nome e apelido)**», não qualquer denominação de fantasia.

No art.º 10.º exige-se aos farmacêuticos com botica aberta que não se ausentem por mais de um mês por ano da localidade em que estão estabelecidas e nesses casos devem fazer-se substituir na direcção e responsabilidade da sua oficina por um farmacêutico ou regente autorizado. E, mesmo que a ausência seja inferior a um mês, nunca deverá deixar a botica entregue senão a pessoa já a ela habituada e mesmo assim subordinada a outro farmacêutico da localidade ou imediações. No art.º 9.º obriga-se o farmacêutico a habitar junto do próprio estabelecimento.

O art.º 23.º garante às viúvas (enquanto não voltem a casar) e aos órfãos o direito de continuar na posse do estabelecimento com um farmacêutico na sua direcção.

Um decreto, porém, de 11 de Maio de 1942 (7) diz que esse privilégio criado às viúvas e aos órfãos representa verdadeiramente em prejuízo para os supostos beneficiários e em muitos casos perigo real para a ética da profissão. Cria-se, então, por esse decreto o «Colégio de Huérfanos de Farmacêuticos», instituição cujos fins são o de dar áqueles sustento e educação que lhes proporcione mais tarde um modo de vida decoroso. Outros decretos ainda (1943) regulam com maior pormenor a situação das viúvas e dos órfãos.

Por último, referir-nos-emos ao diploma de 23 de Outubro de 1916 (8) que cria os Colégios provinciais obrigatórios para a Classe farmacêutica e a Junta representativa que os representará, denominada União Farmacêutica Nacional. Os Estatutos destes Colégios são semelhantes aos das nossas Ordens; assim, são de inscrição obrigatória, têm como principais objectivos; a vigilância para o cumprimento das leis vigentes, a defesa da classe das intromissões de intrusos, facilitar a unidade e a solidariedade entre os seus membros e ainda influir no aumento do nível moral, cultural e técnico do profissional de farmácia.

Têm, por isso, competência para castigar.

FRANÇA — Em França o exercício da profissão farmacêutica é regido por um conjunto de leis reunidas em código. Assim, foi o «Décret Portant la codification des Textes Legislatifs Concernant la Pharmacie», que consultamos numa edição do «Bulletin de L'Ordre des Pharmaciens» (9). O art.º 86.º deste «Décret» diz que «todo o estabelecimento de preparação ou venda por

(6) Blas y Manada — *Legislacion de Farmacia en España* — pág. 27.

(7) Obra citada, pág. 491.

(8) Obra citada, pág. 142.

(9) *B. de L'Ordre des Pharmaciens*. N.º Special — Dec. 1951.



grosso, seja de drogas simples, seja de produtos químicos destinados à farmácia e condicionados para fins da venda ao peso medicinal, seja ainda de composições farmacêuticas, deve pertencer ao farmacêutico».

«Uma sociedade pode também, segundo o mesmo «Décret», ser proprietária desde que sejam farmacêuticos:

- a) nas sociedades anónimas, o presidente e a metade mais um dos membros do conselho de administração;
- b) nas sociedades de responsabilidade limitada e nas sociedades em comandita, todos os gerentes;
- c) nas outras formas de sociedade, todos os associados.

O capital destas sociedades deve pertencer, em maioria, a um ou mais farmacêuticos inscritos no conselho da Ordem, ou ao Estado.

Nas sociedades em comandita todos os gerentes devem ser proprietários de, pelo menos, parte do capital.»

Estas disposições sobre as sociedades tiram à legislação francesa, segundo D. Nazario Lopez, aquela pureza doutrinária da espanhola.

«O art.º 75.º do mesmo decreto estabelece que os preparadores em farmácia não podem, em qualquer caso, substituir-se à pessoa do farmacêutico quanto às prerrogativas ligadas ao diploma de farmacêutico e quanto à propriedade das oficinas.

O art.º 69.º exige que o exercício da profissão seja pessoalmente exercido pelo farmacêutico, determinando categoricamente que os medicamentos devem ser preparados por um farmacêutico ou sob a sua directa vigilância.

O art.º 70.º determina que a oficina não pode estar aberta na ausência do seu titular, o qual pode fazer-se substituir por um colega, por um período regular, ao longo do ano.

A viúva e os herdeiros podem, como na legislação portuguesa, manter a farmácia por um ano, com a condição de ficar sob a gerência dum farmacêutico.»

Esta legislação, apenas com pequenas variações de pormenor, aplica-se a todos os territórios da França.

Fazemos notar, finalmente, que os farmacêuticos franceses estão inscritos numa Ordem de orgânica semelhante às nossas, portanto de inscrição obrigatória e com competência para exercer acção disciplinar.

Por último citamos a disposição (art.º 84.º) que autoriza os médicos a fornecer aos seus próprios doentes certos medicamentos na localidade onde não haja farmacêutico com oficina aberta; estes medicamentos constam duma lista elaborada pelo Ministro da Saúde, sob parecer dos Conselhos Gerais das Ordens dos Médicos e dos Farmacêuticos. Esta autorização é retirada assim que na localidade se estabelece um farmacêutico.

Enquanto beneficiam desta autorização os médicos sujeitam-se a todas as leis e regulamentos a que os farmacêuticos estão obrigados. Não podem nunca ter oficina aberta ao público e, acentua o artigo seguinte, só podem fornecer os medicamentos que prescrevem durante a consulta.

BÉLGICA — Considera o Dr. D. Nazario Lopez (1º) a legislação belga como das mais perfeitas, a par da espanhola, e aponta como primeiro do-

(1º) D. Nazario Diaz Lopez, obra já citada, pág. 16.

cumento um edital de Carlos V, datado de Outubro de 1540, em que se proíbe a todos que não sejam boticários o exercício de boticário.

Quanto à questão da propriedade de farmácia, fazem parte das condições estabelecidas para a instalação ou reinstalação de oficinas a de possuir o diploma de farmacêutico (art.º 1.º do decreto real de 1885), e a de terem o visto do diploma pela Comissão Médica (art.º do decreto real de 1895), além da condição de obrigatoriedade de inscrição na Ordem dos Farmacêuticos (lei de 19 de Maio de 1949). Estes elementos bastam para nos informar de que na Bélgica só o farmacêutico pode legalmente ser proprietário duma farmácia. No entanto, uma lei de 1818 permitia que os médicos possuíssem igualmente depósitos de medicamentos.

Este direito atribuído aos médicos só em 2 de Abril de 1956 foi abolido com a promulgação pelo Parlamento Belga duma lei estabelecendo o princípio da incompatibilidade entre as profissões médica e farmacêutica, princípio este seguido em toda a parte e por todos aceite como lógico. Esta lei tornará impossível novos depósitos de medicamentos de propriedade de médicos, mas a demora na sua publicação elevou entretanto o seu número para 1500.

Há também na Bélgica farmácias pertença de cooperativas de consumidores.

O exercício da profissão farmacêutica é considerado como sendo de cunho liberal, e cada um instala a sua farmácia onde deseja, seja qual for o número de farmácias já existentes.

Este princípio tende, todavia, a acabar em toda a parte, para não dar, de modo algum, origem a processos de concorrência menos dignos.

O farmacêutico belga é responsável por todos os medicamentos que dispensa na sua oficina, sejam ou não por ele preparados. Os farmacêuticos belgas estão obrigatoriamente inscritos numa Ordem com as características das nossas. A Ordem publica um boletim de jurisprudência e informações, onde vêm descritos todos os casos de sanções disciplinares infligidas aos seus membros. Transcrevemos algumas dessas decisões para mostrar em que conta se tem na Bélgica o exercício da profissão farmacêutica.

Assim, num dos números<sup>(11)</sup> apresenta-se o processo dum farmacêutico que, dirigindo como gerente técnico uma oficina pertencente a uma sociedade cooperativa, pratica essa gerência de forma não concorde com os hábitos tradicionais, não cumprindo horários, serviços nocturnos e dominicais, etc., por ordem da sociedade proprietária. No preâmbulo do processo diz-se que «a dignidade e a honra do corpo farmacêutico obrigam a que, em todas as circunstâncias, o farmacêutico portador do diploma tem a direcção absoluta e sem a intromissão de terceiros na gerência integral da oficina.» E o farmacêutico em questão foi castigado com repreensão. Note-se que dentre os elementos constituintes do conselho disciplinar que julgou a falta havia um magistrado, procurador do Rei.

Num outro volume<sup>(12)</sup> encontramos a doutrina de que uma condenação a pena criminal sofrida pelo farmacêutico, embora já cumprida e anterior à lei que criou a Ordem, é absolutamente incompatível com o exercício da pro-

(11) *Jurisprudence et informations de l'Ordre des Pharmaciens*, n.º 1, 1951, pág. 135.

(12) *Jurisprudence et informations de l'Ordre des Pharmaciens*, n.º 1, 1951, pág. 135.

fissão. No mesmo volume<sup>(13)</sup>, lê-se que o farmacêutico tem a obrigação de advertir o médico da morfinomania dum cliente. Mais adiante<sup>(14)</sup> castiga-se com suspensão de inscrição, o que leva à proibição do exercício profissional, um farmacêutico, por cobrir com o seu diploma a abertura duma farmácia para uma terceira pessoa, dizendo no preâmbulo do processo que a noção de profissão liberal implica respeito pela deontologia. Num outro volume<sup>(15)</sup> um farmacêutico é castigado com repreensão por não assistir pessoalmente a todos os actos que se passam na sua oficina, dando-lhe assim um aspecto comercial. Noutra caso<sup>(16)</sup> um farmacêutico é castigado com 8 dias de suspensão por ter deixado a sua oficina durante 3 semanas sem farmacêutico responsável à sua frente.

A não separação entre a farmácia propriamente dita e um outro local para venda de artigos diferentes daqueles pelos quais o farmacêutico é directamente responsável, constitui também causa para castigo dum farmacêutico<sup>(17)</sup>. Outros casos referem-se ao emprego de processos comerciais de venda. Citam-se ainda outros casos, como o de um farmacêutico que foi para férias sem ter deixado um colega a substituí-lo<sup>(18)</sup>.

Os dados referentes à legislação belga que apresentámos, foram-nos fornecidos pela «Association Pharmaceutique Belge» pelos seus documentos 700/2204, os quais estão à disposição para consulta no nosso Sindicato.

HOLANDA — A lei básica do exercício de farmácia na Holanda parece ser a mesma que originou a da França — a lei do 21 Germinal — 11 de Abril de 1803 —, atribuída a Fourcroy. Em 1865 Guilherme III promulgou nova lei, que tem estado em execução até agora. Na Holanda o farmacêutico só pode ter uma farmácia, que tem de estar acessível ao público de dia ou de noite, mas não está bem definida a questão da propriedade ser exclusiva do farmacêutico. Um artigo que apareceu em 1932<sup>(19)</sup> deu-nos a entender que se tentava promulgar uma lei que actualizasse o exercício da farmácia. Este projecto, porém, depois de vários ataques pelos não-farmacêuticos, que veriam os seus interesses certamente atingidos, foi submetido a uma comissão de 5 membros, dos quais 3 deram parecer negativo e só 2, médicos, positivo. O Ministro da Saúde acabou por retirar o projecto, aguardando melhor oportunidade para a sua apresentação.

Não temos no momento informações mais actualizadas sobre a farmácia na Holanda, a não ser o esquema de estudos farmacêuticos<sup>(20)</sup>, que na Holanda têm a duração de 7 anos.

(13) Idem, pág. 335.

(14) Idem, pág. 383.

(15) Idem, n.º 8, Dez.º 1954, pág. 155.

(16) Mesma obra, n.º 11, pág. 23.

(17) *Jurisprudence et information de l'Ordre des Pharmaciens*, n.º 11, Dez.º 1954, pág. 36.

(18) Mesma obra, n.º 14, pág. 54 e 141.

(19) *Bulletin de la Federation Internationale Pharmaceutique*, 13º année, n.º 2. 1932, pág. 173.

(20) *American Journal of Pharmaceutical Education*, Vol. XXII, n.º 1, pág. 34.

DINAMARCA, SUÉCIA E NORUEGA — Segundo nos diz S. Bj'orn, dinamarquês, no seu artigo *Défense du Pharmacien «Préparateur de Médicaments»* <sup>(21)</sup>, existe um sistema comum aos três países que se baseia em:

- 1) nenhuma farmácia pode ser estabelecida ou suprimida sem a intervenção do Estado.
- 2) o gerente da farmácia é nomeado pelo Estado e depois explora a farmácia por sua conta e risco.

Portanto, praticamente, a situação do farmacêutico é como se fosse a de proprietário da oficina para onde o Estado o nomeia. O material existente na farmácia pode ser vendido pelo próprio farmacêutico ou pelos seus herdeiros ao farmacêutico que lhe sucede, de modo que o futuro não tem problemas, sob o ponto de vista económico, até porque a gerência da farmácia nestes países deve ser bastante compensadora.

Com este sistema os Estados visam além de manter o nível do exercício de farmácia, obstar à invasão de produtos especializados, estimulando a produção de tudo o que seja possível com o equipamento geral. Para isso, a farmácia tem de ter um volume de vendas que justifique a produção de comprimidos, injectáveis, etc., e por outro lado tem o seu director-técnico que ser pessoa muito bem habilitada e que se mantenha sempre actualizado. O volume de vendas consegue-se com uma forte limitação de número de farmácias — basta dizer que enquanto o número geralmente aceite em quase todos os países é de 5000 habitantes para cada farmácia que se instala, na Dinamarca este número é de 12.300 —. As habilitações são dadas por cursos universitários de 5 anos e pelas próprias exigências dum exercício profissional protegido de alto nível.

É na Dinamarca que o sistema é mais rigorosamente seguido. Na Suécia, talvez por o país ser de maior extensão e menor densidade de população, houve que criar um certo número de farmácias regionais — 20 — de maiores dimensões e com maior âmbito quanto à diversidade de preparações que fazem, nas quais as outras cujo movimento não justificaria a instalação de maquinismos, são obrigadas a adquirir os produtos de que necessitam. Na Suécia a direcção da produção e da economia das farmácias está concentrada nas mãos da Associação dos Farmacêuticos Suecos, por sua vez fortemente apoiada pelo Estado. Esta Associação compensará com as taxas que recebe dos que ganharam o direito de possuir as farmácias mais importantes aqueles que terão por força das circunstâncias que assistir às populações dos meios mais pequenos, uma vez que, como é evidente, os bons locais não podem ser para todos; aqui, naturalmente, visto ser o Estado que faz a atribuição da farmácia, quando por qualquer circunstância se dá uma vaga, as melhores farmácias vão parar às mãos dos melhores profissionais. A Suécia possui apenas 415 farmácias (Portugal 1800) <sup>(22)</sup>.

Quando uma farmácia fica vaga por morte ou aposentação do titular, faz-se o anúncio público desse facto; dentre os candidatos é eleito o melhor,

<sup>(21)</sup> *Rapports de la Commission de l'exercice de la Pharmacie d'officine*, Bruxelles, 1958, pág. 67.

<sup>(22)</sup> *Bulletin de la Federation Internationale Pharmaceutique*, 28<sup>e</sup> année, 1955, n.º 2, pág. 250.

por uma junta; a proposta desta junta é submetida a aprovação governamental. A idade e o *curriculum* científico do candidato são condições preferenciais. Ao cabo de 5 anos o farmacêutico proprietário pode apresentar-se a concurso para um local melhor, mas só tem esse direito três vezes. O limite de idade para o concurso é de 60 anos. Quando nomeado pelo Governo, o farmacêutico compra a farmácia, previamente avaliada por peritos; se não dispõe de capital este é-lhe emprestado por um Banco de crédito Farmacêutico. Como já assinalámos, em certos casos o farmacêutico terá de pôr de lado uma parte dos lucros para compensar colegas que trabalham em regiões menos povoadas e, portanto, incapazes de proporcionarem um nível de rendimento satisfatório<sup>(23)</sup>.

Na Noruega o sistema é semelhante ao da Dinamarca. Cada farmácia serve 12.000 a 13.000 habitantes. Os estudantes de Farmácia são cuidadosamente seleccionados e têm um curso de bom nível, tanto sob o ponto de vista técnico como prático<sup>(24)</sup>.

FINLÂNDIA — Um artigo de Sipi Siintola<sup>(25)</sup> dá-nos a conhecer o que se legislou na Finlândia sobre o exercício de farmácia. Como é de prever, a Finlândia seguiu o exemplo dos Países vizinhos e assim temos a sua lei que menciona (§ 1.º) que devem existir tantas farmácias no país quantas as necessárias para permitir à população ser assistida medicamentosamente sem dificuldades. O § 2.º diz-nos que é o Conselho do Estado que resolve sobre a instalação de novas farmácias. O § 3.º indica as condições necessárias para se poder concorrer a uma concessão:

- ser cidadão finlandês
- merecer confiança como cidadão
- dispor de si e da sua fortuna
- Comprovar ter sido aprovado no exame necessário para ser declarado apto a administrar uma farmácia.

Dispõe ainda o mesmo parágrafo que a esposa só pode continuar com a propriedade se satisfizer a última condição, isto é, for farmacêutica.

A concessão duma farmácia é dada na base de apreciação de *curriculum* entre os candidatos, merecendo, portanto, especial atenção a sua probidade, o seu civismo e os seus conhecimentos científicos.

A concessão da farmácia pertence pessoalmente ao seu proprietário, que não pode proceder ao seu arrendamento ou por qualquer outra forma outorgá-la a outra pessoa.

Nenhum farmacêutico pode ter mais do que uma concessão. Se concorrer e ganhar o direito a uma concessão melhor do que a que tem, perde automaticamente o direito à primeira.

Se a concessão é para farmácia já existente, o novo proprietário é obrigado a pagar ao antigo a existência em mercadorias e a instalação, caso sejam utilizáveis e não ultrapassem as necessidades nomais duma farmácia.

<sup>(23)</sup> Carmen Torres e Alda Araujo. Sobre Limitacion de Farmacias. Relatórios do III Congresso Luso-Espanhol de Farmácia, pág. 512.

<sup>(24)</sup> *American Journal of Pharmaceutical Education*, vol. 22, n.º 1, pág. 9.

<sup>(25)</sup> *Bulletin de la Federation Internationale Pharmaceutique*, 8<sup>o</sup> année, n.º 3, (1927), pág. 228.

**ALEMANHA OCIDENTAL** — O direito do exercício de farmácia na República Ocidental Alemã não é, como já não o era no Estado Alemão, uniformemente estabelecido. Cada Estado que forma a República Federal Alemã tem a sua forma especial de autorizar aquele exercício. Segundo a constituição da República Federal Alemã, denominada «Lei Fundamental», a posse duma farmácia não está limitada ao farmacêutico, embora só um farmacêutico a possa dirigir. Praticamente, a posse de não farmacêuticos limita-se às viúvas e filhos de farmacêuticos, os quais devem entregar a direcção a um farmacêutico que entra na farmácia como arrendatário ou como sócio. Recentemente foi apresentada à «Bundestag» pela Corporação Legislativa um projecto de lei <sup>(26)</sup> que se pretende seja uniforme para toda a República Federal Alemã.

Por esse projecto se vê que é necessária autorização para instalar, reabrir, fechar ou dirigir uma farmácia. Esta autorização só vale para o farmacêutico a quem é concedida e para o local indicado no documento de autorização. A autorização é dada pelo Tribunal Administrativo.

São estas as condições necessárias para obter uma autorização:

- possuir a aprovação alemã ou equivalente dos exames para farmacêutico;
- ter exercido, após a obtenção do diploma, a profissão, com continuidade, pelo menos durante 5 anos, dos quais, no mínimo, 2 anos numa farmácia alemã;
- possuir a segurança necessária para a condução duma farmácia; isto relaciona-se com possíveis faltas penais ou morais cometidas pelo pretendente.

A autorização obriga à direcção pessoal da farmácia. Várias pessoas em conjunto podem, todavia, explorar uma farmácia, formando uma sociedade, mas, nesse caso, cada uma precisa duma autorização; donde, têm que, para tal, ser todos farmacêuticos.

Por morte do farmacêutico, a viúva e os herdeiros podem continuar a usufruir a farmácia, porém, arrendada a um farmacêutico durante um período de tempo que só poderá exercer 1 ano desde que algum dos herdeiros tenha iniciado os seus estudos em farmácia.

**LUXEMBURGO** — Do Grão-Ducado do Luxemburgo, temos conhecimento, por transcrição e comunicação da sua Sociedade de Ciências Médicas <sup>(27)</sup>, das seguintes leis de exercício de Farmácia. A lei de 12 de Outubro de 1841 faz referência ao número de farmácias existentes, prevendo o seu encerramento quando não haja herdeiros.

Em 20 de Fevereiro de 1905 nova lei fixa a obrigatoriedade da autorização do Governo para o exercício da farmácia, ouvido o Colégio Médico e a autoridade local. Os direitos reconhecidos por esta lei eram válidos até à morte do titular, que, segundo o art.º 3.º, deveria ser farmacêutico e cuja

<sup>(26)</sup> *Deutsch Apotheker Zeitung*, n.º 43, Out.º 1958, pág. 1115.

<sup>(27)</sup> Comunicação da Sociedade de Ciências Médicas do Grão-Ducado do Luxemburgo — (à disposição para consulta na Biblioteca do Sindicato).

viúva ou herdeiros podiam continuar com a farmácia por mais três anos após o falecimento do titular.

Ainda em 1905, um decreto, completado depois em 1917, estabelece as condições em que o Governo concede aos interessados o direito de exercício de farmácia. Vagas ocorridas ou concessões novas são dadas a conhecer por aviso público, e aos concorrentes é exigida a apresentação do diploma de farmacêutico, que poderá ser obtido em universidade de qualquer dos países que circundam o Grão-Ducado, com preferência para a França e Alemanha. Exigem-se ainda a apresentação dum certificado de prática farmacêutica e dum *curriculum vitae*. Os candidatos devem apresentar ainda dois fiadores para garantirem os compromissos financeiros que vão assumir.

Actualmente existem no Grão-Ducado, como resultado da aplicação destas leis, duas espécies de farmácias: as antigas farmácias, provenientes de concessão real, que pertencem ao farmacêutico seu proprietário, o qual a pode vender ou ceder a outro farmacêutico luxemburguês, e as farmácias dadas por concessão do Estado, concessão esta que cessa por morte do farmacêutico proprietário. As novas farmácias são todas desta última espécie.

POLÓNIA — Lemos numa revista de 1929<sup>(20)</sup> um projecto de lei compreendendo 14 capítulos e 105 artigos. Nesse projecto lê-se que apenas os farmacêuticos podem preparar e vender os medicamentos sob receita médica. Exceptuam-se certo número de medicamentos, inscritos em lista especial e que podem ser vendidos fora da farmácia. Essa lei previa a concessão da farmácia ligada à pessoa e ao local. Se a farmácia já estava aberta o novo concessionário devia comprar a existência da oficina do anterior proprietário ou de seus herdeiros. A viúva e os herdeiros menores podem conservar a farmácia, estes, até à maioridade, aquela, enquanto dura a viuvez.

A concessão era dada por concurso público em que se atribui importância à preparação científica do candidato e à sua conduta moral. As farmácias que eram nessa data propriedade de não farmacêuticos deveriam ser vendidas a estes no prazo de 5 anos.

Não sabemos se aquela lei chegou a entrar em vigor.

Em 1939 aparece a lei sobre o exercício profissional que responsabiliza o farmacêutico pela qualidade das substâncias que fornece ao público e o obriga a estar de serviço permanentemente. Em troca das responsabilidades morais e materiais exigidas, o Estado garante-lhe o monopólio da venda de drogas mais delicadas (na Polónia, como entre nós, existe a drogaria com autorização para vender certo número de drogas). Como no Luxemburgo, também na Polónia, quando vaga um lugar de farmacêutico, aquele é posto a concurso e cedido ao farmacêutico que melhores condições científicas e morais apresenta.

Um outro artigo ainda sobre a Polónia faz-nos crer que o novo regime comunista mantém a legislação indicada<sup>(21)</sup>.

Informações posteriores certificam-nos de que a farmácia está actualmente socializada neste país, dizendo-nos um distinto farmacêutico polaco que tal sistema não tem provado satisfatoriamente, queixando-se os farmacêuticos de

(20) *Bulletin de la Federation Internationale Pharmaceutique*, 10<sup>e</sup> année, 1929, n.º 2, pág. 110.

(21) *American Journal of Pharmaceutical Education*, vol. 22, 1958, pág. 38.

trabalho excessivo e mal remunerado e o público de não ser atendido com aquela presteza e atenção a que estava habituado.

ÁUSTRIA — Há na Áustria 750 farmácias. A concessão para a sua exploração só é dada a farmacêuticos; cada farmacêutico pode apenas ser possuidor duma única concessão, e só pode vender a um colega <sup>(30)</sup>.

Talvez como resultado de sucessivas leis existem hoje na Áustria as farmácias por concessão, funcionando em sistema idêntico ao de outros países já mencionados, farmácias estas que não são vendáveis nem herdáveis, cessando todo o direito do farmacêutico por morte, e as farmácias com alvará, que podem ser vendidas, transferidas ou herdadas. A viúva pode continuar com a farmácia, assim como os herdeiros, e mediante determinadas condições de pormenor.

Dá-se especial atenção, para atribuir uma concessão, ao facto do farmacêutico ter já experiência adquirida no exercício da sua profissão, exigindo-se 5 anos para a direcção duma farmácia que já existia e 15 para a duma farmácia nova. Como em toda a parte, a idoneidade moral do candidato à concessão é uma das condições fundamentais.

SUIÇA — Na Suíça a legislação varia de cantão para cantão. Informa-nos a Sociedade Suíça de Farmácia <sup>(31)</sup> que em alguns dos 25 cantões a propriedade de farmácia só pode ser concedida a farmacêutico diplomado suíço, o que, na opinião do secretário daquela Sociedade, é a única solução aceitável. Outros cantões permitem liberdade de posse de farmácia com a condição de terem um farmacêutico responsável — solução pouco satisfatória, segundo o mesmo secretário.

ITÁLIA — Em Itália o exercício da Farmácia é orientado pela lei sanitária n.º 1265, de 27 de Julho de 1934, que tem um texto único e que no seu Título II trata do serviço farmacêutico. Para abrir uma farmácia e exercer nela a profissão, é necessária uma autorização do Prefeito (Presidente da Câmara), ouvido o Conselho Provincial de Sanidade e observadas as normas consignadas na lei. Esta determinação é feita no artigo 104.º, o qual estabelece ainda o limite de 5000 habitantes por farmácia e define o critério da distância entre as farmácias.

As duas condições podem ser observadas simultaneamente ou cada uma de per si. O artigo 105.º indica-nos que a abertura de nova farmácia só pode ser feita por concurso público aberto pelo Prefeito e julgado por uma Comissão que é presidida pelo Vice-Prefeito e que tem como vogais o médico provincial, um jurista e 2 farmacêuticos nomeados no princípio de cada ano pelo Prefeito, sob proposta das respectivas associações sindicais. O artigo seguinte indica-nos que a admissão ao concurso só pode ser concedida aos cidadãos italianos de maior idade, quando na posse dos seus direitos civis, inscritos na organização profissional dos farmacêuticos (hoje, a Ordem) e que demonstrem possuir meios financeiros suficientes para o regular e completo

<sup>(30)</sup> Informações prestada pelo «Osterreichische Apotheker Zeitung» — (à disposição para consulta na Biblioteca do Sindicato).

<sup>(31)</sup> Informação da Sociedade Suíça de Farmácia, à disposição para consulta na Biblioteca do Sindicato.



exercício da farmácia. Têm preferência na classificação do concurso os filhos ou, na falta destes, a viúva do farmacêutico, cuja farmácia seja posta em concurso, desde que estejam habilitados para o exercício da profissão. A autorização dada é estritamente pessoal e não pode ser cedida ou transmitida a outros (art.º 112.º). Uma vez na posse da autorização, o farmacêutico vencedor do concurso deve pagar ao titular anterior ou aos seus herdeiros os valores existentes na farmácia (art.º 110). Quando não haja concorrentes, o que pode acontecer em localidades pouco povoadas, prevê-se (art.º 115.º) uma indemnização de residência a favor do farmacêutico nomeado em 2.º concurso.

O titular duma farmácia pode fazer-se substituir temporariamente por outro farmacêutico, desde que avise o Prefeito (art.º 119.º). Os farmacêuticos têm o monopólio da venda de medicamentos (art.º 122.º).

Nas disposições transitórias a lei determina que continuem em laboração as farmácias já abertas e que os farmacêuticos que possuam mais do que uma vendam uma delas no prazo de 1 ano.

Em decreto-lei n.º 233, publicado em 13 de Setembro de 1946, são criadas as ordens dos médicos, veterinários e farmacêuticos. Têm inscrição obrigatória e poderes disciplinares, como as nossas.

As notas acima expostas foram obtidas da transcrição da Legislação Sanitária Italiana, publicada no primeiro volume da edição italiana do livro «Medicamenta» (32).

**JUGOSLÁVIA** — Um artigo de P. Degand inserto no «Journal Mondial de Pharmacie» (33) dá-nos a conhecer o que foi e o que é actualmente a Farmácia na Jugoslávia. Segundo o autor, as farmácias na Jugoslávia apresentam-se sem qualquer aspecto de natureza principalmente comercial graças às tradições herdadas dos povos que habitaram o país anteriormente à sua criação. Há numerosas farmácias seculares, sendo a sua criação inspirada nas leis em vigor na antiga monarquia Austró-Húngara. A cada farmácia correspondiam 10 000 habitantes e a criação de novas oficinas subordinava-se à obtenção dum privilégio que era estritamente pessoal e como tal susceptível de ser cedido ou transmitido por herança.

Hoje a Farmácia é considerada como profissão essencialmente social e como tal está integrada na organização sanitária do país. Cada farmácia tem o carácter de pessoa moral e, sob o ponto de vista financeiro, funciona como instituição autónoma. Não há na Jugoslávia propriedade privada de farmácia, mas também não constitui monopólio do Estado. As oficinas são fundadas em condições previstas na lei pelas autoridades locais, como «comités» do povo, municípios, etc. As relações entre as oficinas e as instituições que as fundaram são reguladas por um estatuto que deve ser aprovado pelo órgão que controla as farmácias e que tem que estar em conformidade com os regulamentos relativos ao exercício da profissão. A criação da oficina pode ser proposta por qualquer cidadão à respectiva administração municipal. Cada oficina serve hoje 18 000 habitantes.

Sob o ponto de vista técnico, as oficinas estão perfeitamente equipadas, o pessoal é competente e o farmacêutico, segundo o autor, está verdadeiramente no seu lugar. A proporção de farmacêuticos é extremamente importante,

(32) *Medicamenta*, V.ª Edizione, Milano, Vol. I, pág. 1561.

(33) *Journal Mondial de Pharmacie*, n.º 1, Set.º 1957, pág. 51.

não se admitindo que a execução da receita e o contacto com a clientela possam ser abandonados a pessoal subalterno.

O ensino compreende 7 anos pós-liceu, dos quais 5 são passados na Universidade e 2 em estágios.

O autor descreve também a farmácia central de Zagreb, resultante da fusão de 6 antigas farmácias e que, na sua opinião, é uma das oficinas mais importantes da Europa, apesar de não ter qualquer semelhança com as grandes empresas comerciais. É interessante notar que o seu quadro de pessoal engloba 1 farmacêutico director, outros 60 farmacêuticos e 22 ajudantes.

**RÚSSIA E PAÍSES SATÉLITES** — Em sequência do que escrevemos sobre a Jugoslávia, vamos referir-nos, em breves linhas, aos países sujeitos ao regime comunista, em que a farmácia pertence ao Estado e funciona de maneira semelhante à farmácia jugoslava.

Faremos apenas uma referência ao facto de na Rússia haver um curso médio, de nível duvidoso, criado para conseguir-se rapidamente uma assistência medicamentosa em toda a parte. Isto é devido à enorme extensão do País e ao facto do farmacêutico levar muitos anos a ser preparado. Esse técnico não pode porém assumir as mesmas responsabilidades do farmacêutico.

Achamos interessante relatar aqui as resoluções de conferências profissionais entre farmacêuticos dos países bálticos anexados pela Rússia e da qual se distinguem pelo nível cultural que tinham na altura. Em artigo publicado em 1939 <sup>(34)</sup>, são estas as resoluções dos farmacêuticos da Estónia, Letónia e Lituânia: o titular de Farmácia deve ser um farmacêutico diplomado; o direito de vender medicamentos deve ser monopólio dos farmacêuticos.

**GRÉCIA** — Encontramos algumas referências ao ensino e ao exercício de Farmácia na Grécia num artigo do Prof. D. E. Emmanuel, de Atenas <sup>(35)</sup>.

A permissão para abrir uma farmácia é dada apenas a farmacêuticos e corresponde a 500 habitantes para a primeira farmácia, 5.000 para a segunda e 6.000 para as restantes, havendo ainda um critério de distância de farmácia a farmácia.

Os farmacêuticos estão inscritos em Associações farmacêuticas governamentais, uma em cada distrito, servindo estas associações de meio para o rigoroso cumprimento da lei.

Há na Grécia 1800 farmácias.

Terminadas estas breves considerações sobre o exercício de Farmácia no continente europeu, referimo-nos seguidamente à Inglaterra e Irlanda, que propositadamente deixamos para o final, tais as dificuldades que encontramos para abordar o assunto.

**INGLATERRA E IRLANDA** — É estranho como na Inglaterra se pode obter o diploma de farmacêutico, como aliás doutras profissões da mesma índole, segundo nos informam. Pode tirar-se o curso em 6 universidades, em

<sup>(34)</sup> *Bulletin de la Federation Internationale Pharmaceutique*, 20<sup>e</sup> année, n.º 1, 1939, pág. 33.

<sup>(35)</sup> *Bulletin de la Federation Internationale Pharmaceutique*, 14<sup>e</sup> année, 1933, pág. 115.

vários colégios e na Pharmaceutical Society. Tal, porém, não significa que o farmacêutico inglês seja mau, antes parece ser de excelente nível, a avaliar pelo que se publica nas revistas da especialidade. Estranhámos apenas o sistema, sem dúvida muito diverso dos da Europa Continental. Há vários graus académicos, que podem ir desde o correspondente a uma preparação sumária até ao Ph D.\* ou ao D. Sc.\*\*, o último dos quais só depois de muitos anos de trabalho de investigação se pode obter.

O exercício de Farmácia rege-se pela «Pharmacy and Poisons Act., 1933»<sup>(36)</sup>.

Determina esta lei que todos os farmacêuticos fiquem automaticamente considerados membros da Sociedade Farmacêutica da Grã-Bretanha, que toma a seu cargo a fiscalização da lei.

Embora por um artigo de T. Potjewijd<sup>(37)</sup> tenhamos informação de que o facto da inscrição obrigatória na sociedade dá ao farmacêutico um certificado de inscrição, único documento que justifica o direito de abrir uma farmácia, não encontramos, pela leitura da lei, qualquer disposição taxativa a este respeito. É certo que há referências frequentes ao farmacêutico como proprietário, como por exemplo no artigo 10.º, em que se estabelecem as condições para a continuação do exercício de farmácia, após a morte ou incapacidade mental ou financeira do farmacêutico. Diz a lei que nestes casos o farmacêutico pode ser substituído e que se o substituto não for farmacêutico deve fazer-se assistir por farmacêutico.

Nota-se também uma certa preocupação com a venda de venenos, que só é autorizada a farmacêuticos. Parece assim que poderia haver duas categorias de farmácias, umas vendendo venenos e outras não.

Com efeito, no art.º 9.º diz-se que uma pessoa que tenha um estabelecimento onde vende drogas pode ser autorizada a vender venenos desde que o estabelecimento esteja sob a gerência e supervisão dum farmacêutico. Querá isto significar que o farmacêutico tem nestes casos que ser o proprietário da oficina? Potjewijd no artigo já citado diz que sim, mas nós estamos quase certos que não é assim, e que a montagem de farmácias na Inglaterra é praticamente livre. Pelo menos assim o fazem parecer a existência de grandes sociedades com cadeias de farmácias, como é o caso da «Boots Pure Drug Company, Ltd.» e a de associações como a «Registered Pharmacists Union».

É curioso assinalar que noutros territórios da comunidade britânica o exercício de farmácia é mais restrito. Assim na África do Sul, segundo se lê num artigo de C. H. Price<sup>(38)</sup>, existem as mais lindas farmácias do mundo, com o verdadeiro carácter farmacêutico que distinguia as velhas farmácias britânicas. Pode supor-se, por este artigo, que a farmácia é, aí, propriedade de farmacêutico.

Também lemos um projecto de lei farmacêutica por C. L. Butchers, secretário da Sociedade Farmacêutica de Victoria, na Austrália, em que se diz

\* Pharmaceutical Doctor.

\*\* Doctor in Sciences.

<sup>(36)</sup> *Bulletin de la Federation Internationale Pharmaceutique*, 14º année, n.º 3, 1933, pág. 115.

<sup>(37)</sup> *Idem*, pág. 139.

<sup>(38)</sup> C. H. Price, *The British & Overseas Pharmacist*, Vol. 109, n.º 1956, pág. 8.

que a venda e distribuição de drogas, preparações e especialidades farmacêuticas deve ser reservada a farmacêuticos<sup>(40)</sup>.

Dado o carácter extremamente liberal e comercial que predomina na Inglaterra, não nos admira a repugnância em restringir a propriedade de farmácia aos farmacêuticos. Resulta desta liberalidade que até qualquer armazém pode ter a sua farmácia, que pode igualmente funcionar no átrio dum hotel ou dum cinema, desde que haja sempre um farmacêutico a dirigi-la. Não é no entanto medida que esteja de acordo com a tradição do continente europeu.

Lêem-se, em todo o caso, opiniões como a do Prof. Sir Hugh Linistead, Presidente da Federação Internacional Farmacêutica<sup>(40)</sup>, que no discurso de encerramento da 16.<sup>a</sup> assembleia geral da referida Federação afirmou: «Necessitamos ter farmacêuticos em contacto dia a dia com o público, que não estejam animados por ideias comerciais mas sim profissionais, homens e mulheres, que serão respeitados como indivíduos não só pelo que sabem, mas também pelo que são. O público deve ser protegido contra a exploração comercial ou contra a exploração governamental (referência à política social inglesa), dirigida por meios políticos ou económicos. A única maneira de proteger o público é o saber e a integridade do farmacêutico».

## 2 — Próximo, Médio e Extremo Oriente

LÍBANO, KUWAIT E BAHRAIN, ETC. — Formado por países que fazem um esforço enorme para sair dum estado de subdesenvolvimento económico ou cultural, é interessante notar por contraste as conclusões das primeiras jornadas farmacêuticas do Médio Oriente<sup>(42)</sup>, realizadas de 10 a 13 de Maio de 1956, em Beirute, no Líbano:

- a) a preparação, distribuição e importação de medicamentos ficam exclusivamente sendo da competência de farmacêuticos;
- b) os países onde não existe associação farmacêutica são instados para encorajar a criação dum organismo com os estatutos de Ordem; espera-se que a criação de tais organismos contribua para unificar o mais possível as leis farmacêuticas em vigor nos diversos países do Médio Oriente.

A estas jornadas assistiram 400 pessoas e aproximadamente 500 convidados estiveram presentes também nas Assembleias, notando-se entre esses convidados numerosas personalidades oficiais.

O país organizador, o Líbano, possui uma Faculdade Francesa de Medicina e Farmácia e uma Escola de Farmácia na Universidade Americana de Beirute, a qual edita uma boa revista científico-profissional, pertencendo os seus farmacêuticos à Ordem dos Farmacêuticos do Líbano.

Estamos informados de que no Líbano a propriedade de farmácia é

<sup>(39)</sup> *Bulletin de la Federation Internationale Pharmaceutique*, 8<sup>e</sup> année n.º 1, 1927, pág. 58.

<sup>(40)</sup> *Idem*, 28.<sup>e</sup> année, n.º 2, 1955, pág. 169.

<sup>(41)</sup> .....

<sup>(42)</sup> *Bulletin de la Federation Internationale Pharmaceutique*, 29<sup>e</sup> année, 1956, pág. 25.

obrigatoriamente do farmacêutico, por uma notícia que lemos no órgão da Federação Internacional Farmacêutica, em que diz que a viúva dum farmacêutico pode continuar com a farmácia por mais dois anos após a morte do marido, porém, sob a responsabilidade dum técnico<sup>(43)</sup>.

De resto, os votos do Congresso são bem elucidativos. Reconhece-se o atraso e deseja-se atingir o nível dos povos mais adiantados.

Também será curioso citar dois artigos sobre dois diminutos estados do Golfo Pérsico, Bahrain e Kuwait. No primeiro ainda há uns resíduos, parece que bastante fortes, da influência de curandeiros, que simultaneamente recebem e vendem drogas<sup>(44)</sup>. Para uma população de 130.000 habitantes existem 12 farmácias, a primeira das quais abriu em 1922. Nenhuma pertence a farmacêuticos. Reconhecendo certamente inconvenientes neste estado de coisas o Governo de Bahrain publicou «The Bahrain sale of Pharmaceutical goods Ordinance, 1958» que se espera seja o prelúdio duma lei de exercício de farmácia. Por esta «Ordinance» o farmacêutico é a pessoa reconhecida e licenciada para actuar como tal, pelo governo de Bahrain.

Em Kuwait o Estado tem a propriedade das farmácias, cada uma das quais é entregue a um farmacêutico. Apenas restam 4 farmácias privadas, uma das quais de farmacêutico.

**ÍNDIA, PASQUISTÃO, JAPÃO E FILIPINAS** — Tenta-se na Índia atingir a todo o custo o nível dos países mais avançados.

Criou-se o curso de farmácia pela «Pharmacy Act, 1948». Depreende-se que este curso é seguido pelos estudantes com vista a posições na indústria que as potências estrangeiras atraídas pelo mercado indiano lá vão instalando. A farmácia propriamente dita não atrai o farmacêutico por não conferir ao seu possuidor qualquer prestígio social ou mesmo profissional, dado o seu baixo nível.

Do Japão pouco se sabe. Já lemos algures que tinha uma legislação semelhante à francesa. Outra notícia diz-nos que o Japão, tal como o Paquistão, se rege por lei semelhante à inglesa, onde, além do farmacêutico, também uma sociedade pode ser proprietária<sup>(45)</sup>. Hoje, aliás, é natural que haja a influência norte-americana, que já se percebe através de notícias vagas, como a que, por exemplo, se cita numa revista comercial americana, como índice do progresso farmacêutico no Japão: um certo proprietário decidiu, para atrair a clientela, colocar em pleno passeio público, em frente da farmácia, uma vitrina cheia de produtos de beleza.

No Japão, segundo nos diz uma breve resenha comercial<sup>(46)</sup>, os médicos ainda fornecem os medicamentos da maior parte do seu receituário, prática que contudo tende a acabar. Segundo a mesma revista, o mesmo sucede nas Filipinas, onde, fora das grandes cidades, os médicos administram as farmácias, sendo as esposas geralmente as «farmacêuticas».

(43) Idem, 28<sup>o</sup> année, n.º 2, 1955, pág. 202.

(44) *The Apothecary*, Junho de 1958, pág. 49.

(45) *Bulletin de la Federation Internationale Pharmaceutique*, 28<sup>o</sup> année, n.º 2, 1955, pág. 202.

(46) *El Farmacêutico*, Janeiro de 1949, pág. 123.

ÁFRICA — Na África só o Egipto, praticamente, merece referência, visto que na Argélia, Tunísia e Marrocos vigoram leis francesas e no resto da África as das potências europeias que a governam.

De Gana, recentemente formada, sabemos que tem já a sua Sociedade Farmacêutica.

No Egipto, a lei de exercício de farmácia data de 1941. É a lei número 5 desse ano<sup>(47)</sup>. Cria essa lei uma Secção de Farmácia no Ministério de Higiene Pública, que tem como encargo inscrever os farmacêuticos e conceder autorização para abrir farmácia. Há também no mesmo Ministério um Conselho Superior encarregado de sancionar e julgar as faltas por eles cometidas. Há uma farmácia por cada 12 000 habitantes. Só os farmacêuticos podem ser proprietários de farmácia a partir de 1941 e, tal como em Portugal, respeitou-se o direito de propriedade dos antigos donos cujos estabelecimentos têm todavia que ser dirigidos por um farmacêutico.

Os herdeiros podem conservar a farmácia por 5 anos, findos os quais a têm que vender ou encerrar.

### 3 — Américas

ESTADOS UNIDOS — Custa um pouco a compreender a legislação americana, como nos custa também por vezes a aceitar a mentalidade e maneira de ser da sua gente. Pelo que se percebe duma visão geral do exercício de farmácia nos Estados Unidos, há hoje farmácias que mantêm estritamente aspecto tradicional — a que lá chamam «professional pharmacy» e as «drug stores». Enquanto que as primeiras seguem à risca o espírito profissional de que na Europa não nos desviamos sensivelmente, as segundas são estabelecimentos onde se vende tudo e também medicamentos. Basta dizer que as principais fontes de receita destes estabelecimentos são constituídas pelo fruto da venda de gelados e de refrescos.

Nota-se uma forte solicitação da parte dos produtores para a inteira comercialização da farmácia, e até para a venda de medicamentos em qualquer estabelecimento, desde que não haja farmácia num perímetro de 5 quilómetros, como sucede no Estado de Connecticut. Observam-se ideias estranhas, como a do «self-service» em casas deste género, quer dizer, o cliente escolhe numa extensíssima exposição de belas embalagens com produtos de toucador e com certos medicamentos, como vitaminas, tira o que deseja e passa pela caixa para pagar.

O «slogan» de publicidade de certa semana foi: «se precisar de qualquer coisa vá primeiro à «drug store». Tudo isto nos explica os enormíssimos consumos de medicamentos que as estatísticas apresentam quando se referem aos Estados Unidos e que, se se podem tomar como índice de elevado nível de vida, também nos fazem pensar em como é que com tal nível há tanta doença!

Porque afinal os medicamentos devem continuar a ser para os doentes e não para aqueles que pensam ou entendam que deles necessitam. Também nos parece que tal organização explicará os casos de intoxicação que tantas vezes se encontram na literatura, os largos consumos de estupefacientes, apesar da repressão legal, etc. A complicar tudo isto, cada um dos 49 Estados e mais

<sup>(47)</sup> Diaz Lopez — Discurso, pág. 44.

o distrito de Colúmbia tem a sua própria legislação e muito difícil é orientarmo-nos no meio do que se lê a este respeito. Em cada Estado há um «State Board of Pharmacy» encarregado de vigiar o cumprimento das leis. Estes organismos registam os farmacêuticos, passam as autorizações para a abertura de novas farmácias e licenças para, em alguns Estados, outros estabelecimentos venderem medicamentos; castigam as infracções das leis, etc. Esta autorização não é no entanto sequer necessária em alguns casos, como sucede com os Estados de Geórgia, Illinois, Iowa, Kentucky, Nebraska, Ohio e South Carolina. Exige-se no entanto que um farmacêutico esteja à frente da secção de aviamento de receitas (?), isto é, do que se pode de facto chamar farmácia, com termos como este: cada farmácia deverá estar sempre, quando aberta, sob a pessoal e directa supervisão e gerência dum farmacêutico (New York Pharmacy Act); o mesmo reza a lei do Estado de New Jersey, dizendo as dos Estados de Ohio e Maryland que a farmácia deve estar em completa «charge» dum farmacêutico. O termo «charge» prestou-se a muitas dúvidas e o Supremo Tribunal de Illinois deu a esse respeito a seguinte sentença: «a lei traz a dúvida sobre o poder o proprietário ter a sua farmácia a cargo dum farmacêutico e ao mesmo tempo levanta também para o último a dúvida do que toma a seu encargo, caso aceite o emprego. Tomar a seu cargo um estabelecimento quererá dizer neste caso algo mais do que ser representante do proprietário. Ele é a pessoa que tem de decidir e controlar como se devem vender as drogas, medicamentos e venenos. O proprietário não pode pretender pôr a farmácia a cargo do farmacêutico e ao mesmo tempo empregar na mesma casa uma pessoa sem conhecimentos para fazer as mesmas vendas. O farmacêutico que toma a seu cargo tal farmácia, em tais condições, põe-se a si próprio em perigo» (48).

Parece, por esta interpretação, que se entende também na América que o proprietário da farmácia só deve ser o farmacêutico. O que nos diz, em resposta à consulta que lhe fizemos, o Secretário da Associação Farmacêutica Americana que «The ownership of a pharmacy is an individual matter with the Pharmacist» (49).

Devemos assinalar por fim que existem actualmente nos Estados Unidos 110.000 farmacêuticos, dos quais 95.000 trabalham em farmácia. Das 52.000 farmácias que existem, aproximadamente 47.000 são propriedade de farmacêuticos. Os outros estão empregados em cerca de 5.000 farmácias que são propriedade de companhias que possuem cadeias de estabelecimentos. Quer dizer: apesar de tudo, os farmacêuticos são os proprietários das farmácias «individuais», ou talvez melhor «privadas», dos Estados Unidos, visto os outros não serem mais do que estabelecimentos comerciais que operam em larga escala (50).

**BRASIL** — No Brasil, pelo Regulamento de 8 de Setembro de 1931, o exercício de farmácia é exclusivo dos farmacêuticos, sendo livre a montagem das farmácias. Consentem-se sociedades de farmacêuticos com não-farma-

(48) Transcrição das leis sobre a farmácia do *Remington's Practice of Pharmacy*, 9.ª edição, pág. 1101.

(49) Documento à disposição para consulta na Biblioteca do S. N. F.

(50) Relato do Congresso Pan-Americano de Farmácia in *Industria Farmacêutica Venezuelana*, Março-Abril, 1958, pág. 16.

cêuticos. Os herdeiros podem continuar com a farmácia desde que ela fique sob a direcção técnica de farmacêutico. Os farmacêuticos brasileiros estão agrupados numa Ordem <sup>(51)</sup>.

Posteriormente novas leis estabeleceram que qualquer pessoa pode montar uma farmácia desde que associe um farmacêutico com 30 % do capital. Tal facto tem sido largamente aproveitado pelos práticos licenciados (ajudantes) que actualmente movem todas as influências para conseguirem a *responsabilidade profissional dos seus estabelecimentos desde que os possuam há mais de 5 anos*.

CUBA — Em Cuba todas as operações relacionadas com a venda, elaboração e distribuição de drogas e medicamentos estão reservadas aos farmacêuticos.

A lei é de 29 de Fevereiro de 1912 e foi ampliada e completada por decreto de 15 de Março de 1944. A propriedade ilegal é severamente punida e o farmacêutico só pode ser proprietário de uma farmácia. Sob o aspecto corporativo têm os farmacêuticos cubanos a Associação Farmacêutica Nacional, de inscrição obrigatória e Código Deontológico <sup>(52)</sup>.

CHILE — No Chile as farmácias devem ser propriedade de farmacêuticos, admitindo-se, todavia, excepções <sup>(53)</sup>.

Na Venezuela também a farmácia é propriedade de farmacêutico em exclusivo <sup>(54)</sup>.

OUTROS — Dos outros países sabemos apenas que no México há farmácias de 1.<sup>a</sup> categoria a cargo de farmacêuticos; de 2.<sup>a</sup> categoria, propriedade de «pasante farmacêutico» (?); e de 3.<sup>a</sup> categoria, em que a pessoa que as rege deve ter instrução primária e 3 anos de prática, como mínimo. Diz mais a nota donde tirámos a notícia que devido à completa liberdade em que tem vivido a farmácia o seu nível é baixíssimo <sup>(55)</sup>. O mesmo artigo de Garcia de la Torre e Soliño Araujo diz, quando se refere à América do Sul, que nalguns países só agora se reconheceu a necessidade do título para exercer a carreira de farmácia e que em alguns se autoriza o estabelecimento de pessoas que não são farmacêuticos desde que não haja um licenciado que queira ir para esses lugares. No entanto, em artigo sobre educação farmacêutica <sup>(56)</sup>, vê-se que já se ministram cursos universitários em todos os países da América do Sul e no IV Congresso Pan-americano de Farmácia e Bioquímica já Bruno Iaria, da Argentina <sup>(57)</sup>, apresentava uma tese em que punha como medida essencial para descomercializar o exercício de farmácia que esta fosse propriedade de farmacêuticos em exclusivo. No relatório do 1.<sup>o</sup> Congresso Pan-americano de Farmácia, realizado em Havana em 1948 <sup>(58)</sup>,

<sup>(51)</sup> Diaz Lopez — Discurso, pág. 53.

<sup>(52)</sup> Diaz Lopez — Obra citada, pág. 26.

<sup>(53)</sup> Idem, pág. 56.

<sup>(54)</sup> *Industria Farmacêutica Venezolana*, Março-Abril, 1958, pág. 39.

<sup>(55)</sup> Garcia de la Torre e Soliño Araujo. Sobre limitação de Farmácias. Livro do III Congresso Luso-Espanhol de Farmácia, pág. 525.

<sup>(56)</sup> *American Journal of Pharmaceutical Education*, Vol. 22, n.º 1, 1958, pág. 51.

<sup>(57)</sup> Bruno Iaria. *Revista Farmacêutica de Cuba*, Vol. 35, n.º 11-12, pág. 620.

<sup>(58)</sup> *Primeiro Congresso Pan-americano de Farmácia*. Conclusões, pág. 12.



a conclusão número 49 diz: «recomendar a todos os governos das Nações da América para que estabeleçam em suas respectivas legislações sanitárias ou especiais da matéria o princípio da propriedade de farmácia exclusiva do farmacêutico.»

Devemos acentuar que estas últimas palavras estão escritas em caracteres muito maiores do que o restante texto para acentuar bem a importância que se ligou a tal conclusão. Assinaram estas conclusões representantes da Argentina, Bolívia, Brasil, Canadá, Chile, Colúmbia, Costa Rica, Cuba, Equador, Estados Unidos, El Salvador, Guatemala, Haiti, Honduras, México, Nicarágua, Paraguai, Panamá, Peru, Porto Rico, Uruguai e Venezuela.

### RESUMO

Em toda a Europa, só a Inglaterra (não contando os países socialistas) se afasta do princípio da exclusividade da farmácia para o farmacêutico. No Médio Oriente, países como o Líbano já aceitaram esse princípio e os outros desejam-no. Na África, o Egito segue-o. Nas Américas há os Estados Unidos com liberdade (em alguns Estados quase absoluta) de abertura de farmácias. Dos outros países, uns têm já o exclusivo da propriedade para o farmacêutico enunciado nas suas leis de saúde e os que não têm apresentam um baixo nível da farmácia.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Vimos que dentre os países cuja lei não estabelece o princípio da propriedade da farmácia exclusiva do farmacêutico, sobressaem, pela sua importância, os E. U. A. e a Inglaterra. Mas, porque nestes países o exercício da profissão farmacêutica é submetido a fiscalização rigorosa, a propriedade da farmácia só se torna praticamente acessível ao farmacêutico seu gerente-técnico ou à grande empresa proprietária de muitos estabelecimentos. Assim, nos E. U. A., das 52.000 farmácias existentes, 47.000 são propriedade de farmacêuticos e as outras 5.000 de grandes empresas. Na Inglaterra a «Boots Pure Drug Company» é um exemplo da grande companhia proprietária de muitas farmácias.

Acontece, porém, que nestes países, estas grandes empresas não dominam o mercado (na América, talvez em virtude da legislação anti-trust).

Tal não aconteceria, possivelmente, no nosso País, onde supomos ser de temer, dadas as condições preexistentes, que viesse a processar-se um movimento para o domínio do mercado por parte duma grande empresa, uma vez tornada livre a propriedade da farmácia.

É que a lei actual não só exige que o proprietário duma farmácia seja apenas o farmacêutico (o que uma fiscalização rigorosa da lei do exercício de farmácia viria, na prática e só por si, a conseguir), mas ainda impede que o proprietário possua mais do que um estabelecimento.

Verifica-se também naqueles países que as grandes companhias proprietárias de grande número de farmácias tendem a transformá-las em estabelecimentos tipo armazéns, onde se vende de tudo e também medicamentos. Tal tipo de estabelecimentos está, em relação à farmácia, fora das tradições europeias.

Não podemos deixar de reconhecer que o exercício da farmácia no nosso País não atingiu o nível ético e científico a que, no interesse da Saúde Pública, deverá elevar-se. São muitas e complexas as causas da actual situação da farmácia. Um baixo nível de vida, uma preparação universitária desactualizada, pelo menos nalguns aspectos, a falta de um escol são, segundo julgamos, as determinantes do ciclo vicioso da pobreza material e moral em que vivemos. Não são, porém, as actividades farmacêuticas as únicas afectadas por aquelas causas.

Queremos e estamos fazendo um esforço honesto, sob a égide do nosso Governo, para romper este infernal ciclo vicioso e prosseguir corajosamente.

É uma realidade de há anos o Laboratório de Comprovação de Medicamentos. Foi recentemente criada a Comissão de Novos Medicamentos, que funciona adstrita à Direcção-Geral de Saúde.

Procura-se, e grande parte da indústria farmacêutica existente está activamente interessada, racionalizar a produção de medicamentos com recursos a processos conducentes à concentração das actividades produtoras.

Quanto à farmácia, que está em contacto directo com o público e que virá a sofrer a influência benéfica duma evolução progressiva no sector da produção, e para que venha a conseguir-se um exercício profissional de alto nível, há que considerar os pontos que a seguir mencionamos e que constituem, em nosso entender, as raízes do problema do exercício de Farmácia:

1.º — Reforma do Ensino Farmacêutico.

2.º — Racionalização da distribuição das farmácias pelo País, tendo em linha de conta não só o conseguir-se um serviço de cobertura eficaz como o garantir-lhe nível económico satisfatório.

3.º — Constituição duma Caixa de Auxílio Mútuo, integrada na Orgânica Corporativa, possivelmente através do Grémio Nacional das Farmácias, com um espírito semelhante ao Colégio do Huérfanos de Farmacêuticos de Espanha e ao Banco de Crédito Farmacêutico Sueco, adaptado, porém, às nossas realidades e com o fim de regular as questões materiais relativas à transferência de farmácias dos herdeiros de um farmacêutico falecido, abertura de novas farmácias em locais pobres e outras de idêntica natureza.

Centro de Documentação Farmacêutica

da Ordem dos Farmacêuticos

## II — PERGUNTAS E RESPOSTAS

208) *Pergunta* — Uma farmácia a laborar anteriormente à lei que obriga os seus proprietários a serem os seus directores técnicos tem de contratar farmacêutico inscrito na D. G. S. para seu director-técnico. Porém um, nas condições legais, oferece-se-lhe a *título gracioso* (isto é, absolutamente gratuito) para esse fim. Pergunta-se: Nestas condições, fazendo quer o proprietário quer o farmacêutico as devidas declarações de que não há remuneração monetária pelos serviços que um presta, gratuitamente, portanto, e de que o proprietário da farmácia assim os aceita; porventura algum deles, ou ambos, serão obrigados a contribuir para o Fundo de Desemprego ou para a respectiva Caixa Sindical de Previdência? E o farmacêutico tem qualquer outra obrigação corporativa além da de estar inscrito e pagar a sua quota ao respectivo Sindicato? — M. A. J.

*Resposta* — Porque não existe contrato colectivo nem foram estabelecidos ordenados mínimos para os farmacêuticos que trabalham por conta de outrém, não são devidas contribuições para a Caixa Sindical de Previdência nem para o Fundo de Desemprego quando não existir de facto remuneração por serviços prestados.

A inscrição no Sindicato e o pagamento das respectivas quotas são condições necessárias para o exercício da profissão.

Chamamos a atenção do consulente para os artigos 17.º e 19.º do Decreto n.º 17.636. Recomendamos que o nome do farmacêutico conste da folha de férias destinada à Caixa de Previdência, com a indicação, na coluna das observações, de que *não auferer remuneração*. — M. T.

**209) Pergunta** — Agradeço o favor de elucidar-me sobre o seguinte: «Cloreto Mercurioso» e «Mercúrio doce» são o mesmo produto químico? Esta pergunta é resultante de ter pedido ao meu fornecedor «mercúrio doce» e ele ter rotulado o frasco do seguinte modo: «Cloreto Mercurioso (mercúrio doce)» — «Tóxico».

Como estranhei, deram por resposta ser um e outro o mesmo produto químico (a diferença existia apenas no processo de preparação).

Como tenho opinião diversa, rogo o respectivo esclarecimento. — O. M.

**Resposta** — Na realidade, sob o ponto de vista químico, os dois produtos são uma e a mesma coisa: cloreto mercurioso ( $\text{Cl}_2\text{Hg}$ ).

Porém atendendo ao seu processo de preparação que é diferente apresentam-se com estrutura física diferente e embora tendo fundamentalmente a mesma acção, o mercúrio doce (precipitado branco, cloreto mercurioso precipitado, etc. ...) devido ao seu maior estado de divisão emprega-se em regra para uso externo devido à sua maior actividade.

A diferenciação dos dois produtos, baseada no exame microscópico, nem sempre é fácil de fazer. A Farmacopeia Portuguesa, em «Corrigenda» a publicar em breve, insere no artigo MERCÚRIO DOCE a seguinte indicação:

Não confunda com o CLORETO MERCUROSO (calomelanos pelo vapor) por vezes imprópriamente denominado doce. — A. R.

**210) Pergunta** — Tendo recebido um aviso da Câmara Municipal desta Vila para requerer licenças de anúncios ou reclames existentes na minha farmácia, muito agradecia a V. Ex.º o favor de me mandar elucidar, se:

1 — é legal este procedimento;

2 — não contraria o disposto no Art.º 21.º do Decreto n.º 17.636? — A. R. M.

**Resposta** — As Câmaras Municipais podem exigir licenças de todos os anúncios ou reclames expostos ao público no interior ou exterior das farmácias, à excepção dos letreiros a que se refere o Art.º 21.º do Decreto n.º 17.636 desde que não contenham mais do que os seguintes dizeres:

Director-técnico  
fulano de tal.

Os reclames expostos no interior das farmácias que não contenham a frase «ven-de-se aqui» ou equivalente, estão também sujeitos ao pagamento de licença. — M. T.

**211) Pergunta** — Resumimos as suas perguntas:

1 — Os vogais da Direcção das Caixas Sindicais de Previdência representantes dos beneficiários, são escolhidos e nomeados por cada um dos Sindicatos?

2 — É o Grémio Nacional dos Industriais de Especialidades Farmacêuticas antagónico do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos?

3 — Todos os processos organizados e instruídos pelo Grémio Nacional das Farmácias por motivo da concorrência desleal, concluíram pela culpabilidade das Farmácias pronunciadas?

Marcos Teixeira

**Resposta** — 1 — Não. No caso concreto da Caixa Sindical dos Produtos Químicos e Farmacêuticos, a que pertencemos, os vogais representantes dos beneficiários, são eleitos por aproximadamente 60 Sindicatos possuidores de sócios inscritos naquela Caixa como beneficiários. Estes vogais têm que ser, portanto, beneficiários da Caixa para poderem ser eleitos e a sua eleição sancionada superiormente. Isto significa que é sempre possível vir a ser eleita uma Direcção que não possua entre os seus vogais representantes dos beneficiários, nenhum ligado à indústria ou ao comércio dos Produtos Farmacêuticos e significa também que estes vogais não representam especialmente os Sindicatos de que são sócios, mas sim os sócios (beneficiários das Caixas) de todos os Sindicatos que participam na sua eleição.

2 — Não há, em nosso entender, organismos corporativos *antagónicos*. Haverá sim organismos corporativos que representam interesses diferentes e que, em última análise e à luz do bem comum, melhor poderíamos denominar de complementares.

Antagonismos, só de circunstância e no âmbito de um estreito horizonte de interesses.

De resto com a orgânica corporativa do Estado Português pretende-se garantir a unidade fundamental da família portuguesa com a manutenção do justo equilíbrio dos interesses em jogo de cada uma das partes.

3 — Nem todos. Alguns houve que demonstraram que as queixas que lhe deram origem não tinham fundamento. Todos os processos conclusos estão patentes no Grémio e portanto podem ser consultados pelos agremiados que queiram informar-se. — M. T.

### III — DISPOSIÇÕES OFICIAIS

#### **E obrigatório o visto da Direcção-Geral de Saúde nos anúncios de medicamentos**

A publicidade de medicamentos feita através da Imprensa e da Rádio está subordinada às limitações constantes do disposto no art.º 11.º do decreto n.º 17 636 e no art.º 15.º do decreto-lei n.º 32 171.

Por que têm sido ultimamente publicados alguns anúncios que não obedecem ao condicionalismo estabelecido naquelas disposições, a Direcção-Geral de Saúde, pelos seus Serviços Técnicos de Exercício de Farmácia e Comprovação de Medicamentos, dirigiu a este Sindicato um officio solicitando a sua colaboração no sentido de, pelo que respeita ao sector abrangido por este Organismo, se conseguir a rigorosa observância da lei.

Transcrevemos, seguidamente, as disposições que regulam o assunto:

*Decreto n.º 17 636 — Artigo 11.º:* «Os medicamentos e as substâncias medicinais podem ser anunciadas por forma que as informações postas em público correspondam a valor terapêutico reconhecido e não tendam ao charlatanismo, quer por palavras, quer por gravuras, mas é proibido o anúncio de substâncias empregadas como antigenésicos, seja a que título e de que maneira for.»

*Decreto-Lei n.º 32 171 — Artigo 16.º:* É proibido o anúncio ou propaganda de medicamentos ou substâncias medicinais, de águas medicinais ou de quaisquer meios ou métodos de tratamento de doenças quando não autorizados por visto da Direcção-Geral de Saúde. A infracção ao disposto neste artigo é punida com a multa de 500\$00 a 1.000\$00.»

## Centro de Documentação Farmacêutica

### **SOBRE A DISTÂNCIA PARA INSTALAR NOVAS FARMÁCIAS**

Parecer (conclusão) da Procuradoria Geral da República de 23 de Junho de 1959:  
«A distância de 300 m estabelecida na alínea d) das normas para execução do disposto na base XVI da Lei n.º 1998, de 15 de Maio de 1944, publicadas no «Diário do Governo», 1.ª série, de 31 de Julho de 1951, é a que mediar entre a farmácia a instalar e a mais próxima, medida à altura do solo e em linha recta, pela mais curta via pública que as separa, independentemente de qualquer regulamentação do respectivo trânsito.»

(«Diário do Governo», n.º 207, II Série, de 4 de Setembro de 1959)

### **MEDICAMENTOS CUJA VENDA DEPENDE DE RECEITA MÉDICA**

Para cumprimento do disposto no § 2.º do artigo 2.º do Decreto n.º 17 636, de 19 de Novembro de 1929, mediante proposta dos serviços técnicos do exercício de farmácia e comprovação de medicamentos e parecer do Conselho Superior de Higiene e Assistência Social, homologado por despacho de S. Ex.ª o Ministro da Saúde e Assistência de 30 de Novembro findo, determina-se que na tabela dos medicamentos cuja venda ac

público fica dependente de receita médica, publicada no *Diário do Governo* n.º 201, 1.ª série, de 19 de Setembro de 1956, sejam incluídos os seguintes:

- Prednisona e prednisolona, os seus sais e preparados.
- Griseofulvina e canamicina, antibióticos, bem como os seus derivados e preparados, como seja, para o primeiro, o medicamento conhecido pelo nome de *Grisovin* e, para o segundo, pelo nome de *Kantrex*.
- Alcalóides da cravagem de centeio sob a forma de metano-sulfonatos, bem como as suas preparações, como sejam os medicamentos conhecidos pelos nomes de *Hidergina* e *PH 203*.
- Ímida- $\alpha$ -fenilo- $\alpha$ -(diethylamino-etilo)-glutárico, cuja fórmula química é  $C_{17}H_{24}N_2O_2$ , e seus sais, bem como as suas preparações, como seja o medicamento conhecido pelo nome de *Aturban*.
- 1-1-dióxido da 6-cloro-7-sulfamilo-1, 2, 4-benzotiadiazina, cuja fórmula química é  $C_7H_6O_4ClN_2S_2$ , e seu derivado hidrogenado de fórmula química  $C_7H_8O_4ClN_2S_2$ , o primeiro com denominação genérica de *Clorotiazida*, bem como as suas preparações, como sejam os medicamentos conhecidos pelos nomes de *Chlotride*, *Clorotiuril*, *Exuril* e *Siclatiazida*, e o segundo de denominação genérica de *Hydroclorotiazida*, e as suas preparações conhecidas pelos nomes de *Dichlofride*, *Di-Exuril*, *Esidrex* e *Neo-Siclatiazida*.
- 9- $\alpha$ -flúor-16- $\alpha$ -metilprednisolona, cuja fórmula química é  $C_{22}H_{30}FO_5$ , com a denominação genérica de *Dexametasona*, seus sais e derivados, bem como as suas preparações conhecidas pelos nomes de *Decadron*, *Deronil*, *Dehtasone*, *Fortecortin* e *Ledercort*.
- 2-etilo-crotonilureia, cuja fórmula química é  $C_7H_{12}N_2O_2$ , com a denominação genérica de *Ectilureia*, bem como as suas preparações, como seja o medicamento conhecido pelo nome de *Ectida*.
- N-(5-nitro-2-furfurilideno)-3-amino-2-oxazolidona, cuja fórmula química é  $C_8H_8N_2O_5$ , com a denominação genérica de *Furazolidona*, bem como as suas preparações, como seja o medicamento conhecido pelo nome de *Furoxone*.
- 1-isonicotinil-2-isopropil-hidrazina, cuja fórmula química é  $C_9H_{14}N_4O$ , com a denominação genérica de *Iproniazida*, e seus sais, bem como as suas preparações, como seja o medicamento conhecido pelo nome de *Iprazida*.
- 3-sulfanilamido-2-fenilo-pirazol, cuja fórmula química é  $C_{12}H_{14}N_4O_2S$ , bem como as suas preparações, como seja o medicamento conhecido pelo nome de *Orisul*.
- 2-dimetiletanolamónio, cuja fórmula química é  $C_2H_{11}NO$ , com a denominação genérica de *Deanol*, e seus sais, bem como as suas preparações, como seja o medicamento conhecido pelo nome de *Psicamina*.
- N-( $\gamma$ -dimetilaminopropilo)-iminodibenzilo, cuja fórmula química é  $C_{16}H_{20}N_2$ , e seus sais, bem como as suas preparações, como seja o medicamento conhecido pelo nome de *Tofranil*.
- 1-[2-(*o*-clorobenzidriloxi)-etil]-4-*o*-metilbenzilo-dietilenodiamina, cuja fórmula química é  $C_{27}H_{31}ON_2Cl$ , com a denominação genérica de *Clorobenzoxietamina*, e seus sais, bem como as suas preparações, como seja o medicamento conhecido pelo nome de *Libratar*.
- 1-(*p*-clorobenzeno-sulfanil)-3-propilo-ureia, cuja fórmula química é  $C_{10}H_{13}O_2N_2S$ , com a denominação genérica de *Cloropropanida*, bem como as suas preparações, como sejam os medicamentos conhecidos pelos nomes de *Diabinese* e *Orodiaabetil*.
- 1-fenilo-1-*o*-clorofenilo-3-dimetilaminopropanol, cuja fórmula química é  $C_{17}H_{20}ONCl$ , e seus sais, bem como as suas preparações, como seja o medicamento conhecido pelo nome de *Detigon*.
- N'- $\beta$ -fenetilformamidinil-imino-ureia, cuja fórmula química é  $C_{10}H_{10}N_5$ , com a denominação genérica de *Feniletalbiguanidina*, ou *D. B. I.*, e seus sais, bem como as suas preparações, como seja o medicamento conhecido pelo nome de *Debeina*.
- 1-(2-acetoxietilo)-4-[3-(2-cloro-10-fenotiazina)-propilo]-piperazina, cuja fórmula química é  $C_{27}H_{30}SN_2O_2Cl$ , com a denominação genérica de *Tiopropazato*, e seus sais, bem como as suas preparações, como seja o medicamento conhecido pelo nome de *Dartal*.

Isonicotinilhidrazona da furil-2-metilcetona, cuja fórmula química é  $C_{12}H_{13}O_2N_2$ , bem como as suas preparações, como seja o medicamento conhecido por *Nicofuril*.

Direcção-Geral de Saúde, 12 de Dezembro de 1959. — Pelo Director-Geral, *Augusto Braga de Castro Soares*.

(«Diário do Governo» I Série, de 5-1-1960).

## IV — NOTICIÁRIO

### REAL ACADEMIA DE FARMÁCIA, DE ESPANHA

Para o *Concurso Científico de 1960*, (Grupo A), destinado a farmacêuticos e cultivadores de ciências afins, dos países de língua espanhola e portuguesa, recebem-se na secretaria daquela Real Academia, Campoamor, 18, em Madrid, trabalhos subordinados aos temas seguintes:

- 1) Prémio da Academia (20.000 pesetas) — Tema: livre, de investigação pessoal.
- 2) Prémio da Fábrica Abelló, S. A. (8.000 pesetas e um «acessit» de 2.000) — Tema: Extracção de princípios activos de uma planta medicinal.
- 3) Prémio «Lefa» (5.000 pesetas) — Tema: Contribuição experimental ao estudo químico de um medicamento ou grupo de medicamentos.
- 4) Prémio Alter S. A. (5.000 pesetas e um «acessit» de 2.000) — Tema: livre, de investigação bioquímica.

### V CONGRESSO DA FARMÁCIA HOSPITALAR ITALIANA

Promovido pela Sociedade Italiana de Farmácia Hospitalar realiza-se na cidade de Firenze, de 20 a 24 de Abril de 1960, o V Congresso da Farmácia Hospitalar Italiana.

### NOTAS DA SECRETARIA

#### • Mudanças de Residência

Solicita-se a todos os sócios, que mudem de residência, o favor de comunicarem imediatamente a sua nova morada, a fim de que não sofra interrupção o serviço de expedição da Revista ou outra correspondência.

Igualmente devem avisar sempre que julguem haver motivo para o não pagamento de quotas ou alterações de escalão.

#### • Mudanças de Direcção-Técnica

Os sócios que deixem a direcção-técnica de qualquer farmácia (ou laboratório), devem:

- 1) Participar o facto ao Ex.<sup>mo</sup> Director-Geral de Saúde, em papel selado, nos seguintes termos:

«F ..... farmacêutico, inscrito na Direcção-Geral de Saúde sob o n.º ..... residente em ..... freguesia de ..... concelho de ..... participa a V. Ex.<sup>a</sup> que deixou de exercer, nesta data, a direcção-técnica da farmácia (ou laboratório) ..... situada em ..... e propriedade de ..... ».

No caso de assumirem a direcção-técnica de outra farmácia, podem acrescentar na mesma participação:

«Declara que passa a exercer em (data) ..... a sua profissão como director-técnico da farmácia (ou laboratório) ..... sita em ..... e propriedade de ..... ».

(Data e assinatura reconhecida)

- 2) Enviar ao Sindicato Nacional dos Farmacêuticos a Carteira Profissional a fim de ser devidamente averbada, indicando a localidade e a farmácia, cuja direcção-técnica deixem ou assumam.

#### • Bilhete de Identidade

Sempre que haja necessidade de renovar o Bilhete de Identidade ou averbar nele a profissão de farmacêutico, pode enviar-se ao Sindicato o respectivo impresso do Arquivo de Identificação a fim de no verso do mesmo ser feita a competente declaração. A apresentação da Carteira Profissional, devidamente revalidada e acompanhada da quota do mês, supre aquela declaração.

#### • Reuniões da Direcção

As reuniões ordinárias da Direcção têm lugar todas as semanas, às 5.<sup>as</sup> feiras, pelas 21,30 horas.

### DIRECÇÕES TÉCNICAS DE FARMÁCIAS

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

Nomes	Farmácias e Localidades
Atilio dos Santos de Macedo .....	<i>Cunha</i> — Escalhão
Jacinto Pereira .....	<i>Intendente</i> — Lisboa
Abílio Coutinho Romão .....	<i>Higiénica</i> — Pataias
Isilda Dias Braz .....	<i>Igeia</i> — Soure
Leonor R. Lemos de Oliveira .....	<i>Parque</i> — Matosinhos
Vasco da Gama Rodrigues .....	<i>Albuquerque</i> — Vinhais
Dinah C. A. Mendes Filipe .....	<i>Vaz</i> — Cabeço de Vide
Beatriz C. S. Pereira de Almeida .....	<i>Silva Pereira</i> — Porto
Maria Fernanda Anjos Nobre .....	<i>Pinto Bastos</i> — Aveiras de Cima
Maria do Carmo S. Cruz .....	<i>Quaresma</i> — Sobral Monte Agraço
António Borges da Mota Soares .....	<i>Moderna</i> — Ponta Delgada
Maria Rosa Nunes .....	<i>Rosa Nunes</i> — Portimão
Maria A. C. E. Petrucci .....	<i>Claro</i> — Penalva do Castelo
Maria José Proença Simões .....	<i>Algarve</i> — Almada
Manuel N. Teixeira Jardim .....	<i>Jardim</i> — Monforte
Maria Leonor C. Saraiva Caldeira .....	<i>Ideal</i> — Águas de Moura
António M. Forçado Quintans .....	<i>Nunes</i> — Alcochete
Filipa A. Silva Freixo .....	<i>Ocidental</i> — S. Pedro da Cadeira
Maria B. M. Vale Jordão .....	<i>Douro</i> — Al. L. Torres, 93 - Lisboa

## LICENCIAMENTO DE FARMÁCIAS

Pela Direcção-Geral de Saúde foram expedidos os alvarás de licenciamento das seguintes farmácias:

N.º e data do alvará	Farmácia e Localidade	Proprietário
882 — 9-10-959	<i>Ivon</i> — Almendra .....	Ivone do Nascimento Coelho
883 — 12-10-959	<i>Madre Deus</i> — Lisboa .....	Maria Helena C. Oliveira Chaby
884 — 21-10-959	<i>Sá da Bandeira</i> — Lisboa .....	Mariana L. Silva Cordeiro
885 — 20-10-959	<i>Hélio</i> — Benavila (Avis) .....	Maria Luísa S. Carvalho Chitas
886 — 16-11-959	<i>Caramão da Ajuda</i> — Lisboa .....	Maria Rita Rivera Robalo
887 — 22-12-959	<i>Montes dos Búrgos</i> — Porto .....	Maria Celeste Pires Maciel Barbosa
888 — 22-12-959	<i>Azevedo</i> — Porto (Campanhã) .....	Maria Isabel da Graça Ribeiro
889 — 26-12-959	<i>Sá da Bandeira</i> — Santarém .....	Fernando A. Santos Verissimo
890 — 26-12-959	<i>Turcifalense</i> — Turcifal .....	Herlander E. Silva Anacleto
891 — 31-12-959	<i>S. José</i> — Espite (V. N. de Ourém) .....	João da C. Ferreira Pinto

## REGISTOS DIVERSOS

- ★ A *Farmácia Pimentel*, de Santa Cruz da Graciosa, passou a ser propriedade da Santa Casa da Misericórdia daquela localidade.
- ★ O farmacêutico Lic. Teófilo Moreira Marques adquiriu ao colega António dos Reis Delicado a quota que este possuía na *Farmácia Moreira Marques*, de Portalegre.
- ★ A farmacêutica Maria Alzira P. António da Rocha cedeu à farmacêutica D. Jacinta Augusta Pimenta Cardoso, a quota que possuía na *Farmácia Iriense, Lda.*, de Cova da Iria.
- ★ A farmacêutica Maria Manuela H. Dórdio Gomes adquiriu parte da quota que seu pai, Manuel António Jr. possui na *Farmácia Almeida Cunha, Lda.* do Porto.

## da Ordem dos Farmacêuticos

## CONCURSO PARA OFICIAIS FARMACÊUTICOS DO QUADRO PERMANENTE DO EXÉRCITO

Até meados de Abril de 1960, encontra-se aberto o concurso para oficiais farmacêuticos do quadro permanente do Exército. As respectivas condições estão patentes na Direcção do Serviço de Saúde Militar (Estrada do Calhariz de Benfica, 11 — Lisboa).

## FARMÁCIA EM SERPA

Vende-se ou arrenda-se a Farmacêutico. Dirigir proposta a Luís Féria Oliveira — Aldeia Nova de S. Bento (Alentejo).

## DIRECÇÃO TÉCNICA

Precisa-se Licenciado ou Licenciada em Farmácia para direcção de farmácia e análises na Graciosa (Açores). Resposta a D. Ana Capeda. Telef. 68 00 22 em Lisboa.



# REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

## Assinaturas:

CONTINENTE E ILHAS: Série de 4 Tomos (1 ano) .....	40\$00
Para estudantes (alunos de Farmácia) 25 % de desconto	
Ultramar Português, Brasil e Espanha, Série de 4 Tomos (1 ano) ...	50\$00
Demais países .....	60\$00
Preço avulso .....	10\$00

## Anúncios:

No texto:

1 Pág. ....	400\$00
1/2 > .....	250\$00
1/4 > .....	150\$00
Na capa: Exterior 500\$00; Interior .....	450\$00

Descontos especiais para séries anuais e para anúncios permanentes.  
Os preços líquidos são acrescidos de 3 % para o imposto do selo.

*Distribuição gratuita aos Farmacêuticos do Continente, Ilhas e Ultramar (sócios), Laboratórios, Anunciantes, Casas de Saúde, Hospitais Cíveis e Militares, Faculdades e Escolas Superiores, Sociedades Científicas, principais Bibliotecas e Universidades de todo o Mundo.*

## **COLEOCLINOL** — GRANULADO

Estimulante Hepato-Biliar

COMPOSIÇÃO: — Princípio activo das folhas de kinkeliba — Ácido dehidrocólico — Hexametileno tetramina — Peptona de Witte — Sulfato de magnésio.

*Colecistoquinético — Colagogo — Colofluidificante*

## **BELAGASTRINA** — PÓ

Hipercloridria — Gastralgias

COMPOSIÇÃO: — Salicilato de bismuto — Carbonato de cálcio — Óxido de magnésio — Hidrato alumínio coloidal — Bicarbonato de sódio — Extracto de beladona.

*Perturbações gastro-intestinais*

## **FOSFOVITAM** — INJECTÁVEL

Complexo fosforado + Vitamina C

COMPOSIÇÃO: — P - dimetilamino - O - tolúil - fosfinato sódico - Ácido l - ascórbico puro.

*Estimulante geral do metabolismo*

LABORATÓRIOS DE QUIMIATRIA **KEVEL**  
EDUARDO DE ALMEIDA & C.ª  
PORTO

# INDICE

## Volume IX (1959)

### 1) ASSUNTOS:

	Pág.
<i>Absorção rectal da Sulfametoxipiridazina (Sobre a)</i> .....	177
<i>Bibliografia</i> .....	37, 146, 240 e 316
<i>Centros de Investigação (Faculdades de Farmácia e)</i> .....	14
<i>Cobertura (A) Sanitária do País e o problema económico das farmácias</i> .....	153
<i>Código da Farmácia (francesa)</i> .....	155
<i>Código Internacional de Deontologia Farmacéutica</i> .....	50
<i>Conferências e Lições</i> .....	14, 91, 108, 207 e 220
<i>Disposições Oficiais:</i>	
— <i>Analistas nos serviços do Estado (Provimento de lugares de)</i> .....	159
— <i>Anúncios de medicamentos (obrigatoriedade do «visto» da Direcção-Geral de Saúde)</i> .....	349
— <i>Distância (sobre a) para instalar farmácia</i> .....	349
— <i>Indústria de Produtos Farmacêuticos (Estudo da Reorganização da)</i> .....	158
— <i>Medicamentos de venda dependente de receita médica</i> ... 160, 249 e	350
— <i>Nomenclatura Internacional da Regra N</i> .....	60
— <i>Orgânica dos Sindicatos Nacionais (Alteração da)</i> .....	248
— <i>Preços dos medicamentos especializados</i> .....	159
— <i>Venda de medicamentos por preço inferior (Parecer da Procuradoria Geral da República)</i> .....	61
<i>Doseamento enzimático da Glicose na urina (Nota sobre)</i> .....	11
<i>Esporos (Propriedade anti-biótica dos)</i> .....	69
<i>Esteróide (Isolamento de uma substância)</i> .....	69
<i>Exercício da Profissão Farmacéutica em Portugal no Estrangeiro (Apontamentos sobre o)</i> .....	320
<i>Faculdades de Farmácia e Centros de Investigação</i> .....	14
<i>Farmacêutico (O) e o Médico</i> .....	54
<i>Farmácia (A) perante a Universidade e a Nação</i> .....	281
<i>Funcho (Características microscópicas dos frutos do)</i> .....	1
<i>Glicose na urina (Nota sobre o doseamento enzimático da)</i> .....	11
<i>Indústria (A) Farmacéutica Nacional</i> .....	42
<i>Injectáveis (Alteração nos medicamentos)</i> .....	91
<i>Injectáveis (Ensaio dos recipientes de vidro para)</i> .....	257
<i>Injectáveis (Esterilização e esterilidade de medicamentos)</i> .....	108
<i>Injectáveis (Verificação de medicamentos)</i> .....	220
<i>Injectáveis extemporâneos (Preparação asséptica de)</i> .....	207
<i>Injectáveis de grande volume (Preparação de soluções)</i> .....	293
<i>Insubstituibilidade (A) do farmacêutico</i> .....	247
<i>Oração de sapiência</i> .....	281
<i>Perguntas e Respostas</i> .....	59, 156, 248 e 347

<i>Pisolithus Tinctorius (Estudo do)</i> .....	69
<i>Problema (O) económico da Farmácia</i> .....	244
<i>Problemas de saúde pública</i> .....	246
<i>Recipientes de vidro para injectáveis (Ensaios dos)</i> .....	257
<b>Resumos:</b>	
— <i>Análises Aplicadas</i> .....	35 e 145
— <i>Farmácia Galénica</i> .....	33, 144, 327 e 313
— <i>Química Farmacêutica</i> .....	32 e 143
<i>Reunião (II) dos Farmacêuticos Portugueses</i> .....	160
<i>Sulfametoxipiridazina (Sobre a absorção rectal da)</i> .....	177
<i>Verificação directa e sumária dos Medicamentos</i> .....	151

## 2) AUTORES:

ALMEIDA RIBEIRO (José A. de) .....	281
CARDOSO DO VALE (J.) .....	1
CARMO RIBEIRO (E. A. do) .....	177
DUARTE RODRIGUES (Luís) .....	220
FERNANDES COSTA (A.) .....	1
LUPI NOGUEIRA (A.) .....	108 e 257
MAIA E VALE (M. A.) .....	1
MARQUES LEAL (Aluísio) .....	293
MOZ TEIXEIRA (A.) .....	151, 153, 244, 246 e 247
MOURATO VERMELHO (Manuel) .....	320
NOGUEIRA PRISTA (L.) .....	91
PEREIRA (Albano) .....	69
RAMOS BANDEIRA (José) .....	14
SÁ GONÇALVES (Eliseth Aldina) .....	54
SANTOS SILVA (Henrique dos) .....	11
SILVA CARVALHO (L.) .....	42 e 177
SILVEIRA (Carlos) .....	207 e 320
SILVEIRA GODINHO (Lício da) .....	69

Centro de Documentação Farmacêutica  
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



Centro de Documentación Farmacéutica  
del Orden de Farmacéuticos



REVISTA  
PORTUGUESA  
DE  
FARMACIA



1835

VOL. IX

1959

S. N. F.