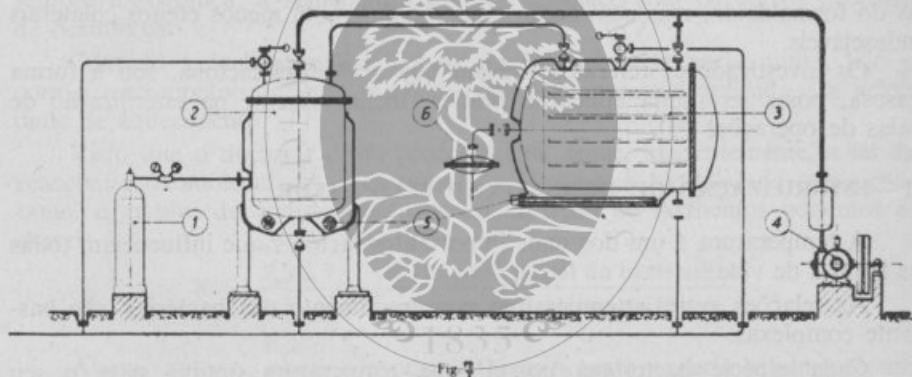


Recentemente tem-se utilizado o óxido de etileno, sob pressão, cujas propriedades germicidas foram particularmente postas em relevo por PHILLIPS e KAYE (43, 44, 45, 46), que estudaram detalhadamente este processo de desinfeção.

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).

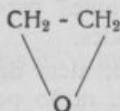
Um esquema de instalação industrial utilizando óxido de etileno sob pressão está representado na figura 7 (48).



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-labéis<sup>(54)</sup>.



Fig. 8

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>.

#### 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.

## 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>,

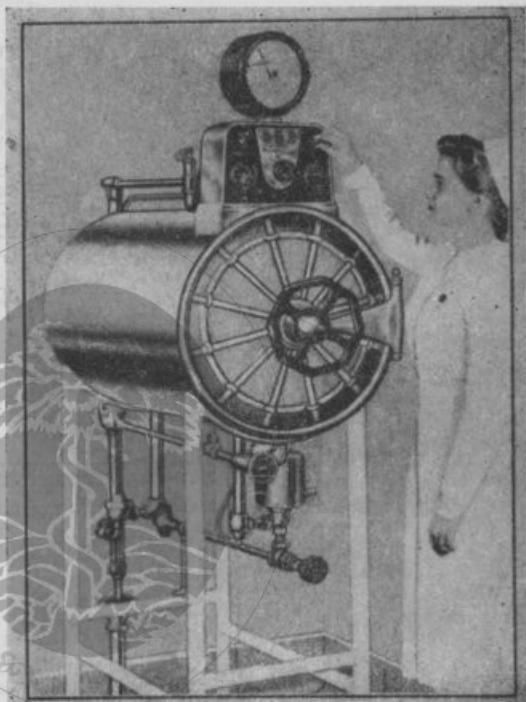


Fig. 9

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.

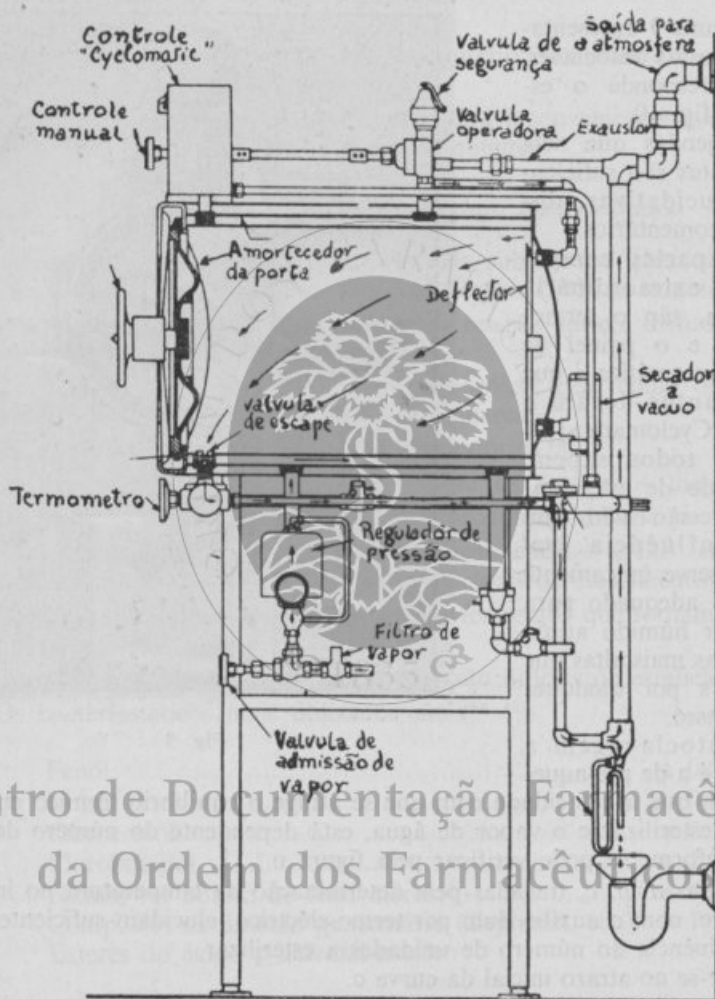


Fig. 10

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,

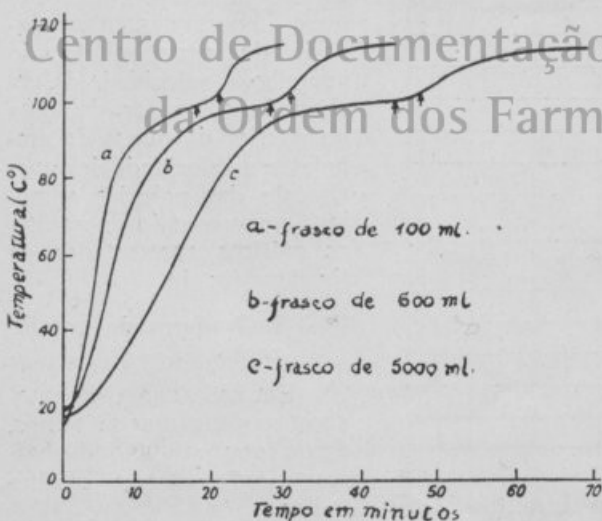


Fig. 12

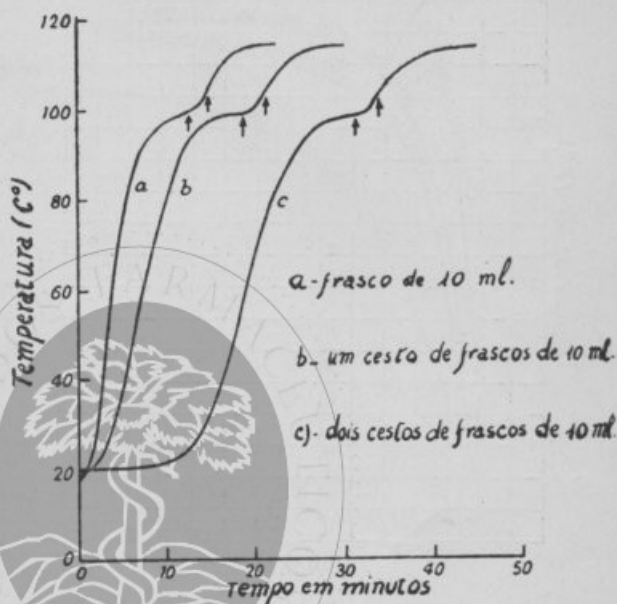


Fig. 11

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.

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,

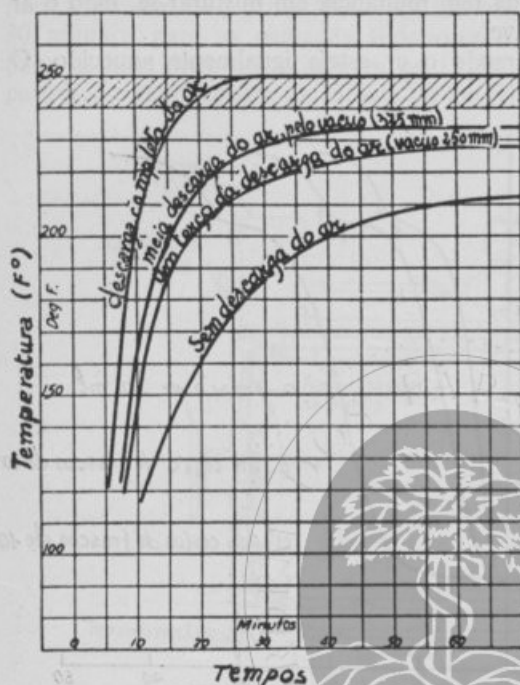


Fig. 13

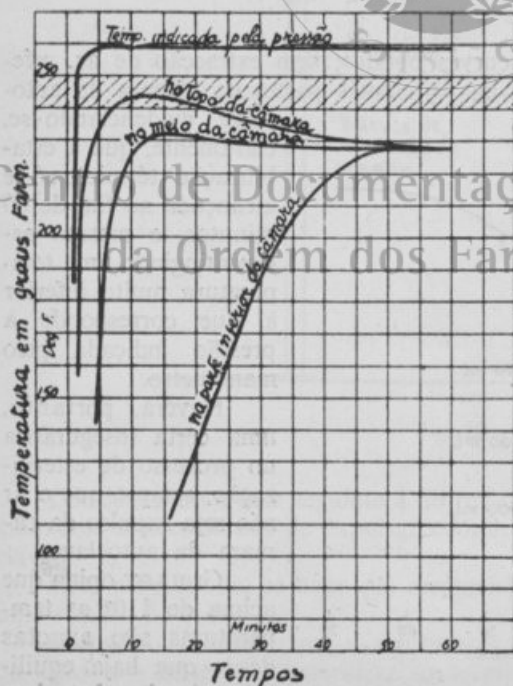


Fig. 14

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.

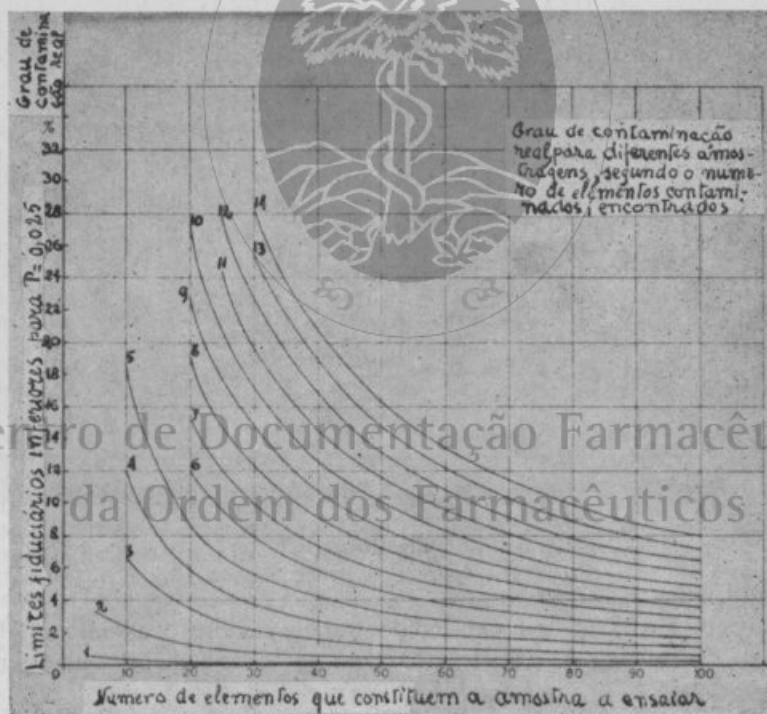


Fig. 15

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 %.

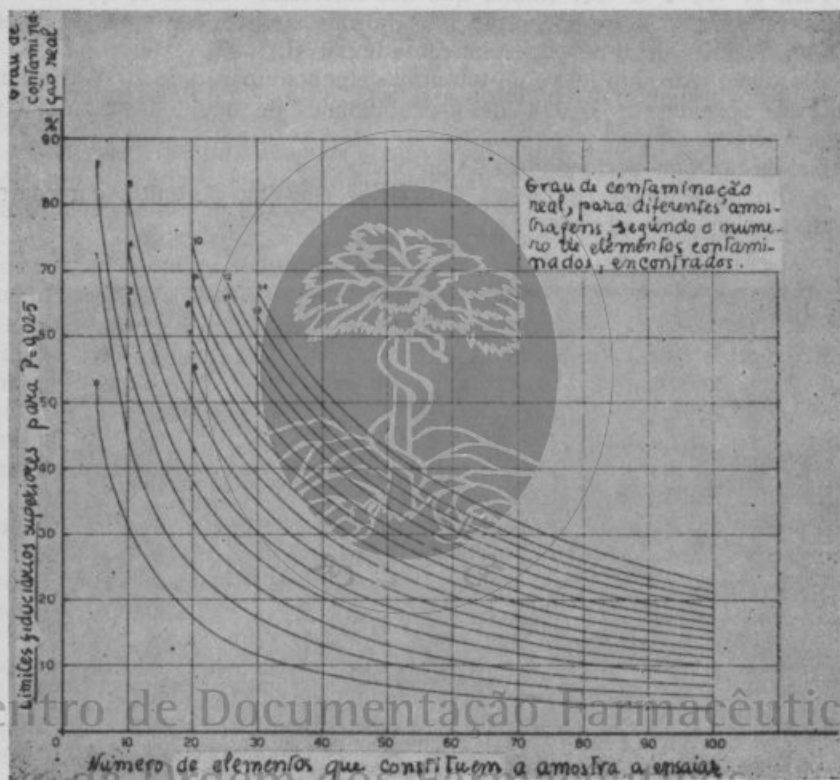


Fig. 16

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) isotonização;
- 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. OUASTEL 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 à 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 NOVOCÁINIO, 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 província, 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 índice conflagrantemente 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 indivíduos é elevadíssimo e mais aumentará se a percentagem dada às farmácias for acrescida, pois tanto maior será a cubição 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 usufruídas 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: Azéite, 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 agradecida 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 querará 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 L

*Bismutoterapia por via oral*

ANGINAS \* AFECÇÕES DA GARGANTA

Apresentado em comprimidos (Adulto e Infantil)

Carteiras de 4 comprimidos

## PAN-CORTIVIS

*(Licença de Vismara Terapeutici)*

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. Estudemos 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 afincadamente 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, respeitanto 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 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**

**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 biênio 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 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**

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 ELECTIVO 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 sulfametoxipiridina; 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>s</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	3,29	3,42	5,21	2,86	5,54	1,99	4,53	1,18	2,34
	Máxima	(5)	(5)	(9)	(7)	(9)	(9)	(9)	(8)	(9)	(9)
	Mínima	2,88	4,50	5,18	7,40	5,35	7,12	5,15	6,08	3,37	4,78
II	Média	2,09	2,49	2,06	4,10	1,47	3,37	0,78	2,43	0,45	0,84
	Máxima	2,34	3,02	3,01	4,64	2,75	4,62	2,02	3,96	1,30	2,30
	Mínima	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(9)	(10)	(10)	(10)	(10)
III	Média	3,53	3,96	4,96	6,18	6,89	7,61	2,42	7,22	3,50	4,79
	Máxima	0,99	1,66	1,03	2,28	0,99	2,03	0,59	1,94	0,30	1,35
	Mínima	1,29	1,35	1,89	2,33	3,34	4,71	3,59	6,22	2,34	4,46
IV	Média	(11)	(11)	(12)	(12)	(10)	(10)	(11)	(10)	(10)	(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
V	Média	0,39	0,42	0,72	0,84	2,57	4,45	1,74	3,84	1,60	3,49
	Máxima	(11)	(11)	(11)	(10)	(9)	(9)	(11)	(11)	(11)	(11)
	Mínima	0,54	0,55	1,52	1,69	5,91	7,32	3,12	7,79	3,08	5,93
V	Média	0,10	0,25	0,48	0,54	0,62	0,74	0,83	1,01	0,44	1,51
	Média	0,82	1,02	1,39	2,13	2,07	4,57	2,14	4,82	1,60	3,34
	Máxima	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
V	Média	1,16	1,23	3,20	3,75	4,42	6,78	10,42	11,29	7,12	7,77
	Máxima	0,50	0,70	0,73	0,81	0,84	2,91	0,55	2,39	0,11	1,23
	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:

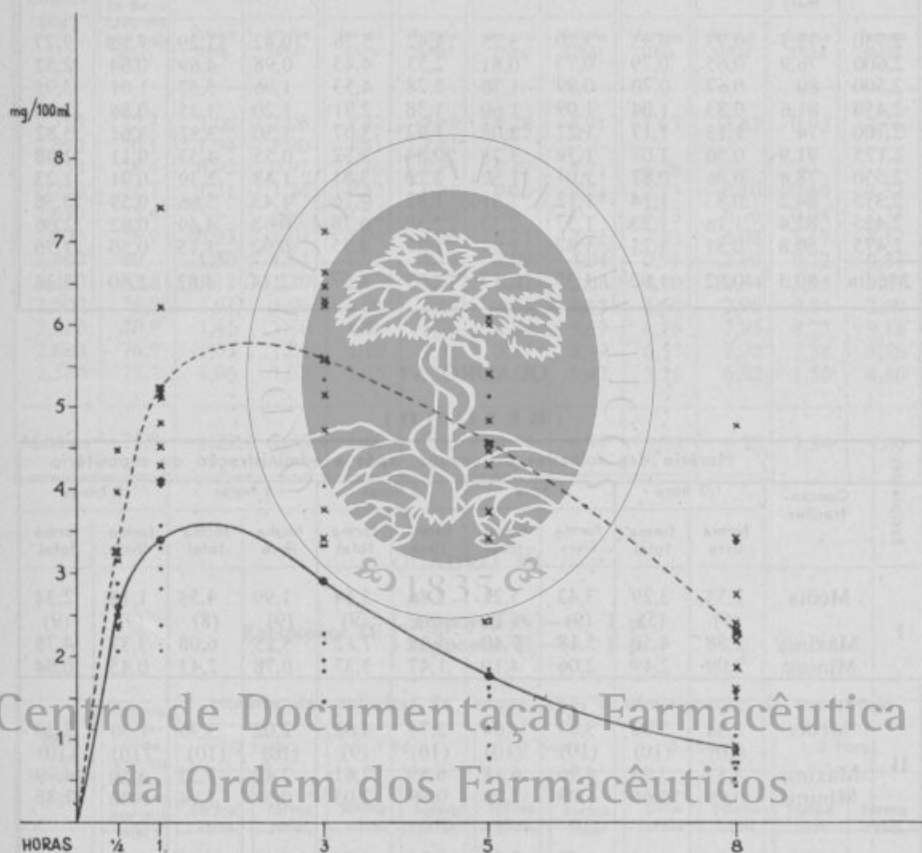


GRÁFICO I

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.

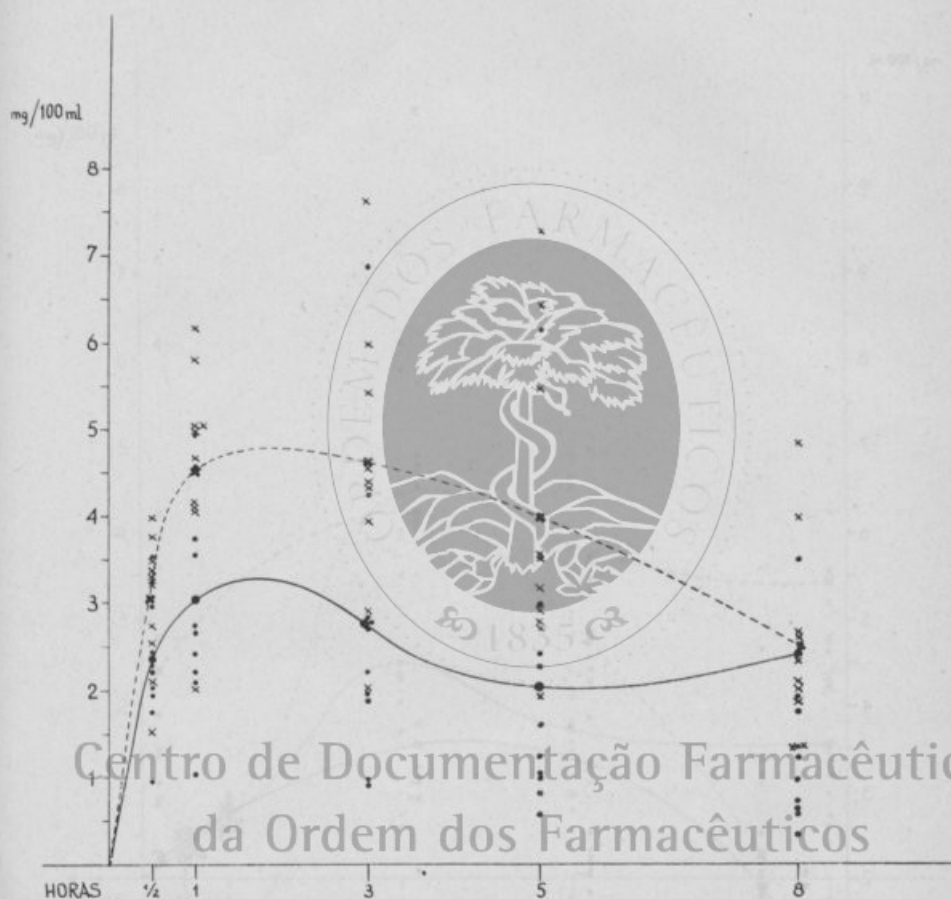


GRÁFICO II

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

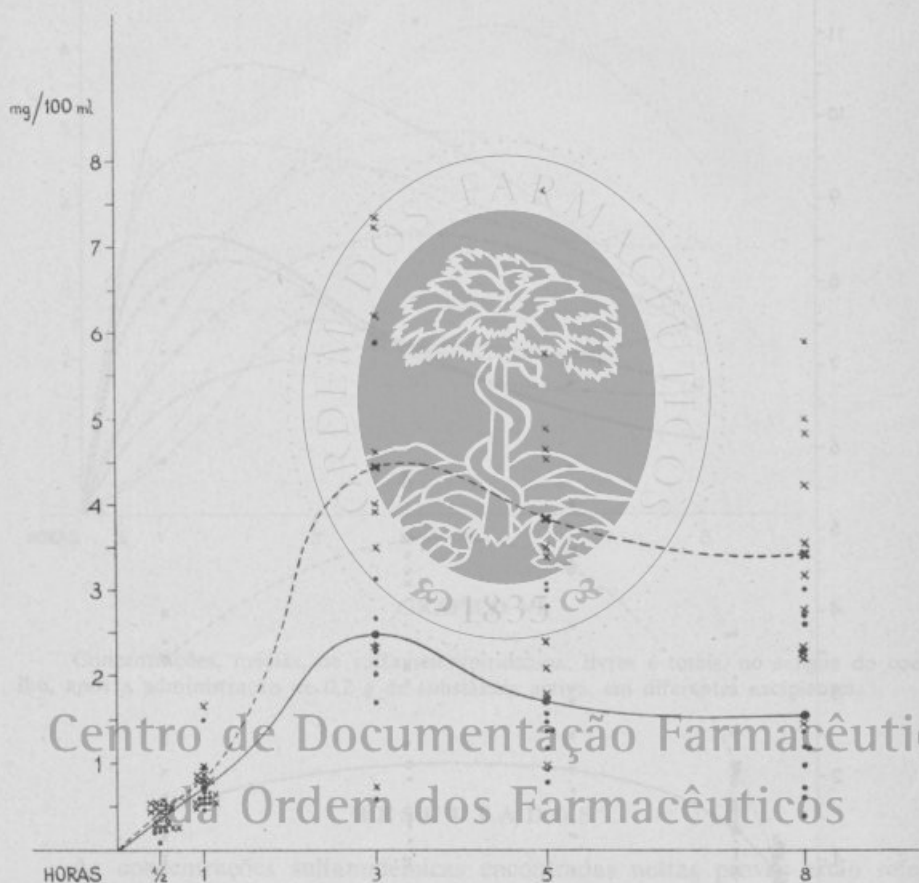


GRÁFICO IV

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.

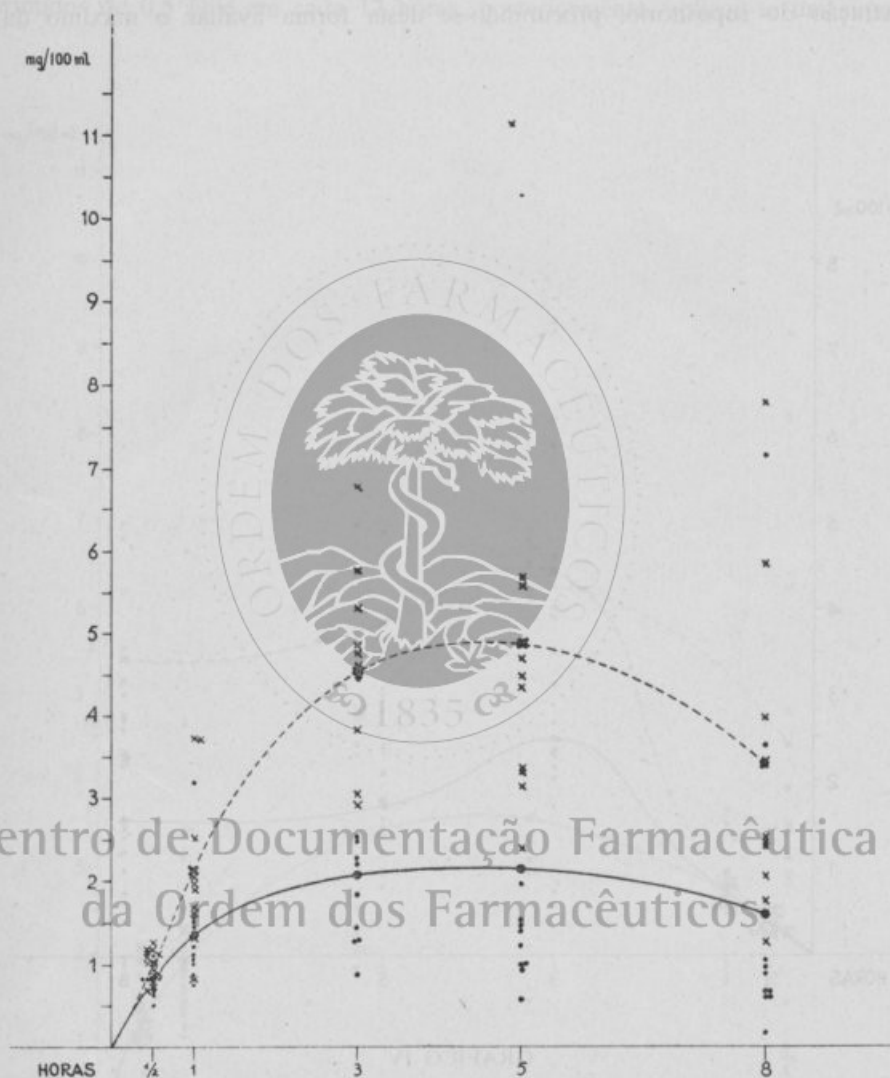
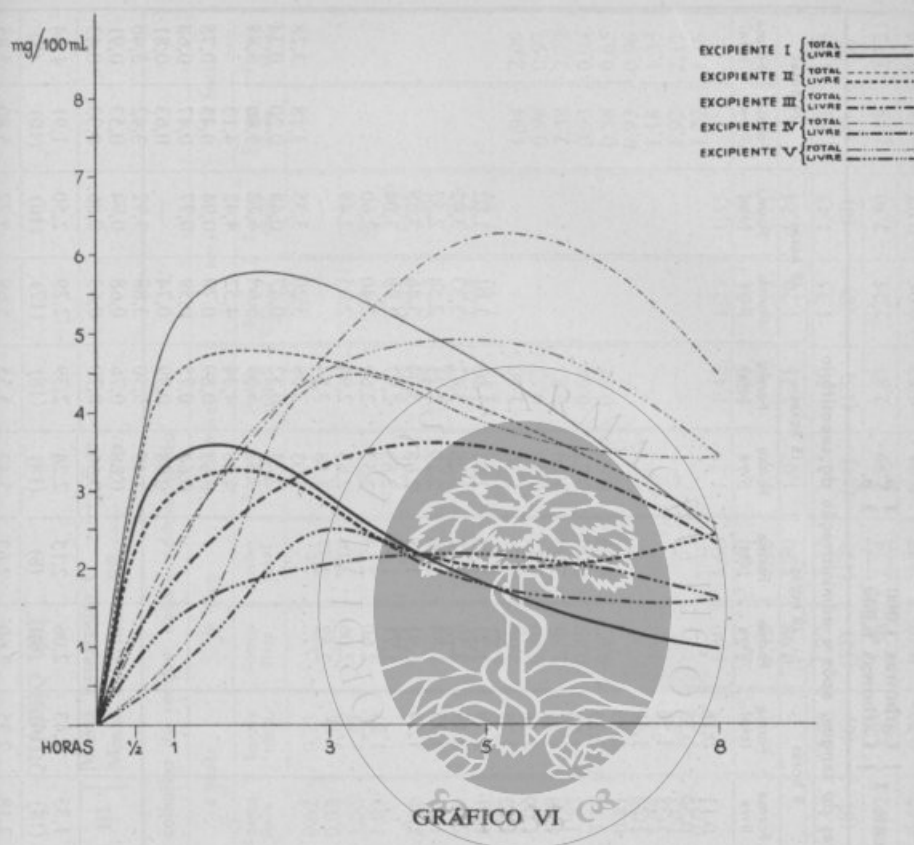


GRÁFICO V

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	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	3,18	3,28
				1,61	1,75	1,61	1,75	1,84	2,06	2,19	2,21	2,54	2,57	0,20	0,34
				1,50	1,54	1,50	1,54	1,91	1,98	2,68	3,04	3,46	3,48	5,80	5,85
								1,71	1,92	2,63	2,97	2,99	3,04	4,13	—
								2,60	2,63	2,52	2,69	2,40	2,60	0,78	0,78
								2,06	2,16	2,63	2,94	2,40	2,60	0,43	0,68
								2,52	2,57	3,18	3,84	2,05	2,48	0,47	0,68
										3,03	3,06	—	—	0,63	0,81
										3,20	3,35	—	—	0,63	0,81
										0,25	0,32	—	—	0,47	0,48
										5,42	5,55	—	—	5,80	5,85
										4,16	4,34	—	—	4,13	—
										0,63	0,75	—	—	0,43	0,78
										0,64	0,75	—	—	0,59	0,77
										0,98	0,99	—	—	0,74	0,77
										3,47	3,50	—	—	0,81	0,81
										0,88	0,76	—	—	3,42	3,46
										0,66	0,70	—	—	0,53	0,91
										2,24	2,39	—	—	0,33	0,43
										2,15	2,39	—	—	1,91	1,84
										(8)	(18)	—	—	(10)	(9)
Média	0,39 (10)	0,69 (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	1,09	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	0,30	0,43	0,16	0,19	0,11	0,16	1,21	1,25	0,25	0,32	0,47	0,48	0,20	0,34



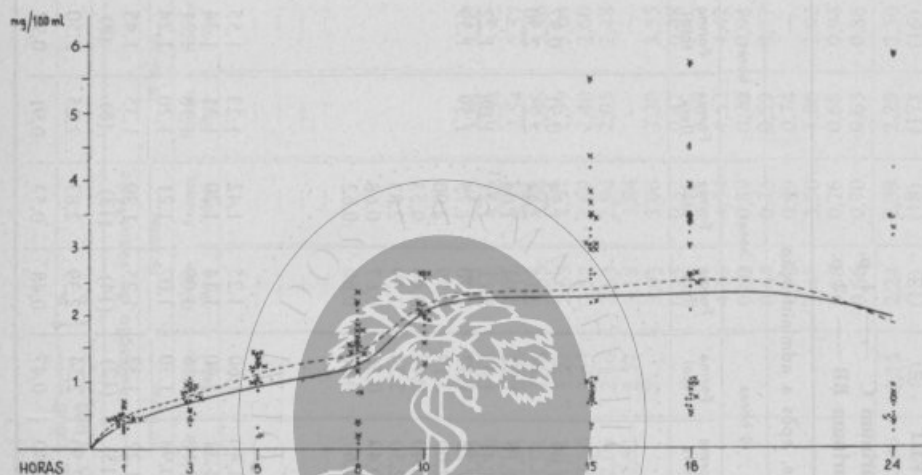


GRÁFICO VII

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

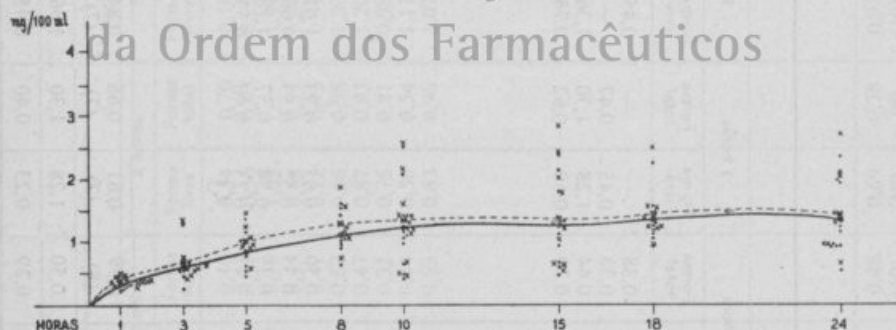


GRÁFICO VIII

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 sulfametoxypiridazina (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

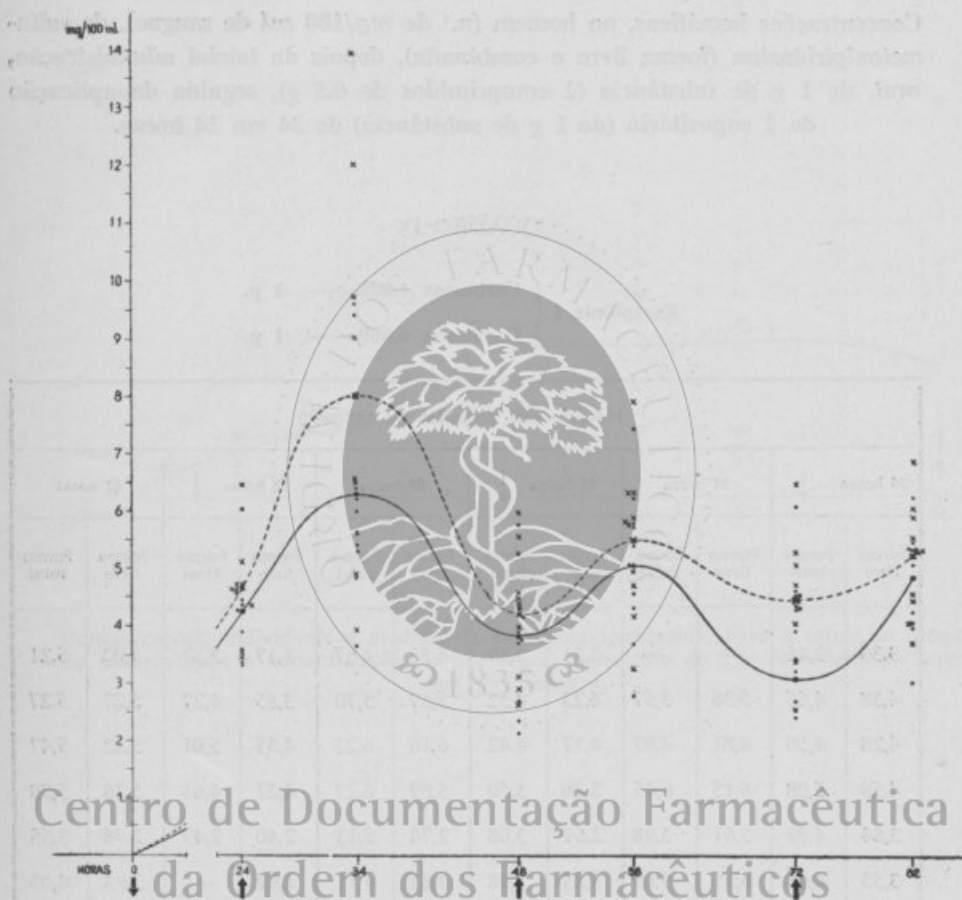


GRÁFICO IX

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

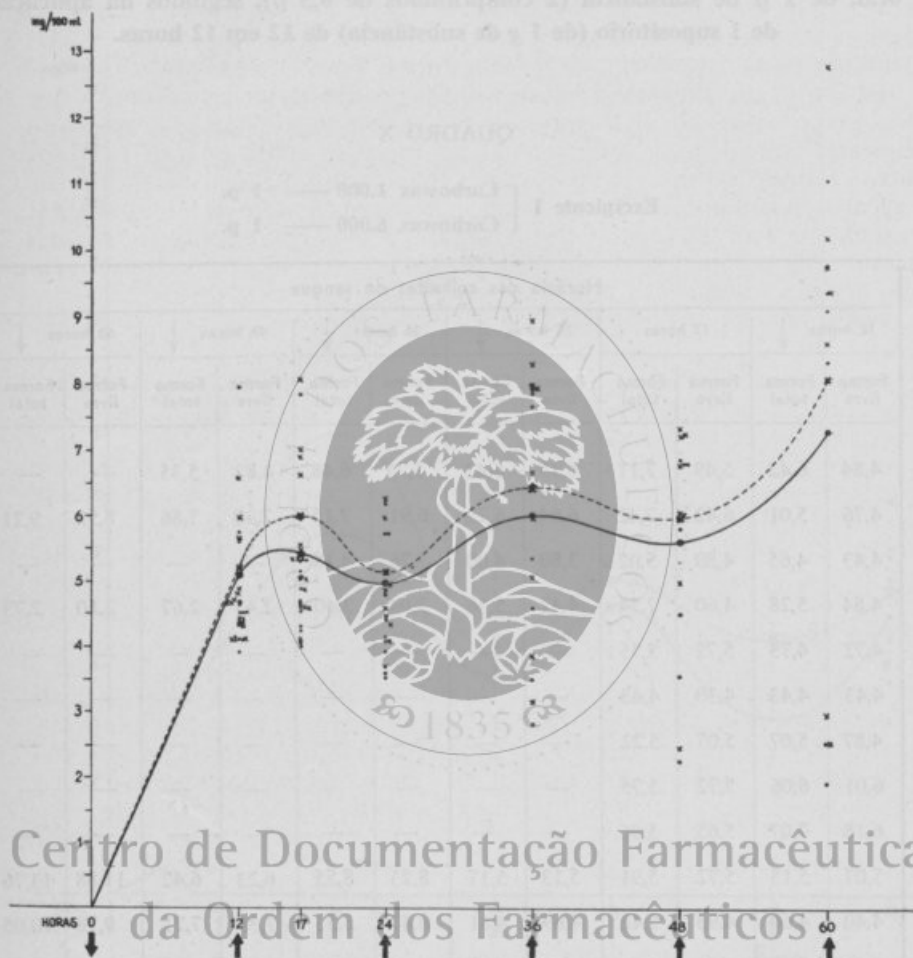


GRÁFICO X

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:

- To ascertain whether the absorption of suppositories of sulphametoxy-pyridazine occur in quantitative levels justifying the rectal administration of this sulfonamide;
- 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.
- 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.
- 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. Sulfamethoxyypyridazine 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 sulfamethoxyypyridazine 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 sulfamethoxyypyridazine 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 sulfamethoxyypyridazine 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 sulfamethoxyypyridazine 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 sulfamethoxyypyridazine every 12 hours proved to be a suitable posogical scheme.

## BIBLIOGRAFIA

- (<sup>1</sup>) BOGER, W. P., STRICKLAND, C. S. e GYLE, J. M.: Sulfamethoxypridazine (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 Sulfamethoxypridazine 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 Sulfamethoxypridazine 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.: Sulfamethoxypridazine: 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, sulfamethoxypridazine, 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 sulfamethoxypridazine. *Antibiotics Ann.*, 1956-1957, p. 424.
- (<sup>9</sup>) JACKSON, G. G. e GRIBLE, H. G.: Sulfamethoxypridazine 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.: Sulfamethoxypridazine 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 sulfamethoxypridazine: 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.: Sulfamethoxypridazine: 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.: Sulfamethoxypridazine, 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 sulfamethoxypridazine. *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 finaliza 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



acção 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 tenuousidade 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 tenuousidade 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 tenuousidade 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

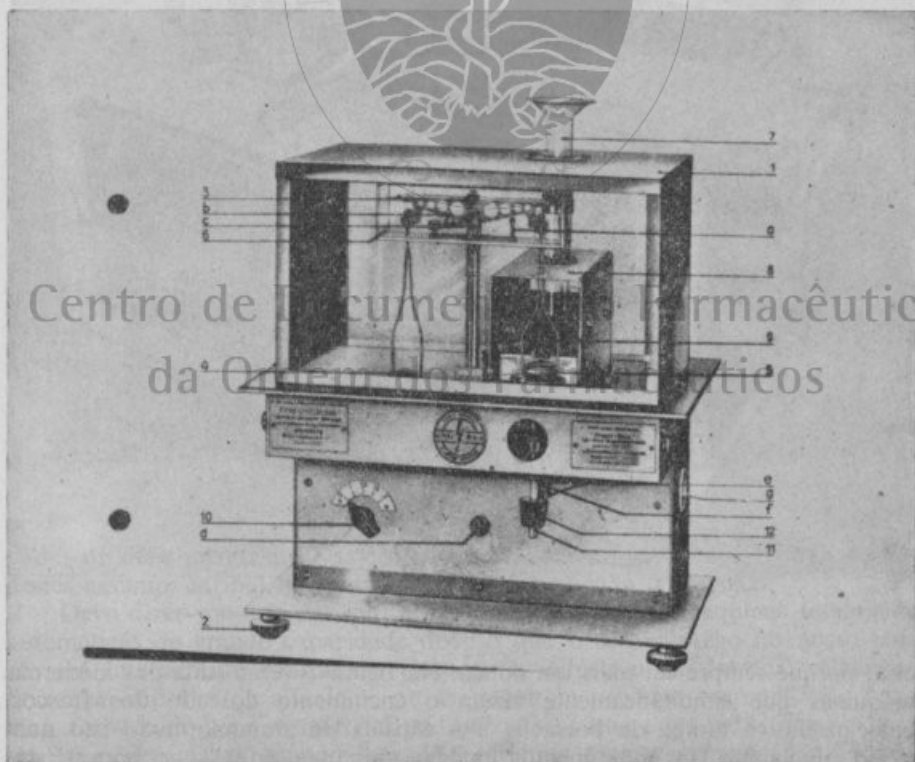


FIG. 1

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-

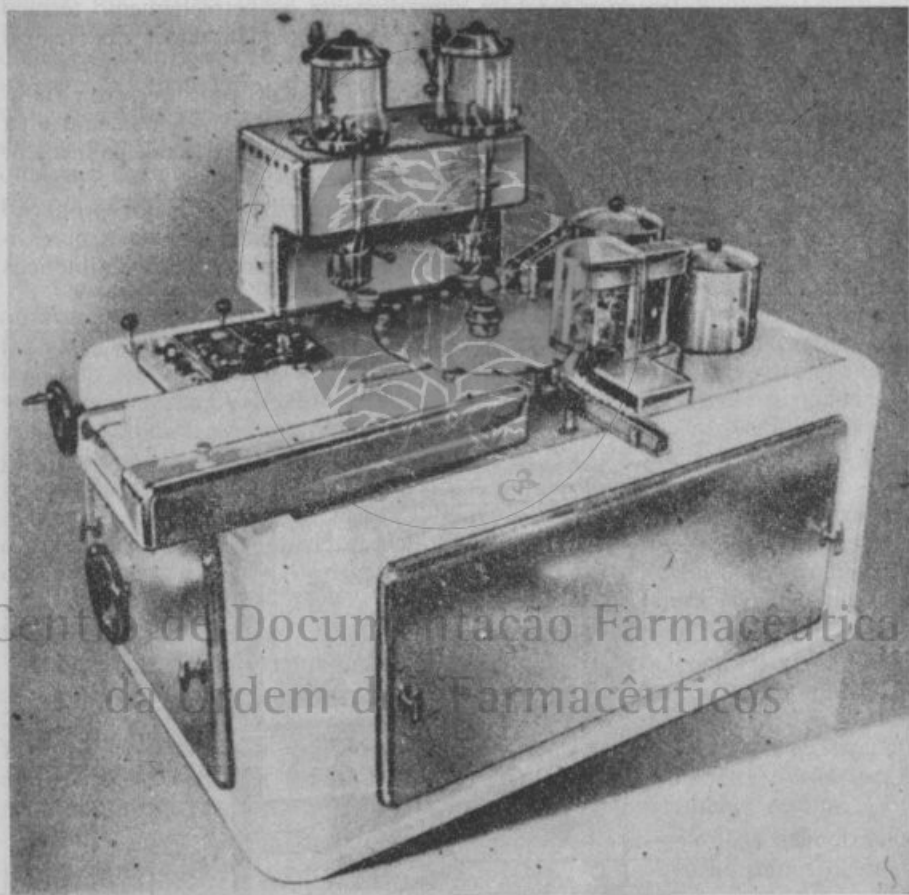


FIG. 2

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-

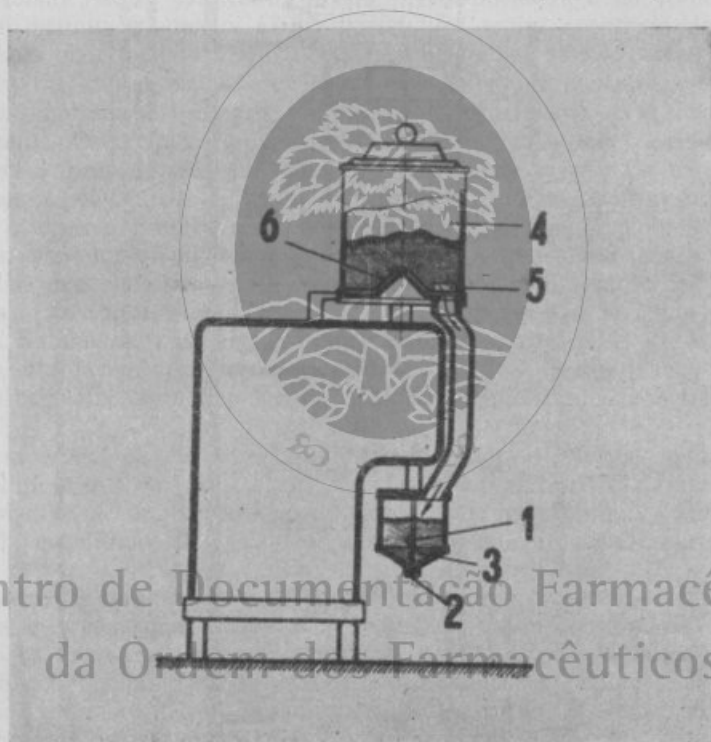


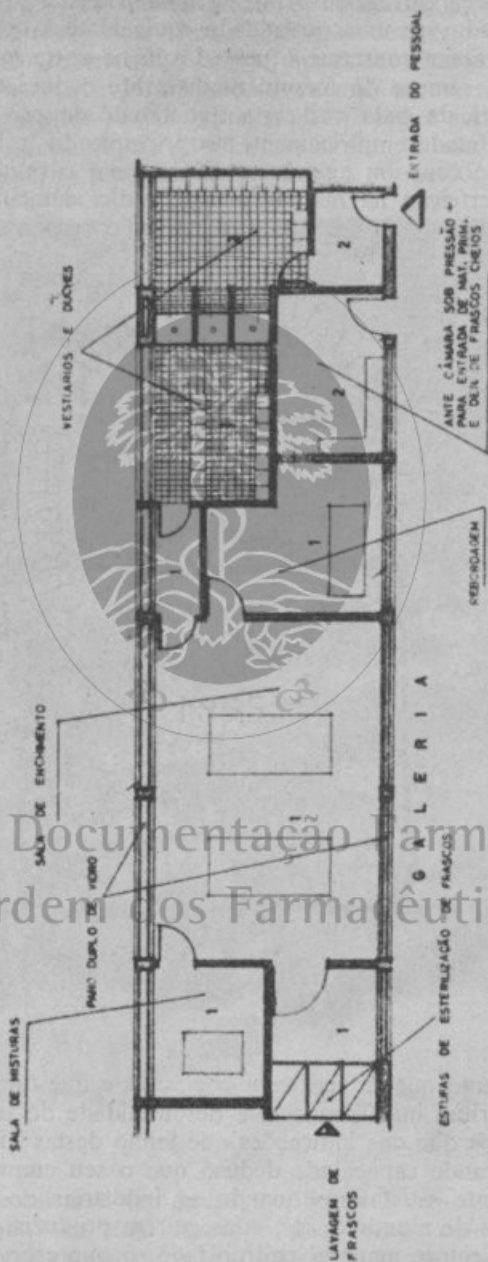
FIG. 3

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



- 1 - Ambiente estéril - Raios ultra-violeta, ar condicionado, pressão elevada
- 2 - Ambiente sob pressão

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 ao 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 succedeu 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 conseqüentemente 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, esteróides, 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 injeccção 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 desgosto, 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.

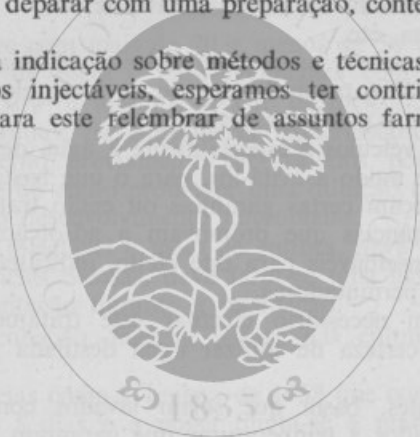
Para ensaios em larga escala, existem hoje instalações apropriadas com registo eléctrico da temperatura.

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 álcoè 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 álcoè 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.), Hidrocarbóneos, 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*

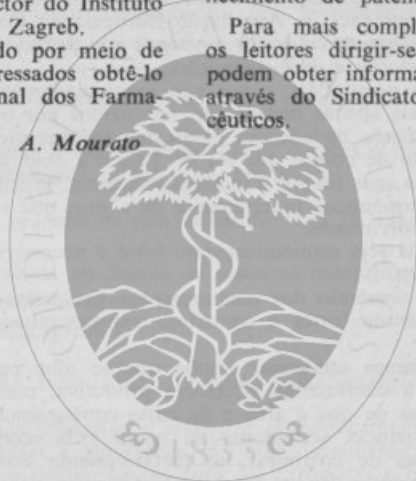
PERGAMON INSTITUTE

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.

Analisemos 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.

Cumpra 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 autuou 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 continem 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 período (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 farmacéutica 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 farmacéutica 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 farmacéuticas 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.

*Alocação:* Novas perspectivas do Centro de Estudos Bio-Galénicos — Prof. DR. J. RAMOS BANDEIRA.

*Conferência:* Alguns aspectos da química dos amino-ácidos — Prof. DR. A. J. ANDRADE GOUVEIA (Faculdade de Ciências).

16 ½ horas: *Lição:* Determinação quantitativa de amino-ácidos em cromatogramas e electromoregramas — DR. A. PINHO DE BRÓJO.

DIA 27 (TERÇA-FEIRA):

10-12, 15-18 horas: Cromatografia em colunas de resinas permutadoras — DR. ALFREDO GOUVEIA (Fac. de Ciências).

DIA 28 (QUARTA-FEIRA):

10-12, 15-18 horas: Cromatografia em papel: Técnica circular — DR.ª ODETE PROENÇA DA CUNHA.

DIA 29 (QUINTA-FEIRA):

10-12, 15-18 horas: Cromatografia em papel: Técnica bi-dimensional — DR.ª ODETE PROENÇA DA CUNHA.

Separação quantitativa por electroforese contínua, em papel de filtro — DR. A. PINHO DE BRÓJO.

DIA 30 (SEXTA-FEIRA):

10-12, 15-18 horas: Electroforese e cromatografia unidimensional, em papel de filtro — DR. A. PINHO DE BRÓJO.

DIA 31 (SÁBADO):

9-12, 14-18 horas: Conclusão dos trabalhos pendentes.

**A EXPORTAÇÃO PORTUGUESA DE MEDICAMENTOS**

No primeiro trimestre do ano corrente Portugal exportou 121.067 kg de medicamentos e adjuvantes, no valor de 15.443 contos; com o destino seguinte:

ULTRAMAR:	kg	contos	ESTRANGEIRO:	kg	contos
Cabo Verde .....	1.333	150	Peru .....	2.454	947
Guiné .....	4.423	389	Venezuela .....	1.295	214
S. Tomé e Príncipe .....	5.750	516	Líbia .....	190	38
Angola .....	32.151	4.496	Jordânia .....	357	70
Moçambique .....	21.043	2.975	Paquistão .....	2.200	247
Índia .....	1.934	204	Egipto .....	15.988	644
Outras prov. ultram. ...	507	35	Marrocos .....	1.656	157
			Arábia Saudita .....	970	106
			Israel .....	59	33
<b>ESTRANGEIRO:</b>	<b>kg</b>	<b>contos</b>	Líbano .....	2.355	304
E. U. América .....	471	321	Síria .....	1.427	158
Costa Rica .....	855	196	Sião .....	1.047	164
Guatemala .....	427	103	Viet. L. Camb. ....	1.122	157
Nicarágua .....	627	105	Espanha .....	114	241
Panamá .....	109	34	França .....	25	31
R. Dominicana .....	4.472	114	Grécia .....	5.156	625
Salvador .....	285	67	Suíça .....	173	65
Bolívia .....	1.828	349	Chipre .....	674	62
Equador .....	4.460	845	Afr. Oc. Fr. ....	1.516	104
			Outros países .....	1.614	177