



Centro de Estudios e Investigaciones Científicas  
del Orden de los Médicos de la Universidad de la Habana



Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos



Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos



Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

# REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

Director: CARLOS SILVEIRA

PRESIDENTE DA DIRECÇÃO

EDIÇÃO E PROPRIEDADE DE

SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS

SOCIEDADE FARMACÊUTICA LUSITANA

(MEMBRO EFFECTIVO DA «FÉDÉRATION INTERNATIONALE PHARMACEUTIQUES»)

SEDE: RUA DA SOCIEDADE FARMACÊUTICA, 18 — TEL. 4 1433 — LISBOA-1

CORPO REDACTORIAL:

J. A. ALMEIDA RIBEIRO; J. ALVES DA SILVA; J. A. BALTAZAR; J. CARDOSO DO VALE;  
M. CRISTIANO; A. FERNANDES COSTA; J. D. GUERREIRO; A. LUPI NOGUEIRA; A. MARQUES  
LEAL; A. MARTINS; A. MOZ TEIXEIRA; L. NOGUEIRA 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. X \* 1960

JANEIRO - MARÇO \* N.º 1

## TRABALHOS ORIGINAIS

### ESTUDO SUMÁRIO DO PIGMENTO ANTOCIÂNICO CARACTERÍSTICO DE UMA POSSÍVEL NOVA RAÇA QUÍMICA DE AMMI VISNAGA L. (LAM.)

L. FALCÃO DA FONSECA

Lic. em Farmácia

A. J. CORREIA RALHA

Prof. da Esc. de Farmácia e  
Director do Lab. Polífrica Científica

Verificámos nas culturas de *Ammi visnaga* L. (Lam) dos últimos 3 anos o aparecimento de exemplares, que por altura da maturação dos frutos, apresentam os caules, raios das umbelas e frutos, pigmentados de vermelho. Nunca até então tínhamos observado esse fenómeno, quer em plantas expontâneas quer nas cultivadas.

São muitas as causas das variações de composição química dos vegetais. Além das variações cíclicas relacionadas com o crescimento das plantas e sua maturação e das devidas à influência que certos factores externos, como o solo, clima, etc., podem exercer, existem factores intrínsecos — genéticos — que podem motivar variações na composição química das plantas.

É de supor que neste caso a modificação observada seja devida a uma mutação ou a um fenómeno de hibridação introgressiva. Essa modificação manifesta-se pelo aparecimento de uma substância que não existia anteriormente ou que existia em pequena quantidade. Em casos deste género, essas substâncias servem, geralmente, para caracterizar uma raça química, que não é mais que uma raça em que o carácter hereditário particular é um carácter químico<sup>(4)</sup>. Estão neste caso os pigmentos antociânicos, os quais parecem estar intimamente ligados com a fisiologia da reprodução<sup>(3)</sup> e com os processos redox<sup>(5)</sup>.

Tem despertado grande interesse o estudo destes pigmentos em química biogenética e, por isso, não é de admirar que nestes últimos anos tenham surgido métodos simplificados de identificação destes compostos, os quais se tornaram possíveis graças às técnicas cromatográficas e espectrofotométricas. Esses processos permitem um exame mais pormenorizado e mais rápido das complexas misturas de pigmentos contidas nos tecidos vegetais, porque utilizam menores quantidades de substância e são mais expeditos.

O primeiro estudo sistemático para a caracterização dos componentes deste grupo de pigmentos solúveis na água, foi posto em prática por ROBINSON e ROBINSON (13) e a aplicação destes trabalhos em química biogenética deve-se especialmente a SCOTT-MONCRIEFF (14).

As antocianinas são pigmentos glucosídicos que se encontram largamente distribuídos pela natureza em flores, frutos e mesmo em outras partes das plantas. São compostos heterocíclicos que dão por hidrólise clorídrica: antocianidinas (cloretos de flavílio) e oses.

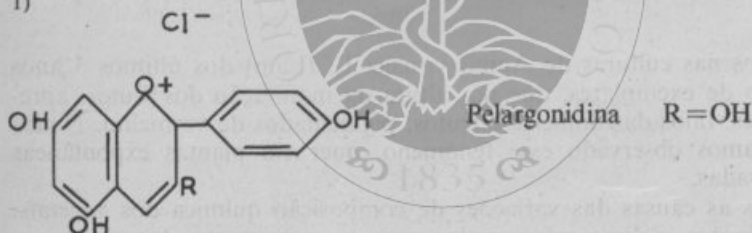
As antocianinas podem dividir-se em 5 grupos:

- 1) 3-monoglucosidos (galactosidos ou pentosidos).
- 2) 3-ramnoglucosidos ou outros 3-pentoseglucosidos.
- 3) 3-biosidos.
- 4) 3,5-diglucosidos.
- 5) compostos acilados ou outros mais complexos e derivados dos grupos anteriores em que entram os ácidos malónico, p-hidrocínâmico, etc.

A maior parte das antocianinas conhecidas pertencem aos grupos 3-monosidos ou 3,5-diglucosidos. Geralmente, cada planta contém apenas uma antocianina e no caso de existirem misturas, estas são, em regra, formadas pela mesma antocianidina mais ou menos metilada (7).

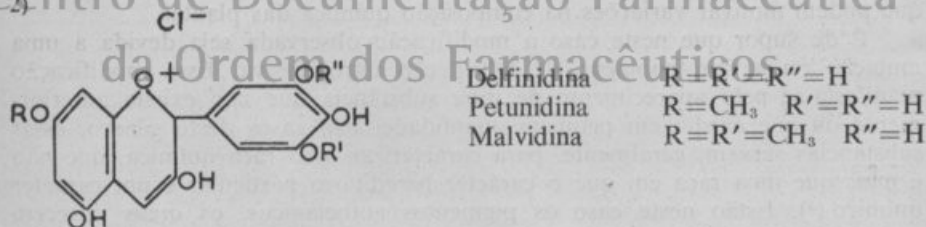
As mais importantes antocianidinas conhecidas podem agrupar-se em 3 tipos principais:

1)

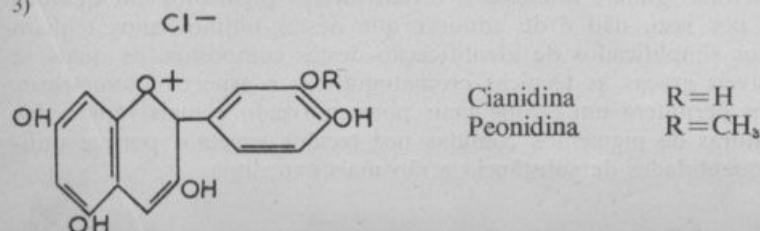


Centro de Documentação Farmacêutica

2)



3)



As antocianinas são responsáveis pela cor de muitas plantas e as variações que se observam dependem, não só da estrutura química destas mas são também influenciadas pelo pH do líquido celular e pela presença de sais minerais especialmente sais de ferro e de substâncias orgânicas, que agem como copigmento.

A variação de coloração devida unicamente à estrutura depende do número e localização dos grupos hidroxilos e do seu grau de metilação. O aumento do número de hidroxilos faz, em meio ácido, variar a cor de vermelho-alaranjado a azul-avermelhado<sup>(13)</sup>.

Estão descritas para diversas espécies de plantas, raças químicas que se distinguem apenas pela presença de uma antocianina. É caso muito conhecido, das *Mirabilis* de flores vermelhas e de flores brancas.

O fenómeno por nós observado parece poder explicar-se como uma nova raça de *Ammi visnaga*, com pigmento vermelho nos caules e umbelas.

Um dos processos seguidos para a identificação destes pigmentos baseia-se no comportamento das antocianidinas em presença de dissolventes, pois a partilha destas substâncias nos vários dissolventes depende do maior ou menor grau de metilação que apresentam.

No quadro seguinte indica-se, esquematicamente, o comportamento de diversas antocianidinas em presença de alguns reagentes:

Reagentes	<i>Pelargonidina</i>	<i>Cianidina</i>	<i>Malvidina</i>	<i>Petunidina</i>	<i>Delfinidina</i>
álcool amílico acetato de sódio	violeta-avermelhada	vermelho-violeta	azul-violeta	violeta-azulada	Azul
Cloreto férrico	idem	azul vivo	idem	azul puro	Azul
Reagente da cianidina	Quase totalmente extraída	cor-de-rosa	Não é extraída	Não é extraída	Não é extraída
Reagente da delfinidina	Completamente extraída	Incompletamente extraída	Completamente extraída	idem	idem
Prova da oxidação	Resiste à destruição	nitidamente estável	inalterável	destruída	destruída
Coloração da solução ácida	vermelha	violeta-avermelhada	violeta-avermelhada	violeta-avermelhada	azul-avermelhada

#### NOTA:

*Reagente de cianidina*—É constituído pela mistura de 1 volume de ciclohexano com 5 volumes de tolueno.

Usa-se 1 volume deste reagente para 1 volume de solução clorídrica de antocianidina.

*Reagente da delfinidina*—Mistura-se 1 volume de éter etilisoamílico com 4 volumes de anisol e faz-se uma solução a 5% de ácido pícrico.

Usa-se igualmente 1 volume de reagente para 1 volume de solução clorídrica de antocianidina.

*Prova de resistência à oxidação* — Agitam-se ao ar 2 volumes de solução clorídrica da antocianidina. Ao fim de 1 a 2 minutos adiciona-se 1 volume

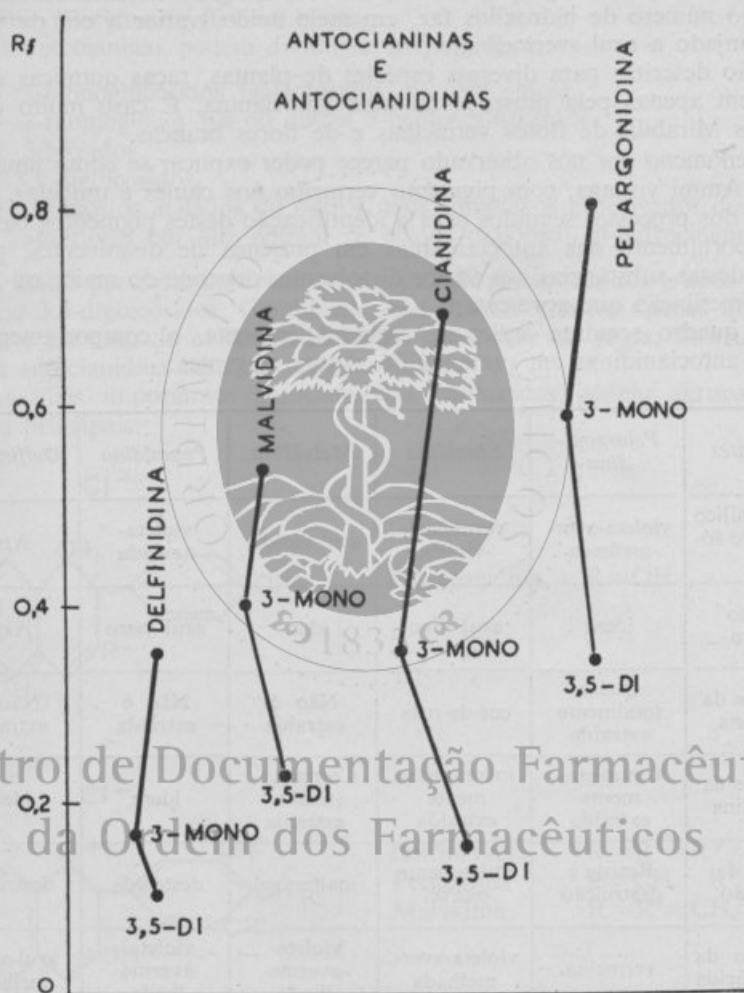


GRÁFICO N.º 1

de hidróxido de sódio a 10 %, imediatamente seguido de ácido clorídrico conc. e álcool isoamílico e agita-se para ver se a antocianidina foi recuperada.

As reacções de coloração, obtidas com os reagentes apresentados e a verificação do comportamento das antocianidinas, em presença de dissolven-



tes, dão bons resultados, quando estas se examinam em solução aquosa de ácido clorídrico a 1 %, recentemente preparada.

Recentemente BATE-SMITH e colaboradores<sup>(1)</sup> <sup>(2)</sup> introduziram a cromatografia de papel na identificação dos pigmentos antociânicos. Estes autores descrevem os valores de Rf encontrados para as várias antocianidinas e antocianinas em 2 sistemas de dissolventes e relacionam também os valores de Rf com o número de grupos metílicos presentes nos vários pigmentos como se indica nos Gráficos N.º 1 e N.º 2:

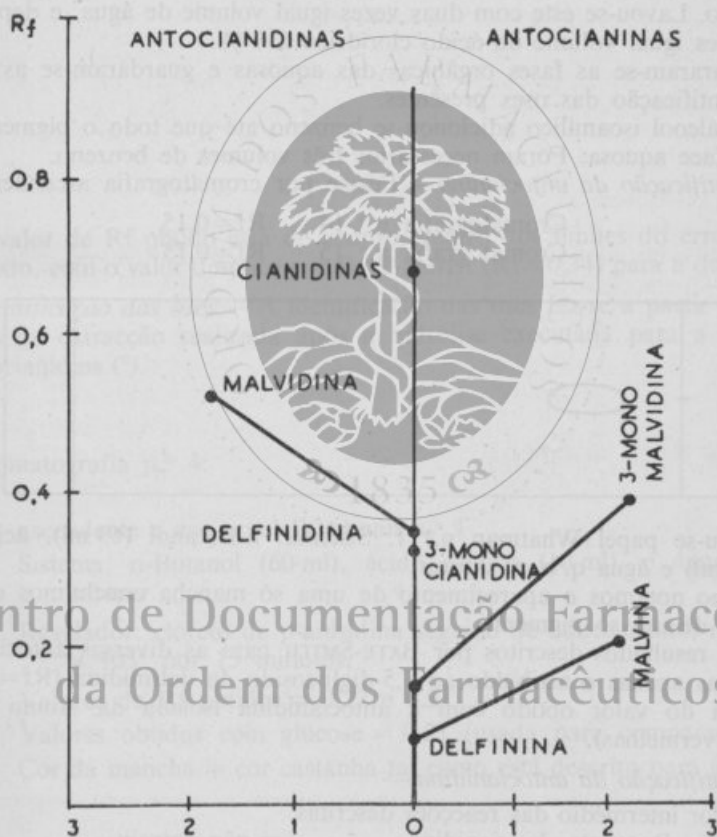


GRÁFICO N.º 2

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

## PARTE EXPERIMENTAL

**Extracção da antocianidina**—Raspam-se exteriormente os caules de várias plantas vermelhas e o material assim dividido macerou-se, em etanol clorídrico 0,01 N, por várias horas. Separou-se, então, o macerado por filtração e concentrou-se até à secura, a pressão reduzida. Retomou-se o resíduo com etanol a 10 %, separou-se por filtração a parte insolúvel e agitou-se a solução límpida duas vezes com igual volume de éter, para retirar alguma clorofila ainda existente.

**Obtenção da antocianidina**—A um volume da solução etanólica anterior adicionou-se um volume de ácido clorídrico concentrado e ferveu-se a b. m. por 30 segundos. Arrefeceu-se e extraiu-se o filtrado com um volume de álcool isoamílico. Lavou-se este com duas vezes igual volume de água, e depois com duas vezes igual volume de ácido clorídrico a 1 %.

Separaram-se as fases orgânicas das aquosas e guardaram-se as últimas para identificação das oses presentes.

Ao álcool isoamílico adicionou-se benzeno até que todo o pigmento passasse à fase aquosa. Foram necessários três volumes de benzeno.

**Identificação da antocianina**—Fez-se por cromatografia ascendente.

Cromatografia n.º 14 Rf=0,15

Cromatografia n.º 15 Rf=0,15



Usou-se papel Whatman n.º 1. Sistema: n-Butanol (63 ml), ácido acético (10 ml) e água q. b. p. saturar.

Como notámos o aparecimento de uma só mancha concluímos estar em presença de um só pigmento.

Dos resultados descritos por BATE-SMITH para as diversas antocianidinas conhecidas apenas o atribuído ao 3,5-diglucosido da delfinidina (Rf=0,16) se aproxima do valor obtido com a antocianidina isolada da Ammi visnaga (plantas vermelhas).

**Identificação da antocianidina**—

a) Por intermédio das reacções descritas:

Reagente da cianidina	= não extraiu
Reagente da delfinidina	= não extraiu
Prova de resistência à oxidação	= cor destruída
Coloração com o cloreto férrico	= azul
Cor da solução ácida	= azul-avermelhada
Número de volumes de benzeno	= 3 volumes

O comportamento observado com o pigmento em estudo é idêntico ao descrito para a delfinidina.

b) Por cromatografia de papel—Fez-se cromatografia ascendente em papel Whatman n.º 1. Sistema: n-Butanol saturado de ácido clorídrico 2 N.

Cromatografia n.º 3 Rf=0,32

Cromatografia n.º 12A Rf=0,37

51

O valor de Rf obtido está de acordo, dentro dos limites do erro próprio do método, com o valor descrito por BATE-SMITH (Rf=0,34) para a delfinidina.

*Identificação das oses* — A identificação das oses fez-se a partir das fases aquosas da extracção realizada após a hidrólise executada para a obtenção da antocianidina (<sup>9</sup>).

## Cromatografia n.º 4:

ascendente e em papel Whatman n.º 1

Sistema: n-Butanol (60 ml), ácido acético (10 ml), e água q. b. p. saturar.

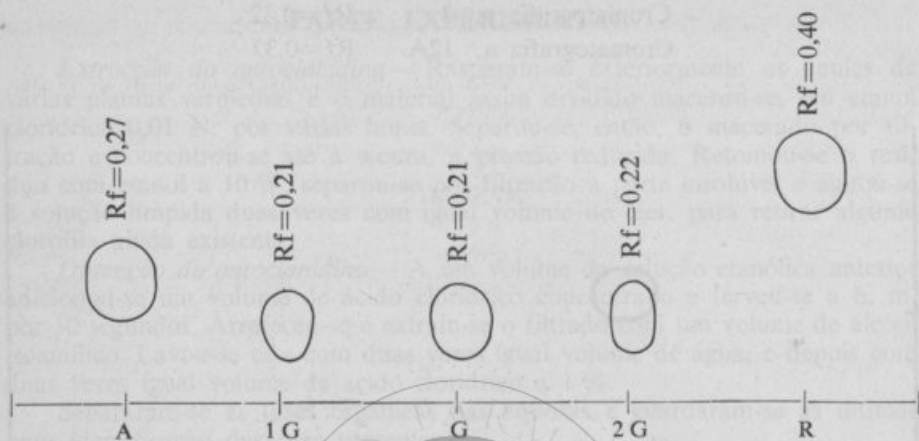
Revelador: cloreto de p-anisidina seguido de aquecimento, na estufa, a 105° por 15 minutos.

Valores de Rf obtidos = 0,22 e 0,21

Valores obtidos com glucose = 0,21 (usada para comparação).

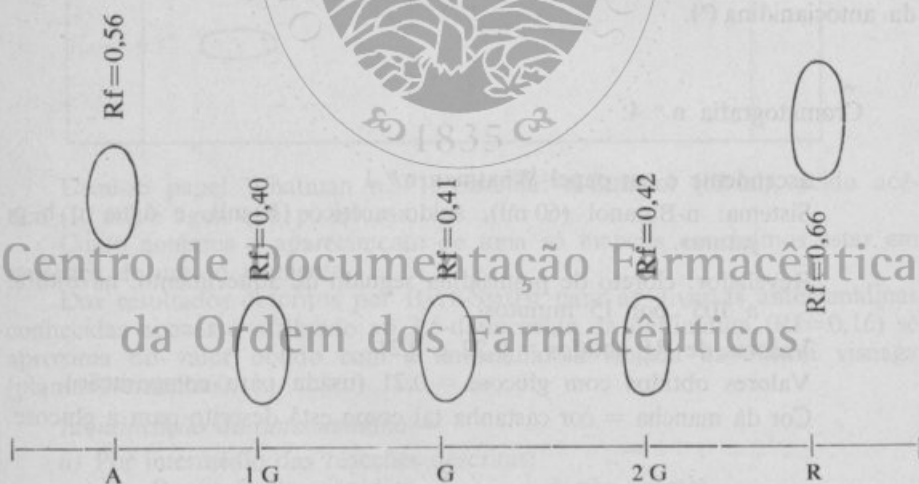
Cor da mancha = cor castanha tal como está descrito para a glucose.

	<i>encontrados</i>	<i>descritos</i>	
A=Arabinose	Rf=0,27	Rf=0,19	vermelha
1 G=Glucido Ammi Visnaga	Rf=0,21	Rf=	
G=Glucose	Rf=0,21	Rf=0,15	castanha
2 G=Glucido Ammi Visnaga	Rf=0,22	Rf=	
R=Ramnose	Rf=0,40	Rf=0,34	castanha



## Cromatografia n.º 5:

ascendente em papel Whatman n.º 1  
 Sistema: fenol com 10 % de água.  
 Revelador: o indicado para a cromatografia n.º 4.  
 Rf encontrado para os açúcares = 0,40 e 0,42.  
 Rf encontrado para a glucose = 0,41.



	encontrados	estabelecidos
A=Arabinose	Rf=0,56	Rf=0,54
1 G=Glucido da Ammi Visnaga	Rf=0,40	Rf=
G=Glucose	Rf=0,41	Rf=0,38
2 G=Glucido da Ammi Visnaga	Rf=0,42	Rf=
R=Raninose	Rf=0,66	Rf=0,64

Os resultados destas cromatografias levam-nos a admitir que existe apenas glucose como parte glucídica.

*Nota:* Usámos sempre 50 µg para cada ponto das várias cromatografias (antocianinas, antocianidinas e açúcares).

## RESUMO

Fez-se o estudo sumário do pigmento presente nos caules e umbelas de alguns exemplares de *Ammi visnaga* L. (Lam.). Os valores de Rf encontrados nas cromatografias de papel, permitem-nos pensar que nos encontramos em presença de uma antocianina cuja parte glucídica deve ser exclusivamente formada por glucose e cuja genina parece ser delfinidina. Também o comportamento químico da antocianidina, em presença de dissolventes, nos leva a supor que se trata de delfinidina. Os valores de Rf permitem ainda admitir que o pigmento é muito provavelmente o 3,5-diglicosido da delfinidina.

## SUMMARY

The summary study of the pigment in presence was done on the stem and umbels of some exemplaries of *Ammi visnaga* L. (Lam.).

The founded values Rf on the paper chromatographies allow us to think that we are in presence of a antocyanine which glucydic part has to be composed exclusively by glyucose and which genine seems to be delphynidine. The chemical conduct of the antocyanidine too, in presence of solvents, let us assume that it will be delphynidine.

The Rf values allow us still to admit that the pigment is very probably the 3,5 - diglycoside of the delphynidine.

## BIBLIOGRAFIA

- (<sup>1</sup>) BATE-SMITH, E. C. — *Nature*, **161**, 835-8 (1948).  
 (<sup>2</sup>) BATE-SMITH, E. C. — *Biochim. Biophys. Acta*, **4**, 427 (1950).  
 (<sup>3</sup>) BLANK, F. — *Botanic Rev.*, **13**, 241-317 (1947).  
 (<sup>4</sup>) DILLEMANN, M. G. — *Ann. pharm. franç.*, **17**, 214-21 (1959).  
 (<sup>5</sup>) DUPUY, P. e PUISAIS, J. — *Compt. Rend.*, **240**, 1802-4 (1955).  
 (<sup>6</sup>) ELDERFIELD, R. C. — John Wiley & Sons, New York (1951) vol.2 pág. 329-38.  
 (<sup>7</sup>) LAWRENCE e col. — *Trans. Roy. Soc. London*, **B230**, 149 (1959).  
 (<sup>8</sup>) MOEWUS, F. — *Ergebn. Enzymforsch.*, **12**, 173-206 (1951).  
 (<sup>9</sup>) NORDSTRÖM, C. G., e SWAIN, T. — *J. Chem. Soc.* 2764-73 (1953).  
 (<sup>10</sup>) PAECH, K. e TRACEY, M. V. — «Modern Methods of Plant Analysis», Springer-Verlag, Berlin (1955) vol. 3 pág. 450-96.  
 (<sup>11</sup>) RIBEREAU-GAYON, J. e RIBEREAU-GAYON, P. — *Compt. Rend.* **238**, 2114-16 (1954).  
 (<sup>12</sup>) RIBEREAU-GAYON, J. e RIBEREAU-GAYON, P. — *Compt. Rend.* **238**, 2188-91 (1954).  
 (<sup>13</sup>) ROBINSON, G. M. e R. ROBINSON — *Biochem. J.*, **25**, 1687-1705 (1931).  
 (<sup>14</sup>) SCOTT-MONCRIEFF, R. — *Ergebn. Enzymforsch.*, **8**, 277-306 (1939).  
 (<sup>15</sup>) SPAETH, E. C. e ROSENBLATT, D. H. — *Anal. Chem.*, **22**, 1321-6 (1950).

(Trabalho realizado na Secção de Investigação do Laboratório Normal)

## COLÍRIOS

# VERIFICAÇÃO DO PROJECTO DA MONOGRAFIA DA ADENDA DA FARMACOPEIA PORTUGUESA (\*)

L. NOGUEIRA PRISTA  
Prof. Ext. Fac. Farmácia

A. J. SILVA COSTA  
Lic. Farm. e Med.

JOÃO ALVES DA SILVA  
Lic. em Farmácia

### PREPARAÇÃO DOS COLÍRIOS

No que diz respeito à preparação dos colírios foi nosso propósito verificar as possibilidades de preparação dos veículos e fórmulas indicadas na respectiva monografia da adenda da Farmacopeia Portuguesa, bem como estudar a sua estabilidade.

Para isso preparámos todas as fórmulas compreendidas tanto na monografia geral como as dos colírios especiais.

Embora não tenha sido verificada qualquer dificuldade na preparação da maior parte das fórmulas indicadas, parece-nos de assinalar o que se observou com os colírios de levorrenina, fisostigmina e fluoresceína sódica.

Em relação aos dois primeiros notámos haver oxidação que se traduzia pelo aparecimento de colorações, especialmente no colírio de fisostigmina. Se bem que estas alterações só surgissem tardiamente julgámos aconselhável empregar-se sempre água destilada isenta de metais, nomeadamente cobre e ferro, cuja presença pode catalizar os fenómenos de oxidação, devendo, como é lógico, estes colírios serem conservados ao abrigo da luz.

Apesar de se poder pensar na possibilidade de catálise oxidativa da levorrenina pela presença de nitrato de fenilmercúrio, já que os iões  $Hg^{++}$  têm sido propostos para acelerar a produção de adrenocromo isso não tem sido verificado como atesta a respectiva bibliografia (1, 2). Por outro lado os ensaios por nós conduzidos nesse sentido também nos levam a não responsabilizar o nitrato de fenilmercúrio pelas colorações atrás mencionadas.

No que diz respeito ao colírio de fluoresceína sódica e conforme se encontra referido na bibliografia, procurámos verificar se há manifesta incompatibilidade entre aquela substância e o nitrato de fenilmercúrio.

Com efeito, RIEGELMAN e VAUGHAN (3) são do parecer que haja interação do tipo catião-ião entre a fluoresceína sódica e o nitrato de fenilmercúrio. Opinam também pela incompatibilidade J. SCHRADIE e O. MILLER (4) que se referem a que, ao fim de algum tempo, as soluções alcalinas de fenilmercúrio depositam mercúrio metálico, perdendo actividade. Esta opinião não é partilhada por todos os autores, designadamente por C. LAWRENCE (5). Não podemos contudo deixar de observar que este autor, ao considerar as duas substâncias compatíveis, relata condições de pH (pH = 5 conseguido com um tampão de fosfato contendo 2% de ácido bórico) muito diferente das que se estabelecem para o colírio de fluoresceína a inscrever na Farmacopeia Portuguesa.

Finalmente, tendo nós procurado fórmulas habitualmente utilizadas de colírios de fluoresceína sódica apenas pudemos encontrar a sua associação

(\*) Trabalho efectuado para a Comissão Permanente da Farmacopeia Portuguesa.

com o p-hidroxibenzoato de metilo a 0,0229 % e o p-hidroxibenzoato de propilo a 0,0114 % (\*) como conservantes.

Tendo porém preparado o colírio de fluoresceína sódica, principiando por dissolver aquela substância em água destilada, filtrada a solução obtida e só então adicionado o nitrato de fenilmercúrio, não observámos a formação de qualquer precipitado que se traduzisse por aparecimento de um depósito após prolongado repouso.

Pelo que respeita ao modo como estão redigidas as normas para a preparação dos colírios, parece-nos que seria conveniente dar indicação mais pormenorizada de como se deve proceder quando os colírios tenham concentração diferente da indicada no quadro da monografia (100 mg). Assim julgamos útil indicar «para diferente quantidade de substância medicamentosa o volume de água esterilizada a adicionar deve calcular-se proporcionalmente». Do mesmo modo, permitimo-nos sugerir que seja modificada a redacção «veículo tamponado isotónico para preparar 10 cm<sup>3</sup> de colírio» por «veículo tamponado isotónico a adicionar para completar 10 cm<sup>3</sup> de colírio».

### AVALIAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS

Neste aspecto as verificações executadas nos colírios incidiram na determinação do pH e abaixamento crioscópico.

#### a) pH:

A primeira destas determinações foi executada também sobre os veículos tamponados propostos, tendo-se operado sempre com potenciómetros Cambridge.

Os resultados obtidos acham-se consignados no quadro junto:

Veículo A	pH = 4,90	Colírio de atropina	pH = 6,90
Veículo B	pH = 5,60	Colírio de efedrina	pH = 6,85
Veículo C	pH = 6,85	Colírio de homatropina	pH = 6,85
Colírio de cocaína	pH = 4,05	Colírio de pilocarpina	pH = 6,55
Colírio de procaína	pH = 4,90	Colírio de escopolamina	pH = 6,80
Colírio de sulfato de zinco	pH = 4,65	Colírio de fluoresceína	pH = 8,10
Colírio de levorenina	pH = 6,32	Colírio de sulfacetamida	pH = 8,10
Colírio de fisostigmina	pH = 6,51	Colírio de tetracaina	pH = 4,98

Da análise dos resultados assinalamos apenas como discrepantes os valores obtidos com os colírios de sulfato de zinco, fisostigmina e levorrenina. Quanto ao primeiro julgámos que o seu pH deveria ser elevado (sem contudo chegar a atingir  $\text{pH} = 6$ ), dada a natural causticidade do colírio.

O valor encontrado com o colírio de fisostigmina ( $\text{pH} = 6,51$ ) parece-nos ser demasiado alto, visto provar-se que a acidez dificulta a oxidação daquela substância.

Idênticas considerações podem ser feitas a propósito do colírio de levorrenina ( $\text{pH} = 6,32$ ) em que julgámos vantajoso conseguir-se um pH mais baixo, já que, do mesmo modo que para a fisostigmina, a acidez retarda a oxidação.

#### b) *Tonicidade:*

O valor do abaixamento crioscópico considerado isotónico com o líquido lacrimal tem sido imensamente discutido havendo autores que admitem que a isotonia corresponde a um abaixamento de  $0,8^\circ$ . Mais recentemente estabeleceu-se que a isotonia deva corresponder a uma concentração molecular igual à do soro sanguíneo o que conduz ao valor de  $0,56^\circ$  para abaixamento crioscópico. Depois dos estudos de SWAN<sup>(7)</sup> e de HIND e GOYAN<sup>(8)</sup> ficou assente a larga tolerância do globo ocular às variações de tonicidade podendo empregar-se sem perigo de qualquer lesão soluções oculares cuja concentração corresponda de 0,5 % a 1,5 % de cloreto de sódio. Para RIEGELMAN e colab.<sup>(9)</sup> esse valor pode mesmo atingir os limites de 0,5 % a 2 % de cloreto de sódio, o que dá uma enorme latitude para calcular a isotonia dos colírios.

As determinações foram executadas sobre todos os colírios mencionados no projecto de monografia tendo-se trabalhado com um crioscópio de agitação mecânica e comparando sempre cada valor encontrado com o dado por uma solução de 0,9 % de cloreto de sódio.

Os valores encontrados transcrevem-se seguidamente:

Colírio de procaína .....	$0^\circ,70$
Colírio de adrenalina .....	$0^\circ,76$
Colírio de cocaína .....	$0^\circ,69$
Colírio de atropina .....	$0^\circ,57$
Colírio de sulfato de zinco .....	$0^\circ,66$
Colírio de pilocarpina .....	$0^\circ,61$
Colírio de fenilefrina .....	$0^\circ,88$
Colírio de efedrina .....	$0^\circ,65$
Colírio de escopolamina .....	$0^\circ,64$
Colírio de sulfacetamida .....	$< 2^\circ$
Colírio de fisostigmina .....	$0^\circ,61$
Colírio de homotropina .....	$0^\circ,59$
Colírio de tetracaína .....	$0^\circ,61$

Parece-nos que todas as fórmulas se encontram nas devidas condições apenas fugindo dos valores habitualmente tolerados o colírio de sulfacetamida sódica, a 10 %. Para esta substância a isotonia atinge-se com cerca de 3,5 % valor muito inferior ao da concentração preconizada. Lembramos porém os trabalhos de FENTON<sup>(10)</sup> que num estudo clínico de sulfacetamida chegou a utilizar concentrações que variaram de 10 % a 30 %. Embora esta última



concentração, corresponda do ponto de vista da tonicidade, a 9% de cloreto de sódio (10 vezes mais concentrado do que a solução isotónica) não observou qualquer lesão por ela provocada.

## ESTUDO DAS CONDIÇÕES DE ESTERILIDADE

Iniciamos este estudo pela preparação dos meios de cultura apropriados, quer ao desenvolvimento de bactérias aeróbias e anaeróbias, quer ao de fungos. Na escolha destes meios procuramos aproximar-nos do que preceitua a U. S. P., Ed. 1955, no capítulo «Sterility Tests».

Assim utilizamos, respectivamente, o meio líquido de tioglicolato e o meio de Sabouraud líquido.

O meio de tioglicolato foi preparado, segundo a seguinte fórmula:

L. cistina .....	0,5 g
Agar .....	0,75 g
Cloreto de sódio .....	2,5 g
Glucose .....	5,5 g
Extracto de levedura .....	5 g
Triptona (Difco) .....	15 g
Tioglicolato de sódio .....	0,5 g
Água .....	1000 ml

Dissolvemos na totalidade da água, com auxílio do calor, as diversas substâncias, à excepção do tioglicolato. Este foi adicionado ao soluto, após arrefecimento. O meio foi distribuído em tubos de ensaio (cerca de 15 ml por tubo) e esterilizado a 121° C, por 20 minutos. Tivemos o cuidado de ajustar o pH de modo a que, após esterilização, fosse muito próximo de 7,1.

Na preparação do meio de Sabouraud líquido, seguimos a fórmula seguinte:

Neopeptona (Difco) .....	10 g
Glucose .....	20 g
Água .....	1000 ml

Do mesmo modo, depois de efectuada a solução, distribuímos o meio em tubos de ensaio (cerca de 15 ml em cada) e esterilizamos a 121° C por 20 minutos, ajustando o pH de modo a ter um valor, no final, vizinho de 5,7.

Preparados os diversos colírios, segundo as fórmulas inscritas nas monografias geral e especial, foram distribuídos em frascos conta-gotas e seguidamente submetidos a um aquecimento, em autoclave, a vapor fluente, durante 30 minutos.

Depois de arrefecimento, procedemos à sementeira dos diversos colírios, utilizando para cada um deles duas séries de 10 tubos, uma de meio de tioglicolato e outra de Sabouraud. As sementeiras foram efectuada, adicionando 0,5 ml de colírio, a cada tubo. Os tubos com meio de tioglicolato, foram mantidos em incubação a 37° C, por sete dias. Os tubos, com meio de Sabouraud, foram mantidos em incubação a 22-25° C, durante um período de 15 dias.

Em nenhum dos tubos, de qualquer das séries, se verificou desenvolvimento microbiano. Tais resultados traduzem a eficiência de uma das técnicas («aquecimento a vapor fluente por 30 minutos, em presença do conservante») propostas na monografia citada, com o fim de «assegurar suficiente destruição de germes».

Verificada, desta maneira, a esterilidade dos colírios, após o aquecimento a vapor fluente durante 30 minutos, julgamos conveniente certificarmo-nos do grau de eficiência dos conservantes incluídos nas diversas fórmulas, isto é da capacidade para assegurar a destruição de microorganismos que porventura possam contaminar estes medicamentos, em consequência de repetidas aberturas dos frascos, durante o uso.

Com o propósito de nos aproximarmos das condições em que estes medicamentos são usados na prática, abrimos durante alguns minutos os frascos repetidas vezes, em dias sucessivos.

Expostos assim os colírios a possíveis inquinações, estes medicamentos foram ensaiados seguindo a técnica já descrita, usando de igual modo, para cada um deles, duas séries de 10 tubos, uma com meio de tioglicolato e outra com meio de Sabouraud, adicionando também a cada tubo 0,5 ml de colírio e incubando tal como atrás está descrito.

De igual modo, em nenhum dos tubos de qualquer das séries se verificou crescimento, o que mostra evidente impedimento do desenvolvimento dos microorganismos que porventura tivessem inquinado os colírios, durante as repetidas aberturas dos frascos.

Podemos assim concluir que a adição dos conservantes propostos «constitui uma relativa garantia contra contaminações posteriores».

Continuando o nosso trabalho, ainda no mesmo sentido de avaliar a capacidade antimicrobiana das fórmulas propostas, entendemos que seria de utilidade ensaiar aquela capacidade em relação a fortes contaminações.

Bem sabemos que tais circunstâncias dificilmente se verificam na prática, mas o certo é que um estudo conduzido desta maneira, sem dúvida nos iria fornecer elementos significativos sobre o poder antimicrobiano das diversas fórmulas dos colírios em estudo.

É evidente que não devíamos efectuar estas observações exclusivamente em relação a uma só espécie microbiana, dado que o poder das substâncias antissépticas varia não só com a espécie microbiana, mas até, dentro da mesma espécie, com a estirpe.

Mas as condições em que trabalhamos não permitiam e talvez não justificassem um estudo tão detalhado, pelo que nos limitamos a usar uma estirpe de cada uma das três espécies seguintes: *Pseudomonas aeruginosa*, como representante de bactérias gram —, *Staphylococcus albus*, como representante de bactérias gram + e *Monilia albicans* como representante dos fungos. A escolha destas espécies, como agentes de contaminação, foi-nos sugerida pelo facto daquelas bactérias serem as que mais vulgarmente se encontram referidas na literatura, em ensaios desta natureza e a *Monilia*, porque a U. S. P. a refere para os ensaios de estudo da acção fungistática.

Dado que podemos atribuir, pelo menos na maior parte, o poder antimicrobiano dos colírios em estudo, à presença das substâncias incluídas nas fórmulas como conservantes, parece-nos que colheríamos informações seguras, das suas capacidades antimicrobianas, utilizando neste estudo, apenas os três veículos propostos.

Não esqueçamos que, por vezes, há que acrescentar à acção dos conservantes, a acção igualmente antisséptica das substâncias terapêuticamente activas, em certos casos evidente, como no da sulfacetamida.

Mas o certo é que a sua presença parece não ser suficiente, para garantir a esterilidade dos seus solutos.

Além da razão que deixamos apontada para que o ensaio fosse simplesmente conduzido com os três veículos citados, acresce ainda o facto de que não podíamos mobilizar material suficiente para tão elevado número de ensaios, se tivéssemos de operar com a totalidade dos colírios inscritos na monografia. O número de colírios em estudo, as várias espécies microbianas em relação às quais seria necessário verificar a capacidade antisséptica e o número de culturas a efectuar, em cada fase do ensaio, elevariam a alguns milhares os tubos de meios de cultura exigidos, para tal verificação.

Para este estudo utilizamos culturas em meio líquido, com 24 horas de incubação a 37° C, das espécies microbianas já mencionadas. Preparamos os veículos segundo as fórmulas:

A:		
Ácido bórico .....	2,2	g
Cloreto de benzalcónio .....	0,01	g
Água esterilizada q. b. para .....	100	ml
B:		
Ácido bórico .....	2,2	g
Azotato de fenilmercúrio .....	0,001	g
Sulfito de sódio anidro .....	0,1	g
Água esterilizada q. b. para .....	100	ml
C:		
Fosfato monossódico anidro .....	0,4	g
Fosfato dissódico anidro .....	0,47	g
Cloreto de sódio .....	0,48	g
Cloreto de benzalcónio .....	0,01	g
Água esterilizada q. b. para .....	100	ml

De cada um destes solutos tomámos três amostras de 10 ml que submetemos a aquecimento, em autoclave a vapor fluente, durante 30 minutos.

Após arrefecimento, procedemos à inquinação das três amostras, de cada veículo, adicionando à primeira 0,1 ml da cultura de 24 horas da *Monilia*, à segunda a mesma quantidade da cultura de *Pseudomonas* e à última igualmente 0,1 ml da cultura de *Staphylococcus*. Depois de um contacto de 5 minutos, inoculámos uma gota do veículo contaminado em 5 ml de meio de tioglicolato para as bactérias e de Sabourand quando se tratava de *Monilia*. Estes ensaios foram realizados, usando séries de 10 tubos para cada uma das três espécies em ensaio. Os tubos assim inoculados foram mantidos em incubação a 37° C para as bactérias e 22-25° C para a *Monilia*, durante 7 dias, no primeiro caso e 15 no segundo.

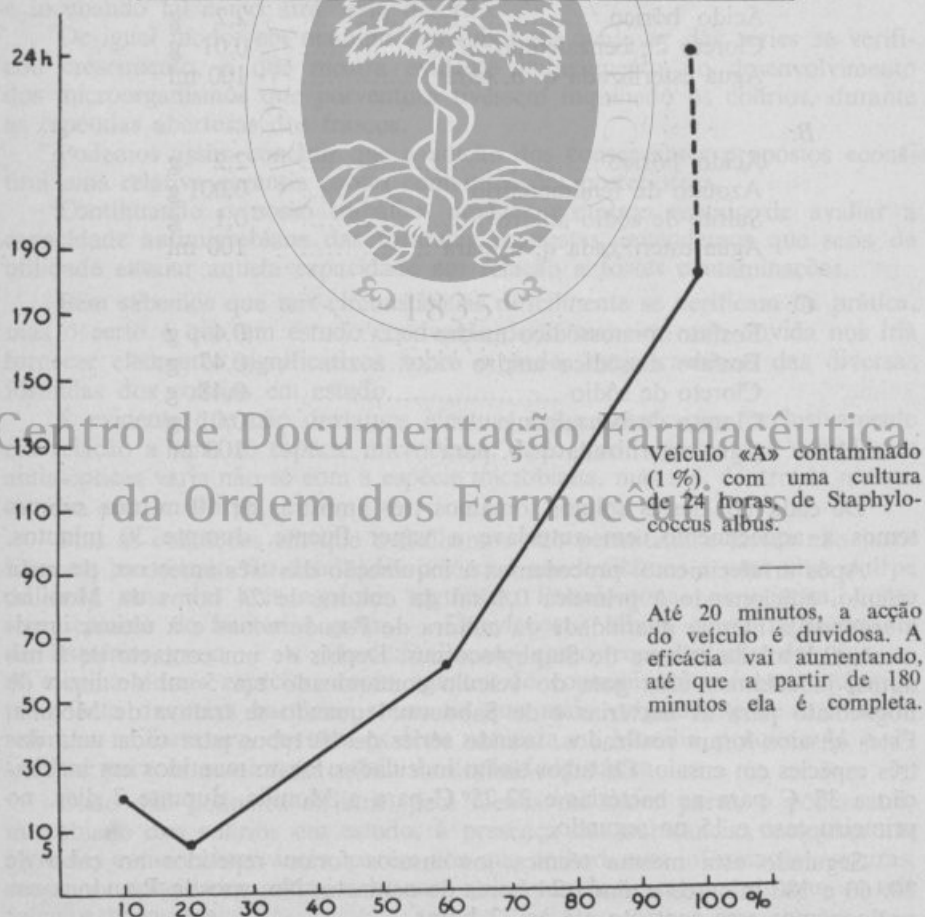
Seguindo esta mesma técnica, os ensaios foram repetidos ao cabo de 20, 60 e 180 minutos e ainda 24 horas de contacto. No caso da *Pseudomonas* prolongámos esse contacto até às 72 horas.

Apresentamos nos quadros seguintes os resultados obtidos:

QUADRO 1

Veículo «A» contaminado (1%), com uma cultura de 24 horas, de *Staphylococcus albus*.

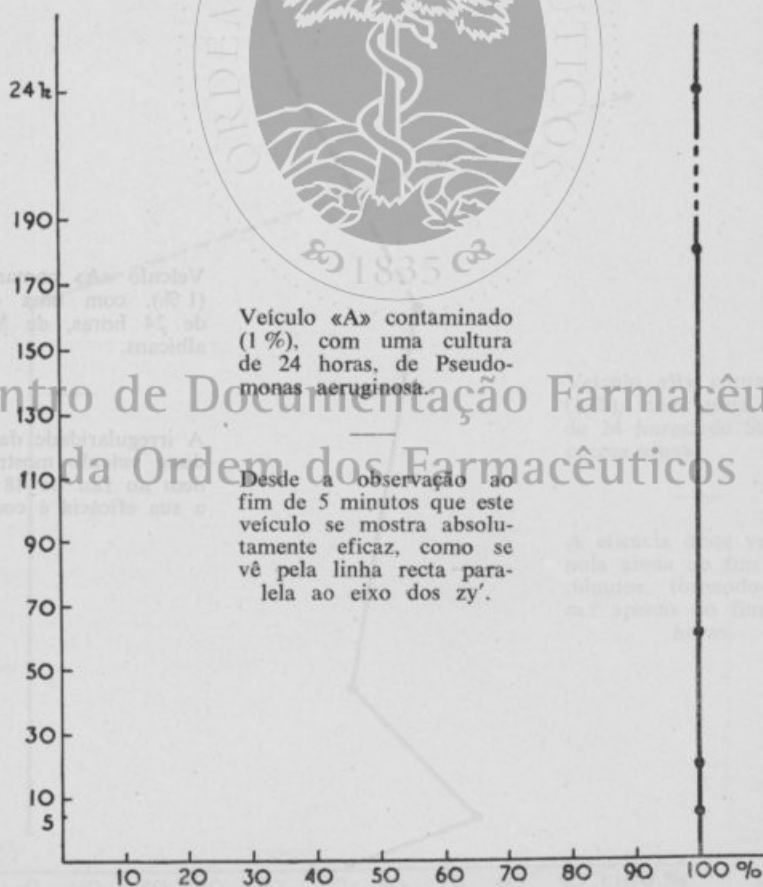
	Tempos de contacto:				
	5 m	20 m	60 m	180 m	24 horas
Resultados das culturas:	—	—	—	—	—
	—	+	—	—	—
	+	+	—	—	—
	+	+	—	—	—
	+	+	—	—	—
	+	+	+	—	—
	+	+	+	—	—
	+	+	+	—	—



QUADRO 2

Veículo «A» contaminado (1%), com uma cultura de 24 horas, de *Pseudomonas aeruginosa*.

	Tempos de contacto:				
	5 m	20 m	60 m	180 m	24 horas
Resultados das culturas:	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—

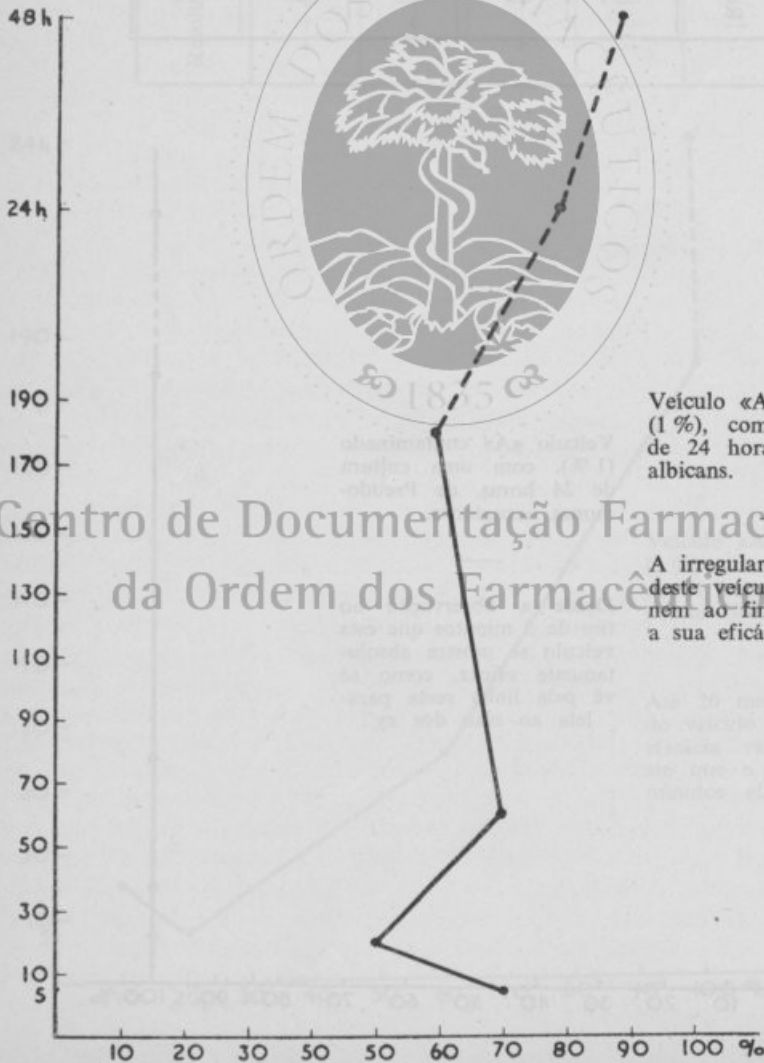


Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

QUADRO 3

Veículo «A» contaminado (1%), com uma cultura de 24 horas, de *Monilia albicans*.

	Tempos de contacto:					
	5 m	20 m	60 m	180 m	24 horas	48 horas
Resultados das culturas:	+	+	+	+	+	+
	+	+	+	+	+	—
	+	+	+	+	—	—
	—	+	—	+	—	—
	—	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—



Veículo «A» contaminado (1%), com uma cultura de 24 horas, de *Monilia albicans*.

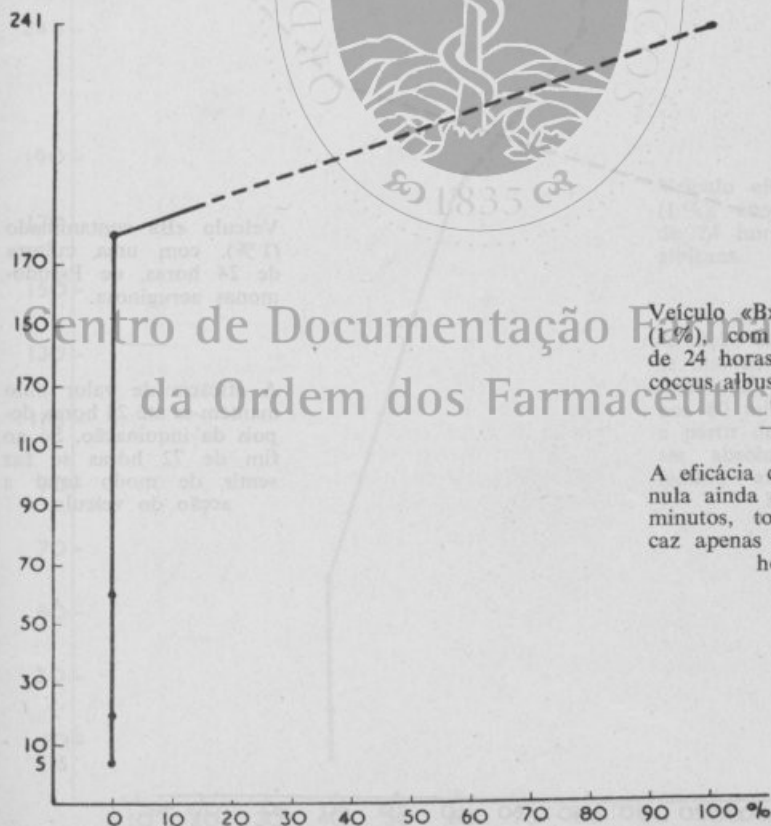
A irregularidade da acção deste veículo mostra que, nem ao fim de 48 horas, a sua eficácia é completa.

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

QUADRO 4

Veículo «B» contaminado (1%), com uma cultura de 24 horas, de *Staphylococcus albus*.

	Tempos de contacto:				
	5 m	20 m	60 m	180 m	24 horas
Resultados das culturas:	+	+	+	+	—
	+	+	+	+	—
	+	+	+	+	—
	+	+	+	+	—
	+	+	+	+	—
	+	+	+	+	—
	+	+	+	+	—
	+	+	+	+	—
	+	+	+	+	—
	+	+	+	+	—



Veículo «B» contaminado (1%), com uma cultura de 24 horas, de *Staphylococcus albus*.

A eficácia deste veículo é nula ainda ao fim de 180 minutos, tornando-se eficaz apenas ao fim de 24 horas.

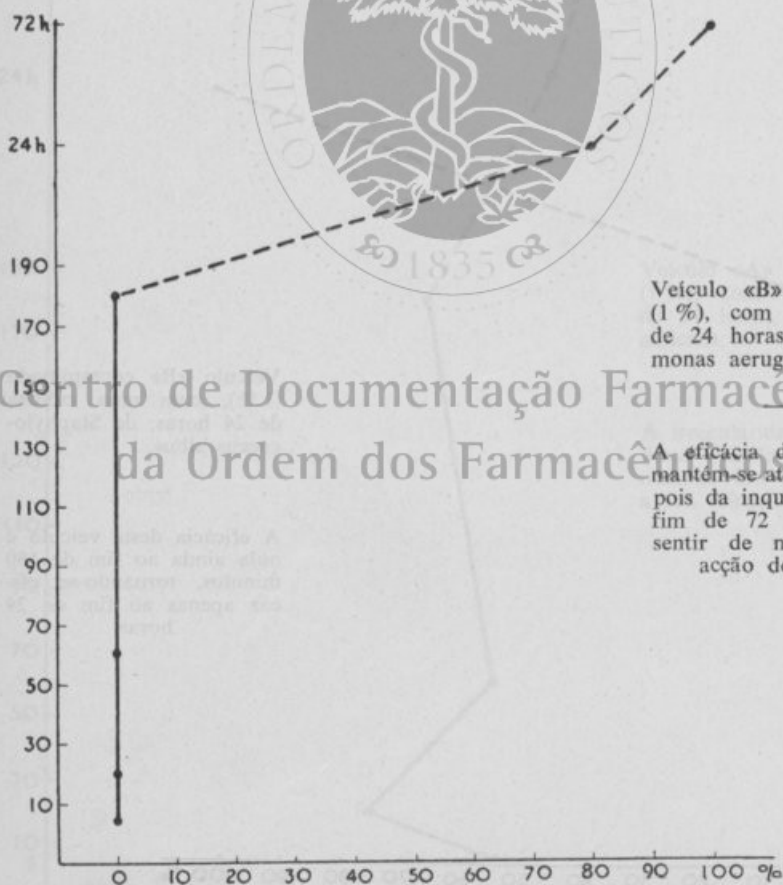


Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

## QUADRO 5

Veículo «B», contaminado (1%), com uma cultura de 24 horas, de *Pseudomonas aeruginosa*.

	Tempos de contacto:					
	5 m	20 m	60 m	180 m	24 horas	72 horas
Resultados das culturas:	+	+	+	+	+	—
	+	+	+	+	+	—
	+	+	+	+	—	—
	+	+	+	+	—	—
	+	+	+	+	—	—
	+	+	+	+	—	—
	+	+	+	+	—	—
	+	+	+	+	—	—
	+	+	+	+	—	—
	+	+	+	+	—	—



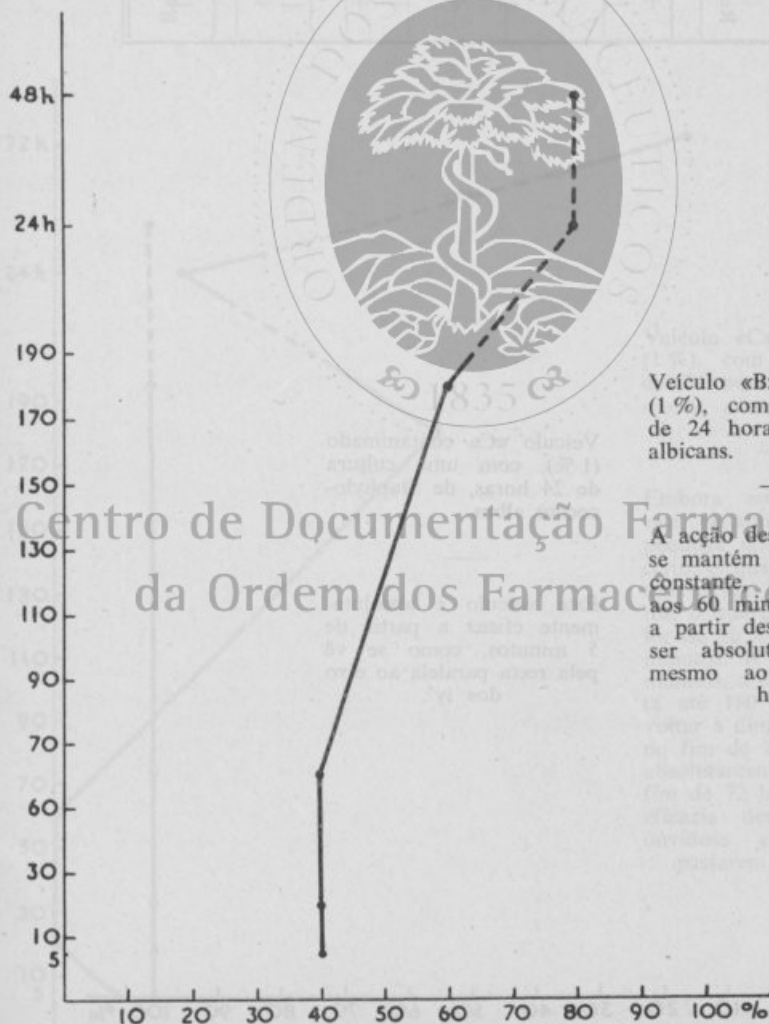
Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos



QUADRO 6

Veículo «B» contaminado (1%), com uma cultura de 24 horas, de *Monilia albicans*.

	Tempos de contacto:					
	5 m	20 m	60 m	180 m	24 horas	48 horas
Resultados das culturas:	+	+	+	+	+	+
	+	+	+	+	+	+
	+	+	+	+	—	—
	+	+	+	—	—	—
	+	+	+	—	—	—
	—	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—



Veículo «B» contaminado (1%), com uma cultura de 24 horas, de *Monilia albicans*.

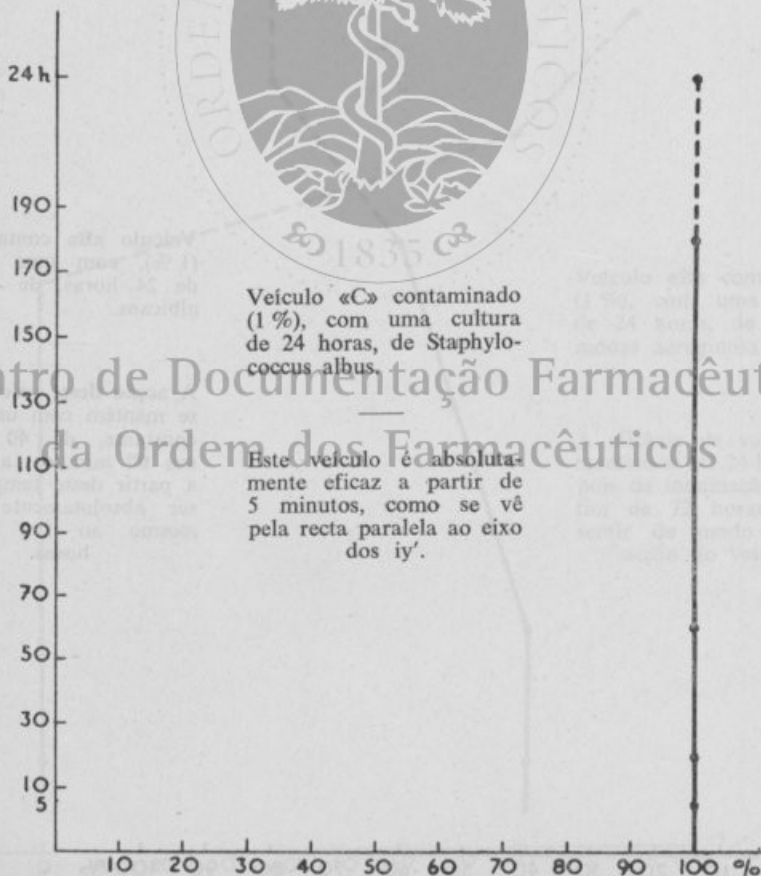
A acção deste veículo que se mantém com um valor constante de 40%, até aos 60 minutos, aumenta, a partir deste tempo, sem ser absolutamente eficaz mesmo ao fim de 48 horas.

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

## QUADRO 7

Veículo «C» contaminado (1%), com uma cultura de 24 horas, de *Staphylococcus albus*.

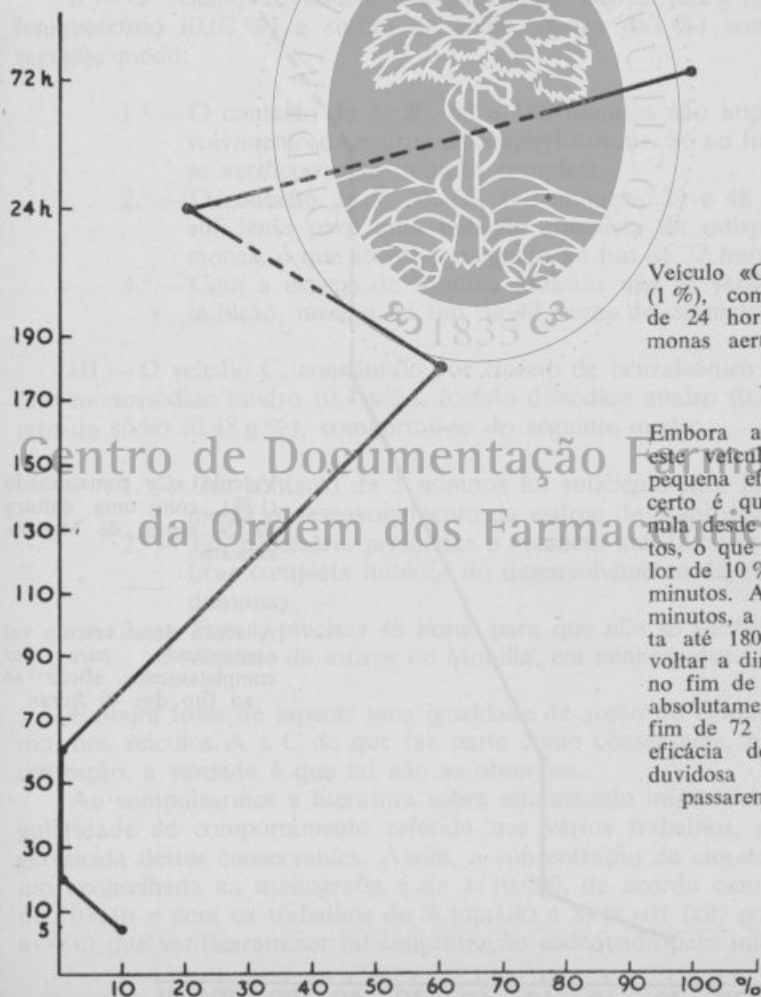
	Tempos de contacto:				
	5 m	20 m	60 m	180 m	24 horas
Resultados das culturas:	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—



QUADRO 8

Veículo «C» contaminado (1%), com uma cultura de 24 horas, de *Pseudomonas aeruginosa*.

	Tempos de contacto:					
	5 m	20 m	60 m	180 m	24 horas	72 horas
Resultados das culturas:	—	+	+	+	—	—
	+	+	+	+	—	—
	+	+	+	+	+	—
	+	+	+	+	+	—
	+	+	+	—	+	—
	+	+	+	—	+	—
	+	+	+	—	+	—
	+	+	+	—	+	—
	+	+	+	—	+	—
	+	+	+	—	+	—



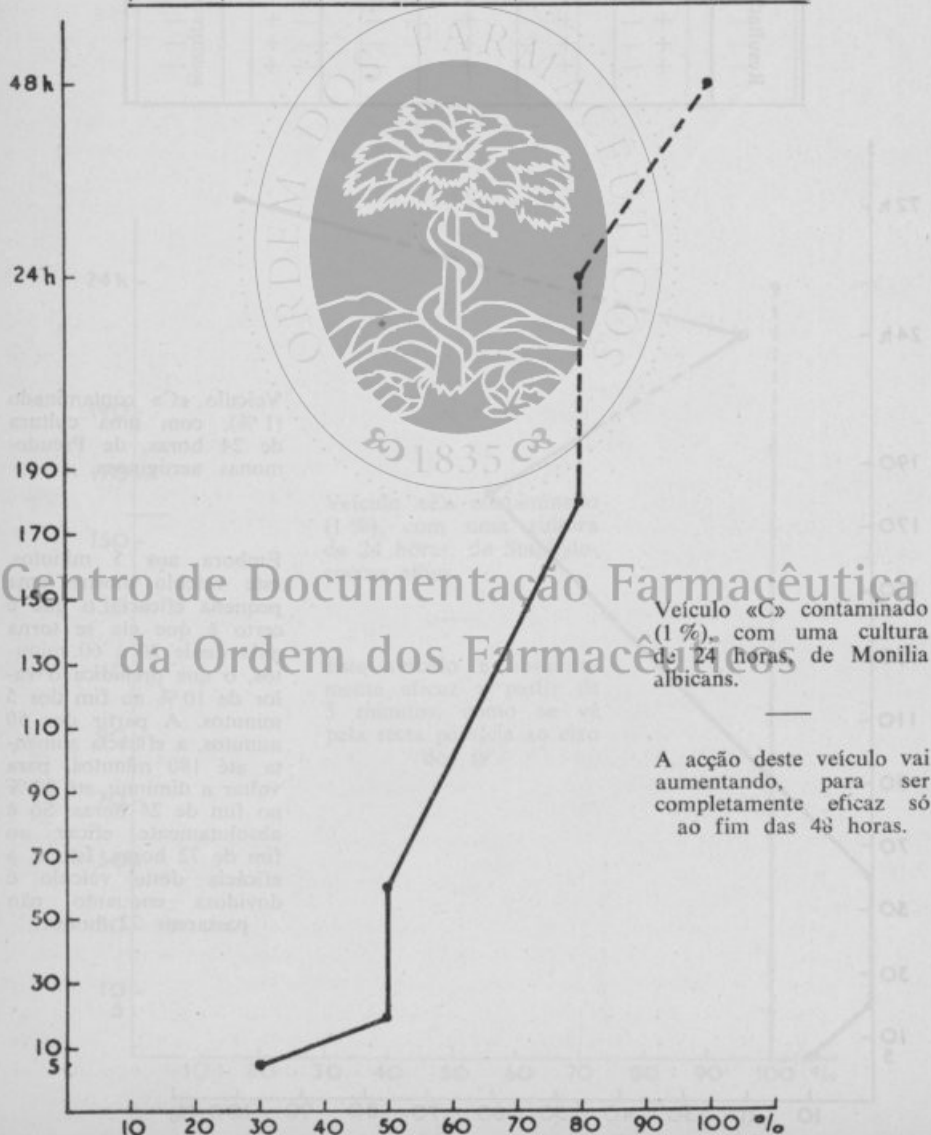
Veículo «C» contaminado (1%), com uma cultura de 24 horas, de *Pseudomonas aeruginosa*.

Embora aos 5 minutos, este veículo mostre uma pequena eficácia o que é certo é que ela se torna nula desde 20 a 60 minutos, o que prejudica o valor de 10% ao fim dos 5 minutos. A partir dos 60 minutos, a eficácia aumenta até 180 minutos, para voltar a diminuir até 20% no fim de 24 horas. Só é absolutamente eficaz ao fim de 72 horas. Isto é, a eficácia deste veículo é duvidosa enquanto não passarem 72 horas.

QUADRO 9

Veículo «C» contaminado (1%), com uma cultura de 24 horas, de *Monilia albicans*.

	Tempos de contacto:					
	5 m	20 m	60 m	180 m	24 horas	48 horas
Resultados das culturas:	—	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—
	+	—	—	—	—	—
	+	—	—	—	—	—
	+	+	+	—	—	—
	+	+	+	—	—	—
	+	+	+	—	—	—
	+	+	+	+	+	—
	+	+	+	+	+	—



Os ensaios cujos resultados deixamos reunidos nos quadros anteriores (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9), mostram que:

I — O veículo A constituído por cloreto de benzalcónio (0,01 g %) ácido bórico (2,2 g %) comportou-se da seguinte maneira:

- 1.º — Um contacto de 5, 20 e 60 minutos não assegurava uma completa inibição do desenvolvimento da estirpe de *Staphylococcus albus*. Foi necessário prolongar a acção deste veículo por 3 horas, para obter uma inibição em todos os tubos da série.
- 2.º — Este mesmo veículo posto em contacto com uma estirpe de *Pseudomonas aeruginosa*, ao cabo de 5 minutos tinham inibido completamente o desenvolvimento.
- 3.º — Em relação à estirpe da *Monilia albicans*, este veículo não causou uma inibição completa do desenvolvimento, mesmo ao fim de 48 horas de contacto.

II — O veículo B, constituído por ácido bórico (2,2 g %), azotato de fenilmercúrio (0,02 %) e sulfito de sódio anidro (0,1 %) comportou-se do seguinte modo:

- 1.º — O contacto de 5, 20, 60 e 180 minutos não impediu o desenvolvimento da estirpe de *Staphylococcus*. Só ao fim de 24 horas se verificou uma inibição completa.
- 2.º — O contacto de 5, 20, 60, 180 minutos, 24 e 48 horas não foi suficiente para uma inibição completa da estirpe de *Pseudomonas*, o que só foi conseguido ao fim de 72 horas.
- 3.º — Com a estirpe de *Monilia albicans* não se verificou completa inibição, mesmo ao fim de 48 horas de contacto.

III — O veículo C, constituído por cloreto de benzalcónico (0,01 %), fosfato monossódico anidro (0,4 g %), fosfato dissódico anidro (0,47 g %) e cloreto de sódio (0,48 g %), comportou-se do seguinte modo:

- 1.º — Um contacto de 5 minutos foi suficiente para inibir completamente o desenvolvimento da estirpe de *Staphylococcus*.
- 2.º — Foi necessário prolongar o contacto até 72 horas, para se verificar completa inibição do desenvolvimento da estirpe de *Pseudomonas*.
- 3.º — Foram precisas 48 horas para que não se verificasse desenvolvimento da estirpe de *Monilia*, em nenhum dos tubos.

Embora fosse de esperar uma igualdade de acção do cloreto de benzalcónio, nos veículos A e C de que faz parte como conservante, na mesma concentração, a verdade é que tal não se observou.

Ao compulsarmos a literatura sobre este assunto impressionou-nos a irregularidade de comportamento referida nos vários trabalhos, sobre a acção germicida destes conservantes. Assim, a concentração de cloreto de benzalcónio aconselhada na monografia é de 1/10 000, de acordo com as indicações de HOGAN e com os trabalhos de SCIGLIANO e SKOLAUT (cit. por C. A. LAWRENCE) que verificaram ser tal concentração «adequada para inibir culturas de

*Mycrococcus pyogenes*, var. *aureus*, intencionalmente adicionadas a várias soluções oftálmicas», com a referência de que na maior parte dos casos as bactérias morriam num período de 30 minutos.

No entanto, divergem totalmente as opiniões de outros autores, como KIEGELMAN (cit. por J. SCHRADIE e ORVILLE H. MILLER), (4) que verificou haver crescimento de *Pseudomonas aeruginosa* depois de um contacto, com uma solução de cloreto de benzalcónio a 1/500, durante 3 dias.

As citações que deixamos expostas, embora resumidas mostram a diversidade de opiniões nas apreciações das propriedades conservantes do cloreto de benzalcónio. Também THEODORE e FEINSTEIN (cit. de LAWRENCE), nas considerações feitas sobre conservantes para soluções oftálmicas, afirmam ser incerta a acção germicida dos compostos quaternários de amónio, sobre a *Ps. aeruginosa*.

A literatura é também divergente quando se refere à acção do nitrato de fenilmercúrio. Assim HIND e SZEKELY (cit. LAWRENCE) descrevem veículos em que o nitrato de fenil mercúrio (a 1/25 000) foi usado com eficiência como antibacteriano e SIDNEY RIEGELMAN e DANIEL G. VAUGHAN (5) apontam a sua acção lenta, frisando que a *Ps. aeruginosa* resistiu a um contacto de mais de uma semana, com concentrações de 1/25 000.

### CONCLUSÕES

Dos ensaios que deixamos descritos, realizados no intuito de verificar a eficiência, não só da técnica aconselhada para a preparação destes medicamentos, mas ainda dos conservantes incluídos nas fórmulas propostas, podemos com relativa segurança tirar algumas conclusões.

I—A prova levada a efeito, após o aquecimento a vapor fluente por 30 minutos, mostrou que este processo é, associado à acção dos conservantes, eficiente para assegurar uma conveniente esterilidade destas preparações farmacêuticas.

II—A segunda série de ensaios, realizados com o propósito de ajuizar do poder antisséptico dos conservantes propostos, como meio de promover a destruição de microrganismos que, durante o uso destes medicamentos, porventura os possam inquinar, mostrou serem eficientes as substâncias adicionadas com tal finalidade.

III—A acção germicida destas mesmas substâncias, quando perante fortes contaminações, mostrou um comportamento irregular, variável com a espécie em ensaio.

Assim, em relação à estirpe de *Staphylococcus albus*, o veículo A provocou uma inibição completa do desenvolvimento após uma acção prolongada por 3 horas; o veículo B só ao fim de 24 horas produziu tal inibição e no veículo C um contacto de apenas 5 minutos foi suficiente para obstar a qualquer desenvolvimento.

Em relação à estirpe de *Pseudomonas aeruginosa*, o veículo A inibiu completamente o desenvolvimento, ao cabo de 5 minutos; o veículo B só ao fim de 24 horas e o veículo C exigiu 72 horas.

Em relação à estirpe de *Monilia albicans*, o veículo A não conseguiu inibir completamente o desenvolvimento mesmo depois de 48 horas de contacto; o veículo B comportou-se de idêntica maneira, e o veículo C, nesse mesmo tempo conseguiu inibição completa.

## CONCLUSIONS

From the essays we are describing and realized having in view to verify the efficacy, not only from the advised technic for the preparation of these medicaments but still too from the conservatives inclosed in the proposed formulas, we can relieve with relative reliability some conclusions:

I) The effected proof after heating during 30 minutes under flowing steam, show's that this proceeding is efficacious — associated to the conservatives action —, in order to assure a proper sterility of these pharmaceutical preparations.

II) The second series of essays realized under intent to estimate the antiseptic power of the proposed conservatives, as a way to promote the destruction of microorganisms which could by hazard soil these medicaments during using of sames, show's that the substances added with such a design were efficacious.

III) The germinating action of these same substances when in presence of strong contaminations, show's a irregularly conduct, variable with the assayed species.

In this manner and in relation to the lineage of *Staphylococcus albus*, the vehicle A provoked a complete inhibition of the unfolding after a 3 hours lengthened action; the vehicle B produced such a inhibition after 24 hours only and in the vehicle C a contact of scarce 5 minutes was enough to hinder whatever development.

Relatively to lineage of *Pseudomonas aeruginosa*, the vehicle A complete inhibited the development in 5 minutes; the vehicle B after 24 hours only and vehicle C needed 72 hours.

In relation to the lineage of *Monilia albicans*, the vehicle A could not arise the complete inhibition of the unfolding even after 48 hours contact; the vehicle B was acting in the same manners and the vehicle C obtained a complete inhibition in that same time.

## Centro de Documentação Farmacêutica

### BIBLIOGRAFIA

- (<sup>1</sup>) RIEGELMAN, S. e VAUGHAN, D.: *J. Am. Pharm. Assoc.*, **19**, 665 (1958).  
 (<sup>2</sup>) *U. S. P.*, XIV (1955).  
 (<sup>3</sup>) RIEGELMAN, S. e VAUGHAN, D.: *J. Am. Pharm. Assoc.*, **19**, 665 (1958).  
 (<sup>4</sup>) SCHRADIE, J. e MILLER, O.: *J. Am. Pharm. Assoc.*, **20**, 197 (1959).  
 (<sup>5</sup>) LAWRENCE, C.: *Am. J. Ophth.*, 385, 195.  
 (<sup>6</sup>) *British Pharmaceutical Codex*, 1954.  
 (<sup>7</sup>) SWAN, K.: *Arch Ophth.*, **41**, 253 (1949).  
 (<sup>8</sup>) HIND, H. e GOYAN, F.: *J. Am. Pharm. Assoc.*, **36**, 33 (1947); **12**, 732 (1950).  
 (<sup>9</sup>) RIEGELMAN S.; VAUGHAN, D. e OKUMOTO, M.: *J. Am. Pharm. Assoc.*, **16**, 742 (1955).  
 (<sup>10</sup>) FENTON, A.: *Pharm. J.*, **166**, 6 (1951).

# REVISÕES DE CONJUNTO

## VEÍCULOS DOS MEDICAMENTOS INJECTÁVEIS (\*)

LUÍS DE SOUSA DIAS

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

Toda a vez que uma substância nova é admitida na terapêutica, o farmacêutico, para acompanhar os desejos e preferências dos sectores a que tem de atender, conceberá imediatamente, na maior parte dos casos, três formas farmacêuticas para a administração do remédio: supositório, comprimido, injectável. Havemos de concordar que é no processo de elaboração da última forma que o nosso estudo tem de incidir mais profundamente, já que as duas outras formas só com isso serão favorecidas, por os problemas com elas relacionados serem geralmente de complexidade menor. O farmacêutico ao preparar um injectável deve assegurar-se de que todas as prescrições vão ser totalmente satisfeitas<sup>(32)</sup>: a) O medicamento conterá todos os produtos formulados na espécie e nas quantidades ordenadas; b) O medicamento conservará a sua actividade farmacodinâmica inicial por um espaço de tempo o mais longo possível; c) Não deve conter impurezas ou produtos em decomposição, sobretudo substâncias cuja presença não seja essencial. O segundo ponto é por vezes difícil de precisar e o ideal seria que a conservação do injectável fosse, em todos os casos, indefinida.

Sabe-se que a selecção do excipiente ou do solvente é fundamental para as preparações de penicilina. O primeiro passo que se pode dar a favor da conservação de um medicamento está na escolha da fórmula e do processo de preparação. Uma série de experiências conduzidas por CHARONNAT e colaboradores<sup>(18, 19)</sup> ilustram bem esta nota. O emprego da solução de cloreto de sódio — soro fisiológico — como veículo de anestésicos locais, abaixa fortemente a actividade destes produtos, pelo menos na anestesia da córnea; a queda pode alcançar 5/6.

A substância activa pode dissolver-se bem no solvente escolhido e que parece o mais apropriado, porém, a sua estabilidade ou conservação é muito limitada. Somos obrigados então a considerar as diferentes classes de alterações<sup>(32)</sup> já assinaladas nestas sessões e que podemos resumir nos seguintes grupos: a) de hidrólise (antibióticos, procaína, barbitúricos); b) de oxidação (adrenalina, alcalóides da cravagem de centeio); c) racemização (hiosciamina); d) enzimas (insulina); e) formação de precipitados (extractos fluidos), etc. Estas alterações podem ser estimuladas pela luz, pelo calor, pelo ar e por microrganismos, ou ainda, pelo conjunto destes agentes; não esquecendo, também, que a desactivação do medicamento pode ser promovida por contaminantes cedidos pelo material de que é fabricado o recipiente, onde o medicamento se contém. Se a conservação respeitante à integridade da composição química inicial é impraticável, teremos que recorrer aos métodos, também, já aqui expostos anteriormente<sup>(64)</sup>.

(\*) Lição proferida no Sindicato Nacional dos Farmacêuticos (Abril, 1959).



## OS DIFERENTES TIPOS DE VEÍCULOS

Veículo, excipiente, solvente — são designações que na prática quase sempre se confundem e que muitas vezes mal se distinguem entre si. Convém, no entanto, à ordenação do assunto de que nos propomos ocupar e para facilidade do seu desenvolvimento, precisar a aplicação desses termos. Veículo, significa tudo o que transporta ou conduz. No nosso caso particular é a substância que serve para dar a formã na qual deve preparar-se e ser administrado ou tomar-se o medicamento. Os veículos podem ser sólidos ou semi-fluídos e líquidos. Os veículos sólidos e semi-fluídos não pressupõem uma dissolução da base ou princípio activo medicinal e, então, denominam-se excipientes. Aos excipientes sólidos, geralmente inertes, que se adicionam aos fármacos para obter um comprimido, dá-se o nome de diluentes solúveis<sup>(47)</sup>. Estão neste caso a lactose e a sacarose, substâncias que adicionadas de um polietilenoglicol de elevado peso molecular, como lubrificante; de metilcelulose, como desintegrante, servem para obter comprimidos que se solubilizam facilmente, produzindo uma solução injectável. Se o diluente é insolúvel ou pouco solúvel, como pode acontecer com o princípio activo, e a mistura é levada a um formato cilíndrico ou discóide com o fim de fixação ou implantação subcutânea, de forma a produzir-se uma absorção lenta e uma acção prolongada do fármaco, diz-se que o veículo é retardante. Os comprimidos «Implantes» também são preparados por simples fusão ou compressão forte do produto requerido, sem adição de qualquer outra substância, sendo de notar, nestes, a ausência absoluta de veículo ou de excipiente. Encontram emprego na terapêutica hormonal.

Como veículos retardantes têm-se usado excipientes diversos em muitas fórmulas de suspensões injectáveis<sup>(48)</sup>. Não falando nas clássicas e já pouco usadas suspensões de acção retardada por força da natureza química e física dos respectivos fármacos — Carbonato e Salicilato de bismuto, Iodobismutato de quinina, etc., lembramos a mistura óleo vegetal-cera para os injectáveis de penicilina, depois substituída pela mistura de óleo com monoestearato de alumínio<sup>(49)</sup>. Conseguia-se assim um veículo retardante e dispersante do produto incorporado que facilitava a prática da injeção. Mais tarde o problema assume o aspecto contrário. É o próprio fármaco que moderando a sua difusão no organismo, se apresenta com acção retardada, sob a forma de combinação com a procaina e depois com a dibenziletilenadiazina; sendo este composto muito estável nos meios hídricos. O veículo passa então a ser aquoso, tamponado, isotónico e adicionado de substâncias tensio-activas adequadas em quantidades mínimas. A viscosidade do veículo para favorecer a suspensão da substância medicinal, pode conseguir-se com a adição de éteres da celulose (metilcelulose ou carboximetilcelulose, p. ex.)<sup>(50)</sup>. Também pode usar-se para o mesmo fim a polivinilpirrolidona. Esta, na forma de hidrosol a 20 %, absorve diversos fármacos, retardando a sua eliminação, tanto «in situ» como por via renal e hemática. Forma complexos com a penicilina G sódica, com a ureia, com o salicilato de sódio, com a lactoflavina, etc.<sup>(51)</sup>.

Um veículo aquoso contendo sorbitol, polisorbato 80 e álcool benzílico está descrito particularmente para suspensões de Progesterona e de Hidrocortisona<sup>(52)</sup>.

Sabemos que a difusão do medicamento no organismo pode ser regulada, de certo modo, variando a composição do veículo. Modernamente, a absorção de medicamentos insolúveis, verifica-se de uma forma efectiva e regular pela

observação de normas que dizem respeito sobretudo à natureza física dos precipitados: sua forma e granulometria<sup>(34)</sup>. Variando as condições de precipitação, o produto pode ser obtido num estado de muito fina divisão ou de grandes cristais. É assim possível preparar uma suspensão com ambos os efeitos rápido e prolongado, misturando partículas mais finas e mais grossas numa suspensão (Penicilinas e Insulinas).

Encerramos este capítulo lembrando outros veículos que foram usados em preparados injectáveis: lanolina, vaselinas e parafinas. Encontraram emprego em cirurgia associados a antisépticos para injeção em canais fistulosos.

## OS SOLVENTES

O termo «solvente» é correntemente aplicado ao componente da solução presente em considerável excesso, e o termo «soluto» ao outro constituinte. Todavia, os termos solvente e soluto são por vezes arbitrários. Há casos onde um dos dois pode chamar-se solvente do outro. Por exemplo, numa mistura de álcool e água, o álcool pode ser considerado como solvente da água ou a água como solvente do álcool. Uma solução tem habitualmente o estado físico do solvente, mas ocasionalmente estas condições estão invertidas. O fenol líquido é uma solução de água em fenol, em que a solução tem o estado físico do soluto.

Deveremos, assim, evitar o equívoco para que fomos arrastados, e, a que nos habituámos quase, designando por «soluto» o que, na realidade, é uma «solução».

O solvente principal de uso farmacêutico é, sem dúvida, a água — solvente polar por excelência. Condensaremos, aqui, o que de mais importante nos ocorre salientar acerca deste dissolvente, pois ele ainda vai ser objecto de considerações mais exactas durante este ciclo de reuniões<sup>(46)</sup>.

Como solvente aquoso, além da água, deve registar-se o uso dos soros salinos injectáveis do tipo do soro fisiológico ou solução de cloreto de sódio isotónica — veículo de muitas substâncias medicamentosas. A Farmacopeia americana prevê o uso do Injectável de Ringer<sup>(70)</sup> para fim idêntico.

## Centro de Documentação Farmacêutica

É opinião unânime dos técnicos de que uma boa água destilada para injectáveis pode ser obtida em aparelhos construídos inteiramente de vidro, usando o tradicional processo da destilação, desde que a água seja separada na forma de vapor das quantidades mínimas de impurezas não voláteis. Tere-mos, pois, que fornecer ao sistema destilatório uma água já beneficiada, seja por uma destilação prévia, seja por meio de um tratamento com resinas troca-ções apropriadas que podem ser reactivadas grande número de vezes, permitindo uma purificação mais barata do que pelo primeiro processo. Os aparelhos de vidro devem ser inteiramente limpos a intervalos de tempo curtos e regulares, possivelmente todos os dias. Os condensadores devem ser cuidados com muita atenção e o sistema deverá sempre ser esterilizado com uma forte corrente de vapor antes de iniciar-se a recepção asséptica da água destilada. Estes dispositivos aquecidos quase todos pelo vapor de água sobre-aquecido — portanto energia calorífica cara — ocupam grande espaço e são de rendimento escasso, necessitando de muita água para refrigeração. Fornecem, pois, uma água de preço elevado. Pode, contudo, resumir-se a quali-

dade do produto obtido nas seguintes vantagens: água estéril à saída do aparelho; ausência de contaminantes metálicos; fraco teor de anidrido carbónico; ausência de pirogénio (<sup>23</sup>, <sup>33</sup>, <sup>61</sup>).

Não tem merecido interesse farmacêutico a obtenção de águas pelos processos chamados de bipermutação e de electrosiose. Pouco divulgados são os destiladores contínuos, onde a água é aquecida por uma corrente eléctrica que atravessa uma resistência de Nicromo. Em laboratórios estrangeiros temos encontrado os mais diversos dispositivos para a obtenção de água para injectáveis. Aparelhos metálicos Unityp, da marca Koehler, muito usados na Suíça e na Alemanha para pequenas e grandes produções de água (<sup>42</sup>); outros, da marca Sievert, indicados para farmácias e laboratórios, construídos de acordo com os sistemas americanos (<sup>66</sup>), ou construídos em vidro, do tipo «Fonta-vapor» com o seu modelo pequeno «Minivapor» (<sup>12</sup>).

Em alguns laboratórios a água deve ser empregada dentro de vinte minutos, após a destilação, noutros admite-se que seja usada dentro de algumas horas, contanto que seja submetida à esterilização com o receptáculo logo depois de obtida. Averiguando num importante laboratório de produtos farmacêuticos como se processava a inspecção do pirogénio nas águas que empregavam para os injectáveis, foi-nos respondido, que dispondo aquele sector fabril de 10 000 litros de água destilada por hora, não deviam ter que preocuparem-se com problemas de pirogénio. A água destilada produzida era rapidamente consumida e ensaios periódicos dos produtos manufacturados confirmavam uma isenção absoluta de pirogénio. É de notar que todas as fases da preparação de injectáveis — dissolução, filtração e enchimento das ampolas — eram conduzidas na presença de um gás inerte ou de ar devidamente filtrado.

Do maior interesse actual são os sistemas de destilação por termo-compressão muito divulgados em França com a marca Cerini (<sup>15</sup>) e na Itália com o nome Mascarini. Representam uma adaptação da técnica industrial às necessidades do laboratório (<sup>55</sup>).

Resumindo: Devemos estabelecer cuidadosamente as condições óptimas de obtenção de uma água destilada, seja qual for o processo usado e empregando-a, sempre que possível, imediatamente. Apesar das provas biológicas de que podemos dispor, recorda-se que o ensaio do pirogénio, amplamente usado, não satisfaz completamente, porque o coelho é animal muito menos sensível para essa apreciação do que o homem (<sup>17</sup>).

## OS SOLVENTES NÃO AQUOSOS

### 1. Óleos

Entre os solventes não aquosos, os mais empregados geralmente na preparação das soluções para uso hipodérmico são os óleos vegetais, alguns alcoóis, polióis e respectivos ésteres e éteres (<sup>43</sup>). Os óleos são quase fisiologicamente inertes para o organismo animal. Atóxicos, indolores apresentam muitas vantagens. Depois da água é este o tipo de solvente mais usado em farmácia para injecções subcutâneas e sobretudo intramusculares. A sua viscosidade é um inconveniente. No Inverno, com o tempo frio, as injecções são mais difíceis. Também para o manipulador existe dificuldade no emprego dos óleos nesta estação, devido ao seu congelamento. Tratando-se de azeite, caso comum a todos nós, se apenas aproveitarmos a parte fluida e rejeitarmos por filtração, sem aquecimento, os gliceridos que precipitaram e se depositaram, conseguimos um óleo bastante mais fluido. Usando deste processo o

custo do solvente não sofrerá um aumento de mais de 20% e o produto acabado ganhará muito em aspecto. De resto, este é um processo de refinação que se aplica a outros óleos medicinais.

Facilita-se a dissolução de substâncias dificilmente solúveis nos óleos, promovendo uma primeira solução auxiliar num solvente, volátil ou não, miscível com o óleo escolhido. A progesterona é solúvel no álcool benzílico; a solução obtida mistura-se com o óleo desejado. O calciferol dissolve-se muito facilmente em oleato de etilo. Pode também dissolver-se no clorofórmio ou em outro solvente volátil apropriado que se adiciona ao óleo; por meio de vácuo, com ligeiro aquecimento e agitação, separa-se completamente o solvente volátil.

Além do azeite neutralizado, usam-se ainda, os óleos de amêndoas, de amendoim e de sésamo (<sup>14, 24, 37, 45, 70</sup>). Lembra-se que a esterilização destes veículos deve fazer-se por aquecimento a 150° C durante uma hora (<sup>21, 39</sup>).

A Farmacopeia dos Estados Unidos permite o emprego de mono e diglicéridos sintéticos, em injectáveis, desde que sejam suficientemente fluidos à temperatura de 10° C e que o índice de iodo não seja superior a 140 (<sup>70</sup>).

São muitos os autores que apontam como inconveniente mais importante do uso dos óleos em injectões o perigo de embolias oleosas de graves consequências. Trata-se em grande número de vezes da aplicação defeituosa de injectões que não cabe aqui apreciar (<sup>1</sup>). Também, não é sem reserva que se admitem os óleos em injectões intravenosas objectando-se que mesmo quando as partículas oleosas estão emulsionadas a ponto de serem menores do que os eritrócitos podem, ainda assim, provocar embolias pulmonares. A verdade é que estão descritas, desde há muitos anos e sem inconvenientes, injectões intravenosas de soros artificiais tendo em suspensão óxido de ferro hidratado e outras substâncias de consistência gelatinosa. Divisa-se na actualidade a tendência para o emprego de emulsões injectáveis intravenosas (<sup>30, 38, 41, 65</sup>). Tem-se procurado administrar certos líquidos injectáveis sob a forma de emulsões para tentar aumentar a actividade terapêutica de substâncias tenso-negativas muito eficazes, tais como o terpinol, o eucaliptol, etc. Os alcoóis gordos sulfonados permitem emulsionar os alcoóis terpênicos. Com o sulfato lauril-sódico a 1% obtém-se uma solução coloidal de pH 7,2 - 7,4, ligeiramente hemolítica e debilmente irritante para a conjuntiva do coelho, todavia, perfeitamente tolerada e indolor quando injectada por via intramuscular (?). A emulsão com 10% de essência de hortelã-pimenta é ligeiramente esclerosante (<sup>45</sup>). A tolerância local e toxicidade do sulfato lauril-sódico e de outros agentes tenso-activos nas soluções injectáveis têm sido objecto de estudo (<sup>2, 16</sup>).

## 2. Alcoóis, Polióis e seus derivados

### a) Alcoóis, seus ésteres e éteres

Álcool etílico  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{OH}$

Álcool triclوروبutilico terciário

$$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \diagdown \\ \text{C} - \text{CCl}_3 \\ \diagup \\ \text{H}_3\text{C} \quad | \\ \quad \quad \text{OH} \end{array}$$

Álcool benzílico  $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{OH}$

Álcool feniletílico  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

\*

Acetato de etilo	$\text{CH}_3\text{-COOC}_2\text{H}_5$
Lactato de etilo	$\text{CH}_3\text{-CH. OH-COOC}_2\text{H}_5$
Oleato de etilo	$\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{-COOC}_2\text{H}_5$
Ésteres etílicos do azeite	
Acetato de benzilo	$\text{CH}_3\text{-COOCH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$
Benzoato de benzilo	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-COOCH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$





Óxido de etilo	$\text{C}_2\text{H}_5\text{-O-C}_2\text{H}_5$
Miristato de propilo	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COO. CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
«Glycerol Formal» <sup>(b)</sup>	
«Glycofurol»	$\text{CH}_2\text{---CH}_2$
n ~ 2	$\text{CH}_2\text{---CH}_2\text{(OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{---OH}$

b) Polióis, seus ésteres e éteres

Etilenoglicol	$\text{HO. CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$
Propilenoglicol	$\text{CH}_3\text{-CH.OH-CH}_2\text{OH}$
Trimitenoglicol	$\text{HO. CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$
Butilenoglicol 1,2	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH.OH--CH}_2\text{OH}$
Butilenoglicol 1,3	$\text{CH}_3\text{CH.OH-CH}_2\text{-CH.OH}$
Butilenoglicol 1,4	$\text{HO. CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$
Butilenoglicol 2,3	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{OH-CH.OH-CH}_3$
Glicerina	$\text{HO. CH}_2\text{-CH.OH-CH}_2\text{OH}$

\*

Monoacetato de etilenoglicol	$\text{CH}_3\text{-COO-CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$
Diacetato de etilenoglicol	$\text{CH}_3\text{COO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OOC-CH}_3$
Monopropionato de etilenoglicol	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-COO-CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$
Dipropionato de etilenoglicol	$(\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{COO-CH}_2)_2$
Propionato de propilenoglicol	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-COO. CH}_2\text{-CH-OH-CH}_3$
Acetinas da glicerina (em especial a triacetina)	

Éter monoetílico do Etilenoglicol (Cellosolve)	$C_2H_5-O-CH_2-CH_2OH$
Éter dietílico do Etilenoglicol	$C_2H_5-O-CH_2-CH_2-O-C_2H_5$
Dietilenoglicol	$HO-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2OH$
Éter monometílico do Dietilenoglicol	$CH_3-O-CH_2-CH_2$ 
Éter monoetílico do Dietilenoglicol (Carbitol)	$C_2H_5-O-CH_2-CH_2$ 
Éter monobutílico do Dietilenoglicol (Butyl «Carbitol»)	$C_4H_9-O-CH_2-CH_2$ 
Trietilenoglicol	$HO-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2$ 
Polietilenoglicol 300 400	$HO-(CH_2-O-CH_2)_n-OH$ $n = 6 \text{ a } 7$ $n = 8 \text{ a } 10$
Éter fenílico do glicol (Fenoxetona ou Solvente P)	$C_6H_5-O-CH_2-CH_2OH$

Sob o ponto de vista prático, têm sido exclusivamente usados o Álcool etílico e o Álcool benzílico e, ainda, alguns ésteres deles derivados. O emprego do álcool etílico, posto que nas doses e concentrações usadas não promova fenómenos apreciáveis de toxicidade aguda, nem a precipitação de proteínas, não deve generalizar-se hoje, pois existem outros solventes inócuos com iguais propriedades de solubilidade e de miscibilidade com a água. A Farmacopeia dos Estados Unidos (11) recomenda os alcoóis de 10 a 40 a 70 % (nestas concentrações com adição de glicerina) para injectáveis de glucosidos cardiotónicos. Segundo a Farmacopeia Britânica (12) a diluição da solução alcoólica de digoxina deve fazer-se, no momento de injectar, com solução de cloreto de sódio. Cita-se, também, uma mistura anestésica para veterinária com Nembutal e cloral tendo por solvente o álcool de 10 %.

Entre os ésteres etílicos ensaiados mencionam-se o acetato e o lactato, pouco recomendados por a sua injeção ser muito dolorosa. Uma solução oleosa com alta concentração de Estrona pode ser obtida usando o lactato de etilo como solvente, adicionado de um óleo vegetal (62). Tem-se generalizado o uso do oleato de etilo produzido em síntese industrial pela esterificação do ácido oleico com o álcool etílico. É um líquido amarelo palha de cheiro e sabor pouco agradáveis, sendo cerca de 10 vezes menos viscoso do que o azeite e de melhor tolerância local do que este. Também é mais rápida a absorção das suas soluções. A Farmacopeia Britânica (10) indica o seu emprego em diversos injectáveis e apresenta uma completa monografia. O índice de peróxidos é um dado importante para a avaliação do seu uso farmacêutico. O oleato de etilo é muito sensível à oxidação devendo proteger-se das acções

da luz e do ar<sup>(50)</sup>. Em virtude do seu elevado coeficiente de dilatação necessita de especial precaução no ajustamento de volumes determinados e ainda quando encerrado em ampolas de grandes capacidades é submetido à esterilização pelo calor. Deve evitar-se o contacto do oleato de etilo com as rolhas de borracha. Pode preparar-se com o oleato de etilo soluções injectáveis de acetato de desoxicorticosterona, de ésteres do estradiol, de progesterona, de propionato de testosterona e de menadiona. Pode usar-se também como veículo de vitaminas lipossolúveis. Uma suspensão injectável de salicilato de bismuto figurava em N. N. R. formulada com ésteres etílicos do azeite<sup>(51)</sup>.

O éter etílico não tem sido usado propriamente como solvente, mas sim como adjuvante de solubilidade. Empregou-se muito como fluidificante do óleo canforado para acelerar a acção estimulante deste medicamento.

O álcool benzílico pode prestar-nos múltiplos serviços<sup>(29)</sup>, mesmo nas soluções injectáveis aquosas, já como conservador e bacteriostático, adjuvante de solubilidade de muitas substâncias, possuindo, ainda, poder anestésico local de curta duração. Tem sido usada para este fim uma solução em água ou em soro fisiológico na concentração de 1 a 4 % em injeção subcutânea de 5 cm<sup>3</sup>. Não é tóxico, nem irritante nas concentrações indicadas. Dos ésteres benzílicos, o acetato e o benzoato são pouco tóxicos, porém, o seu emprego tem alcançado limitado êxito. O benzoato de benzilo usa-se na proporção de 20 % na solução oleosa de Dimercaprol<sup>(50)</sup>. Recentemente preconizou-se a substituição do álcool benzílico pelo benzoato de benzilo. Não parece trazer qualquer vantagem prática, pois que a solubilidade do benzoato em água é muito menor do que a do álcool benzílico. Pode considerar-se, contudo, a substituição quando se trate de soluções injectáveis oleosas<sup>(55)</sup>.

O Etilenoglicol foi já usado para solubilizar o Iodobismutito de sódio e o Amytal em injectáveis. O Propilenoglicol emprega-se na dissolução de barbitúricos e da Vitamina D<sub>2</sub>. Glucosídeos cardiotónicos estabilizam-se em soluções com cerca de 50 % de Propilenoglicol. Também a solução de Quinidina em Propilenoglicol a 20 % é estável, bem absorvida e privada de acção local irritante.

A Glicerina não se utiliza só por si porque a sua injeção é muito dolorosa. Geralmente emprega-se adicionada de água e de etanol. Uma fórmula de Scilarene injectável citada em N. N. R. (1949) contém 15 % de glicerina e 6 % de álcool. O Fenobarbital pode solubilizar-se numa mistura ternária de álcool, glicerina e água. Um solvente recomendado para um injectável de Fenobarbital sódico a 10 % (p/v) obtém-se pela mistura de 54,7 % de álcool, 31,4 % de glicerina e q. s. de água para 100 ml<sup>(2)</sup>.

Propilenoglicol e Polietilenoglicol 300 têm sido propostos como dissolventes da Reserpina<sup>(22, 49)</sup>. Outra preparação injectável de Reserpina pode obter-se empregando um veículo formado de 25 % de Polietilenoglicol 400 e 10 % de Etanol em mistura com água acidulada pelo ácido cítrico<sup>(49)</sup>.

Soluções de Meprobamato podem conseguir-se usando o Propilenoglicol e o 1,3-Butilenoglicol<sup>(9)</sup>.

A solução de Pentobarbital numa mistura de Polietilenoglicol 400 (60 %) e Álcool (10,5 %) pode ser esterilizada pelo calor sem alteração<sup>(7)</sup>.

Numa patente francesa<sup>(75)</sup> descreve-se um processo de obter soluções estabilizadas de Penicilina, dissolvendo-a em Propilenoglicol a que se adiciona uma solução concentrada de um sal de quinina, de preferência formiato de quinina.

Um novo solvente para drogas injectáveis é o Glycofurol<sup>(67)</sup> — um pro-

duto de condensação do álcool tetra-hidrofurfurílico com polietilenoglicol, contendo em média dois grupos etilenoglicol por molécula. É miscível com a água em qualquer proporção e é solúvel em glicerina, éter e etanol; dissolve o Ronicol e a Acetilcolina, sendo tão bem tolerado como o propilenoglicol e menos tóxico do que este.

No processo denominado dos «geno-cristais», utilizável para a administração de doses de 100 mg de hormonas por injeção, emprega-se a sua dissolução num veículo orgânico miscível com a água, tal como o Trietilenoglicol<sup>(9)</sup>. A solução assim obtida precipita imediatamente em meio aquoso. Após a injeção da solução na massa muscular, o solvente difunde-se nos líquidos aquosos do organismo e o princípio activo, insolúvel na água, precipita «in situ».

Pelo contrário, um solvente não miscível com a água, como o Éter fenílico do glicol (Solvente P), adicionado de 2% de água e de 1% de p-amino-benzoato de butilo é capaz de retardar a absorção da penicilina de tal forma, que mantém uma penicilinemia conveniente durante 8 a 12 horas<sup>(9)</sup>.

## CARACTERÍSTICAS DOS SOLVENTES

Façamos um rápido resumo das principais características dos solventes não aquosos:

### 1) Poder dissolvente.

É uma propriedade tão variável que não se pode aqui estudar cada caso de per si. Um grande número de solventes hidroxilados tem um poder dissolvente mais considerável do que os dissolventes oleosos e por serem anidros permitem a conservação indefinida de algumas substâncias facilmente hidrolizáveis. Deve assinalar-se aqui a possível formação de complexos entre os poliéteres do tipo «Carbowax» com diversos compostos de uso farmacêutico<sup>(36)</sup>.

### 2) Solubilidade na água.

Exceptuando os solventes oleosos, também os outros solventes são geralmente muito solúveis na água ou miscíveis com ela. O carácter de solubilidade ou de miscibilidade destes solventes com a água é uma propriedade fundamental do mais alto interesse para o farmacêutico, porque condiciona em larga medida a rapidez de acção do produto dissolvido, a velocidade de absorção do veículo e a tolerância local da droga. Não se julgue, porém, que todos estes aspectos se verifiquem quando o líquido entra em contacto com os líquidos humorais, logo após a deposição do medicamento entre os tecidos. Se o solvente não é miscível com a água, a substância permanece na solução que difunde lentamente durante 5 a 10 minutos em volta do ponto de injeção. Depois é absorvida pelo organismo ao qual o solvente abandona o soluto, mais ou menos depressa, conforme os casos. Com efeito, além de uma certa concentração, a substância activa em solução pode precipitar ao contacto com os tecidos, rápida ou lentamente conforme a velocidade de reabsorção do solvente pelo organismo. Pode então verificar-se uma deposição de cristais e a consequente acumulação do medicamento (processo de retardar a absor-



ção de medicamentos por «geno-cristais»). É também o que se passa com um obeso se a injeção não é profunda. O produto introduzido em plena camada adiposa sujeita-se a ser mal absorvido. A sua permanência nestas condições pode constituir um corpo estranho que se envolve numa película fibro-esclerosa incômoda. Mais tarde, a droga pode difundir-se bruscamente e conduzir a uma real intoxicação. Teremos, pois, que evitar os incidentes de intolerância local próprios de alguns solventes.

### 3) *Viscosidade.*

Os óleos e os corpos de alto peso molecular têm uma elevada viscosidade que é bastante nociva. Para tornar a injeção mais fácil e menos dolorosa adiciona-se-lhes, por vezes, fluidificantes. Como já notámos, aos polióis junta-se por vezes água, álcool etílico, etc. O oleato de etilo vem substituindo frequentemente os óleos, nas preparações injectáveis, por ser muito mais fluido.

### 4) *Pureza.*

A dificuldade de dispormos de todos os dissolventes apontados reside, em grande parte, na impossibilidade de a indústria nos fornecer solventes num grau de pureza acomodável às normas que habitualmente prescrevemos para os outros produtos injectáveis. Não é evidentemente o caso dos dissolventes clássicos com normas oficiais fixadas em todas as farmacopeias, nem, para os solventes oleosos vegetais que podem ser sempre beneficiados. Pequenas quantidades de ácidos livres que eles contenham, podem ser anuladas por neutralização para tornar as injeções menos dolorosas. A adição de quantidades mínimas de ácido nordihidroguaiarético ou de alfa-tocoferol protegem os óleos de um casual ranço.

Queremos referir-nos mais especialmente aos solventes de síntese de peso molecular elevado, quase sempre constituídos por misturas de corpos diferentes, de isómeros ou de polímeros. Verifica-se certa discordância entre os autores ao particularizarem as propriedades farmacodinâmicas desses dissolventes, o que nos leva a considerar, sempre, para cada solvente a usar, um número indeterminado de ensaios de toxicidade e tolerância local para o solvente que elegemos.

A pureza de um solvente correntemente utilizado — propilenoglicol — pode avaliar-se pela medida da temperatura crítica da sua dissolução no éter, o que permite revelar quantidades da ordem de 0,1 g % de etilenoglicol, dipropilenoglicol e até de água e de etanol.

Estas normas, que são essenciais, não estão ainda completamente estabelecidas para outros solventes.

### 5) *Toxicidade.*

Ao empregar os glicóis é necessário ter presente que nenhum deles está isento de efeitos tóxicos — a toxicidade dos mais comuns diminui para os éteres com o aumento do peso molecular, isto é, com o grau de polimerização. De facto os polietilenoglicóis de peso molecular mais elevado são cerca de cinco vezes menos tóxicos do que o etilenoglicol. De todos os glicóis os mais inofensivos são o 1,2-propilenoglicol e o 1,3-butilenoglicol. Em geral a administração de pequenas quantidades por via subcutânea ou intramuscular não

oferecem grandes perigos, enquanto que a injeção endovenosa pode ser muito mal tolerada. Tenha-se presente, contudo, que estas injeções podem ocasionar reacções locais: ardor durante 5 a 10 minutos, hiperémia local, lesões nos tecidos e, por vezes, a sua necrose. Estes incidentes atenuam-se misturando o glicol com a água numa proporção suficientemente baixa — por isso a solução do éter monoetílico do etilenoglicol será bem tolerada até 30 % por via subcutânea ou 60 % por via intramuscular. Mas, naturalmente, aumentando a diluição diminui o poder protector do glicol contra a hidrólise; é necessário, então, encontrar experimentalmente a concentração que concilie estes dois propósitos. As impurezas que estes veículos podem conter são susceptíveis de causarem acções importantes. O etilenoglicol pode conter o seu éter butílico que será cinco vezes mais tóxico, irritante do sistema nervoso e hemolisante. Há poucos anos, na América do Norte, um xarope de sulfanilamida com cerca de 72 % de dietilenoglicol causou em muito pouco tempo a morte de mais de uma centena de pessoas, por intoxicação aguda. A absorção dos glicóis e polióis é, em geral, boa porque, por serem muito hidrófilos, diluem-se rapidamente e difundem-se através das células para se dispersarem no organismo.

Observemos num quadro, números a que não se pode atribuir um valor absoluto e que exprimem apenas a ordem de grandeza da toxicidade «per os» em mililitros de solvente por quilograma de murganho, segundo experiências de vários autores.

	LD <sub>50</sub> em ml/Kg
Etilenoglicol .....	6 — 12
Glicerina .....	15 — 18
Dietilenoglicol .....	10 — 25
Trietenoglicol .....	25
Butilenoglicol 1,3 .....	25
Propilenoglicol 1,2 .....	20 — 30
Polietenoglicol 200 .....	34
» 300 .....	37
» 400 .....	43
» 1000 .....	42
» 1500 .....	44
» 4000 .....	59

## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

Também nos devemos mostrar bastante cautelosos na interpretação dos resultados de toxicidade praticados em animais de experiência. O homem é muito mais sensível ao etilenoglicol, p. ex., do que os animais de laboratório, como se mostra no quadro<sup>(48)</sup> seguinte:

LD <sub>50</sub>	ml de dietilenoglicol / Kg
Homem .....	1
Cobaia .....	7,7
Rato .....	14,8
Murganho .....	23,7

Para a dose terapêutica, podemos-nos basear na seguinte regra empírica: «Nunca ultrapassar por quilograma de homem em 24 horas o décimo da dose máxima suportada por quilograma de coelho»<sup>(49)</sup>.

## SISTEMAS SOLVENTES

Desde há muito tempo que empíricamente se recomenda o emprego de misturas solventes para a solubilização de diversas substâncias. Já nos referimos a alguns sistemas solventes que a prática tem admitido, com os melhores resultados, na formulação de vários injectáveis. É conhecida a necessidade de diluir determinados veículos no sentido de melhorar a tolerância local e portanto a absorção. Podemos também proceder assim ajudando a dissolução de um medicamento e a sua conservação ou estabilidade. A variabilidade da natureza química dos corpos a dissolver, presentes numa fórmula, o seu carácter de polaridade, confere-lhes diferentes afinidades para os dissolventes, obrigando por vezes ao uso de misturas solventes. Por exemplo, os electrólitos dissolvem-se melhor nos solventes polares. Com este mecanismo, além da solvatação, que no caso do solvente ser a água toma o nome de hidratação, liga-se o valor da constante dieléctrica específica do dissolvente.

Entre os sistemas solventes mais usados mencionam-se os seguintes: Solução hidro-glicero-alcoólica para substâncias que não possam suportar temperaturas elevadas de esterilização ou que são hidro-insolúveis<sup>(63)</sup>; Solução hidro-glicero-bórica para os alcalóides e outras substâncias de solubilização difícil; Mistura de propilenoglicol, água e álcool etílico ou benzílico; Óleos vegetais e álcool benzílico ou benzoato de benzilo, etc.

Num recente trabalho<sup>(64)</sup>, os seus autores apresentam este processo de solubilização fundando-se nas constantes dieléctricas dos solventes de modo a conseguir-se a máxima estabilidade para a preparação. Sabendo-se que a constante dieléctrica de uma mistura de dois ou mais solventes é directamente proporcional às concentrações dos solventes escolhidos, pode calcular-se com muita aproximação o valor da constante dieléctrica da mistura. Misturas de álcool e de água podem obter-se de modo que as constantes dieléctricas originadas variem entre os valores extremos — 80 para a água e 24 para o álcool — correspondendo a cada valor um determinado poder de solubilização, que os autores exemplificam com o fenobarbital, confirmando os resultados obtidos pela experiência<sup>(65, 66)</sup>. A Progesterona é insolúvel na água e pouco solúvel nos óleos vegetais, porém, dissolve-se facilmente em alguns solventes orgânicos que isolados não são apropriados para uso parenteral. Pretende-se no entanto, preparar uma solução de Progesterona a 100 mg/ml, em veículo oleoso. Convém para a dissolução desta espécie química um solvente de baixa constante dieléctrica e, entre os adequados, assinala-se um que só por si solubiliza 100 mg/ml à temperatura de 5° C. Este solvente é o Benzoato de benzilo, cuja constante dieléctrica é 4,9. Desde que este valor é aceitável para a solubilização da Progesterona, nada mais resta do que preparar um solvente em que predominando um óleo vegetal em mistura com outros solventes suficientemente inócuos, apresente uma constante dieléctrica de valor próximo de 4,9. Foi escolhida uma mistura formada de 6 % de Álcool, 3 % de Álcool benzílico, 20 % de Benzoato de benzilo e 71 % de óleo de sésamo, que dissolve prontamente a Progesterona na concentração desejada.

---

Devemos ainda referir para complemento deste estudo, um processo especial de solubilização em que se empregam substâncias, até há pouco tempo, denominadas adjuvantes de solubilidade. Usam-se por vezes em proporções

tão elevadas, em relação ao veículo, que bem podem ser classificadas de solventes sólidos. Para descrever estes fenómenos de solubilização emprega-se o termo — hidrotropia — que se define como a facultade que certas substâncias possuem de dissolver substâncias hidro-insolúveis, sem qualquer modificação química aparente do corpo dissolvido. Alguns autores restringem esta definição apenas aos sistemas em que se aplicam grandes quantidades de agente solubilizante (25 a 50 por cento ou mais). Indicam-se a seguir alguns casos de aplicação prática.

## Substância hidrotropa

Acetamida  
Amidopirina  
Benzoato de amónio  
Benzoato de sódio  
Cafeína  
Dietanolamina  
Etanolamina  
» (salicilato de)  
Gentisamidas  
Nicotinamida  
Piperazina  
Sais alcalinos de ácidos biliares  
Ureia  
Uretano

## Substância a dissolver

Lactoflavina <sup>(68)</sup>.  
Teofilina <sup>(69)</sup>.  
Quelina <sup>(25)</sup>, teobromina.  
Metilarsinato de mercúrio.  
Hidroxietylteofilina <sup>(20)</sup>.  
Salicilamida <sup>(57)</sup>.  
Salicilamida <sup>(57)</sup>.  
Diversas hormonas esteróides <sup>(20)</sup>.  
Aureomicina, lactoflavina <sup>(11)</sup>.  
Lactoflavina <sup>(11)</sup>.  
Chinchofena, fenobarbital <sup>(31)</sup>, teofilina.  
Quelina <sup>(72, 74)</sup>.  
Quinina, quelina.  
Quinina, reserpina <sup>(60)</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

- (<sup>1</sup>) ALBAHARY, C.: «Maladies Medicamenteuses», Masson & Cie. Paris, 1953.  
(<sup>2</sup>) Anónimo: *Boll. Chim. Farm.*, **96**, 41 (1957).  
(<sup>3</sup>) Anónimo: *Pharm. J.*, **175**, 89 (1955).  
(<sup>4</sup>) APPLEWHITE, R. W. e outros: *J. Am. Pharm. Assoc., Pract. Ed.*, **15**, 164 (1954).  
(<sup>5</sup>) BALATRE, P.: *Bull. Soc. Pharm. Lille*, **2**, 41 (1958).  
(<sup>6</sup>) BARR, M. e TICE, L.: *Am. J. Pharm.*, **129**, 332 (1957).  
(<sup>7</sup>) BODIN, J. I. e TAUB, A.: *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **44**, 296 (1955).  
(<sup>8</sup>) BORNMANN, G.: *Arzneimittel-Forsch.*, **5**, 38 (1955).  
(<sup>9</sup>) BORNMANN, G. e LOESER, A.: *Arzneimittel-Forsch.*, **8**, 276 (1958).  
(<sup>10</sup>) «The British Pharmacopeia», Pharmaceutical Press, London, 1958.  
(<sup>11</sup>) BRUMFIELD, P. E. e GROSS, H. M.: *Drug & Cosm. Ind.*, **77**, 46 (1955).  
(<sup>12</sup>) BÜCHI, J. e KAPPOOR, A.: *Schweitz. Apoth. Ztg.*, **95**, 93 (1957).  
(<sup>13</sup>) BUCKWALTER, F. H. e DICKISON, H. L.: *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **47**, 661 (1958).  
(<sup>14</sup>) CAZZANI, U.: «Ipodermoterapia», 2.<sup>a</sup>, Ind. Grafiche Stuchi, Milano (1939).  
(<sup>15</sup>) Cerini (Société d'Exploitation des Procédés), Paris.  
(<sup>16</sup>) CHARNICKI, W. F.: *Am. J. Pharm.*, **130**, 409 (1958).  
(<sup>17</sup>) CHARONNAT, R. e LECHAT, R.: «Journées Pharm. Françaises», Paris, 1951.  
(<sup>18</sup>) CHARONNAT, R. e LECHAT, R.: *Ann. pharm. franç.*, **12**, 533 (1954).  
(<sup>19</sup>) CHARONNAT, R. e LECHAT, R.: *ibid.* **13**, 410 (1955).  
(<sup>20</sup>) Chemiewerk Homburg A.-G.: Pat. alemã n.º 944.816 (1956).  
(<sup>21</sup>) COOPER, J.: *Pharm. J.*, **175**, 50 (1955).  
(<sup>22</sup>) COOPER, J.: Pat. U. S. A. n.º 2.788.309 (1957).  
(<sup>23</sup>) DOLIQUE, R.: «Journées Pharm. Françaises», Paris, 1951.  
(<sup>24</sup>) EISMAN, P. C. e outros: *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **42**, 659 (1953).  
(<sup>25</sup>) FAHMY, I. R. e outros: *J. Pharm. Pharmacol.*, **1**, 535 (1949).  
(<sup>26</sup>) Farbwerke Hoechst A.-G., Pat. alemã n.º 932.151 (1955).  
(<sup>27</sup>) FREDERICK, G. e outros: *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **45**, 685 (1956).

- (<sup>26</sup>) GERBER, C. F.: Pat. U. S. A. n.º 2.829.085 (1958).
- (<sup>27</sup>) GERSHENFELD, L.: *Am. J. Pharm.*, **124**, 399 (1952).
- (<sup>28</sup>) GEYER, R. P. e outros: *J. Am. Oil Chemists*, **32**, 365 (1955) por *Pharm. Acta Helv.*, **31**, 117 (1956).
- (<sup>29</sup>) GOTTERBARM, P.: *Farmacia* (Bucharest), **5**, 534 (1957).
- (<sup>30</sup>) GRAINGER, H. S. e CARR, T.: «Journées Pharm. Françaises», Paris, 1954 (Techn. Pharm, 1955, 1).
- (<sup>31</sup>) GREPPIN, R.: *Pharm. Acta Helv.*, **31**, 1 (1956).
- (<sup>32</sup>) HASTINGS, J. J. H. e LEGGETT, W. P.: *Pharm. J.*, **123**, 141 (1956).
- (<sup>33</sup>) HIGUCHI, T. e KURAMOTO, R.: *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **43**, 393 (1954).
- (<sup>34</sup>) HIGUCHI, T. e LACH, J. L.: *ibid.*, **43**, 465 (1954).
- (<sup>35</sup>) HIZON, R. P. e HUYCK, C. L.: *ibid.*, **45**, 145 (1956).
- (<sup>36</sup>) HOM, F. S. e outros: *ibid.*, **46**, 254, (1957).
- (<sup>37</sup>) JANOT, M.-M. e RUOSS, L.: *Pharm. Acta Helv.*, **28**, 253 (1953); **29**, 27 (1954); **30**, 8 (1955).
- (<sup>38</sup>) KAERN, M. e TONNESEN, M.: *Farm. Rev.*, **57**, 553 (1958).
- (<sup>39</sup>) KALISH, J.: Pat. U. S. A. n.º 2.819.199 (1958).
- (<sup>40</sup>) Koehler, Bosshardt & Cie., Basel.
- (<sup>41</sup>) LACHAUX, M.: «Journées Pharm. Françaises», Paris, 1951.
- (<sup>42</sup>) LARUELLE, P.: «Journées Pharm. Françaises», Paris, 1951.
- (<sup>43</sup>) LESURE, A. e LAVAGNE, J.: «Les Médicaments Injectables» 5º ed., Lib. E. Le François, Paris, 1942.
- (<sup>44</sup>) MARQUES LEAL, A.: *Rev. Port. Farm.*, **9**, 293 (1959).
- (<sup>45</sup>) MATSUMURA, K. e outros: *Drug Standards*, **23**, 92 (1955).
- (<sup>46</sup>) MOORE, W. E.: *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **47**, 855 (1958).
- (<sup>47</sup>) NAITO, T. e ONOUCHI, G.: Pat. japonesa n.º 1145 (1957).
- (<sup>48</sup>) «New and Nonofficial Remedies», ed. 1955, p. 614.
- (<sup>49</sup>) «New and Nonofficial Remedies», ed. 1950, p. 196.
- (<sup>50</sup>) NOGUEIRA PRISTA, L.: *Rev. Port. Farm.*, **9**, 91 (1959).
- (<sup>51</sup>) PALLA CARREIRO, A. A.: *ibid.*, **3**, 68 (1953).
- (<sup>52</sup>) PLATCOW, E. L. e VOSS, E.: *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **43**, 690 (1954).
- (<sup>53</sup>) POLOVRAGEANU, I. e outros: *Farmacia* (Bucharest), **5**, 123 (1957).
- (<sup>54</sup>) POZO, A. del e ALEMANY, P.: *Galénica Acta*, **11**, (n.º 4) 7 (1958).
- (<sup>55</sup>) PULS, B.: Pat. alemã (oriental) n.º 10.811 (1955).
- (<sup>56</sup>) ROCASOLANO, J. G.: «Farmaclinica», Editorial Dossat, Madrid (1956).
- (<sup>57</sup>) SANDERSON, D. M.: *J. Pharm. Pharmacol.*, **11**, 150 (1959).
- (<sup>58</sup>) SATO, S.: Pat. japonesa n.º 8.199 (1957).
- (<sup>59</sup>) SAUNDERS, L. e SHOTTON, E.: *J. Pharm. Pharmacol.*, **8**, 832 (1956).
- (<sup>60</sup>) Schering A.-G.: Pat. alemã n.º 947.335 (1956).
- (<sup>61</sup>) SCHMITZ, R. E. e HILL, J. S.: *J. Am. Pharm. Assoc., Pract. Ed.*, **11**, 500 (1950).
- (<sup>62</sup>) SILVEIRA, C.: *Rev. Port. Farm.*, **9**, 207 (1959).
- (<sup>63</sup>) SOBEL, A. E.: Pat. U. S. A. n.º 2.816.855 (1958).
- (<sup>64</sup>) Sievert (A B Max), Stockolm.
- (<sup>65</sup>) SPIEGELBERG, H. e outros: *Arzneimittel-Forsch.*, **6**, 75 (1956).
- (<sup>66</sup>) STECHER, P.: Pat. U. S. A. n.º 2.480.517 (1949).
- (<sup>67</sup>) STRUNZ e KÖRBER: Pat. aust. n.º 197.538 (1958).
- (<sup>68</sup>) «United States Pharmacopeia» 15th Rev., Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1955.
- (<sup>69</sup>) *Ibid.* 13th Rev., Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1947.
- (<sup>70</sup>) UPHA: Pat. alemã n.º 932.083 (1955).
- (<sup>71</sup>) Upjohn Co.: Pat. brit. n.º 794.482 (1958).
- (<sup>72</sup>) Pat. U. S. A. n.º 2.800.426 (1957).
- (<sup>73</sup>) Pat. franc. n.º 1.012.062 (1957).

## Pirogénios e Preparações Injectáveis

Pensa a Direcção do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos reunir, numa monografia, o conjunto de todas as lições proferidas na época transacta, na sede do Sindicato, sobre *Medicamentos injectáveis*, constituindo um opúsculo, actualizado, sobre alguns capítulos da preparação desses medicamentos.

O nosso Colega L. Silva Carvalho, da Direcção do Sindicato e do Corpo Redactorial da Revista Portuguesa de Farmácia, como coautor da *Enciclopédia Farmacêutica*, obra em 4 volumes em publicação pela Editorial Científico-Médica de Barcelona, escreveu, a par de outras formas galénicas, a parte respeitante a Preparações Injectáveis daquela obra. Embora não tivesse pronunciado qualquer lição no citado ciclo, prestou-se a permitir a publicação na R. P. F., de um ou dois artigos correspondentes a capítulos extraídos daquela Enciclopédia, para o que conta com a devida autorização, que constituirão material a reunir, no citado opúsculo, as lições proferidas no Sindicato e já publicadas nesta revista, sendo o primeiro desses artigos Pirogénios e Preparações Injectáveis, publicado no presente fascículo.

# PIROGÉNIOS E PREPARAÇÕES INJECTÁVEIS (\*)

L. SILVA CARVALHO

## CONCEITO E HISTÓRIA DOS PIROGÉNIOS

*Pirogénios* é o termo habitualmente usado para significar aquelas substâncias que, quando injectadas, ocasionam uma reacção febril.

Presentemente, o termo pirogénio é limitado a substâncias provenientes de seres vivos. Certos produtos químicos de outra origem podem ocasionar elevações térmicas, mas a designação está agora especificamente limitada às substâncias de origem viva, melhor precisando, de bactérias (\*\*).

O conceito de pirogénio fez a sua evolução e tem a sua história; é de assinalar que hoje já se apontam nomes diferentes e datas distintas para o primeiro autor que usou e ocasião primeira na qual se empregou tal designação.

Aponta-se, por vezes, que o termo de «pirogénios», hoje universalmente consagrado, se deveria a SEIBERT<sup>(83)</sup>, que o teria empregue, pela primeira vez, em 1923. Na realidade, ele foi, porém, já usado, em 1911, por HORT e PENFOLD<sup>(82)</sup>, ao terem verificado que uma água destilada, recolhida em recipiente não estéril, que havia sofrido desenvolvimento microbiano, provocava uma reacção febril, quando injectada em animais e no homem, tal não sucedendo com a água destilada recente; ao mesmo tempo, haviam reconhecido que as substâncias pirogénicas não eram as próprias bactérias, mas produzidas por elas, uma vez que a filtração através de velas de Berkfeld não permitia tornar uma tal água isenta das reacções febris.

Mas, em boa verdade, o termo teria sido já aplicado antes. BURDON-SANDERSON<sup>(11)</sup> designou de pirogénio a substância pirogénica que preparou de uma carne pútrida, mostrando ser proveniente de bactérias vivas.

Desde há muito, quase desde o começo da administração parenteral, que se deu conta de reacções febris após as injeções. Na parte final do século passado, citaram-se muitos casos da chamada «febre de injeção».

No começo deste século, quando a via intravenosa se tornou habitual para administrar certas drogas, referiram-se reacções térmicas que se atribuíram especificamente a certas drogas e, assim, apareceram as designações de «febre das proteínas», «febre do sal», «febre do salvarsan».

Uma série de trabalhos vieram, no entanto, mostrar que essas reacções térmicas não eram devidas às várias substâncias medicamentosas dos injectáveis, mas sim à água usada como solvente na sua preparação.

Assim em 1911, WECHSELMAN<sup>(86)</sup> salienta que é devida à contaminação bacteriana da água usada para preparar a respectiva solução injectável que se deve a reacção imprópriamente designada por «reacção de salvarsan» e não a esta substância, uma vez que, usando uma água recentemente destilada, isenta de bactérias, para a dissolução da droga, as reacções febris que se vinham assinalando depois da injeção intravenosa da arsefenamina deixavam de ocorrer.

(\*) Capitulo extraído da parte «Preparações para administração parenteral» do vol. II da *Enciclopédia Farmacéutica*, da Editorial Científico-Médica, Barcelona.

(\*\*) Aos pirogénios de origem bacteriana, únicos que consideramos, também tem sido dada a designação de «pirogénios exógenos», para os distinguir de pirogénios endógenos, existentes nos tecidos do corpo.

HORT e PENFOLD, depois de, no mesmo ano (52), haverem reconhecido que a água recentemente preparada é apirogénica, mas que nela se desenvolvem substâncias produtoras de febre pela conservação não estéril, seguidamente (53, 54) mostram que as febres atribuídas a várias drogas, quando da injeção intravenosa das mesmas («febre dos sais», «febre de salvarsan» e de muitas outras substâncias), não eram devidas a elas próprias, mas à água contaminada usada para preparar os seus injectáveis.

FLORENCE SEIBERT (54), em 1923, confirmou as afirmações dos autores anteriormente referidos, estabelecendo, definitivamente, nos seus trabalhos, que ficaram clássicos, que todas as chamadas «febres de injeção» eram devidas à presença, na água destilada utilizada para a preparação dos respectivos injectáveis, de pirogénio, entidade filtrável, termoestável, de proveniência bacteriana. SEIBERT chamou a atenção para a circunstância de se o aparelho destilatório não for constituído de modo a evitar o arrastamento de partículas de água da caldeira, a água destilada poder mostrar-se pirogénica. Preconiza, pois, a aplicação de um filtro retentor dessas gotículas.

Os trabalhos de SEIBERT *et al.* (7, 84, 85), em resumo, estabelecem a exacta natureza da pirogenicidade dos injectáveis.

Os resultados deste investigador foram confirmados por RAEDEMARKER (73), em 1930, explanando regras para conseguir preparações apirogénicas. Co TUI *et al.* (22), em 1937, criticando os anteriores trabalhos sobre desenvolvimento de pirogénios nas preparações injectáveis, considera que se deu grande relevo à faculdade da água e drogas poderem ser os factores de inclusão de pirogénios nestas preparações, mas se esqueceu demasiado (e como tal não se encaram meios adequados para o evitar) a possibilidade de formação destas substâncias pirogénicas durante o desenrolar da própria elaboração das preparações.

Os trabalhos de Co TUI e associados que, aliás, se estendem por alguns anos (18-28), deram grande contribuição de investigação ao assunto pirogénios, e tornaram-se, também, clássicos.

Consideramos a seguir, embora rapidamente, alguns pormenores (origem, composição, importância, etc.), por eles terem interesse para a compreensão das adequadas medidas a tomar para se obterem preparações injectáveis apirogénicas, e interpretação dos próprios pormenores da técnica do ensaio de reconhecimento de apirogenicidade.

## COMPOSIÇÃO DOS PIROGÉNIOS

Vários experimentadores se dedicaram a esclarecer a natureza química dos pirogénios (46, 67, 78, 100, etc.), porém, só pela associação dos resultados de trabalhos de diversa índole se faz hoje uma ideia algo precisa sobre a composição das substâncias pirogénicas (\*).

A parte do corpo bacteriano provida de acção pirogénica, ou seja, a endotoxina bacteriana, mostra-se constituída por um complexo de proteína, polisacarido, um lipido que é o factor pirogénico tóxico (que parece também conter fósforo) e um lipido inerte. O lipido tóxico encontra-se associado à

(\*) Tem-se procurado preparar preparações padronizadas (60), elemento de partida, até certo ponto, necessário para estudos sobre estes agentes hipertermizantes.

(\*\*) BENNETT e CLUFF (6) elaboraram uma extensa revisão de conjunto em que os efeitos biológicos dos pirogénios são largamente apreciados.



proteína ou/e ao polissacarido; como a ligação a este é muito mais firme do que àquela, normalmente, nos trabalhos de isolamento dos componentes, resulta (e por isso se fala correntemente) um lipopolissacarido.

Deve-se assinalar que, quando a ligação se faz com a proteína, o composto é menos pirogénico do que o é o lipopolissacarido. Por outras palavras, a proteína mostra-se menos adequada do que o polissacarido como portador do lípido tóxico, o que é consequente das suas diferentes estruturas.

Têm-se conseguido preparar pirogénios artificiais ligando o factor tóxico natural a certas substâncias várias, chegando-se por esta forma à preparação de um pirogénio artificial altamente activo, ligando o lípido tóxico natural a uma caseína<sup>(101)</sup>.

Ainda hoje pouco se sabe, com carácter seguro, sobre a natureza que as substâncias pirogénicas se apresentam nas soluções injectáveis. Mostra-se de aceitar que se apresentem sob formas muito activas, uma vez que se podem mostrar pirogénicas em concentrações muito diluídas. Provavelmente, o factor tóxico nem sempre se encontraria como um lipopolissacarido, como se tem indicado, mas, eventualmente, numa forma mais activa por ser favoravelmente apresentado em ligação com adequado portador.

### REACÇÕES PIROGÉNICAS

Habitualmente, os sintomas são dores na região lombar e nas articulações dos membros, sensação de frio, calafrios, náusea e cefaleia, seguidos por uma elevação de temperatura (em regra à volta de 15 minutos depois do ataque de arrepios)<sup>(29)</sup>.

A subida de temperatura inicia-se  $\frac{1}{2}$  hora a  $\frac{3}{4}$  hora após a injeção e atinge o seu máximo das 2 às 4 horas, começando então a descer até se tornar normal dentro de 4 a 6 horas.

Diferentes tipos de pirogénios originam respostas variáveis<sup>(47)</sup> e não se observa uma relação entre a patogenicidade das bactérias e o grau de elevação térmica que os seus pirogénios podem desenvolver<sup>(35)</sup>. Por outro lado, o grau e duração desta resposta febril não se mostram inteiramente relacionáveis com as doses injectadas<sup>(86, 108)</sup>.

Além dos fenómenos citados, outros efeitos ocorrem, sendo de destacar, pela sua constância e importância, uma marcada modificação nos glóbulos brancos.

Com uma dose pirogénica ordinária ocorre, em primeiro lugar, uma redução do número de glóbulos brancos (leucopenia) seguida por um rápido aumento do número de glóbulos brancos (leucocitose), especialmente jovens leucocitos polimorfonucleares com núcleo individualizado. Isto é acompanhado por uma eosinopenia e uma linfopenia prolongada. O aparecimento destes jovens polimorfos origina o que se chama «desvio para a esquerda».

O grau de desvio para a esquerda é proporcional à dose de pirogénios<sup>(2)</sup>.

### MODO DE ACÇÃO DOS PIROGÉNIOS

O mecanismo da acção ainda não está completamente definido, mas os efeitos seriam em grande parte devidos a uma estimulação do sistema nervoso central (o hipotálamo não seria afectado) e outros sistemas, por um factor endógeno ou factores libertados na corrente sanguínea.

Antes que a temperatura se eleve, após a injeção dos pirogénios, verifica-se um grande aumento do consumo de oxigénio; o acréscimo de tempe-

ratura que se segue é, no entanto, resultante do calor se manter por uma constrição dos vasos sanguíneos periféricos (mais do que por um acréscimo de produção de calor por arrepios<sup>(98, 99)</sup>).

Após a injeção de pirogénios, a temperatura não sobe logo; verifica-se um período latente em que a temperatura não sobe (até 90 minutos no homem e um pouco menos no coelho), depois do que se observa uma subida brusca (que, dentro de certos limites, é proporcional à dose), seguindo-se uma descida gradual, atingindo-se a temperatura inicial antes da injeção, após várias horas.

A existência do período latente não febril tem permitido várias interpretações. O que não há dúvida é que durante ele os leucocitos desempenham importante papel. Parece de aceitar que sejam fagocitados durante o período latente pelos leucocitos que mais tarde libertariam o mediador endógeno pirético<sup>(44)</sup>.

### PROPRIEDADES DOS PIROGÉNIOS

Os pirogénios são hidrossolúveis e, ainda que não voláteis, são arrastáveis pelo vapor de água. São destruídos pelo calor, mas as temperaturas eficientes são variáveis, consoante a sua proveniência e, portanto, natureza. Pode-se assegurar que a 250°, por 30 minutos, ou 200°, por 1 hora, são todos destruídos. Há-os, porém, que são destruídos a temperaturas muito mais baixas<sup>(110)</sup>.

Os pirogénios são susceptíveis de serem fixados por certos materiais adsorventes, principalmente pelo carvão activado<sup>(8, 60)</sup>, e por asbestos<sup>(56-58)</sup>. Outros agentes adsorventes têm sido referidos, como Kieselguhr, argila<sup>(72)</sup>, etc., mas são destituídos de interesse prático<sup>(\*)</sup>.

É nesta circunstância que se baseia um dos métodos seguidos para a despirogenação. São melhor adsorvidos a pH 3 a 5 (a sua elução faz-se com um tampão a pH 9 a 11).

Certas colunas permutiônicas tem mostrado reter os pirogénios<sup>(59, 74, 81, 105)</sup>, pelo que a água desmineralizada («Água purificada» das farmacopeias britânica e norte-americana) pode ser isenta de pirogénios. Não se deve, porém, perder de vista que só certos tipos de colunas o fazem<sup>(105)</sup>.

Os pirogénios são destruídos por agentes oxidantes, como o permanganato em meio ácido, mistura sulfo-crômica, água oxigenada, sendo uns mais oxidáveis do que outros e, por isso variáveis os tempos de contacto necessários para total destruição. O tratamento pelas duas primeiras soluções constitui técnica corrente para privar material de vidro de pirogénios.

COLLIER e PARIS<sup>(17)</sup> evidenciaram que muitas soluções injectáveis pirogénicas perdem a sua actividade pirogénica por efeito da conservação (em tempo variável, de vários dias até alguns meses). Vários outros verificaram outro tanto<sup>(8, 37, 58, 87)</sup>. F. HARTLEY<sup>(59)</sup>, ao fazer a apreciação do trabalho daqueles autores, levantou o problema se essa inactivação não seria devida à adsorção pelas paredes dos recipientes de vidro das substâncias pirogénicas das soluções. A aceitação desta hipótese tem sido mantida, pode dizer-se, tendo em conta a elevada resistência à destruição dos pirogénios.

(\*) LEES e LEVY<sup>(69)</sup>, apreciando diversos produtos adsorventes, verificaram que o carvão activado é um agente adsorvente de pirogénios muito mais poderoso do que óxido de alumínio, caulino, trissilicato de magnésio, Kieselguhr e terra de infusórios.

Muitos pirogénios são destruíveis pela alcalinidade, mesmo a frio, talvez porque se hidrolisam mais facilmente. É assente nesta razão que se utilizam soluções alcalinas, particularmente de fosfato trissódico, para materiais que interferem na preparação ou aplicação de injectáveis, com tubos de borracha, seringas, agulhas, sistemas transfusores, etc.

#### ORIGEM DOS PIROGÉNIOS NOS LÍQUIDOS INJECTÁVEIS

São 4 as proveniências de pirogénios nas preparações parenterais: origem no solvente, nas substâncias medicamentosas, no equipamento usado na preparação ou embalagem, ou formação durante a execução da preparação.

A maior fonte de contaminação resulta, provavelmente, do veículo. A água pode ser a transmissora de pirogénios. (*Vide* preparação e conservação da água para injectáveis).

As substâncias medicamentosas usadas podem também ser veiculadores das substâncias hipertermizantes (<sup>28</sup>).

Certas drogas são susceptíveis de serem contaminadas com pirogénios devido às suas técnicas de preparação, como as obtidas por processos de fermentação, como o citrato de sódio, o lactato de sódio, muitos antibióticos (penicilinas, estreptomícina e diidroestreptomícina, tetraciclina, etc.), referindo as edições mais modernas das farmacopeias o ensaio de pirogénios para estas drogas ou para as suas soluções injectáveis.

Outro fármaco biológico susceptível de contaminação com pirogénios devido ao seu modo de preparação é a heparina (<sup>29</sup>), referindo as farmacopeias inglesa e norte-americana o ensaio de pirogénios, tanto para a droga como para a respectiva solução injectável.

O gluconato de cálcio e a corticotropina estariam igualmente sujeitos a contaminação por pirogénios (<sup>19</sup>).

Sucedem que muitas das reacções que se têm observado pela injeção de soluções de gluconato de cálcio, e atribuídas a esta droga, não seriam mais do que reacções de pirogénios (<sup>19</sup>). Presentemente, as farmacopeias britânica e norte-americana referem ensaios de pirogénios para as respectivas soluções injectáveis.

A inulina (<sup>28</sup>, <sup>48</sup>), os hidrolisados de proteína (<sup>32</sup>, <sup>46</sup>) o dextran, etc., são outras tantas drogas que podem mostrar-se contaminadas com pirogénios, devido aos seus métodos de preparação.

A glucose e o cloreto de sódio também têm sido citados como drogas podendo apresentar pirogénios (<sup>28</sup>); na realidade, porém, os produtos de que hoje se dispõe no mercado raramente revelariam tal contaminação.

As drogas que algumas vezes revelam pirogénios podem apresentar-se isentas deles quando preparadas com cuidados atinentes a evitar ou a destruir

(\*) Possivelmente, não é só a facilidade de contaminação durante a preparação a responsável por os hidrolisados de caseína poderem apresentar efeito pirogênico. Certo peptido, que podia formar-se ao obterem-se os hidrolisados de proteína preparados por acção enzimática, seria responsável pela pirogenicidade (<sup>113</sup>). HUERTA ORTEGA (<sup>96</sup>) é igualmente de opinião que, na maior parte dos casos, as reacções pirogênicas dos hidrolisados de caseína seriam devidos às propriedades da caseína utilizada na preparação dos mesmos. ROUX (<sup>96</sup>), aceitando que os hidrolisados de proteína podem determinar intolerância filial em fenómenos diferentes propriamente da pirogenia, propõe, mesmo, uma série de provas para se avaliar o grau de pureza conveniente desta droga.

a sua contaminação. Têm sido descritas técnicas para o efeito, algumas constituindo patentes, como por exemplo, a preparação de dextran livre de pirogénios<sup>(61, 62)</sup>.

Em todo o caso, como se referiu, é o veículo que é responsável, num maior número de casos, pela presença de pirogénios nas soluções injectáveis.

São variadíssimas as bactérias capazes de produzir pirogénios<sup>(26, 38, 72, 111, 114)</sup>. Tem-se referido que algas, leveduras e fungos também poderiam ser produtores de pirogénios, mas certos trabalhos têm contestado o facto.

Por outro lado, pode dizer-se que praticamente só os organismos negativos ao Gram são produtores de pirogénios<sup>(109)</sup>.

A circunstância de serem variadíssimos os organismos capazes de produzir pirogénios realça bem a necessidade de atentos cuidados, dada a facilidade de contaminação por estes agentes, para resultarem injectáveis isentos de pirogénios.

### IMPORTÂNCIA DOS PIROGÉNIOS

A importância dos pirogénios resulta principalmente de duas circunstâncias: *a)* representarem um importante grupo de agentes contaminantes que, quando injectados, podem ocasionar sérios efeitos sobre os doentes; *b)* podem ter interesse como agentes terapêuticos<sup>(\*)</sup>.

Estaria indicado que se praticassem ensaios de pirogénios em todos aqueles injectáveis susceptíveis de serem contaminados por estas substâncias, como sejam todos os que são preparados com drogas que oferecem possibilidade de os apresentar, ou então sobre as próprias drogas a usar. Os injectáveis destinados a perfusão em grandes volumes também, igualmente, deveriam ser submetidos à prova de pirogénios<sup>(\*\*)</sup>, embora, rodeando a sua preparação de todos os recomendáveis cuidados, seja só necessário praticá-la num ou noutro lote, para dar conta de que não surgiu qualquer anormalidade.

Quanto à facilidade de obtenção de injectáveis apirogénicos, têm-se defrontado duas posições extremistas, qualquer delas desrazoável. Uns consideram grande dificuldade em se obterem injectáveis usados em grandes volumes, para perfusão, apirogénicos; outros profissionais, ao contrário, menosprezam a possibilidade das preparações sem cuidados especiais, precisos, poderem revelar pirogénios.

## da Ordem dos Farmacêuticos

(\*) Os pirogénios são usados, e em várias situações, como agentes terapêuticos; em muitos casos, como um valioso adjuvante terapêutico, noutros como surpreendente medicamento. Não vem a propósito desenvolver este aspecto dos pirogénios que abre alguns campos de sedutora especulação. Numa revisão de TODD<sup>(61)</sup>, pode-se apanhar, um tanto, o panorama desta questão.

O uso terapêutico resulta de se desencadear o mecanismo de defesa do organismo, constituindo uma terapêutica não específica. (É curioso assinalar que se aceita hoje que o efeito estimulante das injeções na proteinoterapia inespecífica de diferentes origens era realmente resultante da contaminação com bactérias, tratando-se no fundo de uma reacção causada por pirogénios bacterianos<sup>(61)</sup>).

Outra utilização dos pirogénios está na avaliação de drogas antipiréticas, por experimentação nos animais, depois de neles se haver provocado reacção febril pela injeção prévia de uma preparação purificada de pirogénios<sup>(66)</sup>.

(\*\*) A Farmacopeia britânica 1958 manda praticar o ensaio de pirogénios para todos os injectáveis a usar endovenosamente em grandes volumes (por exemplo, de bicarbonato de sódio, de cloreto de sódio e dextrose).

Qualquer destas suposições é errónea.

Soluções apirogénicas podem ser preparadas com toda a facilidade sim, desde que se tomem adequadas precauções na preparação<sup>(103, 104)</sup>: em resumo, utilização de água obtida em aparelho destilatório conveniente, devidamente conservada, emprego de drogas apirogénicas e uso de material convenientemente tratado.

## TÉCNICAS DESPIROGENANTES

Podem-se isentar as preparações injectáveis das substâncias pirogénicas que contenham por duas formas distintas:

a) por destruição ou b) por separação ou retenção dessas substâncias.

O primeiro sistema nem sempre é viável, dado que a destruição das substâncias pirogénicas acarretaria também a alteração das próprias substâncias medicamentosas (\*).

A separação pratica-se fixando as substâncias pirogénicas por adsorção sobre um suporte separável do líquido.

Esse suporte é o material de uma placa filtrante de composição adequada ou um pó adicionado ao líquido, que é separado por filtração ou centrifugação, passado algum tempo de contacto.

A composição das placas pode ser variável; um certo número de agentes (asbestos, kieselguhr, amianto, etc.) têm esse poder. Existem já próprias para esse fim à venda, como **Sterimats GS/PYR/F(\*\*)**. O poder despirogenante das placas de filtração, esterilizantes, deve ser tomada com certa reserva, embora **WILKE e VOSS**<sup>(107, 108)</sup> houvessem reconhecido eficiente acção dos filtros de Seitz. Segundo o trabalho destes autores, entre os diversos materiais filtrantes esterilizantes ensaiados, só as placas de Seitz revelaram acção despirogenante, que se deveria a um fenómeno de adsorção, devido às fibras, muito finas, de amianto, que constituem a parte activa destas placas, apresentarem uma enorme superfície específica.

Segundo **REIDEN**<sup>(109)</sup>, uma placa de asbestos para permitir tornar uma solução apirogénica deve satisfazer à prova: 10 cm<sup>2</sup> da placa devem descorar pelo menos 300 ml de uma solução de azul de metilene a 1:50.000.

A despirogenação por retenção pela filtração por placas adsorventes foi, em primeiro lugar, observada pelo próprio **Co TUI** e colaboradores<sup>(18, 20-24, 27)</sup>.

Dado o mecanismo da actuação, a capacidade de retenção das placas é limitada. Não se deve, pois, exceder essa capacidade (há filtros para os quais se define o número de doses pirogénicas capazes de adsorverem por cm<sup>2</sup> de superfície filtrante), pois de contrário a despirogenação não é total.

Quanto maior for, pois, a carga de substâncias pirogénicas, tanto mais rapidamente as placas adsorventes ficam saturadas ou «envenenadas», deixando de actuar. Verifica-se uma relação directa entre a superfície de uma placa e o volume de líquido que se pode tornar isento de pirogénios. Para

(\*) Não só o calor poderia ser usado para destruir os pirogénios. Foram apontadas as radiações gama como capazes de igualmente os destruir, em doses variáveis conforme a proveniência<sup>(106)</sup>. Poderiam ser utilizadas para despirogenar injectáveis destinados a perfusão como plasma ou hidrolisado de proteína, mas a objecção séria que, precisamente, se levantou foi se as próprias substâncias medicamentosas não seriam também desvantajosamente decompostas.

(\*\*) Placas da *T. B. Food Limited*, Londres.

REIJDEN (75), uma placa de asbestos de  $10 \text{ cm}^2$  deve ser capaz de tornar apirogénica uma solução contendo  $4 \times 10^6$  células de *Ps. aeruginosa/ml*.

Compreensivelmente, outros factores podem actuar na facultade de retenção desses filtros, como, por exemplo, a velocidade com que a filtração é praticada.

Não se deve, também, perder de vista que a actuação destas placas é dependente da diversa natureza de pirogénios presentes na solução a despirogenar.

Outras circunstâncias devem ser tomadas em conta, quando se pratique este sistema de despirogenação, que igualmente podem afectar a capacidade de adsorção e, portanto, limitar o êxito da operação.

A concentração da solução medicamentosa por um lado e o tamanho das suas moléculas condicionam grandemente o resultado.

A substância ou substâncias dissolvidas nas soluções a despirogenar exercem uma grande influência sobre a extensão da adsorção, quando essas soluções apresentarem elevado teor de pirogénios; como é óbvio, esta circunstância reveste-se de enorme interesse prático.

BROCK *et al.* (10), usando placas filtrantes EKS utilizadas nos filtros Seitz, verificaram, precisamente, o efeito da adição de outras moléculas sobre a capacidade de adsorção dessas placas, dando conta da importância da influência, não só no que diz respeito ao número como ao tamanho, das moléculas. Assim, enquanto os pirogénios de soluções de drogas em fraca concentração (0,9 % de cloreto de sódio ou 3 % de sacarose) eram completamente eliminados, em soluções de mais alta concentração 3 % de cloreto de sódio ou 10 % de sacarose), parte dos pirogénios permaneciam no filtrado. Por outro lado, além da concentração, também, o tamanho das partículas mostrou influência. Assim, a solução a 10 por cento de sacarose (que é constituída por grandes moléculas) inibiu a adsorção numa extensão consideravelmente maior do que uma solução de 3 % de cloreto de sódio (íões de reduzidas dimensões), não obstante a actividade osmótica da última solução ser igual a duas vezes a da primeira.

Na outra técnica, em vez de se usar uma placa filtrante, adiciona-se à solução injectável a despirogenar um pó insolúvel que adsorve as substâncias pirogénicas, seguindo-se a separação, por filtração ou centrifugação, após contacto durante algum tempo.

O pó adsorvente pode ser o carvão activado. BRINDLE e RIGBY (8), confirmando os resultados de anteriores investigadores, verificaram a eficiência do carvão activado (activado pelo vapor e purificado por tratamento com ácido clorídrico seguido de lavagem) na proporção de 1 por mil em relação à solução a despirogenar (para soluções fortemente contaminadas esta proporção pode ser insuficiente (\*)), com agitação durante certo tempo e filtração.

LEES e LEVY (60), anteriormente, haviam confirmado que o carvão activado, pulverizado, junto na proporção de 1 por mil a água destilada carre-

---

(\*) A quantidade necessária é varável, evidentemente, não só com a concentração de substâncias pirogénicas a adsorver, como também com a natureza dessas próprias substâncias.

REIJDSSEN (75) encontrou que 0,3 por cento de carvão activado foram suficientes para despirogenar uma solução contendo  $4 \times 10^6$  células de *Ps. aeruginosa* por *ml*, que se pode considerar com mais pirogénios do que normalmente poderá ocorrer na prática.

gadamente pirogénica, agitando durante 15 minutos e filtrando, a isentava de pirogénios.

Uma das dificuldades deste processo consiste em obter soluções límpidas, visto que partículas finas de carvão passam para a solução final. A forma de remover esta dificuldade consiste em preparar uma suspensão com o carvão a usar e filtrar por papel ordinário. O carvão retido já não passa o filtro, ao ser usado, ulteriormente, como agente despirogenante.

Em vez do carvão, pode ser empregado o fosfato de cálcio, sob a forma de uma suspensão recente ou mesmo obtida por reacção extemporânea, no próprio seio do líquido a despirogenar, entre fosfato de sódio e acetato ou cloreto de cálcio<sup>(68)</sup>.

No caso do emprego do carvão activado (ou outro pó) como agente de retenção, tal como no caso das placas filtrantes, a sua acção despirogenante é variável conforme a diferente proveniência dos pirogénios, mas, para um mesmo produto pirogénico, proporcional com a concentração usada.

Deve referir-se que a retenção dos pirogénios pelos agentes adsorventes se faz melhor para um valor de pH entre 3 a 5. A sua eluição pratica-se usando um tampão de fosfato de sódio a pH 9 a 11.

Ao despirogenar-se uma solução injectável por adsorção, deve ter-se sempre em conta que as substâncias medicamentosas podem, por igual forma, parcialmente ficar retidas, em proporções porventura inaceitáveis.

É por essa mesma razão que, nalguns casos, quanto mais concentradas forem as soluções medicamentosas, tanto maior será a quantidade de material adsorvente necessário para total despirogenação de iguais concentrações em pirogénios.

TAUB e HART<sup>(80)</sup> apontaram uma técnica de despirogenação (processo, que já, aliás, anteriormente havia sido referido<sup>(13)</sup>), cuja validade prática foi confirmada por MENCZEL<sup>(64)</sup>. Consiste em levar à ebulição a água ou solução a despirogenar (de cloreto de sódio, de glucose e cloreto de sódio), durante 1 hora, com peróxido de hidrogénio, numa reduzida concentração (por exemplo, 1 por mil); o excesso de peróxido é decomposto por junção de uma pequena quantidade de óxido de manganésio (no caso da solução de glucose, é removido, antes, por carvão activado purificado), sendo as partículas de peróxido decompostas removidas por filtração.

CAILLAUD e VINCENT<sup>(12)</sup> experimentaram a electrosiose como forma de eliminação dos pirogénios das soluções injectáveis.

#### CUIDADOS PARA A OBTENÇÃO DE INJECTÁVEIS APIROGÉNICOS

Para se obterem preparações isentas de pirogénios, torna-se indispensável pôr em prática um certo número de precauções:

1) uso de água recentemente destilada (ou adequadamente conservada), obtida em aparelhos não permitindo arrastamento ou contaminação com águas residuais; 2) emprego de drogas apirogénicas (perfeitas preparação e conservação (\*)); 3) despirogenação adequada das soluções, se as drogas não são

(\*) Torna-se de não perder de vista que as drogas podem, como estabeleceram CO TUI e WRIGHT<sup>(28)</sup>, tornar-se pirogénicas, ainda que, se encontrem no estado de sólidas, desde que sejam conservadas em condições não estéreis. É de aceitar que quanto mais essas drogas possam servir de meio de cultura de bactérias, tanto mais facilmente sejam susceptíveis de se contaminarem com pirogénios.

apirogénicas (\*); 4) certa rapidez operatória, desde a colheita da água, de modo a permitir a esterilização dos líquidos injectáveis nos seus recipientes dentro de lapso de tempo de poucas horas; 5) emprego de material privado de pirogénios.

Em resumo, pois, os cuidados e portanto as normas a tomar no sentido de se prepararem soluções apirogénicas dizem respeito a 3 campos: uso de veículo apirogénico, emprego de drogas apirogénicas, técnica preparatória até final em condições de excluir o desenvolvimento ou contaminação de pirogénios.

Deve-se excluir a ideia de que uma elevação térmica clinicamente observada após uma injeção de um líquido injectável deve necessariamente fazer supor que o injectável se encontrava pirogénico. Tal suposição só seria de considerar, se a técnica de injeção fosse impecável; muitas vezes, é mais de aceitar a possibilidade de tais reacções febris provirem do material de injeção do que da própria solução.

## ENSAIOS DE APIROGENIA

Sòmente os métodos biológicos são utilizáveis. Principalmente, o cão e o coelho têm sido usados, sobretudo o último. Os dois efeitos constantes e principais verificados como consequência da injeção de substâncias pirogénicas — elevação de temperatura e modificação nos glóbulos brancos — têm sido tomados como fundamentos dos métodos de ensaio.

A acção sobre os leucocitos (que se traduz numa descida após a injeção) foi inicialmente proposta por CHAPMAN<sup>(14)</sup> e por YOUNG e RICE<sup>(112)</sup>, e avaliada por diversos, mas não é oficialmente seguida, por a prova não se mostrar tão rigorosa como a da hipertermia<sup>(\*)</sup>. A reacção traduz-se numa diminuição do número de glóbulos brancos (no coelho, em repouso, o número de leucocitos anda por 13 000) que decaem 4000 a 9000 unidades, dentro de 2-3 horas após a injeção (se não se produz uma queda do número de leucocitos superior a 4000, a solução injectada deve ser considerada isenta de pirogénios<sup>(14)</sup>). Esta leucopenia é seguida, a breve trecho, de uma hiperleucocitose acentuada<sup>(36, 112)</sup>.

Estas modificações mostram-se suficientemente características<sup>(\*\*)</sup> dos pirogénios bacterianos para sugerirem ser tomadas como base de um meio de avaliação de tais substâncias como técnica alternativa para detectar os pirogénios em líquidos injectáveis, ao lado da que assenta na produção de febre.

Não obstante, a modificação no número total de leucocitos circulantes

(\*) Em vez de despirogenar as soluções, é muito mais desejável, incluso por mais seguro, que as drogas a usar apresentem a garantia de apirogenia. Particularmente, para aquelas drogas que correntemente entram na elaboração de soluções injectáveis destinadas à perfusão em grandes volumes (cloreto de sódio, glucose, etc.) esta norma deveria constituir uma imposição. É por isso que as modernas farmacopeias (como a inglesa e norte-americana) incluem a exigência de aquelas citadas drogas satisfazerem à prova de apirogenia.

(\*\*) Variadíssimos autores têm referido que a alteração no número de glóbulos brancos ocasionada pelos pirogénios lembra a que ocorre pela administração de ACTH ou de esteroides adrenais. Alguns outros observadores interpretam a eosinopenia produzida no homem pelos pirogénios bacterianos como evidenciando actividade específica pituitária-adrenal. Foi, porém, reconhecido<sup>(86)</sup> que os pirogénios promovem a alteração do número de glóbulos brancos por mecanismo diferente de uma descarga pituitária-adrenal.



tem sido considerada como um índice inseguro de avaliação de actividade pirogénica.

DAWSON e TODD<sup>(21)</sup> assentam o método de avaliação de actividade pirogénica não na leucopénia geral, mas nas descidas da percentagem relativa de pequenos leucocitos. O máximo desta queda ocorre à volta de 3 horas após a injeção da solução pirogénica e exprime-se como uma percentagem em relação ao valor inicial (\*). Este método mostrou um coeficiente de variação menor, para elevadas doses de pirogénios injectados (para mais fracas doses a variação foi idêntica), do que o coeficiente de variação usando o método baseado na subida térmica. Por outro lado, poderia, nalguns casos, facultar uma diferenciação quantitativa nos resultados que nem sempre seria obtível pelo método assente na subida de temperatura.

Assente, ainda, sobre as modificações ocorridas no quadro dos leucocitos após a injeção de pirogénios, mas apreciadas num outro aspecto, tem sido estudada a possibilidade de uma outra base de ensaio.

ANDERSON e TODD, aliás assentes em observações já apontadas por outros mas não exploradas nesse sentido, procuraram investigar se se poderia estabelecer um método de avaliação de pirogénios nas modificações ocorridas nos neutrófilos, subsequentes a uma injeção intravenosa de pirogénios<sup>(2)</sup>. Por efeito da injeção de pirogénios, observa-se um desvio para a esquerda no diagrama dos leucocitos e estes autores investigaram se, calculando a queda da percentagem média do número de lóbulos dos neutrófilos, se poderia estabelecer um método exacto de avaliação da actividade pirogénica de uma solução. Pelos seus resultados experimentais, chegaram à convicção de que se poderia dispor de um método possuindo um grau quase equivalente de exactidão do oferecido pelo método que avalia a subida de temperatura no coelho, medindo o desvio para a esquerda da proporção de polinucleares, pela avaliação da redução na percentagem do número médio de lóbulos por neutrófilo ocorrida nos coelhos à volta de 3 1/2 horas depois da injeção de pirogénios.

A avaliação de hiperémia é, no entanto, o fenómeno que se toma geralmente em conta e se avalia, e o animal seleccionado é o coelho. É aquele pormenor no qual os métodos das farmacopeias assentam (\*\*), e é o coelho o animal

## Centro de Documentação Farmacêutica

(\*) A queda na percentagem dos pequenos linfocitos depois da injeção é variável, mas mostra um alto grau de correlação entre a percentagem inicial de pequenos linfocitos presentes num dado coelho e a subsequente queda nesse mesmo animal. Nalguns coelhos, mostrando uma percentagem inicial elevada, a queda actual pode ser superior à própria percentagem inicial total de outros coelhos. Por esta razão, a queda do número de pequenos linfocitos deve exprimir-se em percentagem em relação à proporção inicial.

(\*\*) Por ventura, poderão deparar-se situações em que o método de ensaio que assenta no efeito sobre os leucocitos possa ser mais informativo do que o que considera a elevação térmica. Foi, por exemplo, verificado<sup>(22)</sup> que o gluconato de cálcio actua como antipirético, o que pode impedir de apreciar a elevação térmica que deveria ocorrer pela presença eventual de substâncias pirogénicas.

O uso dos métodos baseados na resposta de alterações dos leucocitos verifica-se quando se pretende apreciar a airogenia de outras drogas igualmente interferentes com a elevação térmica, além do gluconato de cálcio, como: antipiréticos, certos anti-histamínicos e vários anestésicos.

Aliás, como reconheceram ANDERSON e TODD<sup>(2)</sup>, se a avaliação do efeito pirogénico pela subida térmica média das máximas no coelho oferece uma exactidão que não é excedida por qualquer outro método de avaliação, verdade é que o método em que se avalia a resposta leucocitária pode ser tomado como um método alternativo.

oficialmente adoptado pelos mesmos códigos (o coelho é mais sensível aos pirogénios do que o cão<sup>(26)</sup>).

É de apontar que um injectável que revele uma reacção térmica no coelho não a desenvolve necessariamente no homem. KESSLER<sup>(37)</sup> refere soluções para perfusão que haviam provocado violentas reacções febris no coelho e que foram suportadas por vários doentes sem desenvolverem qualquer reacção térmica.

O ensaio é conduzido respeitando, rigorosamente, a exigência de certos pormenores que dizem respeito: a) ao animal, b) à solução a injectar, c) à técnica injectante (\*).

Vários estudos têm sido feitos para estabelecer certos pormenores da técnica, tendo em conta determinado número de factores influenciantes<sup>(65, 80)</sup>.

## Animais

Em consideração ao animal, há que referir vários pormenores, como estado de saúde, peso, sexo, temperatura, utilização anterior, condições alimentares e ambientais.

Os coelhos a usar devem ser saudáveis (\*\*), de ambos os sexos, adultos, pesando pelo menos 1,5 Kg. A temperatura rectal dos animais a usar não deve exceder 39,8°, não se estabelecendo, presentemente, qualquer mínimo que leve a excluir os animais com temperatura abaixo dele, se bem que não seria recomendável usar animais com uma temperatura inicial inferior a 38°.

Os animais não devem voltar a ser usados neste ensaio antes de, pelo menos, 48 horas (a *B. P.* recomenda 3 dias); no caso, porém, de o ensaio anterior haver revelado pirogénios, não devem voltar a ser usados, a menos que tenham decorrido 2-3 semanas, uma vez que a sensibilidade é afectada<sup>(4, 40, 90)</sup> (\*\*\*), chegando a estabelecer a Farmacopeia Britânica<sup>(9)</sup> que não se voltem a usar animais que num ensaio tenham sofrido um aumento térmico médio superior a 1,2°. Embora algum autor refira ser suficiente uma semana para recuperação da sensibilidade<sup>(73)</sup>, a influência resultante do animal haver sido usado recentemente tem-se revelado muito apreciável, podendo manter-se até 3 meses<sup>(90)</sup>. Torna-se, sem dúvida, prudente e recomendável não voltar a usar animais antes de decorridas 3 semanas sobre o ensaio positivo anterior. A Farmacopeia Inglesa de 1958 adoptou, precisamente, este critério.

No caso do coelho, alguns animais podem acusar variações térmicas indevidas (funcionalmente, a termorregulação no cão seria mais rigorosa do que no coelho); normalmente, traduzem-se numa subida, pelo que a possibilidade da existência de ensaios pseudo-positivos. Tendo em conta a possibilidade

(\*) A não utilização de um padrão torna esta prova um ensaio biológico sem perfeito e rigoroso significado. Verdadeiramente, é um ensaio limite, um ensaio de tolerância de certo grau de pirogenicidade.

(\*\*) Alguns autores apontam que não deve perder mais de 5% do seu peso, durante a semana anterior ao ensaio<sup>(70)</sup>. Simples infecções locais de *Coli* foram capazes de fazer subir, marcadamente, a temperatura quando os coelhos seus portadores foram usados no ensaio; supõe-se que bactérias ou toxinas bacterianas são libertadas dos focos latentes na corrente sanguínea pelas injeções intravenosas de soluções hipertónicas<sup>(4)</sup>.

(\*\*\*) A tolerância aos pirogénios (que, aliás, também se verifica no homem) não está relacionada com a produção de anticorpos, e é iniciada por uma única dose de pirogénios. Por outro lado, a tolerância desenvolvida por dado pirogénio mantém-se para pirogénios de outras proveniências.

destas variações indevidas, a Farmacopeia Inglesa, manda submeter os animais a uma prova selectiva prévia: serem injectados com solução de cloreto de sódio isotónica a pirogénica, excluindo-se os animais que vierem a revelar uma variação de temperatura (subida ou descida) (\*).

Os ensaios devem ser praticados em sala cuja temperatura não se afaste mais de 3° da temperatura registada onde os animais passaram, pelo menos, as 18 horas que antecederam o ensaio (\*\*); estes devem, por outro lado, ser livres de acções perturbantes que possam excitá-los (\*\*\*)

A comida deve ser retirada à noite de véspera e a água durante o decorrer do ensaio.

### Avaliação das temperaturas

O termómetro deve ser sensível, devendo de preferência usar-se termómetros adaptados a este fim. Existem cabos termo-eléctricos apropriados.

A inserção no recto deve fazer-se a adequada profundidade: nem menos de 7 cm nem mais de 9 cm (a Farmacopeia norte-americana XV estabelece não menos de 7,5 cm). Se a profundidade não for contante e for inferior àquele limite mínimo, as temperaturas colhidas são muito divergentes<sup>(16)</sup>.

### Solução de ensaio

Há a considerar a sua toxicidade, a sua temperatura, o volume do líquido a injectar, a velocidade da injeção e a quantidade absoluta de substância.

Reveste-se de grande importância (mesmo que o volume injectado não seja muito elevado) isotonzar a solução a injectar<sup>(24, 97)</sup>, tal como já sucede em outras provas biológicas, como na determinação da toxicidade<sup>(63)</sup>.

Isotonizando, o aumento térmico é muito menos acentuado.

De acordo com esta circunstância, a Farmacopeia Britânica de 1958 estabelece a obrigatoriedade de isotonzação das preparações a submeter ao ensaio de pirogénios (por adição de cloreto de sódio isento de pirogénios ou por diluição com água para injectáveis, que por definição é a pirogénica).

A temperatura do líquido a injectar, uma vez que se recomenda usar só preparações isotonzadas, já não se reveste de apreciável importância<sup>(10, 97)</sup>, o que sucedia não sendo aquelas isotonzadas<sup>(16)</sup>. Em todo o caso, é recomendável, e a Farmacopeia Britânica precisa-o, aquecer-se o líquido a injectar entre 30-40°, todas as vezes que o volume a injectar seja superior a 10 ml.

(\*) Estes animais, sucessivamente submetidos a esta prova, podem, a partir de certa altura, deixar de revelar resposta térmica anormal, podendo passar, a partir desse momento, a ser utilizados no ensaio de pirogénios.

(\*\*) Apesar de haver alguns autores que desvalorizam a necessidade de uma constância um tanto rígida para a temperatura ambiente que os animais devem ser mantidos, presentemente aceita-se a necessidade dessa constância ser mais apertada, tendo, por exemplo, passado de 5 para 3 graus a variação tolerada da edição 14 para a 15 da farmacopeia norte-americana.

(\*\*\*) Por esta razão, os animais durante a colheita de temperaturas devem manter-se nas caixas de retenção, a fim de se evitar excitá-los com as sucessivas transferências. Ainda que se verifique uma ligeira diferença entre as temperaturas normais de animais livres ou aprisionados, ela é destituída de significado, por reduzida (0,2°)<sup>(66)</sup>.

Quanto ao volume de líquido a injectar no coelho, o problema tem sido encarado sob o aspecto se a resposta térmica seria por ele afectada. Dentro de certos limites, não é, uma vez que as soluções são isotónicas<sup>(97)</sup>. Mas, por outro lado, ainda em relação ao volume de líquido a injectar no ensaio, tem-se posto o problema de equacionar a relação entre as doses de pirogénios que, injectadas no homem e no coelho, determinam respostas pirogénicas. Co TUI e SCHRIFT<sup>(25)</sup> estabeleceram que o coelho apresenta uma sensibilidade aos pirogénios igual a  $\frac{1}{3}$  da do homem; assentes nesta proporção, sugeriram que para se ensaiarem soluções destinadas a uso intravenoso no homem se injectassem no coelho 50 a 100 ml por Kg. Os dados com que jogaram estes autores para tirar tal conclusão não são de modo algum suficientemente seguros. Por outro lado, LEES e LEVY<sup>(60)</sup> estabeleceram que a dose de 20 ml injectada no coelho foi suficiente para detectar se ainda se encontram presentes pirogénios em quantidade suficiente para provocar reacção térmica no homem.

DARE e MOGEY<sup>(20)</sup>, retomando o problema, verificaram que para um pirogénio preparado de *P. vulgaris*, o coelho possuía uma sensibilidade de  $\frac{1}{3}$  a 7 vezes a do homem, consoante a definição das circunstâncias experimentais (tomando como critério de resposta pirogénica, para o coelho, a subida de 0,6° C de temperatura e para o homem o calafrio).

Accepta-se como volume geralmente indicado a injectar no ensaio de pirogénios 10 ml por Kg de coelho; nalguns casos, a quantidade é menor, como no ensaio de pirogénios de antibióticos; noutros, o volume é definido pela quantidade de substância activa (concentração) a injectar; assim, por exemplo, a Farmacopeia Britânica indica para a solução de gluconato de cálcio que se injecte um volume que contenha o equivalente a não menos de 0,2 g de gluconato/Kg de coelho; para a solução injectável de heparina que se injecte um volume que não contenha menos de 500 u/Kg de animal.

Na realidade, a concentração da solução injectada ou seja a quantidade de substância activa injectada, tem grande importância<sup>(97)</sup>.

Todo o material usado (seringas, agulhas, balões de vidro) é previamente despirogenado aquecendo-o a 250°, pelo menos, durante 30 minutos ou por outro meio eficiente. Segundo SMITH<sup>(87)</sup>, o aquecimento a 200° por 2 horas seria igualmente satisfatório.

#### TÉCNICA DO ENSAIO

Seleccionados os animais (pela exclusão dos que apresentem temperaturas fora dos limites apontados, e sempre, que possível, submetendo-os à prévia apreciação da prova de que não apresentam indevida sensibilidade<sup>(\*)</sup>, antes de serem injectados, há que determinar para cada animal a «temperatura inicial».

---

(\*) Como se referiu, esta prova é recomendada pela B. P. 1958, mandando praticar um ensaio de pirogénios, dentro de 1 a 3 dias que antecedem o ensaio de pirogénios que se tem em vista praticar, usando uma solução apirogénica de soro fisiológico (injecção de 10 ml por Kg de peso de corpo de coelho de uma solução a 0,9 por cento de cloreto de sódio isento de pirogénios em «água para injectáveis», que, por definição, é igualmente apirogénica). Estabeleceu que não se utilizem aqueles animais que, nesta prova prévia, tenham revelado indevida subida de temperatura corpórea.

Define-se «temperatura inicial» (\*) de um coelho, aquela que é tomada para termo de comparação, ao avaliar-se a subida térmica ocasionada pela injeção da solução em exame. A «temperatura inicial» representa a temperatura normal do animal antes da injeção. O valor desta temperatura pode deixar de ser obtido pela leitura de uma única avaliação praticada imediatamente antes da injeção, como alguns autores recomendam (40) (\*\*), mas antes, de preferência, já que se vai comparar com temperaturas escalonadas durante um certo número de horas após a injeção, representar uma média dos valores das temperaturas colhidas próximo antes da injeção (durante 40 minutos, segundo a farmacopeia britânica).

Determine a «temperatura inicial» de cada um dos coelhos usados, média aritmética das temperaturas colhidas, por exemplo, aos 40 minutos, 20 minutos e imediatamente antes da aplicação da injeção.

Injecte, intravenosamente (em regra, na veia marginal da orelha) (\*\*\*), lentamente, o líquido em exame, isotonicado, em quantidade variável conforme a droga (\*\*\*\*), 10 ml na generalidade dos casos, em 3 coelhos de comportamento térmico satisfazendo as exigências apontadas.

Determine a «temperatura máxima» de cada animal, que é o valor da temperatura mais elevada atingida durante as 3 horas consecuentes à injeção.

No conceito mais rigoroso e mais recente de apreciação (é assim que segue a Farmacopeia Britânica 1958) é muito mais significativo considerar a máxima temperatura medida após a injeção (para se avaliar o acréscimo de temperatura em relação à inicial, antes da injeção) do que tomar uma média das temperaturas obtidas durante um certo número de horas. Por isso mesmo, as tomadas de temperatura têm de ser relativamente próximas.

As temperaturas tomadas depois de ser injectado o líquido em ensaio, para se avaliar a «temperatura máxima» devem ser colhidas a intervalos regulares, não afastados mais de 30 minutos, no máximo. Se a avaliação se faz mais espaçadamente (a U. S. P. XV (94) fá-lo de hora a hora), por não se apreciar a curva térmica após a injeção por forma suficientemente completa, pode não se apanhar a temperatura mais elevada que nessa curva se atingiu, ou seja a temperatura máxima que se apreciou pode não ser correcta.

Em resumo, procedendo às leituras com o intervalo máximo recomendado (o que equivale a dizer com o mínimo de leituras), teremos leituras térmicas aos 40 e 10 minutos antes da injeção e 30, 60, 90, 120, 180 minutos depois da injeção

da Ordem dos Farmacêuticos

(\*) Em vez da designação de «temperatura inicial», que indicámos, poder-se-ia adoptar a de «temperatura normal», «temperatura testemunha» ou outra. A B. P. 1958 designa-a por «temperatura inicial média» e a U. S. P. XV por «temperatura controle», no entanto, com avaliação e significados ligeiramente distintos.

(\*\*) A U. S. P. XV contenta-se, também, com um único valor determinado durante os 30 minutos que antecederam a injeção.

(\*\*\*) É certo que o ensaio de apirogenia tem particular interesse para as soluções injectáveis destinadas a administração intravenosa, particularmente por perfusão em grandes volumes. Por isso, o ensaio de pirogénios tem especial interesse para as soluções aquosas. No caso de prova de apirogenia em soluções oleosas, a injeção não se faz, evidentemente, na veia marginal. Pratica-se igualmente no coelho, mas a aplicação é intramuscular (no músculo da coxa), apreciando-se as determinações térmicas durante um maior número de horas (avaliação de 7 em 7 horas) (4).

(\*\*\*\*) Com a maior parte dos antibióticos, injectam-se, no máximo, 5 ml.

Tome como «resposta térmica» à injeção, para cada coelho, a diferença entre os valores das suas «temperatura máxima» e «temperatura inicial».

### Apreciação dos resultados

Para apreciar os resultados, aconselhamos seguir o critério apontado pela Farmacopeia Britânica, por ser ele o mais consentâneo com os conceitos actuais.

Some as «respostas térmicas» dos 3 coelhos. Se a soma não exceder  $1,15^\circ$ , o produto é tido como apirogénico; se ultrapassa  $2,65^\circ$ , é considerado pirogénico; se a soma encontrada se situa entre os 2 valores referidos, o ensaio é tomado como duvidoso, carecendo de ser repetido.

Deve, então, proceder-se a novo ensaio, igualmente com 3 coelhos, cujos resultados passam a ser adicionados aos anteriormente obtidos.

Se as somas das 6 «respostas térmicas» não excedem  $2,80^\circ$ , ultrapassam  $4,30^\circ$  ou intercalam-se entre estes valores, assim o resultado final a considerar é revelador de produto apirogénico, pirogénico ou duvidoso. Neste último caso, o ensaio pode ainda, sucessivamente, ser de novo praticado com mais 3 coelhos e ainda mais outros 3 (até total de 12) se subsistir a dúvida.

Para somas de 9 coelhos, os valores abaixo dos quais e acima dos quais, respectivamente, o produto passa ou é pirogénico são de  $4,45^\circ$ ,  $5,95^\circ$ ; chegando-se ao limite de usar 12 animais, o líquido é tido como apirogénico ou pirogénico se, respectivamente, a soma das 12 «respostas térmicas» não exceder ou ultrapassar o valor de  $6,60^\circ$  (\*).

Podem encontrar-se drogas para as quais a realização do ensaio apresenta obstáculos. Por exemplo, há certa dificuldade em praticar a prova com o citrato de sódio, dado que esta droga produz profundo choque quando injectada intravenosamente no animal. Um método para superar esta inconveniência consiste em associar à amostra em exame, antes da injeção, cloreto de cálcio apirogénico<sup>(15)</sup>.

O ensaio da solução de gluconato de cálcio também apresenta certa dificuldade. Foi reconhecido que o gluconato de cálcio injectado no coelho exerce uma nítida acção antipirética (uma injeção à volta de  $0,6 \text{ mg/Kg}$  pode descer a temperatura do corpo do coelho à volta de  $1^\circ \text{C}$ <sup>(16)</sup>).

A cloropromazina elimina completamente a resposta pirogénica<sup>(102)</sup>.

Outro tanto se verifica com o ACTH. Preparações de corticotropina com uma dose de 1 unidade/Kg de peso corpóreo, promovem uma queda na temperatura rectal do coelho à volta de  $1^\circ \text{C}$  (de  $0^\circ,24$  a  $1^\circ,97 \text{C}$ ), atingindo-se a máxima descida em 1-2 horas e normalizando-se por volta das 3 horas. Uma

---

(\*) A U. S. P. XV<sup>(16)</sup> interpreta os resultados do seguinte modo: a prova é considerada positiva se cada um dos 3 animais (para a Farmacopeia Internacional bastam 2 coelhos nestas condições), mostrou um aumento igual ou superior a  $0,6^\circ$  em relação à temperatura obtida dentro de 30 minutos antes da injeção, ou se a soma das subidas nos 3 animais ultrapassou  $2^\circ,10$ . O ensaio é considerado duvidoso se apenas 1 ou 2 dos coelhos mostraram subida de  $0,6^\circ$  ou se a soma das 3 subidas nos 3 animais excedeu  $1,4^\circ$ . Repetir, então, o ensaio em mais 5 animais, passando-se a dispor de 8 valores no total. O ensaio é tomado como positivo se 4 ou mais animais revelaram uma subida atingindo  $0,6^\circ$  ou se a soma das 8 subidas individuais excedeu  $3,7^\circ$ .

preparação de ACTH, dada simultâneamente com pirogénios, reduz a resposta pirética devida a estes<sup>(30)</sup> (\*).

Outras drogas podem influenciar a resposta térmica que normalmente deveria ocasionar a presença de certa quantidade de determinados pirogénios<sup>(43)</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

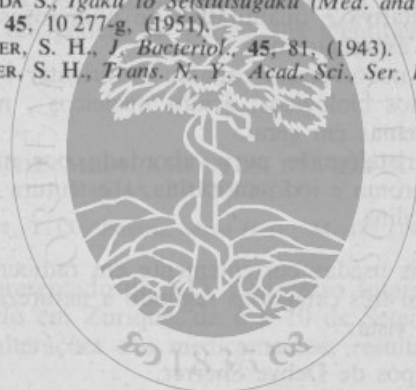
- (1) ALLPORT, N. L., *Quart. J. Pharm. and Pharmacol.*, **19**, 408, (1946).  
 (2) ANDERSON, W e TODD, J. P., *J. Pharm. Pharmacol.*, **6**, 962, (1954).  
 (3) BANDELIN, F. J., *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **34**, 48, (1945).  
 (4) BEESON, P. B., *J. Exp. Med.*, **86**, 29, (1947).  
 (5) BENNETT, I. L., e CLUFF, L. E., *Pharmacol. Revs.*, **9**, 427, (1957).  
 (6) BERRY, H., *Quart. J. Pharm. and Pharmacol.*, **19**, 409, (1946).  
 (7) BOURNE, J. M. e SEIBERT, F. B., *Amer. J. Physiol.*, **71**, 652, (1925).  
 (8) BRINDLE, H. e RIGBY G., *Quart. J. Pharm. and Pharmacol.*, **19**, 302, (1946).  
 (9) *British Pharmacopoeia*, 1958, p. 947.  
 (10) BROCK, N., CEKS, F. G., LORENZ, D., *Arzneimittel Forsch.*, **5**, 473, (1955).  
 (11) BURDON-SANDERSON, J., *Practitioner* **16**, 257, (1876).  
 (12) CAILLAUD, P. e VINCENT, M., *Ann. Pharm. Franç.*, **7**, 276, (1949).  
 (13) CHAMPBELL, D. H., e CHERKIN, A., *Science*, **102**, 536, (1945).  
 (14) CHAPMAN, C. J., *Quart. J. Pharm. and Pharmacol.*, **15**, 361, (1942).  
 (15) CHARONNAT, R. e LECHAT, P., *Schweiz. Apothecker Ztg.*, **90**, 643, (1952).  
 (16) CHARONNAT, R. e LECHAT, P., *Ann. Pharm. Franç.*, **8**, 161, (1950).  
 (17) COLLIER, H. O. J. e PARIS, S. K., *Quart. J. Pharm. and Pharmacol.*, **20**, 376, (1947).  
 (18) CO TUI, H. D., BENAGLIA, A. E., RUGGIERO, W. F. e YATES, A. L., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **41**, 272, (1939).  
 (19) CO TUI, H. D., HOPE, D. e SCHRIFT, M. H., *J. Lab. Clin. Med.*, **29**, 58, (1944).  
 (20) CO TUI, H. D., MCCLOSKEY, K. L., SCHRIFT, M. H. e YATES, A. L., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **35**, 297, (1936).  
 (21) CO TUI, H. D., MCCLOSKEY, K. L., SCHRIFT, M. H. e YATES, A. L., *Ann. Surg.*, **106**, 1089, (1937).  
 (22) CO TUI, H. D., MCCLOSKEY, K. L., SCHRIFT, M. H. e YATES, A. L., *J. Am. Med. Assoc.*, **109**, 250, (1937).  
 (23) CO TUI, H. D., MCCLOSKEY, K. L., SCHRIFT, M. H. e YATES, A. L., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **36**, 227, (1937).  
 (24) CO TUI, H. D., e SCHRIFT, M. H., *Proc. Soc. Biol. Med.*, **42**, 549, (1939).  
 (25) CO TUI, H. D. e SCHRIFT, M. H., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **49**, 320, (1942).  
 (26) CO TUI, H. D. e SCHRIFT, M. H., *J. Lab. Clin. Med.*, **27**, 569, (1942).  
 (27) CO TUI, H. D., SCHRIFT, M. H. e RUGGIERO, W. F., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **41**, 533, (1939).  
 (28) CO TUI, H. D. e WRIGHT, *Ann. Surg.*, **116**, 412, (1942).  
 (29) DARE, J. G. e MOGEY, G. A., *J. Pharm. Pharmacol.*, **6**, 325, (1954).  
 (30) DAVIS, D. A. L., *Quart. J. Pharm. and Pharmacol.*, **19**, 410, (1946).  
 (31) DAWSON, M. e TODD, J. P., *J. Pharm. Pharmacol.*, **6**, 317, (1954).  
 (32) DENOEL, *Bull. Int. Pharm. Fed.*, **3**, 294, (1950-51).  
 (33) DORCHE, J. e BOUTHIER, G., *Ann. Pharm. Franç.*, **7**, 267, (1949).  
 (34) DORCHE, J., BOUTHIER, G., ARDIET, M.-T. e CASTAING, M., *Ann. Pharm. Franç.*, **8**, 358, (1950).  
 (35) DORCHE, M. J., CARRAR, M. e CASTAING, M., *Ann. Pharm. Franç.*, **9**, 574, (1951).  
 (36) DORCHE, M. J., CASTAING, M., *Ann. Pharm. Franç.*, **8**, 353, (1950).  
 (37) DORCHE, M. J., e CASTAING, M., *Ann. Pharm. Franç.*, **8**, 365, (1950).  
 (38) DORCHE, M. J. e CASTAING, M., *Ann. Pharm. Franç.*, **9**, 583, (1951).  
 (39) DOUGLAS, W. W. e PATON, W. D. M., *Lancet*, **1**, 342, (1952).  
 (40) ENGELUND, A., TERP, P., *Arch. Pharm. Chemi.*, **61**, 42, (1954).

(\*). Aliás, neste caso, dada a influência que a administração de ACTH igualmente exerce sobre o número de glóbulos brancos, o método assente nas alterações destes glóbulos não pode ser utilizado como método de ensaio alternativo do da avaliação da subida térmica.

- (<sup>41</sup>) EULNER, H.-H., *Arzneimittel Forsch.*, **5**, 576, (1955).
- (<sup>42</sup>) FEKETE, G. e GYERMEK, L., *Acta. Pharm. Hung.*, Junho 1954 apud *J. Pharm. Belgique*, **37**, 59, (1955).
- (<sup>43</sup>) FREY, H. H., HOLTZ, G. e SOEHRING, K., *Arch. Pharm.*, **289**, 29, (1956).
- (<sup>44</sup>) GERBRANDY J., GRANSTON, W. I., SNELL, E. S., *Clin. Sci.*, **13**, 453, (1954).
- (<sup>45</sup>) GERMAN, H., *Ann. Pharm. Franç.*, **6**, 464, (1948).
- (<sup>46</sup>) GINGER, L. C., NESSET, N. M., RIEGEL, B., FITZSIMONS, E. J., *J. Am. Pharm. Assoc., Pr. Pharm. Ed.*, **9**, 428 (1951).
- (<sup>47</sup>) GINGER, L. C., NESSET, N. M., RIEGEL, B., FITZSIMONS, E. J., *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **40**, 421 (1951).
- (<sup>48</sup>) GOLDRING, SMITH, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **34**, 67, (1936).
- (<sup>49</sup>) GRADNICK, B. e KETTLITZ, U., *Boll. Chim. Farm.*, **89**, 402, (1950).
- (<sup>50</sup>) HARTLEY, F., *Quart. J. Pharm. and Pharmacol.*, **20**, 444, (1947).
- (<sup>51</sup>) HOMAN, D. H., (Organon N. V.) *Dutch.* **88 287**, 16 de Maio, (1958) (patente).
- (<sup>52</sup>) HORT, E. C. e PENFOLD, W. J., *Brit. Med. J.*, **2**, 1589, (1911).
- (<sup>53</sup>) HORT, E. C. e PENFOLD, W. J., *J. Hyg.*, **12**, 361, (1912).
- (<sup>54</sup>) HORT, E. C. e PENFOLD, W. J., *Proc. Roy. Soc. Med.*, **5**, 131, (1912).
- (<sup>55</sup>) HOUGH, *Pharm. J.*, **161**, 30, (1948).
- (<sup>56</sup>) HUERTA ORTEGA, J. A., *Mom. Farm. y Terap.*, **61**, 1, (1955).
- (<sup>57</sup>) KESSLER, J., *Pharm. Acta. Helv.* **30**, 211, (1955).
- (<sup>58</sup>) KESSLER, J., *Pharm. Acta. Helv.*, **30**, 472, (1955).
- (<sup>59</sup>) KREBS, K. G. e WETZEL, W., *Arzneimittel Forsch.*, **9**, 522, (1959).
- (<sup>60</sup>) LEES, C. e LEVY, G. A., *Brit. Med. J.*, **1**, 430, (1940).
- (<sup>61</sup>) LEVY, I. e LOZINSKY, E., *Brit.* **730 727**, 1 de Junho (1955) (patente).
- (<sup>62</sup>) LEVY, I. e LOZINSKY, E., *U. S.* **2 762 727**, 11 de Setembro (1956) (patente).
- (<sup>63</sup>) MAFFI, G., SEMENZA, F., SONCINI, S., *J. Pharm. Pharmacol.*, **9**, 105, (1957).
- (<sup>64</sup>) MENCZEL, E., *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **50**, 175, (1951).
- (<sup>65</sup>) MOLITOR, H., GUNDEL, M., KUNA, S. e OTT, W. H., *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **35**, 356, (1946).
- (<sup>66</sup>) MYERS, ARMITAGE, *Pharm. J.*, **161**, 9, (1949).
- (<sup>67</sup>) NESSET, N. M., MCLALLEN, J., ANTHONY, P. Z., GINGER, L. G., *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **39**, 456, (1950).
- (<sup>68</sup>) Organon Laboratories Ltd., *Brit.* **808 166**, 28 de Jan. (1959), apud *Chem. Abstr.*, **53**, 11 769-b, (1959).
- (<sup>69</sup>) OTT, W. H., *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **38**, 179, (1949).
- (<sup>70</sup>) PERRY, W. L. M., *J. Pharm. Pharmacol.*, **6**, 332, (1954).
- (<sup>71</sup>) *Pharmacopoea Internationalis*, Ed. 1.<sup>a</sup>, vol. II, (ed. inglesa) Génova (1955), p. 283.
- (<sup>72</sup>) PRISTA, L. N. CAETANO, G. e DAVIS, M.-H., *An. Fac. Farm. Porto*, **14**, 113, (1954).
- (<sup>73</sup>) PROBEY, J. F. e PITTMAN, M. H., *J. Bacteriol.*, **50**, 397, (1954).
- (<sup>74</sup>) RADEMARKER, L., *Ann. Surg.*, **92**, 195, (1930).
- (<sup>75</sup>) REID e JONES, *Amer. J. Clin. Path.*, **19**, 10, (1949).
- (<sup>76</sup>) REIDSEN, G., *Pharm. Weekblad*, **93**, 657, (1958).
- (<sup>77</sup>) RIBER, *Dansk. Tidsskr. Farm.*, **12**, 81, (1938).
- (<sup>78</sup>) RICHTER, H., (Schering A.-G.), *Ger.* **947 335**, 16 de Agosto (1956), apud *Chem. Abstr.*, **52**, 14 985-a, (1958).
- (<sup>79</sup>) RODNEY, G. e WELKE, M., *J. Bacteriol.*, **50**, 129, (1945).
- (<sup>80</sup>) ROUX, M., *Ann. Pharm. Franç.*, **17**, 211, (1959).
- (<sup>81</sup>) RUDAT, K. D., *Pharmazie*, **11**, 677, (1958).
- (<sup>82</sup>) RUSSOW, F. e SCHNEIDER, H., *Arzneimittel Forsch.*, **9**, 525, (1959).
- (<sup>83</sup>) SARGENT, C. L., *Pharm. Weekblad*, **93**, 81, (1958).
- (<sup>84</sup>) SEIBERT, F. B., *Am. J. Physiol.*, **67**, 90, (1923).
- (<sup>85</sup>) SEIBERT, F. B., *Am. J. Physiol.*, **71**, 621, (1925).
- (<sup>86</sup>) SEIBERT, F. B., e MENDEL, L. B., *Am. J. Physiol.*, **67**, 83, (1923).
- (<sup>87</sup>) SIEDEK, H., HÄUSLER, H., Ph., *Deut. Med. Wochschr.*, **80**, 1128, (1955).
- (<sup>88</sup>) SMITH, K. L., *J. Pharm. Pharmacol.*, **6**, 309, (1954).
- (<sup>89</sup>) SOYLEMEZOGLU, B., WELLS, J. A., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **77**, 43, (1951).
- (<sup>90</sup>) TAUB, A., HART, F., *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **37**, 246, (1948).
- (<sup>91</sup>) TENNENT, D. M. e OTT, W. H., *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **42**, 614, (1953).
- (<sup>92</sup>) TODD, J. P., *J. Pharm. Pharmacol.*, **7**, 625, (1955).
- (<sup>93</sup>) TODD, J. P., *Pharm. J.*, **146**, 258, (1941).
- (<sup>94</sup>) TODD, J. P., LAURIE, J. T., MILUE, G. R., *Pharm. J.*, **136**, 4297, (1946).
- (<sup>95</sup>) *United States Pharmacopoea*, XV, p. 883.
- (<sup>96</sup>) WARREN, M. R. e WERNER, H. W., *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **35**, 257, (1946).



- (<sup>99</sup>) WECHSELMANN, W., *Munchen Med. Wochschr.*, **58**, 1510, (1911).
- (<sup>101</sup>) WEITNAUER, G., MATTEI, A., SIMONCINI, F., *Il Farmaco, Ed. Pr.*, **13**, 235, (1958).
- (<sup>102</sup>) WELLS, J. A. e RALL, D. P., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **68**, 421, (1948).
- (<sup>103</sup>) WELLS, J. A. e RALL, D. P., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **70**, 169, (1949).
- (<sup>100</sup>) WESTPHAL, O., LUDERITZ, O., KEIDERLING, *Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss.*, **8**, 100, (1952).
- (<sup>101</sup>) WESTPHAL, O., LUDERITZ, O., *Angew. Chem.*, **66**, 407, (1954).
- (<sup>102</sup>) WHITTET, T. D., *J. Pharm. Pharmacol.*, **6**, 969, (1954).
- (<sup>103</sup>) WHITTET, T. D., *Australasian J. Pharm.*, **39**, 867, (1958).
- (<sup>104</sup>) WHITTET, T. D., *Hosp. Pharm.*, **11**, 183, (1958).
- (<sup>105</sup>) WHITTET, T. D., *Pharm. J.*, **177**, 270, (1956).
- (<sup>106</sup>) WHITTET, T. D., *Am. J. Hosp. Pharm.*, **17**, 36, (1960).
- (<sup>107</sup>) WHITTET, T. D., HUTCHISON, W. P., *J. Pharm. Pharmacol.*, **9**, 950, (1957).
- (<sup>108</sup>) WILKE, H., *Pharm. Ind.*, **15**, 224, (1953).
- (<sup>109</sup>) WILKE, H. e VOSS, H. E., *Arzneimittel Forsch.*, **4**, 8, (1954).
- (<sup>110</sup>) WYLIE, D. W., Nature and Property of Pyrogen. Thesis, Glasgow University, 1949, através de TODD, J. P., *J. Pharm. Pharmacol.*, **7**, 625, (1955).
- (<sup>111</sup>) WYLIE, D. W. e TODD, J. P., *J. Pharm. Pharmacol.*, **1**, 818, (1949).
- (<sup>112</sup>) WYLIE, D. W. e TODD, J. P., *Quart. J. Pharm. and Pharmacol.*, **21**, 240, (1948).
- (<sup>113</sup>) YOUNG, E. C. e RICE, F. A., *J. Lab. Clin. Med.*, **29**, 725, (1944).
- (<sup>114</sup>) YUKIMURA, T., TAKEDA S., *Igaku to Seistususugaku (Med. and Biol.)*, **19**, 187, (1951), apud *Chem. Abstr.*, **45**, 10 277-g, (1951).
- (<sup>115</sup>) ZAHL, P. A. e HUTNER, S. H., *J. Bacteriol.*, **45**, 81, (1943).
- (<sup>116</sup>) ZAHL, P. A. e HUTNER, S. H., *Trans. N. Y. Acad. Sci., Ser. II*, vol. **14**, Feb. (1952).



## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

# RESUMOS

## QUÍMICA FARMACÊUTICA

### APLICAÇÕES ANALÍTICAS DA DIFRAÇÃO DOS RAIOS X EM FARMÁCIA E EM BIOLOGIA

COLLETER, J. C. e GADRET, M.: *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, **98**, 173 e 182 (1959)

São apresentados dois trabalhos: no primeiro os AA. explicam o princípio do método e no segundo, a sua aplicação na análise dos derivados da fenotiazina.

Assim inicialmente historiam e agrupam os trabalhos efectuados, sobre a aplicação do método a produtos cristalizados possuidores de actividade terapêutica e biológica, em três grupos:

- Análise qualitativa e quantitativa de numerosos fármacos: esteróides, barbitúricos, estupefacientes.
- Obtenção de novos dados capazes de orientar os estudos químicos de certos produtos biológicos: ácidos nucleicos, nucleoproteínas, hemoglobina, proteínas em geral.
- Estudo do cristalógrafo puro, abordado por muitos farmacêuticos e biólogos: bromo e iodo-antipirina, a estrutura da vitamina B<sub>12</sub>, a da K-benzilpenicilina.

As técnicas mais usadas correntemente em radiocristalografia são classificadas pelos AA. em três categorias segundo a natureza das substâncias estudadas e dos fins em vista:

- Método dos pós de Debye Sherrer.
- Método do cristal girante.
- Método do cristal imóvel do Laüe.

Em virtude dos seus pontos de vista serem puramente analíticos somente o primeiro método foi estudado pelos AA. Estes antes de entrarem na explicação do método apresentam, numa forma simples e compreensível, o fenómeno da difracção dos raios X pelos corpos cristalizados fornecendo cada um o seu diagrama de difracção característico.

São apresentados seguidamente o princípio do método de Debye Sherrer, a descrição das suas modalidades de aplicação e as vantagens em relação a outros métodos físico-químicos.

No exame qualitativo dum produto por este método consideram três pontos:

- A identificação de uma substância utilizando o atlas de Hanawalt, cujo método e constituição do atlas são explicados pelos AA.
- A identificação de uma mistura de substâncias utilizando igualmente o atlas de Hanawalt.
- O controle da pureza ou das alterações de um produto.

Na análise quantitativa para a determinação da percentagem dos constituintes de uma mistura, é necessário construir uma curva de concentração,

efectuando determinações com uma série de misturas conhecidas, e utilizá-la depois para dosear a amostra desconhecida.

Os AA. consideram a análise radiocristalográfica mais útil quando associada a outros processos físico-químicos, e que o trabalho inicial neste método consiste em acumular o maior número possível de diagramas padrões, que no domínio biológico e farmacêutico são ainda pouco numerosos. Num próximo trabalho esperam fornecer alguns exemplos.

No segundo trabalho apresentado os AA. estabelecem os espectros de difracção dos raios X, de doze derivados da fenotiazina. Um quadro reúne as distâncias reticulares e as intensidades correspondentes aos raios de cada diagrama. Um outro apresenta os resultados classificados segundo o sistema de Hanawalt.

Pode-se assim controlar e identificar um derivado da fenotiazina utilizando meio centímetro cúbico de substância que fica inalterável.

Os AA. esperam que outros diagramas de compostos tais como anti-histamínicos, tranquilizantes, antiespasmódicos, se juntem a estes já efectuados. Virão enriquecer o atlas de Hanawalt tão pobre em produtos farmacêuticos e biológicos e que tão útil poderá ser para a sua identificação.

M. G. O.

#### DECOMPOSIÇÃO DE MEDICAMENTOS DEVIDA A EXCIPIENTES E SUA PREVENÇÃO

WHITETT, T. D.: *Pharm. Acta Helv.*, 34, 489 (1959)

Neste trabalho, apresentado no XIX Congresso Internacional de Ciências Farmacêuticas, realizado em Zurique, de 6 a 10 de Setembro de 1959, o A. fez uma revisão das alterações dos medicamentos, resultantes de excipientes e recipientes.

Sobre incompatibilidades gerais de alguns grupos importantes de drogas, referiu-se à adrenalina e substâncias relacionadas, antibióticos e vitaminas.

Na incompatibilidade geral de veículos e excipientes foram revistos os seguintes assuntos: veículos; agentes de coloração; conservantes; antioxidantes; agentes emulsivos, de suspensão e de espessamento; tampões e ajustamento do pH; agentes correctivos do gosto; e aromatizantes.

Considerando os efeitos inesperados em várias formas de medicamentos, o A. refere-se à pouca importância, que muitas vezes se dá, aos diluentes usados em comprimidos e cápsulas (lactose, sacarose, dextrose, fosfato de cálcio), que se consideram como inertes. São vários os exemplos citados, em que se mostra o profundo efeito que podem ter aquelas substâncias, quer na absorção, quer na estabilidade dos medicamentos. Além dos comprimidos e cápsulas, o A. menciona ainda os factores que podem influir noutras formas medicamentosas (injectáveis, supositórios, pomadas, loção de calamina, preparações oftálmicas).

Noutro capítulo, foca as alterações que se podem verificar nos medicamentos, devido à natureza dos recipientes — vidro, metal (cobre, ferro, alumínio, estanho, chumbo), plástico (polistireno, politeno, cloreto de polivinilo) —, indicando, em cada caso, as suas características, vantagens e inconvenientes.

Outro assunto tratado pelo A. é o dos vedantes. Faz referência a diversos trabalhos publicados sobre vedantes de borracha para soluções injectáveis, salientando a dificuldade na normalização da borracha para esse fim. Entre

outros, cita os estudos comparativos da borracha e do cloreto de polivinilo, feitos por Nielsen, indicando quais as vantagens de um e de outro.

A verificação de recipientes é outro dos temas revistos. Apesar de terem sido sugeridos muitos ensaios para a verificação dos recipientes destinados às preparações farmacêuticas, segundo o A. o melhor processo consiste no exame dos produtos, após uma longa armazenagem dentro dos recipientes. Faz referência aos ensaios descritos pela B. P. e U. S. P., e cita as determinações realizadas por Stephenson (determinação da inércia ao produto, resistência do recipiente, ensaios de escoamento e ensaios de permeabilidade). Para investigar um outro problema, a verificação de vedantes, a Organização Mundial de Saúde nomeou uma Comissão, da qual o A. faz parte, e que trabalha em colaboração com as organizações de cada país. O A. menciona as normas editadas, recentemente, pela «British Standards Institution», sobre vedantes de borracha para produtos parenterais, e recomenda um apêndice publicado posteriormente, em que se propõe um método para determinar a compatibilidade dos vedantes com os medicamentos.

Nesta revisão em que, a par dos ensaios pessoais, são feitas numerosas referências bibliográficas (248) a trabalhos de grande interesse, o A. acentua a importância da verificação de novas fórmulas, nos seus diferentes aspectos de estabilidade, eficácia e toxicidade, indicando que, como complemento indispensável, se deve proceder a ensaios de armazenagem prolongada, em várias condições, com o fim de prevenir reacções tardias, e determinar a influência que os recipientes e os vedantes podem exercer sobre os medicamentos.

A terminar a sua exposição, o A. sugere a todos os farmacêuticos interessados nestes temas, que seria conveniente publicarem os resultados da sua experiência, pois que, por muito modesta que esta contribuição pessoal lhes pareça, pode resultar numa informação de grande importância para um conhecimento mais completo, e possível resolução dos problemas respeitantes à boa conservação dos medicamentos.

M. T. S. G.

## FARMÁCIA GALÉNICA

### PREPARAÇÃO DE GRANULADOS PARA COMPRIMIDOS POR MEIO DUMA TÉCNICA DE SUSPENSÃO NO AR

WURSTER, D. E.: *J. Am. Pharm. Assoc. (Sc. Ed.)* 49, 82 (1960)

O autor indica um novo método de preparação de granulados, com vantagens sobre a técnica habitual: o não contacto prolongado com solutos aquosos, ou outros dissolventes, ausência ou diminuição do tempo de secagem e redução das operações de manipulação.

O método consiste num processo de agregação de partículas a um núcleo e utiliza um aparelho semelhante ao recentemente descrito para drageificação por suspensão. Neste processo as partículas sólidas podem ser revestidas pelos líquidos comuns de granulação, mantendo-se em suspensão por meio duma corrente de ar quente lançada de baixo para cima numa coluna vertical.

A substância activa pode constituir o núcleo e o revestimento ser constituído por um certo número de adjuvantes comuns dos comprimidos; ou pelo contrário, o núcleo ser inerte e a substância activa encontrar-se no revestimento, aumentando-se progressivamente a concentração da droga.

No trabalho apresentado, é no revestimento que se encontra a substância activa — o bicarbonato de sódio — e os resultados são expressos num quadro em que os autores apreciam as variações de peso das substâncias sólidas totais e da substância activa e a percentagem de humidade, verificando-se sobretudo o seguinte:

- 1) a perda de substâncias sólidas varia normalmente entre 1 e 3 %.
- 2) quanto à dosagem do bicarbonato, os desvios não atingem em geral 5 %.
- 3) a humidade, na maior parte dos ensaios citados, é inferior a 2 % nunca ultrapassando 4 %.

Dos resultados obtidos os autores concluem que esta nova técnica tem interesse industrial pois é muito mais rápida e podem ser controladas facilmente as perdas durante a operação.

M. M. L. I.

### INFLUÊNCIA DE ALGUNS FACTORES SOBRE O COMPORTAMENTO DAS DISPERSÕES AQUOSAS DE ACETATO DE VITAMINA A, OBTIDAS COM TWEEN 80 E LOBI 20

PANCRAZIO, G. e VITALI, M.: *Farmaco (Ed. Pr.)* 15, 34 (1960)

Os AA. estudaram o comportamento das dispersões aquosas de acetato de vitamina A cristalizado, concentrado oleoso sintético e natural obtidos com o emprego de Tween 80 e Lobi 20 e conservadas em ampolas fechadas em azoto ou ar, a várias temperaturas. Todas as dispersões se comportaram de modo análogo. São pouco estáveis à temperatura ambiente, muito sensíveis a variações de temperatura, e o seu pH diminui durante a armazenagem.

O tamponamento destas dispersões a diferentes valores de pH e a adição de alguns antioxidantes, não influenciaram satisfatoriamente a estabilidade, sob o ponto de vista farmacêutico.

Examinando as curvas de absorção no U. V., verifica-se que o processo de alteração do acetato da vitamina A nas dispersões aquosas, é igual ao que se observa nas soluções em álcool etílico absoluto.

Os mesmos solventes e dispersantes somente influenciariam a velocidade da reacção de degradação, que à temperatura ambiente é extremamente baixa para as soluções nos dois tensioactivos puros, e, muito mais alta, sob o ponto de vista farmacêutico, nas dispersões.

Das duas reacções principais que formam o processo de alteração: oxidação e desidratação nas dispersões aquosas, pode-se impedir parcialmente a primeira, mantendo a ampola em ambiente de azoto e empregando Lobi 20 em vez de Tween 80.

Uma mistura anti-oxigénio de  $\alpha$ -tocoferol + hidroquinona, nas condições do emprego mostrou-se privada de qualquer acção anti-oxigénio, mostrando até um efeito pro-oxidante.

A ácido ascórbico, porém, teria uma acção sinérgica sobre uma dispersão com Lobi 20.

A reacção de desidratação que se dá com produção de anidrovitamina e diminuição do pH das dispersões, seria influenciada de maneira notável, pela temperatura de armazenagem; a esta se atribuiria principalmente, a fraca estabilidade que geralmente se observa.

A. M.

# BIBLIOGRAFIA

## LIVROS PUBLICADOS

TRATADO DE BOTÂNICA, por G. GOLA, G. NEGRI & C. CAPPELETTI, 2.<sup>a</sup> ed. corr., 1 vol. enc. 1160 pgs., 855 fig., Ed. Labor, Calle Provenza 84-88, Barcelona (15) pr. 520 pts.

Esta segunda edição espanhola embora com a mesma orientação da primeira (1943), vem já actualizada com as modernas aquisições da investigação. Começa pela Morfologia subdividida em Citologia, Histologia e Organografia. A primeira parte inclui também a Reprodução e Sexualidade e, embora aqui os autores se ocupem largamente das morfologias da flor, do fruto e da semente, é discutível tal arrumação. É no capítulo da Citologia que se observa uma maior actualização, destacando-se a estrutura citoplasmática alicerçada na bioquímica, a constituição química do citoplasma e a composição do núcleo, abordando a estrutura dos ácidos nucleicos e referindo a maneira de os reconhecer e avaliar quantitativamente. A segunda parte da obra trata da Fisiologia, onde se expõem, com detalhe e clareza, os fundamentos e as modernas teorias referentes ao metabolismo dos vegetais, à produção de energia, ao crescimento, ao movimento, à patologia e à reprodução.

Segue-se a Sistemática que ocupa a maior parte do livro. Aqui há a notar em relação à primeira edição, uma considerável melhoria da classificação dos esquizófitos que já se aproxima muitíssimo da escola de BERGEY, embora ainda não totalmente coincidente com esta. Por último, vem a Geobotânica, abrangendo a Ecologia, a Geonomia e a Epiontologia e ainda a Corologia. Um mapa colorido, aqui incluído, apresenta a classificação ecológico-fisiológica das formações vegetais de todos os continentes. Na presente edição foram suprimidas as referências bibliográficas que na primeira se achavam devidamente ordenadas, o que, na nossa opinião, não constitui nem vantagem nem actualização. Isto não invalida, porém, o alto mérito do trabalho dos autores italianos há muito consagrado, que muito bem pode orientar ou esclarecer aqueles que se interessam pela Botânica.

A. Pereira

COMPÊNDIO DE BOTÂNICA, por O. STOCKER, 1 vol. enc. 301 pgs., 303 fig., Ed. Labor, Calle Provenza 84-88, Barcelona (15) 1959 pr. 200 pts.

A obra, gráficamente bem ordenada e com excelentes gravuras começa por apresentar os fundamentos históricos e científicos da

Botânica. Depois, ocupa-se da Sistemática e fá-lo com concisão e elegância, de molde a diluir a aridez do assunto, tratando-se primeiramente do conceito de espécie e da estrutura do sistema para referir em seguida os principais grupos de reino vegetal. A Morfologia e a Fisiologia ocupam a maior parte do livro. Na primeira, destaca-se a Citologia alicerçada nos conhecimentos bioquímicos actuais. Na segunda, salientam-se os fundamentos da Genética ministrados com objectividade. Foi também dado algum desenvolvimento à Ecologia, situando aqui certos fenómenos, como a polinização, que apresentam íntimas relações com o meio ambiente. A preocupação de tratar os vegetais como elementos integrantes do cosmos é manifestada não só neste capítulo mas também no da Fitogeografia, quer a propósito da Florística, quer da Fito-sociologia. Como que a servir de cúpula e para mostrar a aplicação das recentes aquisições da Física nas Ciências Biológicas, as últimas páginas são dedicadas a noções fundamentais de Biologia quântica. O principal mérito da publicação reside na sua elevada concentração científica sem perda de clareza, permitindo uma visão da Botânica nas suas múltiplas incidências, o que a torna valiosa não só como livro de iniciação mas também de consulta e actualização.

A. Pereira

SIMPOSIUM TERAPÊUTICO 1959, por J.<sup>th</sup> LUPI NOGUEIRA & J. JACQUET, 1 vol. br. 792 pgs., R. Ponta Delgada, 58-1.<sup>o</sup>-D. Lisboa, pr. 50\$00.

Esta publicação, de que foram postos em circulação 9000 exemplares nesta última edição, veio, na realidade, prestar um serviço a Médicos e Farmacêuticos.

Consiste, essencialmente, num índice das Especialidades Farmacêuticas postas à disposição dos clínicos portugueses.

Não se limita, porém, a apresentar os nomes dos produtos farmacêuticos existentes: além do índice geral alfabético contém um índice descritivo, também alfabético, mas com informação pormenorizada, para cada produto, no que respeita a Composição, Indicações, Posologia, Apresentação e Preço, e uma Classificação Farmacológica elaborada criteriosamente a qual inclui as especialidades farmacêuticas (não os fármacos). Adicionalmente contém informação diversa que interessa aos Médicos, às Farmácias, à Indústria e ao Comércio Farmacêutico tal

como: Lista dos Laboratórios Nacionais e dos Representantes dos Laboratórios Estrangeiros, Fabricantes de Materiais e Aparelhagem interessando aquelas actividades, das dos clínicos e laboratoriais, etc.

Recomendamos este Livro aos Médicos e aos Farmacêuticos assim como a todas as pessoas que estejam relacionadas com as suas actividades.

A. Mourato

**FORMULÁRIO DE MEDICAMENTOS — SANTA CASA DA MISERICÓRDIA DE LISBOA — 1 vol. cart. 220 pgs. pr. ced. 60\$00.**

Elaborado por uma comissão de médicos e farmacêuticos presidida pelo Prof. Mendes Alves acaba de ser publicado este formulário, de formato reduzido, com folhas soltas e capas aparafusadas, que pode ser facilmente transportado no bolso e permite a sua permanente actualização, pela inclusão de folhas suplementares.

O volume consta essencialmente de cinco partes: um índice terapêutico, o prefácio, as normas de utilização, o formulário propriamente dito e um índice alfabético.

Na escolha de fórmulas, adoptou-se uma solução de compromisso entre os pedidos habituais dos médicos daquele estabelecimento de assistência e o valor terapêutico dos medicamentos, evitando-se, tanto quanto possível, associações não consagradas, duplicações de doses ou de formas galénicas, e os medicamentos de uso raro (exceptuando-se os de uso urgente).

Quanto à redacção das fórmulas, concordamos com a maioria dos argumentos referidos pelos autores no prefácio, dos quais salientamos em especial os seguintes: adopção de nomenclatura oficial dos medicamentos (já iniciada no formulário do Hospital da Marinha e nas adendas ao formulário dos H. C. L. e H. S. M.); manutenção do critério, tradicional entre nós, de numeração das fórmulas (não aceito nalguns países, mas que sem dúvida apresenta grandes vantagens práticas e não tem originado, normalmente, acidentes); quase ausência de pormenores de ordem galénica, no que diz respeito a excipientes, estabilizantes, conservantes, etc. (no caso particular das pomadas preferíamos contudo uma uniformização do critério, com citação do tipo de excipiente); indicação de alguns sinónimos correntes logo a seguir às respectivas fórmulas.

Resta-nos dizer alguma coisa sobre a ordenação das fórmulas, começando por salientarmos que, pela primeira vez em Portugal, se apresenta um formulário de medicamentos

ordenado segundo uma classificação farmacoterapêutica.

As fórmulas acham-se agrupadas em 19 secções (sistema nervoso, aparelho circulatório, aparelho digestivo, nutrição, antídotos, fórmulas de aplicação tópica na pele, agentes de diagnóstico, etc.) e cerca de 100 sub-grupos. [Por ex. os medicamentos de acção sobre o aparelho respiratório incluem os sub-grupos seguintes: 1) estimulantes respiratórios, 2) sedativos da tosse, 3) modificadores da secreção brônquica, 4) anti-asmáticos, 5) de acção antiséptica e outras nos brônquios].

Dentro de cada sub-grupo os medicamentos não estão agrupados por ordem alfabética mas sim orientados pela sua maior ou menor afinidade terapêutica, permitindo deste modo e pelo critério de paginação, a inclusão fora da ordem inicial, o que não tem qualquer inconveniente de ordem prática, mantendo a vantagem dos numeros com poucos algarismos. Esta ordenação farmacoterapêutica e a inclusão dum índice alfabético completo (com nomes oficiais, nomes comerciais mais conhecidos e números das fórmulas) permite facilmente ao médico e ao farmacêutico localizar qualquer medicamento no formulário; e por outro lado contribuirá para que o pessoal de enfermagem tenha uma noção mais exacta sobre a aplicação terapêutica dos medicamentos que administra.

A. Marques Leal

**XVI — TRAVAUX PUBLIÉS PENDANT LA PÉRIODE 1958-1959, 1 vol. br. Institut de Pharmacie, 5, R. Fusch, Liège, 1959.**

Trata-se duma brochura em que se acham colecionadas separatas de 19 trabalhos, publicados, por membros do corpo docente deste instituto universitário em revistas belgas e estrangeiras, abordando sobretudo assuntos de análise de medicamentos, química vegetal, farmacognosia, química biológica e bromatologia. Destacamos os seguintes que nos parecem de mais interesse:

— Análise do soluto alcoólico de cânfora por cromatografia gás líquido.

— Estudo analítico da fensuximida (milontin).

— Alteração das soluções de sais de esparteina.

A. Marques Leal

**DICIONÁRIO DE UNIDADES E TABELAS DE CONVERSÃO, por V. COSTA & O. FRANCÊS, 1 vol. enc. 159 pgs., A. E. I. S. T., Lisboa, pr. 35\$00.**

Esta publicação consta essencialmente de duas partes, como o título indica. A primeira

é um dicionário de termos técnicos em que os autores procuraram reunir todas as unidades usadas, mesmo as de interesse histórico ou regional. A compilação é aparentemente bastante completa e de extrema utilidade para os técnicos de todas as especialidades. A segunda parte apresenta 63 tabelas de conversões de unidades diversas em medidas decimais, em outras tantas páginas; cada tabela diz respeito a uma só transformação com entradas de 1 a 100 da unidade a converter. Não parece que o critério seguido seja o mais prático e tem o defeito de restringir o número de equivalências; tampouco é convincente a impressão da conversão de medidas decimais em outras medidas. O uso de factores multiplicativos, o que é possível na grande maioria dos casos, permitiria não só a conversão nos dois sentidos como incluir um número muito maior de conversões de unidades no mesmo número de páginas.

J. Romero

ACTUALITÉS SCIENTIFIQUES — LES HORMONES — Journées Techniques U. T. I. N., Chantilly 1959, 1 vol. br. 91 pgs., S. U. T. I. P., 175, R. Faubourg-Poissonnière, Paris (9<sup>e</sup>).

Esta obra divide-se em quatro partes, a primeira das quais trata de generalidades sobre hormonas e vem assinada por A. LESPAGNOL que nos dá, na sua especialidade de Farmácia Química, uma cuidada revisão das principais hormonas, não deixando de focar as suas particularidades químicas e a influência que o conhecimento da sua estrutura molecular pode ter na aplicação terapêutica das hormonas. A segunda parte, da autoria de A. GERARD, foca o tratamento com hormonas corticoesteróides assinalando o seu campo de aplicação consoante as acções que estas hormonas podem exercer. Trabalho conciso, claro e bastante detalhado. Na terceira parte J. COTTE apresenta-nos, sobre o título «Hormonas e dermofarmácia», uma revisão em que assinala as principais hormonas usadas em dermatologia, as suas acções e aplicações e foca o estudo da sua absorção cutânea e da escolha do excipiente. O último e mais extenso dos trabalhos, que constitui a quarta parte da obra, é assinado por Frère CAGNE e trata de Fitohormonas e reguladores de crescimento em agricultura. É um vasto e bem documentado trabalho sobre hormonas de crescimento de plantas que, no entanto, cai fora do âmbito farmacêutico já que não existem verdadeiramente entre nós Botânica Farmacêutica e Agricultura Farmacêutica.

F. Moreira

ACTUALIDADES BIOLÓGICAS, vol. 32, br. 297 pgs., Inst. Rocha Cabral, Lisboa, 1959.

Com a regularidade costumada publicou o INSTITUTO ROCHA CABRAL o seu 32.º volume que insere as conferências do ciclo de 1959.

As conferências têm os seguintes títulos e autores:

Fisiologia dos gânglios nervosos do coração—J. BETTENCOURT. Radiodo e Tiroideia—F. FERREIRA. Bases químicas da origem da vida—K. JACOBSON. Os raios e a célula—M.<sup>ta</sup> SILVEIRA. Vida e finalidade—G. BARBA. Acerca dos mecanismos reguladores do crescimento—M. CARDOSO. O interesse dos temas tratados e a categoria dos seus Autores dispensam-nos de outro comentário que não seja o de manter o Instituto Rocha Cabral o nível a que nos habituou.

C. Silveira

THE CHEMIST AND DRUGGIST DIARY AND YEAR BOOK 1950, 1 vol. enc. 378+VII pgs. Morgan Brothers (Publishers) Ltd.

Esta publicação que a revista THE CHEMIST AND DRUGGIST oferece, anualmente, aos seus assinantes, apresenta informações diversas de interesse para os Farmacêuticos: Lista de Fornecedores de Produtos Químicos, Medicamentos, Acessórios, etc.; Regulamentação e Legislação diversa; Organismos profissionais britânicos, etc.

Numerosos anúncios ocupam parte substancial do livro.

Destina-se aos Farmacêuticos britânicos mas não deixa, porém, de conter matéria útil para os Farmacêuticos portugueses.

A. Mourato

THE BRITISH AND OVERSEAS PHARMACIST YEAR BOOK 1960. 1 vol. cart. 112+XVII pgs., The British & Colonial Druggist Ltd., 194-200, Bishopsgate, London, E. C. 2.

Esta publicação anual da revista do mesmo nome apresenta as informações habituais de utilidade para os Farmacêuticos. Distribuída aos assinantes interessa sobretudo aos farmacêuticos da Comunidade Britânica, mas tem também utilidade para os Farmacêuticos portugueses.

A. Mourato



HEALTH PROTECTION IN THE RUMANIAN PEOPLES REPUBLIC, 1 vol. enc., Ministry Health and Social Welfare, Bucharest, 1959.

Edição bem apresentada e profusamente ilustrada (mais de metade do espaço é ocupado por fotografias) em que se apresentam as modernas realizações na prevenção e no combate à doença.

Numerosos gráficos mostram a melhoria do nível sanitário do País.

A. Mourato

SIMPÓSIO INTERNACIONAL SOBRE NIALAMIDA — LISBOA 1959, 1 vol. br. 500 pgs. — Soc. Ciênc. Med., Lisboa, 1959.

Suplemento do Jornal da Sociedade das Ciências Médicas de Lisboa em que vêm publicados as comunicações apresentadas no Simpósio realizado em Lisboa no passado mês de Novembro. 58 comunicações de 18 países.

A. Mourato

XYLOCAINE — THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF ITS CLINICAL USE, por S. WIELDING, 1 vol. enc. 145 pgs. Almquist & Wiksell, Stockholm, pr. Sw. kr. 20:

Esta monografia representa uma revisão exaustiva, concisa e actualizada das propriedades farmacológicas reconhecidas na Xilocaina (lidocaina).

Com o natural desenvolvimento, analisa-se a sua acção anestésica local que é posta em confronto com a de outros fármacos do mesmo grupo.

Em diferentes capítulos referem-se as suas acções sobre o sistema nervoso central, os gânglios vegetativos, o aparelho cardiovascular, a musculatura lisa e estriada, etc. Finalmente descrevem-se o destino da droga no organismo e as acções tóxicas reveladas no animal de experimentação e no homem.

A. Pinto

## DIVERSAS PUBLICAÇÕES RECEBIDAS

DEBATENDO PROBLEMAS FARMACÊUTICOS, p. J. RAMOS BANDEIRA, ETC., 1 vol. br. 150 pgs, Coimbra 1959.

THE CALENDAR OF THE PHARMACEUTICAL SOCIETY OF IRELAND 1960, 1 vol. br. 144+XLVIII pgs., The Registrar, 18, Shrewsbury Road, Ballsbridge, Dublin, 1960.

ILLUSTRIRTER APOTHEKER-KALENDER — 1960, Deutsch. Apoth. Verlag, Stuttgart.

COMPLEXON — TITRAGE AU MOYEN DE COMPLEXON SELON LA MÉTHODE DU PROF. SCHWARZENBACH, 1 vol. br. 31 pgs. Siegfried S. A. Zofingue.

SUGAR PHOSPHATES, 1 vol. br. 20 pgs., B. D. H., Poole.

«UNION CABBIDE» MOLECULAR SIEVES FOR SELECTIVE ADSORPTION, 1 vol br. 28 pgs. B. D. H., Poole.

B. D. H. BIOLOGICAL STAINS AND STAINING METHODS, 1 vol. br. 39 pgs., B. D. H., Poole.

MOISTURE DETERMINATION BY THE KARL FISCHER REAGENT, 1 vol. br. 16 pgs., B. D. H., Poole.

B. D. H. ADSORPTION INDICATORS, 1 vol. br. 32 pgs., B. D. H., Poole.

ION EXCHANGE RESINES, 4<sup>th</sup> ed., 1 vol. br. 68 pgs., B. D. H., Poole.

THE B. N. F. JET-TEST, 1 vol. br. 28 pgs., B. D. H., Poole.

LES GROSSESSES-MENACÉES, 1 vol. br. 52 pgs., Lab. Midy, 67, Av. Wagram, Paris (17<sup>e</sup>).

PHYSIOPATHOLOGIE DU TUBULE RÉNAL, 1 vol. br. 44 pgs., Lab. Midy, 67, Av. Wagram, Paris (17<sup>e</sup>).

CAUSES AND CONSEQUENCES OF SALT CONSUMPTION, por H. KAUNITZ, 1 vol. br. publ. 4331, Smiths. Inst, Washington, 1958.

STONE AGE SKULL SURGERY: A GENERAL REVUEW, WITH EMPHASIS ON THE NEW WORLD, por T. STEWART, 1 vol. br. 9 grav. extra-texto, publ. 4333, Smiths. Inst., Washington 1958.

THE NATURE OF VIRUSES, CANCER, GENES, AND LIFE — A DECLARATION OF DEPENDENCE, por W. STANLEY, *J vol. br., publ. 4325, Smiths. Inst. Washington, 1958.*

ANUÁRIO ACADÉMICO DE 1960, Acad. Ciênc., Lisboa, 1959.

RELATÓRIO E CONTAS DA DIRECÇÃO 1958, G. N. I. E. F., Lisboa.

A CARREIRA MÉDICA E O LEITE, por A. PIRES DE LIMA, *sep. «O Médico», br., 11 pgs., Porto.*

## NOTICIÁRIO BIBLIOGRÁFICO

RELATÓRIO DO 1.º CONGRESSO INTERNACIONAL DAS CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS EM ZURIQUE 6-10 de Setembro de 1959.

A Comissão de Organização fará publicar pela Sociedade Suíça de Farmácia em fins de Maio do ano corrente um relatório do 19.º Congresso das Ciências Farmacêuticas com o seguinte:

SUMÁRIO (c.ª 450 pgs.)

### I — Alocuções

- a) da sessão de abertura.
- b) da reunião de encerramento do congresso.

### II — Conferência e discussões do Simpósio

1. Stability of medicaments (Prof. Dr. S. A. SCHOU, Copenhagen).
2. Altérations d'origine physique des médicaments (Prof. Dr. M. GUILLOT, Paris).
3. Decomposition of medicaments due to chemical changes (Prof. Dr. S. A. SCHOU, Copenhagen).
4. Mikrobiologische bedingte Zersetzungen von Arzneimitteln (Prof. Dr. K. MÜNDEL, Basel).
5. Decomposition of medicaments due to auxiliary substances and containers of remedies and its prevention (Dr. T. D. WHITTET, London).

III — *Comunicações* (texto original ou abreviado) apresentadas nas diferentes secções e discussões suscitadas.

1. Secção de Farmacognósia e de cultura de plantas medicinais, 17 comunicações.
2. Secção de Química e de Bioquímica, 200 comunicações.
3. Secção de Farmácia galénica, 21 comunicações.
4. Secção de Biologia e de Farmacologia, 12 comunicações.

### Condições de Aquisição

1. Os doadores e os congressistas receberão gratuitamente o relatório.
2. Os membros da Secção Científica da FIP que não tenham participado no congresso podem adquirir o relatório por frs. s. 25.
3. Para qualquer outra pessoa o preço do volume é de frs. s. 35.

Os pedidos devem ser enviados para a seguinte direcção:

Compte de chèques postaux VIII 39611

XIX, Internationaler Kongress der Pharmazeutischen Wissenschaften 25, Clausiusstrasse, Zurich 6 - Suíça.

# SECÇÃO PROFISSIONAL

## EDITORIAL

O movimento pró-Faculdade de Farmácia de Coimbra, que, num compreensível desejo de valorização o corpo docente da Escola lançou, com o apoio duma acção cultural que obteve merecida projecção, tem sido acompanhado pelo interesse das forças vivas da cidade, incluindo nesta designação os seus mais altos representantes.

A direcção do Sindicato tem seguido com a devida atenção o referido movimento e, atingido um ponto em que se pode estranhar e tomar por alheamento o seu silêncio, não tem a mínima dúvida em expôr o que tem sido o seu pensamento dominante, pensamento que se julga aliás reflectir a opinião da Classe.

Sempre entendemos que o que interessa e que é urgente que se faça é a unificação do curso farmacêutico nivelando-o pela sua mais alta expressão — a licenciatura — actualizada evidentemente em relação ao presente plano de estudos.

Sempre pensámos que isto mesmo deveria ser dito ao Senhor Ministro da Educação pelos professores dos actuais estabelecimentos de ensino, em conjunto, embora não nos equívássemos a prestar a nossa colaboração, como prestámos, quando ela foi julgada necessária. Parece-nos que, só por si, a elevação a Faculdade das actuais Escolas, embora satisfaça o nosso brio profissional, não resolve o problema do ensino farmacêutico ao nível do interesse nacional.

O facto de ser de justiça que em Coimbra ou Lisboa haja Faculdades em vez de Escolas é de segundo plano em relação a outra questão de fundo, e essa é, em nosso entender, a da preparação de técnicos à altura de contribuírem para o progresso da Nação, facto de vital interesse na época de transição económico-social em que vivemos.

Para tal terá que actualizar-se a estrutura do ensino de Farmácia e estamos convictos que isso se fará quando as entidades competentes se resolvam a encarar o problema com o equilíbrio, conhecimento e isenção que se podem esperar da sua experiência e nível intelectual.

Que esse curso, uma vez estruturado em moldes actualizados e realistas, venha a ser ministrado em uma, duas ou três Universidades, isso será da inteira competência da Administração que julgará e resolverá de acordo com os superiores interesses da Nação.

Nós sabemos que o País necessita para poder acompanhar o que se passa além-fronteiras e até para poder defender bem a sua posição nos acordos económicos internacionais, de farmacêuticos com preparação teórica e prática superior à que actualmente adquirem na Universidade.

Nós sabemos também que isso só poderá ser conseguido quando os professores de Farmácia se dispuserem a alinhar os seus pontos de vista e a fazerem ouvir a sua voz; sentimos que têm que o fazer com urgência, certos de que a solução virá se houver unidade entre os responsáveis e aquela isenção que dão a força moral às questões intrinsecamente justas.

Em resumo: somos de parecer que se faça a unificação do curso de Farmácia para uma licenciatura que tenha um plano de estudos devidamente actualizado.

Fazemos votos para que o actual movimento de Coimbra constitua um contributo válido para a elevação do ensino farmacêutico ao nível das actuais exigências, e que possam ser respeitadas as nobres tradições da velha Universidade, legítimo orgulho do País.

## I—DOCTRINA

### REGULAMENTO ECONÓMICO DO GRÊMIO NACIONAL DAS FARMÁCIAS

Num dos últimos números do Boletim do Grémio Nacional das Farmácias dá-se conhecimento de que está pedido superiormente um «Regulamento Económico que, uma vez em vigor, permitirá ao Grémio exercer com êxito a acção que lhe compete legal e corporativamente.»

O Sindicato Nacional dos Farmacêuticos tomou oficialmente conhecimento desse documento através da Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos com a solicitação de lhe ser dada opinião a qual, aliás, foi inteiramente favorável.

O «Regulamento Económico» proposto pelo Grémio é simples, concreto e objectivo. Consta de dois artigos nos quais se condensam as principais modalidades que se utilizam na prática de concorrência desleal, cuja proibição virá dar ao Grémio, não poderes, porque já os possui, mas os meios de poder agir com segurança e eficiência.

Se bem que a aprovação deste documento já esteja a fazer-se esperar demasiadamente em face da situação anti-económica e anti-corporativa criada, estamos certos que ele será uma realidade dado o seu completo ajustamento às leis em vigor e sobretudo à Doutrina Corporativa em que se alicerça e na qual temos obrigação de continuar a crer.

Este «Regulamento Económico» apresentado para aprovação está sujeito, por parte dos Ministérios que o estudam, a aperfeiçoamentos ou modificações e por isso não parece legítimo fazer a sua publicação.

### NOVOS ESTATUTOS DO SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÊTICOS

Continuam em estudo no Ministério das Corporações os futuros Estatutos deste Sindicato, os quais uma vez submetidos à apreciação da Classe farmacêutica e aprovados superiormente permitirão pôr em execução o respectivo Código Deontológico, instrumento moralizador da profissão:

Os actuais Estatutos não podem de modo nenhum corresponder às necessidades duma profissão liberal, de larga tradição, exercida por indivíduos possuidores de cursos universitários e a sua falta, que cada dia que passa mais se faz sentir, têm o inconveniente de fazer perigar a existência do Sindicato, como Organismo Corporativo válido

## da Ordem dos Farmacêuticos

### II — PERGUNTAS E RESPOSTAS

212) Pergunta — Agradeço o favor de me indicarem como devo aviar a seguinte fórmula:

Ácido fénico .....	0,3 g
Ácido bórico .....	1,5 g
Óxido de zinco .....	} aã
Vaselina .....	} 15 g
Veículo gordo com água de rosas q. s. p.	60 g

O médico é de uma terra muito distante e por isso não pude contactar com ele, mas o cliente declarou que o médico lhe havia recomendado que levasse para a farmácia *um copo*. — A. B. C.

*Resposta*—O médico, avisando o doente de que devia fazer acompanhar a receita de um copo quando a mandasse aviar, não teve em mente senão o propósito de preservar o medicamento. Está, infelizmente, muito generalizado o costume de embalar pomadas de qualquer tipo em caixas de papelão. Este, é um mau hábito, demais que existem actualmente, muitos materiais de baixo custo e apropriados para o acondicionamento destas formas farmacêuticas — recipientes de porcelana, vidro ou plástico.

Só teremos, pois, que relacionar a recomendação do médico com a natureza da fórmula e não com um possível defeito de formulação. Veículo gordo com água de rosas é na verdade uma designação imprecisa, porém, quanto a nós, só poderá querer significar a Pomada rosada benzoinada ou «Cold Cream» (F. P.)—L. S. D.

**213) Pergunta**—Rogo esclareçam:

Iodeto de arsénio .....	30 cg
Banha preparada .....	60 g
Faça pomada.	

Posso aviar esta pomada sem receita médica?

Poderei substituir a banha pela vaselina para evitar a absorção do iodeto de arsénio? Qual a sua aplicação terapêutica?—Sócio N.º 2956.

*Resposta*—Abandonou-se, há já algum tempo, a administração de arsenicais mineis por via cutânea, por terem determinado muitos acidentes (acção cáustica local e tóxica geral). Para medicina humana, a fórmula referida só pode ser expedida mediante receita médica e não deve substituir-se o excipiente sem a conveniente autorização de quem a prescreveu. Pode empregar-se no tratamento de certas variedades de lupus («The Extra Pharmacopeia» Martindale, 24th ed., vol. I, p. 184. The Pharmaceutical Press, London, 1958)—L. S. D.

**214) Pergunta**—Pode um farmacêutico, não havendo médico na região, ficando distante a mais de 6 Km, aplicar uma injeção de coramina-efedrina, a um doente que na farmácia sofre súbitamente de um forte acesso de bronquite asmática que o pode asfixiar? Sem que venha a ser acusado de exercício ilegal de medicina?—Sócio N.º 2956

*Resposta*—Ao farmacêutico não é permitido receitar e deverá abster-se de diagnosticar, ainda nos casos em que o seu concurso haja sido reclamado com urgência.

Em qualquer situação, contudo, o farmacêutico deve demonstrar serenidade de espírito e decisão. E, nos casos de extrema importância, como um acidente grave ou doença repentina, diligenciará por todos os meios contactar com um médico. Entretanto, se isso for impossível e a vida do doente perigar, agirá em conformidade com o natural instinto humanitário, baseando-se nos seus conhecimentos científicos e aplicando-os com a devida prudência. De resto, a acção do farmacêutico nestes raros casos, encontra-se sensatamente firmada nos artigos N.ºs 12 e 13 do Decreto-Lei N.º 32 171 de 19 de Julho de 1942. (v. F. P.—1946, p. 769).—L. S. D.

**215) Pergunta**—Peço que informem por intermédio da R. P. F. a melhor maneira de executar a seguinte fórmula:

Sabão branco raspado .....	120 g
Unguento mercurial .....	30 g
Cânfora .....	10 g
Álcool .....	q. b.

Faça linimento e mande.—Sócio N.º 2956.

*Resposta*—Incorpore a pomada mercurial em 100 g de óleo canforado (= 10 g de cânfora). Misture, a pouco e pouco com agitação enérgica, o sabão dissolvido em 750 g de álcool de 70°. Mande com a indicação: «Agitar antes de usar».—L. S. D.

**216) Pergunta**—Tenho muito interesse em saber por intermédio da Revista Portuguesa de Farmácia, ouvida a Comissão de Farmácia Galénica do nosso Sindicato, se a *Tintura de iodo guaiacolada* pode ser considerada uma preparação oficial.—X.

*Resposta*—Atendendo ao momento da sua preparação é costume classificar-se os medicamentos em officinaes e magistras. Estes são preparados à vista de receita, isto é, segundo fórmula especial prescrita pelo médico.

Os medicamentos officinaes acham-se antecipadamente preparados nas farmácias e as fórmulas respectivas encontram-se nos formulários officinaes ou em outros de uso comum. Os magistraes, conforme o que se referiu, são de preparação extemporânea; também o são alguns officinaes, quando de uso pouco frequente, e a confecção não seja demorada, ou porque a sua estabilidade a isso obrigue.

A composição da Tintura de iodo guaiacolada é do conhecimento geral porque vem inscrita no «Formulário Officinal e Magistral», de Veiga, Machado e Fragoso (4.ª ed. p. 669).

Pode encontrar-se já preparada na farmácia porque é de pronto consumo e de segura conservação. Deve ser classificada de preparação officinal. — L. S. D.

**217) Pergunta**—A minha ocupação de funcionário público toma-me algumas horas por dia. Ao mesmo tempo sou farmacêutico proprietário duma farmácia e faço-me substituir por colega nas horas em que as minhas funções de servidor do Estado me ocupam. Rogo o obséquio de me dizerem se, em vossa opinião, a minha situação é ou não perfeitamente legal. — B. C. D.

**Resposta**—Mesmo que a substituição a que se refere tenha sido comunicada à Direcção-Geral de Saúde, a sua situação é ilegal uma vez que o consulente é que tem que ser o director-técnico da sua farmácia (Decreto-Lei N.º 23 422 que determina que os directores-técnicos de farmácia sejam seus proprietários) e a sua substituição não é possível para além de 30 dias em cada ano (Art. 1.º do decreto n.º 9431).

Para completo esclarecimento veja o Parecer da Procuradoria-Geral da República, publicado no n.º 3 — vol. XIII de 1958 desta Revista. — M. T.

### III — NOTICIÁRIO

#### CONCURSO PARA DUAS VAGAS DE 2.º ASSISTENTE DOS SERVIÇOS FARMACÊUTICOS DOS HOSPITAIS CIVIS DE LISBOA

Realizou-se este concurso de 4 a 23 de Dezembro de 1959, nos Serviços Farmacêuticos dos Hospitais Civis de Lisboa.

O Juri era constituído pelos Drs. Augusto Albuquerque da Fonseca, director dos mesmos Serviços, que presidia ao juri, D. Maria Beatriz Ramos Lopes, Guilherme Rocha de Macedo, D. Maria Olga Telles Palhinha, chefes de serviço, e D. Marília Graça d'Oliveira, 2.ª assistente e secretária do juri.

As provas públicas e eliminatórias constaram de 2 provas teóricas uma prova prática e uma prova oral.

A primeira prova teórica, de três horas constou de um ponto escrito sobre assunto tirado à sorte dos dez pontos seguintes afixados com antecedência de 10 dias:

- 1.º — *Emulsões Farmacêuticas. Preparação. Agentes emulsivos. Conservação.*
- 2.º — *Esterilização. Generalidades. Crítica de alguns processos de esterilização.*
- 3.º — *Antitóxicas. Generalidades sobre a sua constituição e preparação. Purificação. Conservação.*
- 4.º — *Escrofulaxácias. Glucosidos mais importantes utilizados na terapêutica. Generalidades sobre a sua extracção. Aferição.*
- 5.º — *Generalidades sobre a preparação de injectáveis de grande volume. Considerações sobre a obtenção da água a utilizar.*
- 6.º — *Apocináceas. Generalidades. Princípios activos com interesse terapêutico. Preparados galénicos. Sua titulação.*
- 7.º — *Drageificação. Generalidades. Ensaios.*
- 8.º — *Tetracinas. Generalidades. Preparados galénicos. Titulação.*
- 9.º — *Resinas trocadoras de iões. Constituição. Fundamentos das suas aplicações em Farmácia. Obtenção da água desionizada.*
- 10.º — *Xaropes. Generalidades sobre a sua preparação. Conservação. Ensaio.*

O ponto saído foi o número 7. Após a execução da prova, foi esta lida pelos concorrentes e logo a seguir comentada pelo membro do júri Dr.ª D. Maria Olga Telles Palhinha.

A prova prática de seis horas, constou da execução de um ponto prático, não afixado, e tirado à sorte, e elaboração de um relatório.

O ponto saído foi:

- 1.º — Sólido injectável de bicarbonato de sódio a 6 % correspondente ao n.º 886 do formulário dos H. C. L. — 6 ampolas de 20 cm<sup>3</sup>.
- 2.º — Supositórios de aminofilina doseados a 0,36 g por supositório — seis.
- 3.º — Colírio de salicilato de eserina a 2 %<sub>100</sub> — um frasco.
- 4.º — Ensaio do ácido bórico.
- 5.º — Diagnose de uma droga (aniz estrelado).

A prova teve interrogatório pelos membros do júri, durante a sua execução.

À segunda prova escrita foi em idênticos moldes da primeira, mas sobre assuntos diferentes. Os dez pontos foram os seguintes:

- 1.º — Alcaloides com o núcleo da purina. Generalidades sobre identificação, constituição química e extracção. Principais alcaloides deste grupo e emprego em terapêutica.
- 2.º — Água potável. Generalidades sobre o seu tratamento para abastecimento público. Generalidades sobre a sua análise.
- 3.º — Vinhos. Generalidades. Algumas falsificações e processos de as conhecer. Ensaio. Importância na alimentação e farmácia.
- 4.º — Cromatologia em coluna. Generalidades. Fundamento do método. Técnicas e aplicação.
- 5.º — Corticoesteroides. Generalidades. Propriedades. Seu emprego em terapêutica.
- 6.º — Fermentos digestivos. Generalidades. Análise bioquímica.
- 7.º — Cianocobalamina e outros hematínicos. Generalidades. Propriedades e seu emprego em terapêutica.
- 8.º — Análise bromatológica das gorduras no aspecto de pesquisa e alterações por auto-oxidação ou por influência de micro-organismos. Processos de evitar as mesmas.
- 9.º — Titulações em meio não aquoso. Generalidades. Fundamento do método. Técnicas e aplicações.
- 10.º — Barbitona e barbituratos. Generalidades. Propriedades. Principais elementos deste grupo e seu emprego.

Saiu o ponto n.º 6 e após a execução foram lidos pelas concorrentes e comentados pelo membro do júri Dr.ª D. Marília Graça d'Oliveira.

A prova oral constou da leitura do relatório da prova prática e interrogatório de cada concorrente por dois membros do júri.

Os concorrentes obrigatoriamente licenciados em Farmácia eram inicialmente em número de cinco, mas somente duas concorrentes se apresentaram a concurso tendo ficado aprovadas por unanimidade e classificadas em mérito relativo.

1.º — Dr.ª D. Maria Amélia Massano Salgadinho.

2.º — Dr.ª D. Arminda Gonçalves Vieira.

### SERVIÇOS FARMACÊUTICOS DOS HOSPITAIS CIVIS

Nos Serviços Farmacêuticos dos Hospitais Civis de Lisboa então vagos três lugares de segundos-assistentes, para cujo preenchimento em breve será aberto concurso de provas públicas, escritas e práticas. Só poderão concorrer licenciados ou licenciadas em Farmácia com menos de 35 anos de idade.

### SESSÕES DE ESTUDOS QUÍMICO-FARMACÊUTICOS EM SANTARÉM

Pela terceira vez, os farmacêuticos-analistas do distrito de Santarém, reuniram nessa cidade em sessão de estudos químico-farmacêuticos — iniciativa a que já nos referimos nesta Revista. Nas várias sessões efectuadas, aqueles colegas apresentaram trabalhos de interesse, sobre os seguintes temas:

*Determinação do Factor Reumatóide*, pelo Dr. Henrique dos Santos Silva, do Cartaxo, seguida de demonstração prática.

*Bioquímica do Ferro*, pelo Dr. Fernando Godinho, bioquímico do Hospital de Santa Maria e Bolseiro da Fundação Gulbenkian, estabelecendo um estudo sobre dadores e receptores de sangue.

*Conduta a ter num Exame Bacteriológico do Liquor*, pela Dr.<sup>a</sup> Maria de Lourdes Pereira, de Almeirim, focando a necessidade do exame directo ser completado por culturas e antibiogramas.

*Análises Complexométricas*, pelo Dr. Henrique dos Santos Silva, do Cartaxo, que estudou o princípio destas análises pela formação de quelatos e sua aplicação às análises clínicas.

## UMA FARMACÊUTICA NO ENSINO DE ENFERMAGEM

É frequente nos Estados Unidos da América e na Inglaterra a colaboração dos farmacêuticos hospitalares ministrando o ensino nas escolas de enfermagem. Entre nós, até agora, só os farmacêuticos militares têm sido encarregados do ensino de algumas disciplinas; nas outras escolas de enfermagem são normalmente médicos que leccionam a disciplina de «Terapêutica».

É portanto digno de registo especial o facto de, este ano, ter sido convidada para a regência daquela disciplina na Escola Técnica de Enfermagem, a Dr.<sup>a</sup> Maria Rosa Ornelas, que desde a inauguração do Instituto Português de Oncologia dirige os Serviços Farmacêuticos daquele Hospital.

A «Revista Portuguesa de Farmácia» congratula-se com mais esta manifestação de vitalidade da Farmácia Hospitalar e felicita a Dr.<sup>a</sup> Maria Rosa Ornelas pela honrosa incumbência que lhe foi atribuída.

## ASSOCIAÇÃO DOS ESTUDANTES DA FACULDADE DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE DO PORTO

Os corpos gerentes eleitos para 1959-1960, são assim compostos:

**DIRECÇÃO** — Presidente, Albano Ilídio Ramos Morgado; vice-presidente, Maria Ângela Guimarães Morais; tesoureiro, Julieta de Sousa Correia; 1.<sup>o</sup> secretário, Artur Jaime de Castro Rodrigues; 2.<sup>o</sup> secretário, Maria Odete dos Santos Isabel; 1.<sup>o</sup> vogal, Maria de Jesus Mota Alves Lopes; 2.<sup>o</sup> vogal, Manuel Maria Fernandes Gonçalves.

**ASSEMBLEIA GERAL** — Presidente, Fernando Morais de Sena Esteves; vice-presidente, Fany Garcia da Silva.

**CONSELHO FISCAL** — Presidente, Manuel Gonçalves Cerqueira da Mota; vice-presidente, Nuno de Santa Maria Abrunhosa; relator, Imelda Palhares Braga.

## FEDERAÇÃO INTERNACIONAL DE ESTUDANTES DE FARMÁCIA

Deste organismo internacional recebemos a seguinte comunicação:

### VIAGENS DE ESTUDOS

Os preparativos para a próxima viagem de estudos encontram-se adiantados. A viagem do presente ano terá lugar de 11 a 20 de Agosto a Estocolmo e espera-se que nela participem 150 estudantes e jovens farmacêuticos de todos os países do Mundo. No programa estão previstas visitas à capital da Suécia, Uppsala, Drottningholm, Vällingby, a empresas farmacêuticas, etc., e a realização de conferências e reuniões.

Os alojamentos serão na nova residência de estudantes da Universidade e a importância a despendar por comida, alojamento e actos organizados é de £ 14.10 (210 coroas suecas), podendo as inscrições ser dirigidas a Ulf. Olofsson, Farm. Inst. Studentkar — Radmangatan 69 — Estocolmo.



## REUNIÕES DOS ESTUDANTES DE FARMÁCIA DE PORTUGAL

Para tratarem dos seus numerosos problemas resolveram reunir-se os Estudantes de Farmácia do País. A primeira reunião teve lugar em Coimbra nos dias 25 e 26 de Abril do ano passado, na qual foram expressos alguns anseios, oportunamente comunicados em officio, cuja publicação fazemos abaixo.

A segunda Reunião efectuou-se em Lisboa na sede do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos de 23 a 25 de Janeiro último, na qual tomaram parte cerca de uma centena de estudantes das três Universidades.

No primeiro dia foram revistas as conclusões da I Reunião efectuada no Porto durante o ano transacto e foram tratados por vários alunos os seguintes trabalhos: «Estudo de Farmácia no estrangeiro», por Manuel Castela e Vítor Guimarães, de Lisboa.

«A posição do estudante de Farmácia no estado actual do exercício da profissão farmacêutica», por António Herculano da Paixão Melo, do Porto.

«Algumas palavras sobre a contribuição do estudante de Farmácia para a resolução da problemática farmacêutica nacional», por Joaquim Lugris Torres.

«Importa definir medicamento e especialidade farmacêutica», por António Gomes do Carmo, de Coimbra.

«As condições requeridas para o fabrico e venda por grosso de medicamentos em França», por António Pires, de Coimbra.

Usaram também da palavra, para fazerem saudações, os estudantes Alberto Roque da Silva, do Porto e Maria Manuela da Cruz Godinho, de Coimbra.

Na véspera realizou-se uma cerimónia de boas-vindas aos estudantes de Coimbra e Porto que terminou à noite com uma sessão de cinema na qual foram exibidos filmes de carácter científico, cultural e recreativo. Na noite seguinte houve um concerto no Conservatório Nacional pela pianista Sr.<sup>a</sup> D. Maria de Fátima Figueiredo e pela Orquestra Universitária de Música de Câmara. Esta segunda reunião terminou com um passeio turístico pelos arredores de Lisboa.

Ficou determinado que a III Reunião dos Estudantes de Farmácia se realizasse, durante o próximo ano lectivo, na cidade do Porto.

Dos trabalhos apresentados foram elaborados relatórios a apresentar aos Senhores Ministros da Educação e da Saúde, Reitor da Universidade Clássica e entidades mais directamente ligadas à Farmácia.

Como consequência da I Reunião dos Estudantes de Farmácia do Porto, Lisboa e Coimbra, recebeu este Sindicato, com pedido de publicação, o officio que gostosamente arquivamos nas páginas desta Revista.

«Senhor Presidente do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos:

Os alunos de Farmácia do País, apresentam a V. os mais respeitosos cumprimentos. Reunidos em Coimbra nos passados dias 25 e 26 de Abril os estudantes de Farmácia, deliberaram solicitar a V. o favor de ser o porta-voz junto dos farmacêuticos, dos anseios expressos nas linhas que seguem:

1) Que com a máxima urgência se promovesse a realização de um Congresso Nacional dos Farmacêuticos, onde seriam abordados os assuntos referentes ao profissional e ao estudante.

2) Seria conveniente organizar um cadastro dos farmacêuticos que pudessem e quisessem substituir os directores-técnicos em férias ou outros períodos e as condições em que o podiam fazer.

3) As Especialidades Farmacêuticas verificadas na Comissão Reguladora deviam ser abertas no acto da cedência ao doente, e verificados previamente os seus caracteres organolépticos e outros, sendo aposto um selo de garantia. Assim se criaria a ideia, junto do doente, de que um técnico idóneo verificou o medicamento.

4) O farmacêutico devia distinguir-se do restante pessoal não farmacêutico ostentando uma insígnia especial na sua bata branca.

5) Devia estudar-se a forma mais eficiente de evitar que laboratórios de Especialidades Farmacêuticas e grossistas, forneçam medicamentos directamente a Casas de Saúde e outros organismos.

6) O Sindicato devia intervir de modo a que o público fosse convenientemente informado sobre a missão do farmacêutico.

7) Anualmente se ofereça uma assinatura gratuita, aos finalistas do Curso de Farmácia, da Revista Portuguesa de Farmácia. Seria uma forma de criar interesse pelos problemas farmacêuticos desde os bancos da Universidade.

8) Se publique nova colectânea das Leis de Farmácia pois está esgotada a Legislação de Tello da Fonseca. A mesma datava de 1935.

9) Seria conveniente incitar os diferentes núcleos de farmacêuticos (Militares, Hospitalares, de Indústria, Análises Clínicas, da pequena farmácia, Delegados Científicos de Laboratórios) a promover Reuniões ou Colóquios anuais, para apreciação de problemas científicos, técnicos e profissionais.

10) Que na data do aniversário da Sociedade Farmacêutica Lusitana (24 de Julho) se realize, sempre, uma Sessão Comemorativa. Aí se deveria reviver o passado brilhante da Sociedade, originando certamente a apresentação de numerosos trabalhos de investigação histórica. Que, para a próxima data, seja convidado o Ex.<sup>mo</sup> Senhor Prof. Doutor Raul de Carvalho, que tanto fomentou a investigação histórica, na Escola de Farmácia da Universidade de Lisboa.

Os alunos de Farmácia, ousam ainda pedir a V. para, pelos meios ao seu alcance, lembrar à Indústria Farmacêutica que para seu próprio interesse e para prestígio da Farmácia Portuguesa, poderia:

1) Confinar-se exclusivamente a preparar Especialidades farmacêuticas, no verdadeiro significado do termo, deixando à pequena farmácia o acondicionamento de fórmulas correntes, insertas na Farmacopeia ou num possível Formulário Nacional.

2) Subsidiar a investigação científica nos estabelecimentos de ensino farmacêutico.

3) Instituir prémios para trabalhos de investigação científica de farmacêuticos.

4) Instituir prémios para enviar os melhores alunos finalistas ao estrangeiro para estagiar num laboratório de especialidade.

5) Pensar nos problemas que lhes serão suscitados pela criação da futura Comunidade Europeia.

Perdoe V. a ousadia dos estudantes de Farmácia, mas creia que os move a melhor vontade de colaborar com quem de direito para solucionar os graves problemas que a classe farmacêutica, unida e prestigiada há-de levar de vencida.

Com um muito obrigado sincero e respeitoso subscrevemo-nos

Pe'Os estudantes de Farmácia do País

(aa) *Maria Emilia Pereira Peixoto*  
*Manuel Torres Azevedo Marques*  
*Vitor Manuel Guimarães*  
*Ernesto Augusto David Ennes*  
*Emanuel Ricardo Castela*  
*António Herculano da Paixão Melo*

## Centro de Documentação Farmacêutica FEDERAÇÃO INTERNACIONAL FARMACEUTICA da Ordem dos Farmacêuticos

- XVIII Assembleia Geral
- XX Congresso Internacional das Ciências Farmacêuticas

Estas duas reuniões, promovidas pela Federação Internacional Farmacêutica, terão lugar em Copenhaga, de 29 de Agosto a 2 de Setembro do corrente ano e delas podem participar todos os farmacêuticos que o desejarem.

O Sindicato Nacional dos Farmacêuticos — Sociedade Farmacêutica Lusitana — como membro efectivo daquela Federação, e nos termos dos respectivos estatutos, designou como seus representantes, à XVIII Assembleia geral e XX Congresso Internacional das Ciências Farmacêuticas, os Srs. Drs. Carlos Fernando Costa da Silveira e Aluísio da Cruz Marques Leal, que tomarão parte nos respectivos trabalhos.

Do programa destas reuniões consta:

- ★ Dia 29 de Agosto — Sessão inaugural da Assembleia e do Congresso e recepção na Câmara Municipal de Copenhaga.
- ★ Dia 30 de Agosto — Às 9 h. inauguração da Exposição de aparelhagem e medicamentos no Parque da Universidade. Reuniões das Comissões: Exercício de Farmácia de Oficina; Farmácia Industrial; Farmácia Militar; Farmácia Hospitalar; Imprensa e

Documentação; Farmacopeias; Especialidades e Laboratórios de Verificação; Farmacognosia; História de Farmácia e a Direcção da Secção científica.— Às 14 horas voltam a reunir as comissões e às 19 horas banquete.

- ★ Dia 31 de Agosto — Reunião na Suécia, partida às 8 h. e chegada a Malmö às 9.45 h., reunião da Assembleia Geral no Teatro Scania; às 12.30 h. almoço; às 14.30 h. reunião do Congresso das Ciências Farmacêuticas, com duas conferências. Regresso às 18 h.— Ceia e baile a bordo. Chegada às 22 h.
- ★ Dia 1 de Setembro — Reunião plenária da Comissão do Exercício de Farmácia de Oficina; às 14 h. Reunião do Congresso das Ciências Farmacêuticas; às 16 h. Reunião do conselho; às 20 h. Sessão no Teatro Real.
- ★ Dia 2 de Setembro — Às 10 h. Assembleia Geral da Federação; às 14 h. Reunião de recompilação das conclusões; às 16 h. Sessão de encerramento; às 20 h. Baile do Congresso.

#### Excursões para senhoras:

- ★ 30 de Agosto — às 10 h. Volta por Copenhaga.
- ★ 31 de Agosto — às 8 h. Excursão à Suécia.
- ★ 1 de Setembro — às 9.30 h. Excursão em autocarro pelo Norte de Selandia com visita aos Palácios de Frederiksborg e Fredensborg e ao Castelo de Kromborg.

A organização destas duas reuniões foi cometida na Dinamarca à União de Farmácias (Grémio) da Dinamarca, à União dos Farmacêuticos Dinamarqueses, à Sociedade Farmacêutica da Dinamarca e à Associação das Fábricas de Produtos Farmacêuticos. Na Suécia, terá a colaboração da Sociedade Farmacêutica desse país.

No que se refere a deslocações, informa-nos a SAS, que é uma Companhia de transportes que oferece correiras directas de Lisboa para Copenhaga, que a partir de 30 de Maio, em avião «Caravelle», são os seguintes os seus horários.

*Partidas de Lisboa* — Terças e Domingos, às 9.10 h. — Sextas, às 10.10 h.

*Chegadas a Copenhaga* — Terças e Domingos, às 16.30 h. — Sextas, às 16.55 h.

Quaisquer informações sobre estas reuniões prestam-se na secretaria do nosso Sindicato.

### ASSEMBLEIAS GERAIS

#### • Eleição dos novos Corpos Gerentes do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos

Realizou-se no dia 26 de Fevereiro último a eleição dos novos corpos gerentes do Sindicato, tendo sido votada a seguinte lista:

ASSEMBLEIA GERAL — Presidente — *Prof. Doutor Armando de Vasconcelos Laroze Rocha*; 1.º Secretário — *Prof. Dr. José de Avelar de Almeida Ribeiro*; 2.º Secretário — *Prof. Dr. Luís de Sousa Dias*.

DIRECÇÃO — *Dr. Manuel Adriano Ferreira Pinto Basto Mourato Vermelho*; *Dr. Luís da Silva Carvalho*; *Dr. António Augusto Moz Teixeira*; *Dr. Eduino Gerardo Borges Garcia*.

CONSELHO FISCAL — Efectivos: *Doutor Aluísio da Cruz Marques Leal*; *Dr. Luís Matias Torres*; *Dr. José Ramos Machado*. Suplentes: *Dr.ª D. Maria Rosa Ornelas*; *Dr. José Luís de Oliveira Perú*.

#### • Direcção da Secção do Porto

Na Secção do Sindicato, no Porto, realizou-se também na mesma data a eleição dos seus Directores, tendo sido votados os colegas seguintes, para os cargos de:

Presidente — *Prof. Dr. José Ferreira do Vale Serrano*; Secretário — *Dr. João Alves da Silva*; Tesoureiro — *Dr. Luís Duarte Rodrigues*.

#### • Contas do Exercício de 1959

Pelas respectivas assembleias gerais foram aprovadas as contas do Sindicato e da sua Secção do Porto, referentes ao ano de 1959, cujos mapas e balancetes foram enviados ao Ministério das Corporações para o «Visto» competente.

## CONFERÊNCIAS E LIÇÕES NO SINDICATO

Com a cooperação de alguns elementos da classe e de individualidades estrangeiras, a Direcção do nosso Sindicato está promovendo mais um ciclo de conferências e lições, no prosseguimento do seu programa de natureza cultural iniciado na época de 1958-1959. O presente ciclo foi iniciado no mês de Fevereiro último e prolongar-se-á até princípios de Junho próximo, tendo sido já realizadas as seguintes sessões culturais:

- ★ 8 de Fevereiro — Conferência pelo Sr. Dr. Luís da Silva Carvalho, que versou o tema: «Preparações medicamentosas orais de acção prolongada».
- ★ 15 de Fevereiro — Lição proferida pela Sr.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> D. Maria Beatriz Ramos Lopes, sob o tema: «Verificação de comprimidos».
- ★ 18 de Março — Lição pelo Sr. Dr. José Joaquim Imaginário Monteiro, que tratou de: «Preparação industrial de comprimidos».
- ★ 25 de Março — Conferência pela Sr.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> D. Maria Rosa Ornelas, versando o tema: «Considerações acerca da carreira farmacêutica».

As restantes sessões culturais, já designadas, terão lugar pela seguinte ordem:

- ★ 5 de Abril — Passagem dum filme documentando as experiências sobre a «Acção anti-alérgica do dihidrocolato de sódio», realizadas pelo Sr. Dr. António Rodrigues Pires.

— Colóquio com base no trabalho da Sr.<sup>a</sup> D. Maria Rosa Ornelas, apresentado na sessão de 25 de Março, versando o tema: «Considerações acerca da carreira farmacêutica».

- ★ 8 de Abril — Conferência integrada nas *Comemorações do Centenário Henriquino*, pelo Sr. Prof. Dr. Alberto Carlos Correia da Silva, que falará de «Um farmacêutico na História da Expansão Portuguesa no Mundo» (Tomé Pires).
- ★ 22 de Abril — Lição pelo Sr. Dr. José Ramos Machado, que tratará de: «Métodos modernos de drageificação de comprimidos».
- ★ 26 de Abril — Conferência pelo Sr. Dr. T. D. Whittet, Director dos Serviços Farmacêuticos do Hospital Universitário de Londres, que versará o tema: «Pharmacy in the British Health Service».
- ★ 5 de Maio — Conferência pelo Sr. Prof. Dr. Jean Le Men, catedrático da Escola Superior de Medicina e Farmácia de Reims, que tratará de: «Aquisitions récentes en pharmacie galénique industrielle».
- ★ 17 de Maio — Passagem dos seguintes filmes científicos, por gentileza do Instituto Francês em Portugal:
  - «Préparation industrielle des solutes injectables», e «Fabrication industrielle des comprimés et dragées» (Lab. Specia);
  - «Neuropsychiatrie infantile» (Lab. Bellon).
- ★ 24 de Maio — Conferência pelo Sr. Prof. Dr. A. del Pozo, catedrático da Faculdade de Farmácia de Barcelona, versando o tema:
- ★ 3 de Junho — Conferência pelo Sr. Prof. Dr. José Ferreira do Vale Serrano, sob o tema «A evolução do conceito de pH».

**VENDE-SE: Autoclave eléctrico, modelo I. P. C. para 20 litros e Centrífuga eléctrica. Informa: Farmácia Branco — Av. Duque de Loulé, 60 — LISBOA.**

# REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

Director: CARLOS SILVEIRA

PRESIDENTE DA DIRECÇÃO

EDIÇÃO E PROPRIEDADE DE

SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÉUTICOS

— SOCIEDADE FARMACÉUTICA LUSITANA

(MEMBRO EPECTIVO DA «FÉDÉRATION INTERNATIONALE PHARMACEUTIQUE»)

SEDE: RUA DA SOCIEDADE FARMACÉUTICA, 18 — TEL. 4 1433 — LISBOA-1

CORPO REDACTORIAL:

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

VOL. X \* 1960

ABRIL - JUNHO \* N.º 2

## TRABALHOS ORIGINAIS

### ROLHAS DE BORRACHA EM CONTACTO COM PRODUTOS DESTINADOS A SEREM INJECTADOS (\*)

CARLOS SILVEIRA  
Capitão-Incidente Farmacéutico-Naval

#### CONSIDERAÇÕES GERAIS

O grande desenvolvimento e a contínua aplicação sob o forma injectável dos produtos medicamentosos a que se convencionou chamar de «antibióticos» foram as principais causas do uso em larga escala de rolhas de borracha que vão estar em contacto com soluções destinadas a serem injectadas. Na verdade, o facto de a maior parte daqueles produtos serem de conservação delicada levou a terem que se apresentar sob a forma de pó cuidadosamente seco e embalado em condições ambientais especiais, o que criou o problema da sua prévia dissolução ou suspensão no momento de serem aplicados. É evidente que tanto a solução como a suspensão se fazem muito mais comodamente em frascos rolhados e capsulados do que numa ampola que fica quase completamente cheia. Quando se trata de suspensão — e este foi o caso mais vulgar pela grande divulgação da penicilina-procaína —, o frasco rolhado é mesmo o único modo tecnicamente perfeito de apresentar o produto, visto que se tornam imprescindíveis um certo número de vigorosos movimentos de agitação para que se possa fazer a injeccção em boas condições. Por outro lado, a comodidade que tal processo trouxe, levou a estendê-lo a outros casos até então resolvidos com a clássica ampola fechada por fusão, como por exemplo, em vacinas, vitaminas, etc., sistema este a que não será também

(\*) Trabalho efectuado para a Comissão Permanente da Farmacopeia Portuguesa.

estranho o aspecto económico. Também tem importância aqui a facilidade de uso imediato que, sem dúvida, levou à adopção de rolhas de borracha em frascos de plasma, sangue e soros salinos artificiais, cujo emprego é muitas vezes de urgência, caso aliás de atender sobretudo no momento em que se deu a transição para tal sistema, sem dúvida durante a guerra mundial.

Poderemos assim dividir em três grupos distintos os casos de emprego vulgarizados das rolhas de borracha perfuráveis:

- 1 — frascos com pós para solução ou suspensão extemporânea, geralmente antibióticos, liofilizados, etc.
- 2 — frascos com solutos diversos, tipo multidoso.
- 3 — frascos de soros salinos artificiais, hidrolizados de proteínas, sangue, plasma, etc.

Para os diferentes casos poderá haver certas exigências especiais, devendo, no entanto, serem considerados como gerais os aspectos aqui apontados.

O uso assim tão extenso de rolhas de borracha, que vão estar em contacto com as soluções das composições mais variadas, criou, contudo, uma série de graves problemas que têm que ser encarados e acautelados antes de se consentir no seu emprego indiscriminado.

As rolhas de borracha fabricadas para este delicado fim sem quaisquer cuidados especiais têm sem dúvida levantado numerosas complicações sob o ponto de vista técnico aos responsáveis pelas preparações, sendo, além disso, impervisíveis as causas de muitos acidentes sempre atribuídos ao produto medicamentoso a que se ligam propriedades alergizantes ou se culpa de possuir impurezas causadoras de toxicidade.

Quando, porém, se conhece o empirismo que ainda preside a certos aspectos da manufactura da borracha natural e as variadas substâncias químicas que lhe são adicionadas durante os diversos processos de tratamento até chegar ao produto final, substâncias essas usadas sem qualquer critério de pureza, de facto sem interesse para os fins gerais a que se destina a borracha, conclui-se pela pouca lógica do uso dum produto deste género, ao lado dos extraordinários cuidados que se têm com a qualidade dos produtos medicamentosos, do vidro, etc.

Antes até de se pensar em toxicidade provocada por substâncias adicionadas à borracha teremos que encarar a compatibilidade entre a borracha e a substância ou substâncias medicamentosas, que teria então que ser examinada e estudada para cada caso individual, o que traz mais um problema de estabilidade a longo prazo a juntar a tantos outros com que já se debate a indústria farmacêutica. É evidente que a compatibilidade não pode ser encarada senão pelo lado da indústria de borracha, que terá que acabar por preparar o seu produto exclusivamente para uso farmacêutico se quiser satisfazer por completo. Isto parece poder conseguir-se com as borrochas sintéticas cuja manipulação reúne mais probabilidades de adaptação ao uso farmacêutico do que o produto natural com a complexidade da sua composição. Pelo que se lê na literatura, temos a ideia que será este o caminho para que tendem os países onde os larguíssimos consumos consentem e justificam medidas desta natureza.

Se, porém, este ideal será entre nós muito difícil de conseguir, há pelo menos que inscrever na nossa Farmacopeia um certo número de ensaios que

selecionem bons produtos, o que, sem dúvida, contribuirá também para a melhoria do fabrico das rolhas.

O caso das rolhas de borracha terá que ficar resolvido como o do vidro das ampolas ou frascos, os quais, desde que satisfaçam aos ensaios inscritos, não é natural que dêem origem a qualquer inconveniente.

Para não alongar demasiado o nosso trabalho, faremos apenas uma breve referência ao complicado processo de preparação da borracha, que não terá outro fim senão justificar os ensaios que no final proporemos.

No fabrico de artigos para os quais convenha consistência dura e simultaneamente uma maior ou menor elasticidade usa-se há mais de um século a matéria-prima a que se deu o nome genérico de borracha. Na verdade, a borracha não é uma substância definida, mas sim um conjunto de fórmulas que variam na sua composição qualitativa e quantitativa conforme as características finais desejadas, por sua vez estas condicionadas à aplicação prática que o produto vai ter. Classificaremos os elementos constantes dessas fórmulas, seguindo a opinião de D. LATTERON e de outros Autores (1, 2, 3), em:

- substância elástica
- cargas
- vulcanizantes
- auxiliares da vulcanização
- diversos.

É evidente que é a substância elástica que confere a característica fundamental ao produto que resulta da composição. Foi a natureza a primeira a fornecer ao homem uma substância dotada de elasticidade, aliada a outras propriedades que a tornaram preciosa, sob a forma de latex que escorria das incisões praticadas nos troncos de diversas espécies vegetais, levando o aumento enorme de consumo, as necessidades derivadas de duas guerras e o desejo de independência económica à procura do substituto sintético que obviasse o inconveniente do produto natural existir apenas em regiões tropicais.

Teremos assim que considerar, na base das fórmulas que constituirão a futura «borracha», substâncias naturais ou sintéticas, cuja elasticidade, impermeabilidade e resistência a agentes químicos e físicos vão servir para dar origem a um produto insubstituível.

Vejamus em primeiro lugar as substâncias elasticantes naturais: provêm, como já dissemos, do latex que existe em numerosas espécies vegetais que crescem espontaneamente ou que são cultivadas em regiões tropicais da América, África e Ásia. Temos assim Euforbiáceas, como a Hevea brasiliensis, Müll. Arg., a Manihot glaziovii Müll. Arg., ambas espontâneas do Brasil; a Sapium biglandulosum Müll. Arg. e outras espécies, da Colômbia e Equador; a Euphorbia rhipsaloides Welw. de Angola, etc.; Moráceas; Artocarpáceas como o Ficus Vogellii Miq. da África Ocidental e a Ficus elástica Roxb. da Birmânia; Apocináceas como a Hancornia speciosa Gom, do Brasil; Compostas como o Partherium argentatum Gray do México, etc., etc. Destas plantas, que vão desde simples lianas até árvores de 30 a 40 metros, extrai-se o latex praticando incisões com o fim de poupar a planta e prolongar o seu rendimento.

O latex é uma emulsão constituída principalmente por cadeias de um hidrocarboneto, o isopreno ou metil-1-3 butadieno (C<sub>5</sub> H<sub>8</sub>), na proporção

de 30 a 45 %, em fase aquosa. Em quantidades muito pequenas, atingindo na totalidade uns 3 %, encontram-se ainda na emulsão substâncias proteicas, resinas, ácidos gordos e açúcares.

Após a extracção, o latex sujeita-se a um dentre vários métodos tendentes a destruir a emulsão com o fim de separar a fase dispersa — a parte sólida, que interessa para o caso —, da fase dispersante — a água. Isto pode conseguir-se por processos mecânicos — filtração ou centrifugação —, físicos — calor —, químicos — adição de diversos produtos como o alúmen, o hidróxido de sódio, os sulfatos de sódio ou de magnésio, etc. —, por simples adição de água ou deixando apenas que se destruam espontaneamente.

De todos estes são preponderantes a «coagulação» pelo calor seco proveniente de fogueiras alimentadas com madeiras resinosas — o fumo carregado assim de compostos fenólicos terá ainda papel de relevo na conservação do produto, — e a «coagulação» mais natural à temperatura ambiente ou nas suas proximidades completada com abundante lavagem em água corrente para eliminar impurezas minerais e orgânicas. O primeiro processo dá um produto cor de castanho-âmbar e cheiro característico; o segundo dá um produto claro e inodoro, vulgarmente denominado crepe de borracha.

É sobre este «coágulo» que se vai compor a fórmula no sentido de se assegurar um máximo aproveitamento das suas propriedades originais, conferir-lhe outras complementares e assegurar a sua conservação.

Passando agora às substâncias elasticantes sintéticas, teremos que citar em primeiro lugar o poli-isopreno, que é, naturalmente, o mais semelhante ao produto natural, com as vantagens de ser mais homogéneo e de conter menos impurezas. A seguir citaremos os copolímeros do 1-3 butadieno, os polímeros do butadieno com o estireno fornecendo o butadieno-estireno, de características semelhantes às do produto natural, mas mais resistente ao envelhecimento e à abrasão. O butadieno pode ainda ser polimerizado com os nitrilos acrílicos e com o isobutileno.

Temos depois os produtos resultantes da polimerização do 2-cloro-1-3 butadieno que, como os polímeros acrílicos e isobutilénios, resiste aos óleos e essências. Ainda com interesse teórico existem os derivados dos silicões, também resistentes aos óleos e às essências, os derivados dos polisulfuretos e o policloreto de vinilo.

Estes produtos sintéticos têm por vezes vantagens sobre o produto natural, principalmente no que se refere à constância da composição, à homogeneidade, à resistência, etc.

Vistas assim as substâncias primeiras das fórmulas, os elasticantes ou elastómeros, passemos a um exame rápido das chamadas cargas complementares, destinadas a completar ou controlar as propriedades físicas e químicas da matéria-prima básica.

Assim, estas substâncias vão:

- aumentar a resistência à rutura
- aumentar a resistência ao rasgão
- aumentar a resistência ao desgaste.

Empregam-se com este fim, entre outros, o carvão em pó, o caolino, o carbonato de cálcio, o sulfato de bário, o talco, etc.

Teremos a seguir a vulcanização. A razão desta operação está nas variações das propriedades da «borracha bruta» com a temperatura, o seu com-



portamento frente ao oxigénio, que facilmente absorve em virtude das duplas ligações das suas cadeias de hidrocarbonetos, destruindo-se por via dessa oxidação, a sua solubilidade, a sua demasiada plasticidade, que lhe pode conferir deformações permanentes a altas temperaturas, etc.

Para evitar estes inconvenientes, faz-se actuar sobre a «borracha bruta» uma substância que, provocando a ligação íntima das macromoléculas pela formação de «pontes», leve à diminuição da propriedade plástica, aumentando, em vez, a elástica. Diversos produtos foram ensaiados e usados com este fim, mas é o enxofre o que tem de longe a primazia, empregando-se no estado de pó fino. A vulcanização pode ser feita a quente ou a frio e, apenas com o emprego do enxofre, leva muito tempo a completar-se e dá origem a produtos de má qualidade. Para obviar a este inconveniente, passou-se a usar substâncias geradoras de enxofre nascente, ditas aceleradores. Entre estas temos a urotropina, o mercaptobenzotiazol, o dissulfureto de tetrametilourea, etc., que conseguem em poucos minutos executar a operação que antes levava muitas horas. A estes ainda se adicionam, para efeito de catálise, ácidos gordos como o esteárico e oleico, o óxido de zinco, etc., ou, para fins de retardamento do início da operação, outros produtos como os ácidos benzóico e salicílico, certos fenóis, etc. Estes últimos, chamados habitualmente de retardadores, influenciam certas características, como a dureza, a rigidez, a resistência ao desgaste, etc., tendo, além disso, influência sobre a absorção dos líquidos e a permeabilidade aos gases.

Finalmente, diversos produtos são adicionados como plastificantes, citando LETTERON (1) uma definição de CHAMPETIER que designa estes compostos como desempenhando um papel de «semi-solvente de ponto de ebulição elevado que se insinua entre as macromoléculas por acção química e mecânica diminuindo assim as acções intermacromoleculares e aumentando portanto a plasticidade». Estas substâncias vão assim facilitar a manipulação da «borracha bruta», controlando a dureza final do vulcanizado. Os mais usados plastificantes são certos óleos minerais e vegetais, ácidos gordos, ceras naturais ou artificiais, resinas, etc.

Temos depois os anti-oxidantes, que se destinam, naturalmente, a proteger a borracha da acção nociva do oxigénio atmosférico. Empregam-se a hidroquinona, o pirogalhol, a fenilnaftilamina, etc.

Além destes produtos ainda se usam pigmentos ou corantes, evidentemente para dar cor à «borracha», e lubrificantes para facilitar a retirada dos moldes. Destes, os mais vulgares são o talco, as ceras e os alginatos.

Vejamos para terminar este capítulo uma fórmula exemplo citada pelo já referido LETTERON (1):

		Partes
Substância elastificante	— crepe	100
Carga	— caolino	50
Vulcanizantes	— enxofre	2,5
Adjuvantes	{ — acelerador (mercapto- benzotiazol) — óxido de zinco — ácido esteárico	0,5
		5
		1
Anti-oxidante	— fenil-B-naftillamina	1

Estas diversas substâncias são intimamente misturadas, procede-se à vulcanização e moldagem e finalmente escolha e embalagem. Surge assim a rolha de borracha, que poderemos definir como uma vedação hermética, esterilizável e perfurável, destinada a isolar medicamentos que vão ser administrados por via parenteral.

Vejamos então quais as nossas exigências quanto às características destas rolhas, naturalmente de certo modo apoucadas em face dos condicionalismos que a sua matéria-prima apresenta, justificando-se o relativo desenvolvimento que demos a esta primeira parte justamente para que se possam compreender e aceitar normas analíticas de certo modo benevolentes.

A primeira qualidade a exigir à rolha de borracha, para a qual não poderá haver qualquer tolerância, é a de vedar completamente o frasco, isolando assim do exterior o produto nele contido. Esta qualidade terá que ser verificada nos dois sentidos, isto é, tanto do exterior para o interior como do interior para o exterior. A razão desta exigência está no facto de haver necessidade por um lado de preservar o conteúdo do frasco da acção do oxigénio, anidrido carbónico ou vapor de água da atmosfera e por outro lado de muitas vezes ser exigida a manutenção do vácuo ou a continência de gases inertes no interior dos recipientes. A prova da impermeabilidade da rolha de borracha poderá ser feita secando rigorosamente os frascos e introduzindo em cada 0,5 grama de sulfato de cobre anidro, após o que se vedam com a rolha de borracha e se colocam em estufa saturada de vapor de água, durante 100 horas a 40—45°. Ao fim do tempo de prova o sulfato de cobre deve manter-se incolor. Este ensaio de impermeabilidade do exterior para o interior pode ainda ser feito substituindo o sulfato de cobre pela sílica gel com indicador, pela vitamina C, ou por qualquer outra substância que possa ser facilmente alterável em presença de oxigénio, anidrido carbónico ou vapor de água, saturando-se para cada caso o ambiente da estufa com o respectivo meio agressivo. A impermeabilidade do interior para o exterior pode verificar-se cortando os fundos a uma série de frascos que se colocam numa tina com mercúrio e no interior dos quais se faz a seguir um vácuo de modo a obter-se um desnível entre as superfícies interna e externa do mercúrio da ordem dos 20 mm. Este desnível vai-se verificando, dando-se a prova por concluída ao fim de alguns dias.

É evidente que para se conseguir a vedação completa a rolha deverá não só estar isenta de porosidades como também terá que ser suficientemente plástica e elástica, de modo a aderir perfeitamente ao colo do frasco, que por sua vez deve ser regular. Pode-se fazer a prova da elasticidade da rolha com qualquer aparelho no género dos que se usam para apreciar a mesma qualidade das fibras vegetais ou mais simplesmente por experimentação manual, que também conseguirá apreciar a plasticidade depois de alguma prática. Além destas qualidades, a rolha de borracha deve resistir ao aquecimento e ao tempo.

Compreende-se no entanto a dificuldade, se não impossibilidade, de estabelecer provas e índices de molde a permitirem uma inscrição taxativa na Farmacopeia para apreciar algumas destas qualidades; eis porque se exige apenas que as rolhas tenham determinadas características, sem, no entanto, indicar limites ou métodos de apreciação que ficarão ao critério de cada um, por sua vez suficientemente maleável para acompanhar a natural evolução, que se deseja, da indústria nacional.

Sob o ponto de vista químico, tudo o que podemos exigir das rolhas é que sejam suficientemente isentas de substâncias estranhas às nossas preparações para nelas não provocarem qualquer alteração. Normalmente, teremos que pensar naqueles produtos que entram na composição da borracha e que esta pode ceder aos solutos em determinadas condições, naturalmente provenientes de má preparação. Estão neste caso os metais pesados, o ferro, as substâncias redutoras, o zinco, etc. Inscrevem-se para fácil apreciação de rotina — e tivemos que pensar que estes exames serão para fazer por assim dizer diariamente —, alguns ensaios de rápida execução.

Finalmente, em casos de dúvida extrema, teremos que pensar em provas biológicas que nos revelem a existência de pirogénios, prova esta a que muitos Autores atribuem importância capital, embora outros lhe neguem em absoluto qualquer significado.

### TRATAMENTO PRÉVIO A QUE DEVEM SER SUJEITAS

Vejamos agora o caminho que as rolhas vão percorrer até chegar o momento do ensaio, caminho este que tanto pode ser analítico, como produtivo, no sentido de poder ser aproveitado quer como preliminar da análise quer como tratamento prévio das que vão ser utilizadas na produção.

Muitas das substâncias que se empregam na preparação da borracha, incluindo o próprio enxofre, que, por vezes, não reage totalmente na altura da vulcanização, tendem a depositar-se na superfície, formando uma finíssima camada, que será em última análise a causadora das turvações que se observam muitas vezes nas primeiras águas de lavagem.

Por esta razão e também pelos muitos detritos que as rolhas podem trazer aderentes da sua armazenagem, a primeira coisa a que se devem sujeitar é a lavagem. Esta lavagem pode naturalmente fazer-se apenas fervendo as rolhas em várias águas até não virem sujas, seguindo-se a esta fervura uma outra sob refluxo por 30 minutos — processo da Farmacoepia Britânica. É evidente que esta limpeza pode ser melhorada se à água se juntar um detergente escolhido, de modo a não haver qualquer incompatibilidade com a borracha, recaindo a escolha usualmente nos detergentes do tipo metafosfato alcalino. Como por outro lado o tratamento prolongado da borracha a quente pode alterar de modo notável as suas propriedades físico-químicas parecia-nos melhor aconselhar na nossa Farmacoepia o seguinte esquema de tratamento prévio das rolhas:

— Lavagens com água a 70° adicionada de quantidade conveniente de detergente apropriado até as águas de lavagem saírem límpidas (é evidente que haverá, contudo, que estabelecer que ao fim de 3—4 passagens as rolhas deverão estar limpas, pois, a não ser assim, isso quererá dizer que estão demasiado sujas e portanto impróprias para uso farmacêutico).

A escolha do detergente, a duração do tratamento com água a quente e o pH destas águas de lavagem terão influência nas características das rolhas visto poder dar-se a dissolução, se as condições forem para isso propícias de substância que em seguida às várias fases da cura da borracha, que sumariamente descrevemos, poderão encontrar-se à superfície em estado de semi-combinação. Também se deve dar atenção à concentração do detergente, que deve ser tão baixa quanto possível, não só para evitar demasiada formação de espuma, como ainda para obstar a que haja a probabilidade de deposição

de pequena película de substância sobre as rolhas, dificultando ulteriores tratamentos. O detergente deve por isso ser bastante activo. Uma contra-indicação lógica é para substâncias que produzam libertação de gás para evitar que haja qualquer absorção gasosa pelas rolhas.

Pelas razões, que acima apontámos, de influência do detergente nas características físico-químicas da borracha por dissolução de constituintes superficiais, parece-nos pouco indicado o uso, que aliás é corrente, de lavagens com águas fortemente alcalinizadas pela soda ou carbonato de sódio, sem dúvida de óptimo poder detersivo, mas talvez com inconvenientes que contrabalancem esta boa qualidade.

A seguir às lavagens com detergente as rolhas devem ser passadas várias vezes por água destilada quente — aproximadamente 70° —, para ficarem isentas de qualquer vestígios de detergente, e em seguida submetidas à esterilização.

Para que a esterilização seja simultaneamente inofensiva pelo que diz respeito às rolhas — a borracha, como já observámos e como se sabe, modifica de modo sensível as suas propriedades plásticas e a sua elasticidade por acção prolongada do calor —, e eficaz sob o ponto de vista da sua futura utilização em contacto íntimo com substâncias que se vão injectar, parece ser opinião unânime que só o vapor de água sob pressão pode satisfazer. É com efeito o único método capaz de garantir a esterilidade do interno da rolha que na altura da utilização será atravessado pela agulha que penetra no frasco onde está o soluto a injectar e ao mesmo tempo não danificar, como o faria o calor seco a 150° durante 5 ou 6 horas, as propriedades físico-químicas da borracha. Temos verificado, por meio de ensaios de esterilidade, que a esterilização a 120° por 30 minutos é suficiente para garantir a esterilidade tanto da superfície externa das rolhas como do seu interno. Para maior garantia poderemos, após as sucessivas lavagens que indicámos, deixar as rolhas em contacto durante 48 horas com uma solução do mesmo bacteriostático usado no produto com o qual a rolha vai entrar em contacto, na mesma ou no dobro da concentração, método este preconizado pela Farmacopeia Britânica, que aliás previne que a rolha assim tratada poderá vir a absorver o bacteriostático da solução a injectar. Aliás, tanto a esterilização pelo vapor de água sob pressão como as sucessivas lavagens e sobretudo este prolongado contacto com a solução do bacteriostático contribuirão para aumentar o poder de absorção de água pela rolha, contrariedade esta a evitar a todo o custo pelo género de substâncias que a rolha tem de proteger e que são particularmente sensíveis, na sua maioria, à humidade. Por esta mesma razão somos contrários ao uso de frascos com rolhas de borracha em produtos liofilizados, baseando-se a nossa opinião em ensaios que considerámos concludentes.

Outros métodos de esterilização poderão vir a ser adoptados desde que se tornem praticáveis para as grandes quantidades de rolhas a tratar, consigam actuar no interno da rolha e obviem o grave inconveniente de contribuir para a futura absorção de água pela rolha. Têm-se experimentado sem resultados melhores dos que consegue o vapor de água sob pressão os raios ultra-violetas, a alta frequência, o óxido de etileno, etc.

Estabelecendo, portanto, conclusões, parece que o ideal será que o fornecedor, conhecendo todas estas particularidades, tome cuidados especiais na limpeza de moldes, recipientes onde se vão guardar as rolhas quando da armazenagem, etc., de modo a poder fornecê-las à indústria farmacêutica em

boas condições de limpeza; então, 3-4 lavagens em água destilada ou desionizada a 70°, com detergente apropriado, seguidas por 2—3 passagens por água destilada também a 70° e esterilização a 120° por 30 minutos serão operações suficientes para preparar as rolhas para ulteriores manipulações.

Destas, a primeira a fazer, terminada a esterilização, é a secagem, que terá que ser rigorosíssima. O modo ideal de fazer esta secagem será numa estufa em comunicação com o ambiente estéril, onde as rolhas possam ser distribuídas por tabuleiros, em camadas delgadas, e depois sujeitas a forte ventilação a uma temperatura relativamente baixa — uns 50° —, durante 5 a 6 horas. Depois disso as rolhas devem ser transportadas para a capa de fraccionamento de antibióticos e aí deixadas sujeitas ao ar condicionado esterilizado e aos raios ultra-violetas durante toda a noite.

Esta fase de esterilização e secagem já ultrapassa porém as nossas necessidades quanto à apreciação das rolhas, servindo no entanto tudo quanto se escreveu para elaborar um pequeno esquema de tratamento rotineiro, se tanto se deseje.

### NORMAS PARA APRECIACÃO DA SUA QUALIDADE

Pròpriamente para a apreciação analítica das rolhas, teremos que as observar tal como nos chegam do fornecedor e depois preparar com um certo número, sempre relacionado com a superfície de borracha que vai estar em contacto com a água, um extracto aquoso sobre o qual incidirão depois os ensaios químicos ou fisico-químicos. Encontrámos referências na literatura a extractos preparados a partir de certo número de rólhas, de determinado peso ou de uma dada superfície; verificámos que as opiniões se dividem quanto ao facto de se usarem as rolhas inteiras ou cortadas em pequenos pedaços. Resolvemos adoptar o método que emprega um certo número de rolhas inteiras, número esse que é função do seu diâmetro. No quadro seguinte apresentamos a relação entre número de rolhas empregado e respectivo diâmetro (\*).

QUADRO I

Diâmetro em milímetros	Número de rolhas
43	2
28	4
20	8
13	20

Parece-nos que deste modo se reproduzem de modo mais verdadeiro as condições de trabalho usuais.

Na primeira apreciação, ao chegarem-nos as rolhas do preparador, podemos verificar os seus caracteres organolépticos. Sob este ponto de vista vai-nos merecer atenção o seu aspecto, o grau de limpeza, a presença de bolhas ou

cortes, de manchas ou de pó na superfície, a sua plasticidade e elasticidade (aderência perfeita ao bocal do frasco), a sua dureza ( facilidade de penetração das agulhas, mas manutenção de vácuo depois de furadas), a prova de envelhecimento artificial e de fragmentação, consignadas no projecto que adiante apresentamos, destinadas respectivamente a comprovar a resistência ao tempo e o grau de desagregação que mostram quando travessadas pela agulha, e ainda provas de compatibilidade com os produtos com os quais vão estar em contacto que, como é óbvio, são impossíveis de codificar.

Em casos de dúvida, vários Autores citam ainda ensaios de ebulição prolongada (3 horas de refluxo) com água, álcool e acetona, não devendo aparecer modificações sensíveis quer nos solventes, quer nas rolhas, e não devendo também a perda de peso das rolhas ultrapassar certos limites (0,2 % para a água e 2 % para os outros dois solventes). Feito este primeiro exame, contam-se as rolhas de acordo com o que marcámos no quadro I e procede-se à sua lavagem e passagem por água, segundo o esquema que atrás deixámos indicado. Uma vez lavadas e passadas, juntam-se-lhe 200 ml de água destilada e levam-se à autoclave a 120° por 30 minutos. Simultaneamente faz-se um ensaio a branco, levando à autoclave igual volume de água. Saídos os dois Erlenmeyers da autoclave, deixam-se arrefecer e procede-se desde logo a um primeiro exame, que nos levará a apreciar o aspecto, o cheiro, a limpidez e o paladar da água de contacto com as rolhas, tomando sempre como padrão a água que se levou à autoclave ao mesmo tempo.

Seguir-se-ão os ensaios físico-químicos, dos quais se consideram os desvios do pH após a extracção como muito importantes. Os pH do extracto e da água do ensaio a branco devem estar compreendidos entre 5 e 7, não sendo de admitir um afastamento do pH do extracto em relação ao branco para qualquer dos lados superior a 1. Por vezes verificam-se desvios, principalmente na direcção do alcalino, devido ao facto de se juntarem à borracha substâncias alcalinas como aceleradores.

Um ensaio físico-químico também proposto na literatura é o exame da turvação do extracto por nefelometria. Para este exame, de facto muito útil, basta fazer o extracto nas condições indicadas e observá-lo no nefelómetro em comparação com o ensaio a branco. Estabelece-se para apreciação uma leitura limite de aceitação. O facto de se necessitar de nefelómetro para este ensaio levou-nos a procurar substituí-lo pela comparação, em qualquer colorímetro com o soluto que nos dá o limite de turvação da Farmacopeia Portuguesa. Julgamos conseguir assim, de modo mais acessível, resultados idênticamente úteis. Para estes ensaios de apreciação de turvações não se deve deixar o extracto a arrefecer dum dia para o outro, pois obter-se-á assim uma coagulação que tornará o ensaio mais dificilmente apreciável.

Seguem-se os ensaios químicos de que se destacam a avaliação dos cloretos, amoníacos, metais pesados e substâncias redutoras.

Os cloretos podem estar presentes como impurezas ou por conterem cloro na molécula alguns elementos das borrachas sintéticas. A sua pesquisa faz-se pelo processo comum.

O amoníaco pesquisa-se por ter a borracha natural, por vezes, produtos azotados como impureza ou a borracha sintética aminas que se juntam como auxiliares das polimerizações. Pode-se determinar com o reagente de Nessler comparando a coloração obtida com a dum padrão.

Os metais pesados podem-se encontrar nas borrachas sintéticas a que se juntam também como auxiliares das polimerizações, só muito raramente

aparecendo nas borrachas naturais. CHRISTIANSEN propôs a sua pesquisa utilizando a ditizona como reagente. Pensamos que o método usual com sulfureto de sódio é de sensibilidade suficiente para o que se pretende.

O exame das substâncias redutoras é lógico, visto que se adicionam substâncias com propriedades redutoras marcadas, como o mercaptobenzo-tiazol, por exemplo. Este ensaio pode ser feito por titulação com iodo, estabelecendo-se um limite máximo de consumo deste, ou com permanganato de potássio em meios ácido e alcalino, para prever também a existência de qualquer combinação de carbono não saturado proveniente de polimerização deficiente.

Outras determinações têm sido ainda aconselhadas e, embora não as consideremos para um ensaio de rotina, não queremos deixar de as assinalar e aconselhar, não só aos fabricantes para afinação do seu produto como também para o farmacêutico que está a braços com qualquer dificuldade e necessita esclarecer onde está o inconveniente.

Referimo-nos à determinação do zinco, ao ensaio de pesquisa de substâncias pirogênicas e um teste de envelhecimento.

A determinação do zinco, proposta por REZNEK, baseia-se no facto já apontado de se juntar óxido de zinco a borracha como activador. Aquele Autor salienta o facto da quantidade de zinco dissolvido poder atingir níveis fisiologicamente inconvenientes, podendo por outro lado provocar a formação de partículas insolúveis com outras substâncias do produto. A determinação do zinco é feita com a 8-hidroxiquinolina, segundo método de MERRITT, modificado por AUERBACH e depois pelo próprio Autor (6).

A pesquisa de substâncias pirogênicas, hoje corrente, é aconselhada por muitos Autores depois que CHRISTIANSEN (6) citou no seu trabalho 37,5 % de resultados positivos com os seus extractos. Para KESSLER (7) seria mesmo o único ensaio a fazer, visto que pelo seu valor e conclusões eliminaria todos os outros. A maioria dos Autores é porém concludente em afirmar que o ensaio dá sistematicamente resultado negativo, razão por que o colocamos entre os que se devem fazer em casos muito duvidosos. A técnica usada neste ensaio é a normal.

O teste de envelhecimento, proposto por GEER-EVANS, consiste em manter no escuro e com circulação de ar a 70°, numa estufa, durante 7 dias, as rolhas a ensaiar. Passado o tempo de prova comparam-se estas com rolhas da mesma partida a que não se fez qualquer tratamento, observando se há qualquer modificação quanto à superfície, dureza, dimensões ou cor. Este ensaio poderá dar-nos indicações sobre as qualidades elásticas e mecânicas das rolhas.

Estes ensaios, em conjunto com os que apontamos como essenciais, podem servir para o preparador seleccionar o seu fornecedor, sendo os que se encontram geralmente descritos na literatura (8, 9, 10).

Postas estas considerações, teremos agora que encarar o problema sob o ponto de vista prático, elaborando o projecto do que achamos deva ser incluído na Farmacopeia Portuguesa.

Além do que já citámos a propósito das lavagens que se menciona na Farmacopeia Britânica, encontra-se também na Farmacopeia dos Estados Unidos referência às rolhas, embora diga apenas que a rolha faz parte integrante do recipiente e que este não deve modificar física ou quimicamente, sob qualquer aspecto, as drogas com as quais vai estar em contacto.

Vejamos o projecto:

### «ROLHAS DE BORRACHA

As rolhas de borracha utilizadas nos recipientes que contenham pós destinados a preparações injectáveis extemporâneas, soluções ou suspensões injectáveis, devem ser de preferência preparadas a partir do tipo crepe claro de borracha natural ou de tipo apropriado de borracha sintética. Quando forem destinadas a recipientes que contenham solutos ou suspensões oleosas ou essências devem ser preparadas a partir de borracha sintética de tipo resistente a estes produtos.

Devem ter as superfícies lisas, sem manchas, cortes ou defeitos de moldagem; a sua elasticidade deve ser de modo a permitir uma fácil penetração pelas agulhas e a garantir uma vedação perfeita do recipiente; devem ser impermeáveis aos gases, ao vapor de água e satisfazer aos seguintes ensaios:

— trate um número de rolhas relacionado com o seu diâmetro, conforme a tabela, por três vezes com água aquecida a cerca de 70°, contendo detergente do tipo metafosfato alcalino ou outro apropriado; lave-as repetidas vezes com água aquecida à mesma temperatura, até completa eliminação do detergente; ajunte 200 ml de água às rolhas assim tratadas e aqueça-as na autoclave a 120° durante 30 minutos. Deixe arrefecer e seguidamente decante a água; nesta, que deve ser incolor, inodora, e quando muito opalescente, faça os ensaios após filtração:

— a 25 ml ajunte 1 ml de ácido azótico diluído e 1 ml de soluto de azotato de prata; a mistura deve ficar quando muito opalescente (cloretos);

— a 50 ml ajunte 1 ml de soluto de iodeto de potássio e de mercúrio, alcalino; decorridos 5 minutos o líquido não deve apresentar coloração mais intensa do que a obtida nas mesmas condições com um soluto a 0,5 miligrama por cento de cloreto de amónio (sais amoniacaís);

— a 50 ml ajunte III gotas de cozimento de amido e soluto centinormal de iodo até aparecimento da cor azul; o volume do soluto centinormal gasto não deve exceder 0,5 ml (substâncias redutoras);

— a 20 ml ajunte X gotas de ácido acético diluído e 0,5 ml de soluto de sulfureto de sódio; não cora nem precipita (metais diversos).

O pH da água que esteve em contacto com as rolhas não deve diferir mais do que uma unidade para mais ou para menos do da água aquecida na autoclave de igual modo.

Quando aquecidas na autoclave à temperatura de 120° durante 30 minutos as rolhas não devem apresentar modificações nos caracteres físicos.

Conserve na estufa a 70°, durante 7 dias, algumas rolhas e compare-as com outras do mesmo lote não sujeitas à prova; as características físicas devem manter-se idênticas.

Verta 5 milímetros de água filtrada em cada um de 5 frascos cuidadosamente passados pela mesma água; vede os frascos com rolhas a ensaiar e perfure estas em 10 pontos diferentes com uma agulha de calibre adequado ao uso do produto. Proceda de cada vez como se fosse aspirar o líquido, invertendo o frasco de modo a que a agulha fique por momentos imersa na água.

Observada com luz natural esta não deve mostrar em suspensão fragmentos em quantidade apreciável (limite de fragmentação).



Quando as rolhas se destinem à vedação de frascos destinados a conterem solutos que vão ser injectados em grandes volumes, o seu extracto aquoso deve satisfazer ao ensaio de pirogénios.»

QUADRO I

Diâmetro aproximado em milímetros	Número de rolhas
43	2
28	4
20	8
13	20

Aplicando este esquema ao ensaio de rolhas fabricadas pela indústria nacional encontrámos os resultados indicados no quadro II.

Vê-se pelo mesmo quadro que o ponto fraco das rolhas nacionais é a presença de substâncias redutoras que só em 4 dos 10 lotes é menor do que o limite que estabelecemos, aliás já um pouco mais elevado do que primitivamente pensávamos.

Dos outros ensaios, o amoníaco é sempre inferior ao limite que indicámos, excepto no lote 8, em que é sensivelmente igual, pois o soluto de cloreto de amónio com 0,005 grama por litro terá aproximadamente 0,0015 grama de amoníaco.

A turvação que os extractos apresentaram foi sempre inferior, por comparação no colorímetro, à do soluto de cloreto de sódio e nitrato de prata que a Farmacopeia Portuguesa indica como limite. É interessante fazer notar o facto de as rolhas pretas que constituem o lote 8 serem as que menos turvação comunicaram à água.

De cloretos e metais pesados nunca encontrámos vestígios nítidos e os caracteres organolépticos foram sempre bons, o que aliás não é de admirar, uma vez que foram amostras especialmente solicitadas.

Apenas como opinião pessoal diremos, em face de dezenas de observações feitas, em diversos tipos de rolhas, que a prova de fragmentação por nós proposta torna em absoluto condenável o uso de rolhas de borracha perfuráveis em frascos tipo multi-dose.

A primeira indicação que este pequeno estudo poderá dar aos fabricantes é a revisão nas quantidades de substâncias redutoras que adicionam durante o fabrico, e aos preparadores o cuidado que lhes deve merecer a escolha das rolhas em face dos resultados tão díspares que apresentam de lote para lote.

## QUADRO II

Lote	Turvação	pH	Cloretos	Amoníaco mg/litro	Substâncias reductoras	Metais pesados	Observações
1	—	0	ausentes	0,8 mg	0,3 ml	ausentes	Borracha virgem. 20 mm de diâmetro. Caracteres organo- lépticos bons.
2	—	0	ausentes	1 mg	0,4 ml	ausentes	Borracha branca. 20 mm de diâmetro. Caracteres organo- lépticos bons.
3	—	0	ausentes	1 mg	1,5 ml	ausentes	Borracha branca. 45 mm de diâmetro. Caracteres organo- lépticos bons.
4	—	0	ausentes	0,5 mg	0,8 ml	ausentes	Borracha branca. 28 mm de diâmetro. Caracteres organo- lépticos bons.
5	—	0,1	ausentes	0,6 mg	1,6 ml	ausentes	Borracha branca. 20 mm de diâmetro. Caracteres organo- lépticos bons.
6	—	0	ausentes	1 mg	0,9 ml	ausentes	Borracha rosada. 20 mm de diâmetro. Caracteres organo- lépticos bons.
7	—	0,1	ausentes	0,5 mg	1,2 ml	ausentes	Borracha branca. 13 mm de diâmetro. Caracteres organo- lépticos bons.
8	—	0	ausentes	1,5 mg	0,4 ml	ausentes	Borracha preta. 13 mm de diâmetro. Caracteres organo- lépticos bons.
9	—	0	ausentes	0,8 mg	0,1 ml	ausentes	Borracha virgem. 20 mm de diâmetro. Caracteres organo- lépticos bons.
10	—	0	ausentes	0,5 mg	0,8 ml	ausentes	Borracha branca. 20 mm de diâmetro. Caracteres organo- lépticos bons.

Centro de Documentação Farmacéutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

(O projecto de artigo para ser inscrito na adenda da Farmacopeia Portuguesa foi revisto e laboratorialmente ensaiado pelo 2.º tenente farmacêutico naval Joaquim Duarte Pires que propôs, após cuidadosa observação, diversas modificações que muito vieram valorizar o presente trabalho, pelo que lhe é devida esta menção e um bem merecido agradecimento).

### SUMMARY

The procedure of fabrication of gum stoppers are described in a summary manner conceding a special attention to the influency that the several components of the common employed formula can reflect when using the stoppers in recipients destined to pharmaceutical products and very particularly for injectable solution or suspensions.

The item of gum stoppers is proposed to be inscribed on the addenda of the PORTUGUESE PHARMACOPEIA. This item state besides the organoleptic characteristics to which the stoppers must obey, the limits of chlorides, ammoniacal salts, reducing substances and metals; maximal variations of pH; heating resistance; artificial proof to become old; fragmentation proof.

They are supplied index founded in 10 parcels of stoppers manufactured in Portugal and jointed the analytical method of a scheme of previous treatment of stoppers applicable to the production.

### BIBLIOGRAFIA

- (<sup>1</sup>) LETTERON D.: *Technique Pharmaceutique*, V, 12 (1958).  
 (<sup>2</sup>) J. HAWORTH: *J. Pharm. Pharmacol.*, 5, 990 (1953).  
 (<sup>3</sup>) F. DAL BROLLO: *Farmaco* (Ed. Pract.), 10, 411 (1955).  
 (<sup>4</sup>) MORRISEY e HARTOP: *Drug Stand.*, 25, 1 (1957).  
 (<sup>5</sup>) RESNEK S.: *J. Am. Pharm. Assoc.*, 42, 288 (1953) e 42, 291 (1953).  
 (<sup>6</sup>) CHRISTIANSEN: *Medd. Norsk. Farm.; Selskap.*, 13, 121 e 135 (1951); *C. A.*, 46, 4169.  
 (<sup>7</sup>) KESSLER I.: *Pharm. Acta Helv.*, 30, 93 (1955).  
 (<sup>8</sup>) STEIGER e DOLDER: *Pharm. Acta Helv.*, 29, 311 (1954).  
 (<sup>9</sup>) ARNBORGER: *Pharm. Revy.*, 56, 657 (1957).  
 (<sup>10</sup>) RNOSS L.: *Pharm. Acta Helv.*, 31, 25 (1956) e 31, 73 (1956).

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

# REVISÕES DE CONJUNTO

## PHARMACY IN THE BRITISH NATIONAL HEALTH SERVICE (\*)

T. D. WHITTET

B. Sc., Ph. D., F. P. S., F. R. I. C., D. B. A.

Chefe dos Serviços Farmacêuticos, Prof. de Farmácia e Medicina no Hospital Escolar da Universidade de Londres

The British National Health Service is a national service for promoting the health of the people of Great Britain.

The policy of a national health service was determined by the war-time Coalition Government and was announced in the House of Commons, in February 1943, by the Lord President of the Council, then Sir John Anderson. Thus from its conception the service was an all-party decision and it is fully supported still by all three major political parties in Great Britain. It is quite wrong to refer to it as «Socialised Medicine» as though it were a feature of one party only.

It was a Labour politician, Mr. Arthur Greenwood, then Minister without Portfolio acting as chairman of the Committee on Reconstruction Problems, who invited Sir William Beveridge (later Lord Beveridge, a Liberal peer) to become chairman of an Inter-Departmental Committee «To undertake ..... a survey of the existing national schemes of social insurance and allied services ..... and to make recommendations».

His report, issued in 1942, became known as the Beveridge Report and recommended among other things that comprehensive health and rehabilitation services would be essential for social security. It assumed that a comprehensive national health «will ensure that for every citizen there is available whatever medical treatment he requires, in whatever form he requires it, domiciliary or institutional, general, specialist or consultant, and will ensure also the provision of dental, ophthalmic and surgical appliances, nursing and midwifery and rehabilitation after accidents».

«Whether a part payment in respect of medical treatment is included in the compulsory contribution or not, the medical treatment should be provided where needed, without contribution conditions in any individual case.»

The proposals of the Beveridge Report were accepted by the Coalition Government on behalf of the three major parties and of the country. The ideals of the service were expressed with characteristic clarity in March, 1944, by Mr. Winston Churchill, then Prime Minister and Leader of the Conservative Party. «The discoveries of healing science must be the inheritance of all: that is clear. Disease must be attacked whether it occurs in the poorest or the richest man or woman, simply on the ground that it is the enemy: and it must be attacked in the same way that the fire brigade will give its full assistance to the humble cottage as readily as it will give it to the most important

---

(\*) Conferência proferida no Sindicato Nacional dos Farmacêuticos (Abril, 1960).

mansion ..... Our policy is to create a national health service, in order to ensure that everybody in the country, irrespective of means, age, sex or occupation, shall have equal opportunities to benefit from the best and most up to date medical and allied services available.»

Plans were set in motion by the Coalition Government, first by exploratory discussions in 1943, and then by a White Paper in February, 1944.

In 1945 the Labour Party was returned to power at the General Election and Mr. Aneurin Bevan, as Minister of Health, together with Mr. J. Westwood, as Secretary of State for Scotland, became responsible for the further preparations for the new service. After many discussions with the various professions, a Bill was introduced into Parliament in March, 1946, and became law in November of the same year.

That the Act fulfilled the hopes of Lord Beveridge is shown by the following quotation from his speech in the House of Lords.

«I give my whole-hearted support to the Bill in practically all its main features. Of course the Bill does not do everything that is wanted to promote the health of the people of this country. It is not intended to. Health depends on housing, nutrition, sanitation and so on. But the Bill does do two quite essential things within its own field. The first is that it removes completely the economic barrier between sick persons and the best possible treatment for them ..... The second thing that the Bill does is to set up for the first time a true Ministry of Health, a national authority with the duty and with the power of attacking disease as a national enemy.»

## HISTORICAL BACKGROUND

In order to understand the National Health Service and to realise why it has taken the shape it has, it is necessary to know something of how the different health services in Great Britain developed.

### The Hospitals

The earliest hospitals in Great Britain were those founded in the Middle Ages by the Monastic Orders. Many of these did not survive the dissolution of the monasteries during the reign of Henry VIII. Two of the famous London Teaching Hospitals, St. Bartholomew's, and St. Thomas's however, are directly descended from the hospitals of religious orders. The Bethlem Hospital, our oldest mental hospital, also had a religious foundation and dates back to 1250.

The monastic hospitals were gradually replaced by two different types of hospitals. The voluntary hospitals were ordinary charitable institutions for the sick poor. They were founded and endowed by local citizens and their medical staffs were men who gave their services free to care for their less fortunate fellow men who were sick. These hospitals were set up only where there were people with sufficient money and public spirit to found them. As the medical staffs received no money for their work in the hospitals they had to be sure of a sufficiently large private practice in the neighbourhood in order to earn enough money to live. Later a system grew up whereby people paid the hospital what they could afford for their medical care, but they did not pay the doctors, nor did the doctors receive any of the money paid to the

hospital by the patients, so the unpaid medical staffs still had to continue to work in localities where there were sufficient wealthy people able to pay as private patients.

The great period of the foundation of the voluntary hospitals was in the 18th and 19th centuries. Most of the big London hospitals and several of the main provincial hospitals were founded between 1720 and 1870.

The municipal hospitals grew up from the Poor Law hospitals which derived from the old system of Poor Law Relief, first established in the reign of Queen Elizabeth I, largely as a result of the dissolution of the monasteries and the loss of their organisations. They cared for those who were without money or without means. At first these hospitals were very poor and austere places but during the second half of the 19th century and the early part of this century improvements began to be made. In 1930 these institutions were transferred from the old Poor Law Boards of Guardians to the County and County Borough Councils. The wealthier and more progressive of these councils took over the Poor Law institutions and workhouse infirmaries and started to develop and staff them properly and eventually turned them into proper hospitals which, in some areas, began to rival the voluntary hospitals.

These new municipal hospitals usually had full-time salaried medical staffs and were run by the elected representatives of the people, that is, the County and County Borough councils. About sixty per cent. of the hospital beds in the country were in the municipal hospitals.

In 1938, to meet the threat of war, the Emergency Hospital Service was established by the Ministry of Health. Its purpose was to put the hospitals of the country on to a war footing in preparation for the expected air bombardment of London and of the larger industrial and military centres. For the purpose of this service England and Wales were organised into twelve regions, with a senior hospital officer to each for general planning. London was dealt with by a sector system, each sector widening outwards into the surrounding counties. The scheme provided for consultant advisers in the Ministry of Health and in the regions. There were also group medical officers for the large provincial towns and group advisers to other hospital groups.

The hospital pharmaceutical services were organised on similar lines and group advisory posts were created.

The Emergency Hospital Service also included an Emergency Public Health Laboratory Service and the National Blood Transfusion Service.

Experience of this war-time emergency service was of great value in planning for the introduction of the National Health Service.

After the war it became obvious that it would be foolish to abandon the benefits which the co-ordination of the various health organisations had brought. Furthermore, with the increased scope of modern medicine and surgery and the widespread use of expensive apparatus and drugs, it was impossible for the voluntary hospitals to carry on without Government aid. These factors alone would have been sufficient justification for the introduction of a comprehensive health service.

### **General Practice in Great Britain**

The practice of medicine in Great Britain has had an evolution somewhat different from that in most countries.

In England the College of Physicians received its Charter in 1518 and the Guild of Barber-Surgeons, the forerunner of the College of Surgeons, was granted its Charter by King Henry VIII in 1540. In the early days the physicians were never very numerous and tended to be the medical attendants of the rich. The poor tended to go to the apothecaries for both medicine and advice. The apothecaries were the professional descendants of the medieval spicers and pepperers and for many years were associated with the Grocers' Company. In 1617 King James I granted them a Charter as an independent Guild. The faith of the public in the apothecaries as medical advisers was increased by the fact that during the Great Plague of 1665 they remained in London to treat the sick when some of the physicians fled from the City. Many died and the rest were overwhelmed with the vast numbers of sick. From then onwards the apothecaries turned more and more to the practice of medicine. This led to a bitter dispute with the physicians, eventually leading to the physicians bringing a case against an apothecary for giving advice to as well as supplying drugs to a patient. The apothecaries won the case and thus were recognised as medical practitioners.

They gained in strength and in 1815 the Apothecaries' Act gave them control of medical education and of the general practice of medicine. They held this power until the foundation of the General Medical Council in 1859.

Thus in Great Britain the original practitioners of pharmacy became the general practitioners of medicine. Because of this general practitioners for many years supplied medicines as well as treating the sick.

In 1912 a National Health Insurance Scheme was introduced. This provided a general practitioner service for all workers earning less than £ 250 per annum. This figure was later raised to £ 450 per annum. In return for a weekly compulsory insurance contribution the insured person was entitled to medical attention, free medicine and, as additional benefits, dental, ophthalmic and other forms of treatment. Hospital treatment was not covered by this scheme and there was no provision for dependents.

Under this scheme both the employer and employee paid a weekly contribution in the form of an insurance stamp. Doctors were paid an annual fee for every person on their list whether they attended to them or not. Pharmacists were paid the cost of the ingredients of each prescription plus a dispensing fee. This scheme also helped to set the pattern of the National Health Service.

To provide for dependents and for hospital treatment many persons joined voluntary contributory schemes run by Friendly Societies or by the hospitals.

## THE SCOPE OF THE NATIONAL HEALTH SERVICE

The Service, which was started on July 5th, 1948, is available to every man, woman and child in the country. It is a charge on the national income in the same way as the Armed Forces and other essential services. Everyone resident in Great Britain is entitled to use any complete part or all of the Service and no insurance qualification is necessary. This is a contrast to the old scheme when payment had to be made for many months or years before the contributor was entitled to benefit.

Most of the cost of the Service is paid out of the National Exchequer,

that is from taxes, and about half the cost of the local health services are met from local rates.

Every employed person and his employer pay a weekly contribution towards the cost of the service. This also covers dependents of the insured person. Women, self-employed persons unemployed persons, and persons under eighteen (other than dependents) also contribute to the scheme but are required to pay a smaller amount.

Everyone is entitled to the general practitioner service and has the choice of any doctor in the scheme. He attends the doctor's consulting room or surgery if possible but if he cannot the doctor will visit him at home.

If a patient requires medicine or surgical dressing the doctor writes a prescription which is dispensed by any pharmacist in the scheme and this comprises almost every pharmacy in the country. Originally all medicines, however expensive, were issued entirely free but there was some evidence of too liberal prescribing of medicines and in 1951 the Labour Government imposed a charge of one shilling per prescription and in 1956 this was increased by the Conservative Government to one shilling per item. This represents only a small fraction of the cost of most prescriptions. Patients who cannot afford to pay can have this refunded.

If a patient needs hospital treatment he is entitled to it without any cost whatever for treatment, drugs or maintenance. He may, if he wishes, and if accommodation is available, pay a relatively small sum to have a bed a private room. Some hospitals have a limited number of private beds where the patient may, if he wishes, pay the whole cost of treatment and be treated by a doctor not in the Health Service. Private patients in hospital receive their drugs without additional charge but at present are not entitled to obtain medicines through the service when they are not in hospital. This is at present being reconsidered.

The hospital service includes general and special hospitals—maternity accommodation; tuberculosis sanatoria, infectious diseases hospitals; provision for chronic sick, mental hospitals, convalescent and rehabilitation centres and all forms of specialist treatment, e.g. plastic surgery, radiotherapy, orthopaedic and ear, nose and throat treatment, together with the provision of most surgical and medical appliances.

### **Dental Services**

Dentists are free to join the service as well as take private patients. They may practise anywhere in the country and are responsible to the Executive Council in the area where they practise. At the outset of the service patients could obtain any dental treatment completely free, but since 1951 there has been a charge of £ 1 towards treatment or the full cost if less than £ 1 and for dentures a charge of something under half the full cost is made.

No charge is made for the clinical examination of a patient's mouth or for anyone under twenty-one years of age or for expectant mothers. In cases of hardship the patient may receive a grant towards the cost of treatment from the National Assistance Board.



## The Supplementary Ophthalmic Services

In addition to the Eye Service available at clinics as part of the Hospital and Specialist Services, there are supplementary ophthalmic services organised by the Executive Councils.

On the advice of the family doctor, in the first instance, sight can be tested by ophthalmic medical practitioners or ophthalmic opticians and spectacles may be supplied if required. Again, at the beginning of the service, spectacles were free but now there is a charge of ten shillings per lens except for those supplied to children. Patients may obtain their lens in frames other than the standard ones on payment of an extra fee.

## The Pharmaceutical Services

There are about 13,250 pharmacies, 160 drug stores and 2,400 appliance suppliers taking part in the Pharmaceutical Services in England and Wales. Over 200 million prescriptions are dispensed in a year — 207 million in 1957.

After dispensing the pharmacist sends the prescription forms to one of the Pricing Offices under the control of the Central Joint Committee. He is then paid by the Executive Council. He receives the cost of ingredients plus 25 per cent. on cost, a dispensing fee and a container fee.

In addition to the charge of one shilling per item which is paid to the pharmacist there is a charge of five shillings or ten shillings if elastic hosiery is ordered. These charges can be refunded in cases of hardship or of war pensioners.

As a result of the new Health Service almost all the dispensing in the country is done by pharmacists and the dispensing doctor has almost ceased to exist.

Only in the remote rural areas where the patient lives more than three miles from the nearest pharmacy can the doctor supply medicine. The doctor is free to prescribe any drugs or medicines he thinks necessary for the patient but may not prescribe foods or cosmetic preparations.

## Local Health Authority Services

The Local Health Authority services are mainly concerned with the care of patients in their own homes. They comprise such services as midwifery, ante-natal, post-natal and infant welfare clinics, dental clinics for mothers and children, health visitors, home nursing, ambulances, after care of the sick, etc. The local authorities also provide immunisation clinics and in some districts have set up health centres. Almost all these services are completely free.

## THE ORGANISATION OF THE SERVICE

During the negotiations with the professions before the establishment of the Service it became clear that the vast majority of doctors were strongly opposed to any form of full-time salaried service. They pressed this point so

vigorously that a clause was included in the Act stating that a full-time salaried service will not be introduced.

Doctors, dentists and pharmacists were all insistant that they must have full professional freedom and adequate representation at all levels of the service and this was readily conceded in the Act.

Parliament placed the responsibility for the organisation of the Service on the Minister of Health who is therefore the nominal head of the Service, but, of course, he acts through the various professional and executive councils.

The actual wording of the Act is:

1. It shall be the duty of the Minister of Health to promote the establishment in England and Wales of a comprehensive health service designed to secure improvement in the physical and mental health of the people of England and Wales and the prevention, diagnosis and treatment of illness and for that purpose to provide or secure the effective provision of services in accordance with the provision of this Act\*.

2. The services so provided shall be free of charge, except where any provision of this Act expressly provides for the making and recovery of charges.

The Central Health Services Council is of first importance as an advisory body. It consists of forty-one representative men and women, largely professional, including the Presidents of the Royal Colleges of Physicians and Surgeons. The members, apart from those acting *ex-officio*, are appointed by the Minister after consultation with the appropriate representative bodies.

Associated with this Council are certain Standing Advisory Committees who may advise the Minister direct on any matter, keeping the Council informed. It is the duty of the Central Council to advise the Minister, at its discretion or at his request, on general matters relating to the Service and to make an annual report to him.

There are seven Standing Advisory Committees, Medical, Dental, Pharmaceutical, Ophthalmic, Nursing, Maternity and Midwifery, Tuberculosis, Mental Health and Cancer and Radiotherapy. The medical, dental, pharmaceutical and ophthalmic committees are entirely professional in membership.

### The Executive Councils

The Family Doctor service, the Pharmaceutical, Dental and Ophthalmic services are administered and supervised by Executive Councils, generally one council over each local authority area.

Each council consists of a chairman and twenty-four members, twelve lay and twelve professional members. Two of these are pharmacists.

As the name suggests, the work of this council is mainly executive in nature. Their office staff conducts the registration of over ninety per cent. of the population and also maintain the lists of practitioners. They also arrange for payment of doctors, dentists, pharmacists and opticians. The Executive Councils deal with complaints and have the power to set up tribunals to deal with disciplinary cases in which the removal of a doctor, dentist, or other practitioner from the list might be contemplated.

---

\* Have are separate acts for Scotland and Northern Ireland, but the services are very similar.

## The Management of the Hospitals

On the introduction of the Health Service almost all the hospitals were taken over by the Government and formed into a single National Hospital Service.

Each hospital or group of hospitals is under a Management Committee which is responsible for the everyday management of the hospitals and is responsible to the Regional Hospital Board.

The Regional Boards are responsible for exercising a general oversight and supervision over the administration of the hospital services and the Hospital Management Committees in their region as well as planning and control of hospital resources and funds.

In England and Wales there are 388 Hospital Management Committees and fourteen Regional Boards. These Boards are each based on a University Medical School.

London is divided into four hospital sectors, radiating outwards, each with some five or six teaching hospitals. These sectors are the North-West, North-East, South-West and South-East Metropolitan Hospital Boards.

Special arrangements were made for the Teaching Hospital. Instead of being placed under the Regional Boards, each teaching hospital was put under the control of its own Board of Governors, responsible directly to the Minister.

Apart from exercising some degree of financial control and having the power of approving major constructional plans, the Minister allows the teaching hospitals almost complete freedom of management of the running of their own affairs.

## The Hospital Pharmaceutical Services

Before the Health Service there was a great variation in the pharmaceutical arrangements of various hospitals, some having well equipped pharmacies with several pharmacists on the staff and others being run by unqualified dispensers and doing nothing more than simple routine dispensing or issuing preparations bought from wholesalers.

Shortly after the Service started the Minister appointed a Committee to investigate the hospital pharmaceutical service, under the chairmanship of Sir Hugh Linstead, Secretary of the Pharmaceutical Society. The report of this committee which is known as the «Linstead Report» recommended that no hospital should be entirely without the services of a pharmacist and that the best way of achieving this would be by organising the services on a group basis. This has now been accepted and Group Chief Pharmacists have been appointed in most hospital groups. The Group Chief has the responsibility for seeing that each hospital in the group has adequate pharmaceutical supervision, full-time in the case of larger hospitals and part-time in the smaller branch hospitals.

In many hospital regions advisory committees have been formed and some of these are also acting as regional purchasing organisations.

The hospital pharmacist has a great measure of professional freedom and the satisfaction of knowing that he is entirely engaged in truly professional work.

Salaries are on a national scale negotiated by a special committee known as a Whitley Council. Until recently they were low compared with other branches of pharmacy but new scales which came into force at the beginning of this year have greatly improved the career value of hospital pharmacy.

### SUMMARY

The British National Health Service provides every member of the community with a large measure of security against sickness. He may obtain family doctor and hospital services, medicines, dental and ophthalmic treatment and many other benefits with only nominal charges or in many instances without cost. The co-ordination of all the many services of the community has added greatly to the efficiency of the forces fighting disease.

One of the most important facts is that now no one need be deterred from obtaining the best treatment available because of lack of money.

From the point of view of professional personnel the service provides them with the means of practising their respective professions with adequate equipment and facilities and with an assured income. There is also virtually complete professional freedom for the professions.

There is no doubt that the vast majority of the British people give wholehearted support to the National Health Service. Although there may be criticism of individual aspects there is general agreement that the Service is now a most valuable feature of our national life.

### RESUMO

O Serviço Nacional Britânico de Saúde facilita e faculta a cada membro da Comunidade e em larga escala meios e segurança contra doenças. Podem ter à sua disposição um médico assistente e serviços hospitalares, tratamentos dentais e oftalmológicos e muitos outros benefícios com um simples encargo nominal ou, em muitos casos, sem quaisquer encargos.

A coordenação do grande número de serviços da Comunidade tem contribuído grandemente para a eficiência das forças que lutam contra as doenças.

Um facto que se deve ressaltar e é de suma importância, consiste na realidade de que ninguém necessita de se privar de obter o melhor tratamento disponível por falta de recursos.

Sob o ponto de vista de assistência por pessoal profissional, os «Serviços» colocam à sua disposição os meios necessários para o bom desempenho da sua missão profissional, fornecendo equipamentos adequados e dando-lhes as maiores facilidades, com uma remuneração garantida.

Também existe, virtualmente, uma completa liberdade profissional para as profissões médica e farmacêutica.

Não há dúvida alguma de que a maioria do povo britânico dá o seu mais caloroso apoio ao Serviço Nacional de Saúde.

Em todo o caso podem existir críticas sob o ponto de vista individual mas reconhece-se geralmente que os Serviços são uma contribuição das mais valiosas para a vida nacional britânica.

# PREPARAÇÃO INDUSTRIAL DE COMPRIMIDOS (\*)

JOSÉ JOAQUIM IMAGINÁRIO MONTEIRO  
Lic. em Farmácia

## GENERALIDADES

Podemos definir comprimido como uma preparação farmacêutica sólida, de forma e tamanho variável, obtida agregando por meio de pressão, uma ou várias substâncias medicamentosas.

É uma forma farmacêutica relativamente recente, foi criada por Brockedon, na Inglaterra, em 1843 (1).

Só mais tarde, em 1894 começou a ser industrializada na América do Norte e na Europa, com o invento da primeira máquina de comprimir, ainda manual, por Joseph Remington (2), em 1875.

Em 1906 foi pela primeira vez mencionada como forma galénica no *Formulaire des Hôpitaux Militaires de Paris* (3).

Foi, porém a guerra de 1914-18 que deu maior incremento a esta forma farmacêutica. Além dos comprimidos de substâncias medicamentosas, surgiram também os chamados comprimidos analíticos, destinados à preparação de solutos aproximadamente titulados e ainda os comprimidos de cloramina T para a desinfecção de águas potáveis, em campanha.

Seguindo a evolução natural da Farmácia, através dos tempos, verificamos que umas formas têm sido destronadas por outras. Não há dúvida que os comprimidos vieram substituir com vantagem os antigos papéis, hóstias e pílulas, mercê das razões que todos nós conhecemos: dosagem rigorosa do princípio activo, facilidade de administração e absorção, redução a um pequeno volume das substâncias medicamentosas e possibilidade de industrialização a baixo custo.

Poucas são as substâncias que se podem comprimir directamente; como exemplo destas citaremos o permanganato de potássio, o clorato de potássio e a urotropina, tudo substâncias cristalizadas.

Como exemplo de substâncias que se apresentam sob a forma de pó, quero citar propositadamente a metilcelulose por estar em desacordo com a opinião de vários autores (4) que afirmam não ser possível a sua compressão directa. Temo-la conseguido numa máquina rotativa Colton, com óptimos resultados.

Algumas substâncias comprimem pela simples adição dum pó inerte; é o caso da aspirina cristalizada que comprime quando adicionada de 10 % de amido seco.

A maioria das substâncias necessita duma granulação prévia e, para isso, têm de ser adicionadas de excipientes apropriados que facilitam a preparação dos comprimidos.

Faremos uma breve referência aos *Excipientes* mais vulgarmente empregados, classificando-os, segundo a sua actuação em: diluentes, absorventes, aglutinantes, desagregantes e lubrificantes.

(\*) Lição proferida no Sindicato Nacional dos Farmacêuticos (Março, 1960).

## Diluentes ou bases

Substâncias que se juntam ao princípio activo para lhe aumentar o volume; é o caso dos comprimidos de hormonas, derivados das cortisonas, alcalóides, etc., cujas doses são sempre da ordem dos miligramas e até dos decimiligramas.

Quero também citar o emprego de diluentes no caso particular da compressão de substâncias explosivas, tais como, o clorato de potássio, a trinitroglicerina e o tetranitrato de eritril.

Os diluentes mais empregados são o açúcar, a lactose, o cloreto de sódio, o caolino, o manitol e o carbowax 6000.

## Absorventes

Há por vezes necessidade de comprimir substâncias que se apresentem sob a forma de líquidos, aquosos ou oleosos, extractos (que terão de ser diluídos com álcool ou água), essências, etc. Nestes casos recorremos a substâncias capazes de absorver estes líquidos, entre os quais citaremos o carbonato de magnésio, a levilite, o fosfato tricálcico, o alcaçuz e a terra de infusórios.

## Aglutinantes

Substâncias que se empregam para dar uma certa agregação às partículas de pó para a preparação do granulado. São elas: o cozimento de amido, as mucilagens de goma arábica, adraganta, metilcelulose e etilcelulose, solutos de sacarose, glucose e gelatina, Shellac branco, Aerosol OT<sup>(5)</sup>, polivinilpirrolidona (PVP)<sup>(6)</sup>, em soluto aquoso ou alcoólico. Temos empregado o soluto alcoólico de PVP na preparação de granulados polivitamínicos, obtendo uma boa consistência e estabilidade do produto.

## Desagregantes

Substâncias a juntar aos granulados secos ou aos pós a granular para facilitar a desintegração dos comprimidos.

Temos como exemplo o amido<sup>(7)</sup>, bentonite<sup>(8)</sup>, gelatina, agar-agar, metilcelulose<sup>(9)</sup>, polpa de limão<sup>(10)</sup> Veegum HV (silicato de magnésio coloidal)<sup>(9)</sup>, ácido algínico e alginatos<sup>(11)</sup>.

A mistura do ácido tartárico ou cítrico com o bicarbonato de sódio, que liberta anidrido carbónico em presença da água, emprega-se como desagregante nos comprimidos efervescentes.

O emprego dos desagregantes não diz propriamente respeito à preparação em si do comprimido, a sua acção manifesta-se na altura em que este tem de actuar.

Devemos empregar os desagregantes quando se trate de comprimir substâncias insolúveis; estes têm até um efeito contraproducente no caso de comprimidos de substâncias solúveis. Citaremos como exemplo deste facto, o PAS sódico, cujos comprimidos se desintegram mais rapidamente quando na sua fórmula não entra o amido como desagregante.

Há autores que consideram a origem botânica do amido como tendo uma grande influência no seu poder desintegrante. Empregamos o amido de milho e não achamos grande diferença com o de mandioca, arroz, batata, etc. ... O que tem, na verdade, bastante importância é o seu grau de humidade e por isso devemos secá-lo sempre na altura do seu emprego.

### Lubrificantes <sup>(12, 13)</sup>

Substâncias que se juntam ao granulado para facilitar a sua compressão.

Era assim, desta maneira empírica e bastante vaga, que se considerava o papel dos lubrificantes na preparação dos comprimidos, anteriormente aos trabalhos de Münzel e Kagi.

Estes autores têm tratado o problema em inúmeros trabalhos de bastante interesse.

Consideram dois tipos fundamentais de lubrificantes <sup>(14)</sup>:

- a) *deslizantes* — facilitam o poder de deslizamento dos grânulos a comprimir (talco e carbowax 6000).
- b) *anti-aderentes* — facilitam a ejeção suave do comprimido formado, diminuindo a tendência do produto para aderir aos punções e à matriz (ácido esteárico, estearatos de cálcio e magnésio, manteiga de cacau, óleos vegetais hidrogenados, óleos gordos, parafina líquida e sabões).

Por aqui se vê a diferente maneira de actuação destes dois tipos de lubrificantes: o carbowax 6000, que é um bom deslizante, é no entanto um mau anti-aderente; o amido, que é considerado o desagregante por excelência, tem contudo propriedades deslizantes.

É por isso de aconselhar empregar uma mistura dos dois tipos, entrando o deslizante em maior percentagem (cerca de 10 %) para 2 % de anti-aderente. Os estearatos, quando empregados em percentagens superiores a 5 %, prejudicam bastante o deslizamento dos grânulos.

Salvo o carbowax 6000, apenas referimos lubrificantes insolúveis. Há, no entanto, por vezes necessidade de recorrer a lubrificantes solúveis, entre os quais citaremos o ácido bórico (apenas utilizado em comprimidos de uso externo), os derivados do polioxietilenoglicol, tais como, os monoestearatos (Myrj 51 e 53) <sup>(15)</sup> e o laurilalcol (Bryj 35), indicados para comprimidos que se destinam a ser dissolvidos na boca, e o benzoato de sódio, só ou em mistura com o acetato de sódio.

A escolha do tipo de lubrificante e a sua percentagem na fórmula é de muita importância porquanto influencia bastante as propriedades físicas dos comprimidos <sup>(16)</sup>.

Assim por exemplo, a dureza diminui muito com o aumento da percentagem de lubrificante, sendo esta diminuição maior quando se empregam estearatos do que quando se emprega ácido esteárico. Pelo contrário, o tempo de desagregação aumenta bastante com a percentagem de lubrificante empregado, sendo também mais elevado no caso dos estearatos.

Os lubrificantes costumam juntar-se ao granulado seco; porém, um trabalho recente <sup>(17)</sup> cita a inclusão dos lubrificantes, em suspensão ou emulsão, nos agentes aglutinantes. Temos como exemplo a adição de estearato de mag-

nésio, talco, parafina líquida ou sterotex ao cozimento de amido ou ao xarope simples.

Estes autores obtiveram, em alguns casos melhores resultados do que pelo processo convencional de adição dos lubrificantes ao granulado seco, e citam como vantagens deste método:

- a) Obter uma mistura mais perfeita do lubrificante com o granulado.
- b) Eliminar o problema da separação lubrificante-granulado no distribuidor da máquina.
- c) Evitar a pulverização dos grânulos durante a mistura com o lubrificante.

Além destes excipientes, não quero deixar de fazer referência a mais alguns que se empregam em casos particulares, tais como: corantes, edulcorantes, aromatizantes e substâncias tampões.

### Corantes <sup>(18)</sup>

Há por vezes necessidade de corar certas fórmulas de comprimidos. Citaremos em primeiro lugar os comprimidos de produtos tóxicos, tais como, o bicloreto e o oxicianeto de mercúrio, que se destinam unicamente a uso externo e que os códigos oficiais obrigam a corar e a dar-lhe uma forma especial para evitar possíveis trocas com fórmulas de uso interno.

Também se emprega esta técnica para distinguir fórmulas diferentes de comprimidos com o mesmo formato; para preparar comprimidos de substâncias alteráveis em presença da luz, e nas fórmulas em que o princípio activo entre em doses muito pequenas.

Para as fórmulas de uso interno os corantes usados devem ser os autorizados para a indústria alimentar. Para os comprimidos de uso externo a nossa Farmacopeia <sup>(19)</sup> refere a eosina e o azul de metilene.

A coloração das fórmulas pode fazer-se empregando o corante sob a forma de pó; no entanto, é mais aconselhável empregá-lo em soluto aquoso ou alcoólico.

A coloração tem por vezes o inconveniente de mascarar uma possível alteração do princípio activo quando esta se traduza numa mudança de cor.

### Edulcorantes

Substâncias usadas para corrigir o mau gosto de certos princípios activos. Além da sacarose, o mais vulgarmente empregado, citarei os edulcorantes não energéticos, tais como: a sacarina, os ciclamatos de sódio e de cálcio e o glutamato de sódio <sup>(20)</sup>.

### Aromatizantes

Empregam-se geralmente associados aos edulcorantes e para o mesmo efeito destes.

Destacaremos, como mais empregados, as essências de limão, cereja, morango, framboesa, hortelã-pimenta, wintergreen, aniz e o mentol.



Nas fórmulas de laxantes costuma empregar-se o chocolate, como correctivo do gosto.

Entre nós, as essências são utilizadas sob a forma líquida; porém, os franceses usam-nas sob a forma dum pó obtido por atomização.

### Substâncias-tampões <sup>(21)</sup> e <sup>(22)</sup>

É indispensável em certas fórmulas de comprimidos, tais como de anti-bióticos, o emprego de substâncias-tampões que actuam estabilizando o princípio activo no próprio comprimido, ou protegendo-o, logo que é liberado no tubo digestivo, contra a acção hidrolisante ou inactivante dos líquidos da digestão.

Como exemplo destas, temos: os citratos de sódio e de cálcio, a glicocola, o carbonato e o gluconato de cálcio, o tri-silicato de magnésio, o glicinato de alumínio e o fosfato tricálcico.

Os três últimos citados, como anti-ácidos que são, empregam-se por vezes em certas fórmulas em que entra, por exemplo, a vitamina C e a aspirina, para evitar a intolerância gástrica a estas substâncias.



### GRANULADOS <sup>(23)</sup>

Escolhidos os excipientes de acordo com as características dos produtos a comprimir trataremos a seguir de granulação, como preparação prévia dos comprimidos:

Consideraremos dois tipos de granulados:

- 1) granulados obtidos por via húmida
- 2) granulados obtidos por via seca, também chamados de dupla compressão, pré-compressão ou granulação por compressão.

Há por vezes necessidade de recorrer à associação dos dois processos de granulação quando se trate de substâncias que se apresentam sob a forma dum pó muito leve. É o caso do hidróxido de alumínio, cujo granulado obtido por via húmida não dá por vezes um comprimido com o peso desejado, sendo necessário fazer a seguir uma granulação por compressão para aumentar a densidade dos grânulos.

Para qualquer dos tipos de granulado, devemos partir sempre duma mistura bastante homogénea da parte activa com o excipiente.

Para isso temos que levar os pós a um elevado grau de divisão, o que se consegue por pulverização em moinhos apropriados seguida duma tamisação mecânica.

### Moinhos

Podem ser de vários tipos: de martelos, de mós, de discos dentados, de cilindros ou de esferas. Estes últimos são os mais utilizados e são constituídos por um cilindro metálico rodando sobre um eixo, num plano horizontal, com uma velocidade de 25 a 30 rotações/m, dentro do qual são intro-

duzidas esferas metálicas de vários tamanhos que fazem a pulverização dos pós por atrito entre elas.

### Tamises mecânicos

São normalmente constituídos por uma haste vibratória ligada a um motor, e na qual estão suspensos e encaixados uns nos outros vários tamises com redes de diferentes malhas. O pó vai passando por gravidade das mais largas para as mais apertadas, sendo a última a que lhe dá o grau de divisão desejado. As redes para os tamises podem ser: metálicas (latão, bronze, bronze fosforado, arame estanhado e aço inoxidável), de crina, de seda e de nylon.

Estas últimas e as de aço inoxidável são as que mais se aconselham.

O número de malhas varia entre 2 e 120, e até mesmo 150/cm.

Se para suspensões injectáveis necessitamos dum pó obtido por passagem através de peneiros com redes de 120 malhas/cm, para a preparação de comprimidos não passamos além das 40-60 malhas/cm, para as substâncias activas e das 80 malhas para os lubrificantes.

### Misturadoras

Obtidos os pós com um grau de divisão adequada, procede-se à sua mistura.

A indústria utiliza misturadoras de vários modelos, desde as simples caixas cúbicas ou cilíndricas, de madeira ou metálicas rodando com um movimento excêntrico, até às mais modernas, em forma de V, de plástico ou aço inoxidável. (Fig. 1).

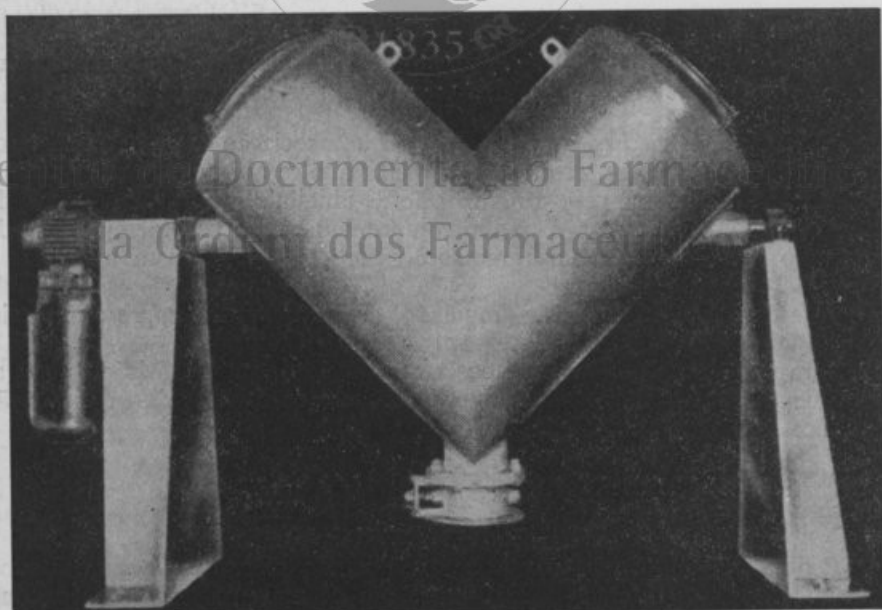


FIG 1

Há também umas outras constituídas por grandes recipientes metálicos, dentro dos quais gira um sistema de pás. São eficientes mas muito difíceis de limpar, o que as torna muito pouco práticas.

Podemos também utilizar, com grande vantagem, uma máquina do tipo amassadeira constituída por uma bacia de grande capacidade onde os pós são misturados pelo movimento de rotação dum pás. Além de uma boa mistura, prepara-se nela logo a seguir a massa húmida para o granulado.

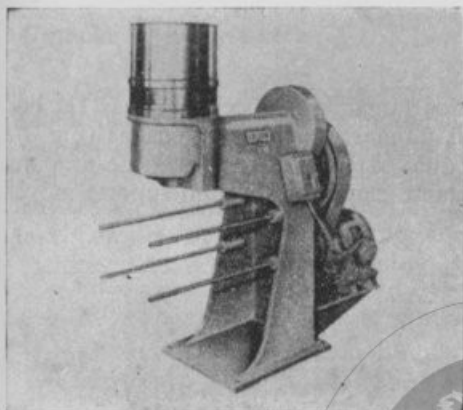


FIG. 2 (a)

### Granulação por via húmida

Obtida a mistura dos pós, procede-se à sua granulação, depois de convenientemente humedecida com qualquer dos líquidos humectantes mais vulgarmente empregados (água, álcool etílico de várias graduações e éter) e adicionada do aglutinante escolhido.

### Granuladoras

Embora de vários modelos, todas elas se baseiam no mesmo princípio: vermicular a massa húmida por passagem através duma rede ou duma placa metálica perfurada.

Um tipo são constituídas por um cilindro metálico perfurado, horizontal ou vertical, através do qual a massa é obrigada a passar, impelida por um grupo de palhetas metálicas (tipo rotativo) (Fig. 2a).

Um outro modelo compreende as granuladoras constituídas por um parafuso sem fim que obriga a massa a passar por uma placa metálica perfurada.

As do tipo oscilante (Fig. 2b), são fundamentalmente constituídas por um jogo de barras horizontais rodando muito próximo duma teia metálica bem esticada, colocada por baixo daquelas, e através da qual é obrigada a passar a massa húmida a granular.

Com este último tipo de granuladoras podemos também calibrar o granulado após secagem, reduzir a granulado os comprimidos obtidos na granulação por compressão e ainda servirmo-nos delas como tamis<sup>(24)</sup>, bastando para isto usar redes de número de malhas adequado.



FIG. 2 (b)

O granulado obtido é recebido em tabuleiros, em camada fina para facilitar a sua secagem que se efectua em estufas ou câmaras de secagem.

### Estufas

Há-as de vários modelos e de vários tamanhos aquecidas a gás (já em desuso), vapor ou eléctricas, sendo estas últimas as mais empregadas (Fig 3). São sempre termorreguladas, dispondo dum sistema de circulação de ar para facilitar a evaporação do líquido humectante empregado e dum suporte móvel para os tabuleiros.

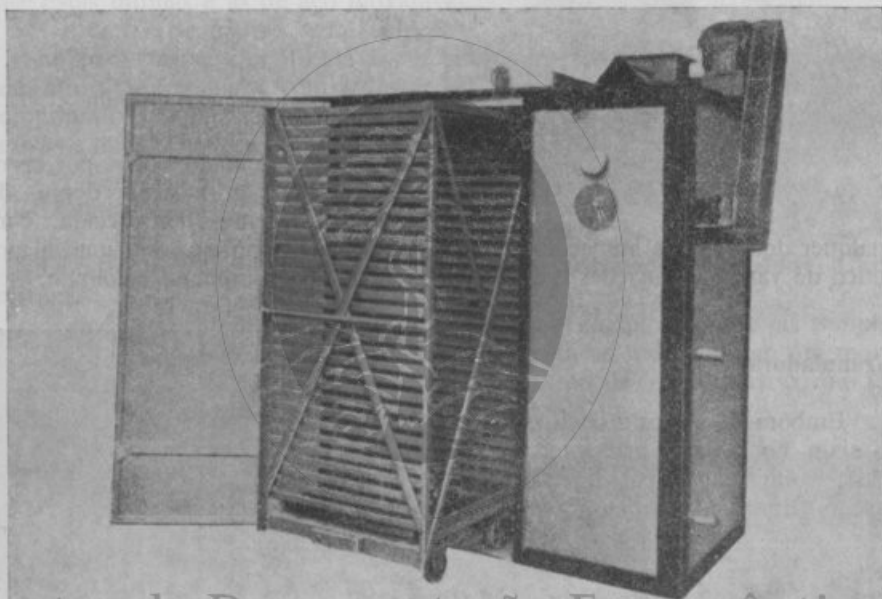


FIG. 3

## da Ordem dos Farmacêuticos

Modernamente também se pode fazer a secagem dos granulados por radiações infra-vermelhas<sup>(25)</sup> <sup>(26)</sup> <sup>(27)</sup> de comprimentos de onda de 10.000 a 16.000 A°, fornecidas por lâmpadas especiais.

A temperatura e o tempo de secagem varia muito de substância para substância; no entanto podemos referir 45°-50° C durante 4-5 horas como satisfatório na maioria dos casos.

Pode fazer-se a secagem do granulado numa só sessão; contudo, achamos aconselhável fazê-la em duas sessões. Secagem por 3 horas, calibragem numa granuladora oscilante ou moinho adequado e nova secagem por mais 2 horas.

Temos obtido assim granulados com 0,5 % de humidade, determinada por secagem a 100° em estufa de vácuo ou pelo método de Karl Fischer<sup>(28)</sup>.

É de toda a vantagem trabalhar com granulados bem secos para melhor funcionamento das máquinas de comprimir e melhor estabilidade da fórmula.

Procede-se depois à mistura do desagregante e lubrificante numa misturadora, ficando então o granulado em condições de ser comprimido.

### Granulação por via seca

Opera-se em substâncias higroscópicas, termolábeis, alteráveis em presença da humidade, em comprimidos de substâncias incompatíveis e que reagem entre si ao menor contacto com a humidade, e ainda no caso especial de pretendermos comprimir uma fórmula com bastante urgência; evitamos assim o tempo de secagem do granulado obtido por via húmida.

Consiste na preparação de comprimidos grosseiros, normalmente de maiores dimensões do que o usual, em máquinas bastante resistentes. Estes



FIG. 4

comprimidos transformam-se depois em granulado por redução em moinhos ou numa granuladora do tipo oscilante, como já atrás referimos.

Para substituir as máquinas de comprimir nesta operação, um engenheiro americano Francis Chilson<sup>(28a)</sup> inventou uma máquina a que deu o nome de Chilsonator (Fig. 4).

Compreende dois cilindros metálicos com a superfície dentada rodando em sentidos opostos, em frente um do outro no meio dos quais é lançada a mistura dos pós que pretendemos granular.

Estes cilindros podem ser arrefecidos ou aquecidos interiormente por meio de circulação de água.

A pressão verificada entre a superfície dos cilindros é semelhante à exercida entre os punções duma máquina de comprimir.

O produto assim agregado é reduzido a granulado numa granuladora do tipo oscilante.

### MÁQUINAS DE COMPRIMIR

São fundamentalmente constituídas por dois punções, o superior e o inferior, uma matriz, um reservatório para o produto e um distribuidor do mesmo.

Há dois tipos de máquinas de comprimir:

- 1) máquinas de matriz fixa e distribuidor móvel (tipo alternativo).
- 2) máquinas de matriz móvel e distribuidor fixo (tipo rotativo).

Podemos considerar três fases na operação da compressão:

- a) Enchimento, por gravidade, da câmara de compressão e seu nivelamento.
- b) Compressão propriamente dita.
- c) Ejeção do comprimido formado.

#### Máquinas alternativas (Fig. 5)

Em todos os modelos deste tipo de máquinas, o movimento dos punções é comandado por um excêntrico. Tem apenas uma matriz com um ou vários pares de punções; a sua produção média é de 5.000 comprimidos por hora e por cada par de punções.

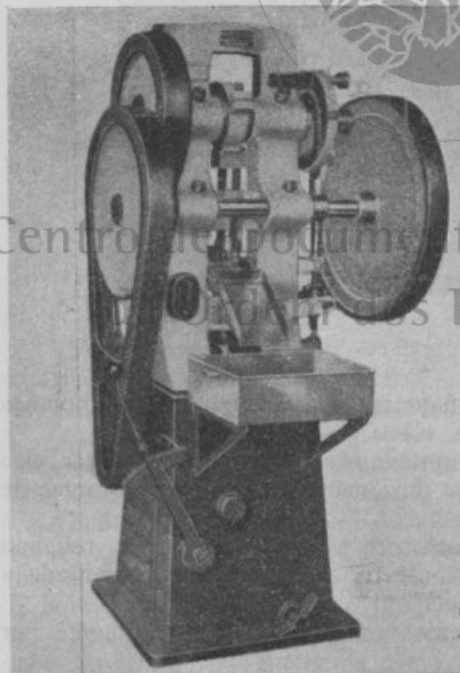


FIG. 5



FIG. 6

## Máquinas rotativas (Fig. 6)

São constituídas por um prato circular rodando em torno dum eixo vertical. Neste prato estão colocadas as matrizes cujo número é bastante variável; normalmente comportam 16 matrizes a que correspondem 32 punções e apenas um distribuidor. Podem, no entanto, ter dois e até três destes jogos de punções e matrizes com igual número de distribuidores, montados no mesmo prato, conseguindo-se assim produções bastante grandes, da ordem dos 200.000 comprimidos por hora<sup>(29)</sup>.

A sua velocidade é regulável pela variação da tensão da correia. Tal como nas alternativas, cada matriz pode estar ainda equipada com mais de um par de punções.

### DryCota<sup>(30)</sup>

Dentro das máquinas rotativas podemos incluir a moderna máquina do tipo DryCota.

É constituída por duas máquinas rotativas acopladas e sincronizadas, em que uma faz o comprimido, que é transportado para a segunda onde lhe é aplicada a camada periférica.

É o tipo da máquina ideal para a preparação de drageias por compressão, para a compressão de substâncias incompatíveis<sup>(31)</sup> (ficando estas em camadas distintas), para a preparação de comprimidos protegidos e ainda para o fabrico de comprimidos de acção retardada<sup>(32)</sup><sup>(34)</sup>. Este assunto vai ser aqui tratado pelo Dr. Ramos Machado.

### Local para a instalação duma secção de fabrico de comprimidos<sup>(34)</sup>

O local mais indicado para uma instalação deste género é o pavimento inferior do edifício por causa da grande trepidação das máquinas de comprimir.

É aconselhável a montagem dum sistema de ar condicionado com secagem do mesmo, porque a humidade é o pior inimigo desta forma farmacéutica, influencia não só a compressão como também a sua estabilidade.

O número de salas, o seu tamanho e a disposição das várias máquinas nas mesmas, é muito arbitrário. Achamos conveniente ficarem as estufas, misturadoras, moinhos e granuladoras instaladas em uma ou duas salas contíguas; as máquinas de comprimir numa outra sala, e separadas umas das outras por câmara de vidro onde se instale um sistema aspirador de poeiras<sup>(35)</sup>.

Uma outra sala será destinada exclusivamente à embalagem dos comprimidos.

Os comprimidos hipodérmicos e de implantação devem ser preparados e embalados em câmara asséptica.

### Algumas dificuldades verificadas durante a compressão<sup>(36)</sup>

Nem sempre a compressão duma fórmula decorre normalmente, surgindo por vezes certas deficiências que englobam problemas de vária ordem. Citarei

alguns que considero mais comuns, procurando indicar a maneira de os resolver.

a) Separação da parte superior do comprimido ao sair da matriz: pode ser devida a uma compressão excessiva, ao facto dos punções e matrizes estarem bastante gastos, à falta de lubrificante, ou ainda ao facto do granulado se apresentar muito pulverizado. A existência de pó fino a envolver o granulado, quando a sua quantidade ultrapassa os 15 a 20 %, já é um problema para a compressão.

Podemos resolver esta dificuldade fazendo uma granulação por compressão da totalidade do granulado ou então apenas de metade deste.

b) Variação do peso dos comprimidos: é devida principalmente ao facto dos grânulos terem calibre bastante diferente.

É necessário fazer uma nova calibragem do granulado empregando agora uma rede de malhas mais apertada, não esquecendo depois misturar novamente a fórmula; houve com certeza uma separação do granulado e do excipiente (lubrificante e desagregante).

c) Aderência dos pós aos punções ou à matriz: é devida a uma possível humidade dos grânulos (granulado mal seco ou humidade ambiente), à falta de lubrificante suficiente, ao facto dos punções e da matriz não estarem bem polidos, ou ainda devido à compressão ser muito fraca.

d) Má descida dos punções inferiores originando comprimidos com deficiência de peso e de dureza: é quase sempre devida à falta de deslizante suficiente, à má divisão deste no granulado ou ainda ao facto do granulado se apresentar muito pulverizado.

Além da correcção a fazer à fórmula, podemos ainda, nalguns casos, facilitar a compressão com uma lubrificação dos punções inferiores, envolvendo-os com um delgado fio de lã embebido em parafina líquida.

Todas estas e outras dificuldades são suficientes para justificar que o problema da «Física da Compressão» é múltiplo e mal definido. Muitos trabalhos têm aparecido sobre o assunto, que só por si bastariam para uma destas palestras. Tem-se avançado bastante neste campo mas ainda nos surgem por vezes problemas para os quais não há justificação científica e que só a prática pode resolver, no momento próprio.

## da Ordem dos Farmacêuticos

### FORMATO DOS COMPRIMIDOS

A forma dos comprimidos, que é dada pela configuração da matriz, pode ser o mais variada possível<sup>(37)</sup>: redonda, oval, oblonga, cilíndrica, triangular, hexagonal, poligonal, etc.

As faces do comprimido, que dependem dos punções, podem ser convexas ou planas; neste último caso, uma das faces pode ser gravada, a alto ou baixo relevo, com o nome do produto ou do fabricante, e a outra apresentar uma ou duas ranhuras perpendiculares, o que facilita o fraccionamento do comprimido em 2 ou 4 partes.

Os bordos do comprimido podem ser de aresta viva ou facetada.

A escolha do formato de um comprimido não é por vezes indiferente; tem que se ter em consideração a distinção entre as várias fórmulas de comprimidos, doses diferentes da mesma fórmula, tipos de máquinas e de emba-



lagens empregadas e o fim a que se destinam. Assim por exemplo, os comprimidos para drageificar devem ser de faces convexas e de bordos bastante finos para uma mais rápida e eficiente cobertura do núcleo.

## CONTRÔLE FÍSICO DOS COMPRIMIDOS

Deveria citar aqui o contrôlo que tem de ser feito na altura em que se põe a funcionar a máquina de comprimir e durante a compressão da fórmula, feito com intervalos de tempo regulares e que incluem a verificação do peso e do aspecto dos comprimidos, tempo de desagregação, dureza e friabilidade. Como porém, este assunto já aqui foi tratado com bastante desenvolvimento e muito bem pela nossa colega Dr.<sup>a</sup> Maria Beatriz Ramos Lopes, não me deterei mais nele.

## CLASSIFICAÇÃO DOS COMPRIMIDOS

Tentaremos classificá-los, consoante o fim a que se destinam, em dois grandes grupos:

- a) *Comprimidos de uso externo*
- b) *Comprimidos de uso interno*

Os comprimidos de uso externo são quase sempre de subsâncias antisépticas e já foram referidos ao tratarmos dos corantes.

Entre os comprimidos de uso interno temos os orais, vaginais, hipodérmicos ou injectáveis e de implantação.

Os que destinam à *via oral* podem ainda dividir-se em três grupos diferentes:

- 1) Os comprimidos que se destinam a ser absorvidos no tracto gastro-entérico, e que são os mais comuns, podem actuar de duas maneiras distintas. Nuns pretende-se a cedência rápida do princípio activo e devem conter um desagregante apropriado; noutros, pelo contrário, a sua absorção é retardada ou prolongada por meio de uma camada protectora de desagregação entérica.

Este assunto já foi aqui muito bem tratado pelo Sr. Dr. Silva Carvalho.

- 2) Os comprimidos que se destinam a ser dissolvidos lentamente na boca para se obter assim uma acção local devem ser preparados com excipientes solúveis, não devem conter desagregantes, são quase sempre edulcorados e aromatizados, com diâmetro bastante grande (cerca de 15 mm) e preparados com bastante compressão.

- 3) Os comprimidos sub-linguais<sup>(38)</sup> destinam-se a ser dissolvidos lentamente debaixo da língua<sup>(39)</sup>. Esta via de absorção tem a vantagem de levar, directa e rapidamente, o princípio activo à corrente circulatória por via linfática, evitando assim o tracto gastro-entérico e a degradação hepática. Devem ser de pequeno tamanho e de forma lenticular, não devem conter desagregantes nem edulcorantes<sup>(40)</sup>. Estes últimos provocariam uma chamada de saliva à boca que iria diluir o princípio activo e arrastá-lo em grande parte para a via gástrica.

Citamos como exemplo de substâncias ministradas por esta via, as hormonas e certos vasodilatadores, como a trinitroglicerina e o nitrato de amilo.

### Comprimidos vaginais

São quase sempre de forma oval ou redonda e preparados com excipientes solúveis, tais como: lactose, glucose, carbowax, etc.

### Comprimidos hipodérmicos <sup>(41)</sup>

Destinam-se à preparação extemporânea de solutos injectáveis.

Foram introduzidos por Fuller em 1878 <sup>(42)</sup>.

Devem ser total e rapidamente solúveis na água, e ter uma composição tal que dêem um soluto pronto a injectar, completamente tamponado.

São preparados e embalados assépticamente, como já atrás referimos.

Já se não empregam na terapêutica actual, foram substituídos pelos liofilizados.

### Comprimidos de implantação <sup>(43)</sup>

Destinam-se a ser aplicados por implantação subcutânea. São de absorção bastante lenta constituindo como que um depósito de determinado princípio activo no organismo.

Empregam-se quase que exclusivamente na terapêutica hormonal.

A U. S. P. XV cita ainda a monografia da Testosterona Pellets, embora modernamente estejam a ser substituídos pelas suspensões aquosas de hormonas, conhecidas pela designação de fórmulas «Depositum».

Tais como os comprimidos hipodérmicos devem ser preparados e embalados assépticamente.

## Centro de Documentação Farmacêutica CARACTERÍSTICAS A QUE DEVE OBEDECER UM COMPRIMIDO <sup>(44)</sup> da Ordem dos Farmacêuticos

- a) Deve ter doses exactas.
- b) As substâncias de que se compõe devem estar perfeitamente misturadas.
- c) Deve ter aspecto e peso uniforme.
- d) Deve ter um tempo de desagregação conveniente e adequado às condições do seu emprego.
- e) Não deve partir nem perder pó durante as operações de manipulação e transporte.
- f) Não deve apresentar alterações num largo período de armazenagem.

### ALTERAÇÕES DE COMPRIMIDOS

Das várias alterações que um comprimido pode apresentar, citarei as mais frequentes no nosso trabalho de rotina, indicando ao mesmo tempo a maneira de as evitar.

1) Perda de constituintes voláteis: citaremos o caso das essências e da cânfora e seus derivados.

Evitam-se estas perdas mantendo os comprimidos em frascos bem rolhados, em local fresco, efectuando a secagem do granulado a temperaturas baixas ou ainda drageificando a fórmula.

2) Alterações pela acção da luz: são quase sempre fenómenos de oxidação e traduzem-se por uma mudança de cor do produto.

Citamos como exemplo o cloridrato de cloropromazina, substância que se apresenta sob a forma dum pó branco e que escurece quando exposta, embora por pouco tempo, à acção da luz.

Evita-se esta alteração recorrendo ao emprego de redutores tais como o bissulfito e metabissulfito de sódio, corando a fórmula, como já referimos, drageificando-a, ou então trabalhando sempre ao abrigo da luz e guardando os comprimidos em frascos corados.

3) Alterações devidas à humidade: são as mais frequentes e podem traduzir-se por uma perda das propriedades físicas do comprimido, por alteração dos princípios activos, ou ainda pelo desenvolvimento de fungos à superfície do comprimido. Como meio de evitar esta alteração recomenda-se o emprego de conservantes, tais como: nipagin, nipazol, buthoben, etc.

Devemos trabalhar com os produtos sempre bem secos e evitar tanto quanto possível a humidade ambiente.

4) Variação do tempo de desagregação dos comprimidos em armazém<sup>(45)</sup> <sup>(46)</sup>.

O tempo de desagregação dos comprimidos é por vezes bastante afectado pelo período de armazenamento: normalmente, aumenta e ocasionalmente diminui.

Os vários autores que têm tratado o assunto ainda não chegaram a um acordo sobre o mesmo. Uns afirmam que a humidade dos grânulos não influencia o tempo de desagregação e atribuem o facto à preparação da fórmula, ao lubrificante empregado e à dureza do comprimido. Outros, pelo contrário, consideram a humidade o principal responsável por esta alteração.

Grânulos que na altura da compressão contenham uma grande percentagem de humidade, ao dar-se um equilíbrio com a humidade atmosférica normal, o comprimido perde-a, aumentando a sua dureza e por conseguinte o tempo de desagregação.

O inverso também se verifica, e uma das razões porque não devemos trabalhar, em certos casos, com granulados demasiadamente secos. Há autores<sup>(47)</sup> que mandam juntar uma pequena percentagem de glicerina na preparação do granulado de carvão para não o deixar secar em excesso. O granulado muito seco, além de originar a rotura da parte superior do comprimido durante a compressão, dará comprimidos com tendência a diminuir o tempo de desagregação durante um certo período de armazenamento.

Em nosso entender o principal responsável por esta alteração é a má embalagem do produto.

## EMBALAGEM DOS COMPRIMIDOS

É um assunto bastante importante porquanto a maioria das alterações dos comprimidos é devida às más condições de embalagem.

Estas devem ser herméticamente fechadas e impermeáveis aos gases e humidade atmosférica.

Consideramos duas espécies de embalagem: unitária e múltipla.

No primeiro caso, o comprimido é apresentado individualmente em caixetas de papel ou em películas termocoláveis de celofane (transparente ou opaco), alumínio revestido dum verniz termocolável, polietilene, papel revestido de polietilene e policel.

O polietilene, por ser bastante permeável aos gases e à humidade, está a ser substituído pelo policel.

Este é de tal maneira impermeável que se pode fazer, nestas embalagens, o vácuo na altura da sua termocolagem.

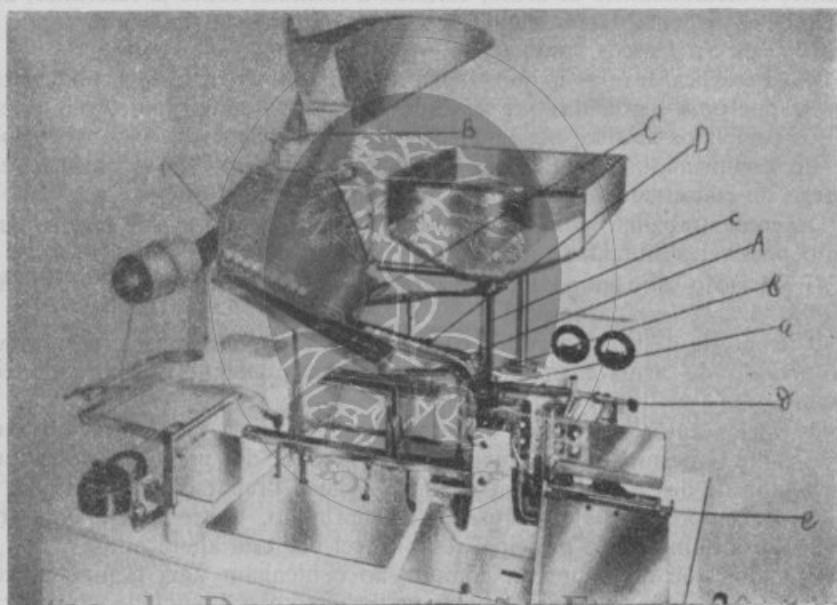


FIG. 7

## da Ordem dos Farmacêuticos

O celofane costuma ser designado por: IS (duas faces termocoláveis), ISA (duas faces termocoláveis com um banho especial duma substância denominada «saran»), ISAK ainda mais impermeável que os dois primeiros tipos.

Representamos na Fig. 7 uma das máquinas mais modernas para fazer a embalagem de comprimidos e drageias em tiras termocoláveis de celofane, alumínio ou ainda combinando uma de alumínio com uma de celofane transparente, dando embalagens bastante atraentes. Os comprimidos deslizam, em posição vertical, por uma passagem estreita que os conduz a duas maxilas metálicas, aquecidas elèctricamente.

No meio destas, correm paralelamente as duas tiras termocoláveis que fazem simultaneamente a embalagem de dois comprimidos, cada um em seu espaço próprio.

As tiras são puxadas por um braço mecânico no qual está adaptado um jogo de duas lâminas que as corta já depois de coladas.

Um dispositivo especial faz automaticamente a paragem da máquina no caso de faltarem comprimidos no alimentador das maxilas. Um reóstato permite fazer variar a intensidade da corrente que aquece as maxilas, consoante a temperatura requerida para cada um dos tipos de celofane ou alumínio empregado.

Quanto à embalagem múltipla, podemos citar os tubos de vidro, de alumínio ou de plástico; estes últimos têm o inconveniente de serem permeáveis à humidade.

Podem ser tapados com rolhas de cortiça ou tampas de plástico, perfuradas internamente, dentro das quais se pode colocar um pouco de sílica gel como absorvente da humidade.

Temos ainda os frascos e as caixas de cartão, metálicas, de plástico ou de baquelite.

### Máquinas contadoras de comprimidos

A indústria dispõe, para a contagem de comprimidos, de máquinas cujos modelos são o mais variado possível.

Um tipo são constituídas por um reservatório para os comprimidos, ligado a um tubo vertical com um rasgo a todo o comprimento onde entra uma peça



FIG. 8

metálica com um curso, que se regula previamente, e que deixa cair sempre o mesmo número de comprimidos.

Outras são constituídas por um prato, metálico ou de plástico, rodando em torno dum eixo, num plano com uma inclinação de cerca de 30°, con-

tendo vários grupos com o mesmo número de orifícios, cada um dos quais recebe um comprimido num sector da máquina, soltando-o a seguir num funil que o conduz à embalagem.

Modernamente aparecem no mercado máquinas electrónicas para a contagem de qualquer tipo de comprimidos, drageias ou cápsulas, dando um rendimento bastante grande, cerca de 60 frascos por minuto e que apresentamos na (Fig. 8).

Um prato giratório recebe os comprimidos numa tremonha que está em comunicação com um reservatório dos mesmos.

Por meio da força centrífuga os comprimidos são afastados para a periferia do prato e contados à passagem por um dispositivo de célula fotoeléctrica, sendo as impulsões transmitidas a um contador electrónico que acciona um «relais» ao fim dum certo número delas, para o qual foi previamente regulado.

O «relais» comanda uma haste metálica que separa os comprimidos em duas filas, encaminhando-os alternadamente para cada um dos dois funis em comunicação com os frascos a encher.

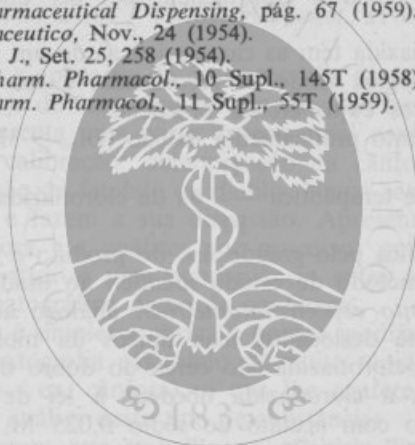
A tremonha permite separar dos comprimidos, pó e partículas dos mesmos que serão recolhidas num reservatório colocado debaixo da mesma.

Um tapete rolante instalado na parte inferior da máquina transporta os frascos aos funis alimentadores.

#### BIBLIOGRAFIA

- (<sup>1</sup>) CAPUCHINO, A. y ALDERET: *Comprimidos y máquinas de compresion* — pág. 7 (1942)
- (<sup>2</sup>) MARTIN AND COOK: *Remington's Practice of Pharmacy* — pág. 371 (1956).
- (<sup>3</sup>) GUILLOT MARCEL: *Journées Pharmaceutiques Françaises* — pág. 9 (1958).
- (<sup>4</sup>) TROTTER, G. F. e HAWKINS, D. B.: *J. of Pharm.*, **128**, 50 (1950) cit. em *Medicamenta*, **148**, 183 (1957).
- (<sup>5</sup>) CHAVKIN, L.: *Drug and Cosmetic Ind.*, **75**, n.º 4, 466 (1954).
- (<sup>6</sup>) LEHRMAN, P.: *Drug Standards* **26**, n.º 5, 170 (1958).
- (<sup>7</sup>) BURLINSON, H. e PICKERING, C.: *J. Pharm. Pharmacol.* **2**, 630 (1950).
- (<sup>8</sup>) GRANBERG, C. B. e BENTON, B. E.: *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.* **38**, 648 (1949).
- (<sup>9</sup>) FIROUZABADIAN, A. e HUYK, L.: *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.* **43**, n.º 4 248 (1954).
- (<sup>10</sup>) GROSS, H. M. e BECKER, C. H.: *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.* **41**, 157 (1952).
- (<sup>11</sup>) DEKAY, H. G.: *Drug Standards* **23**, n.º 4 132 (1955).
- (<sup>12</sup>) STRICKLAND, W. A., NELSON, E. e HIGUCHI, T.: *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.*, **45**, n.º 1, 51 (1956).
- (<sup>13</sup>) MÜNZEL, K. e KÄGI, W.: *Pharm. Acta Helv.* n.º 8 (1957) cit. por *J. Pharm. Belg.* **13**, n.º 1 e 2, 93 (1958).
- (<sup>14</sup>) MÜNZEL, K. e KÄGI, W.: *Pharm. Acta Helv.* **29**, 53 (1954) cit. por *Marques Leal, A.* em *Rev. Port. Farm.* **4**, n.º 3, 198 (1954).
- (<sup>15</sup>) SMILEK, M. e COSGROVE, F.: *Drug Standards* **23**, n.º 3, 87 (1955).
- (<sup>16</sup>) HIGUCHI, T. e ARNOLD, R. D.: *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.* **41**, 93 (1952).
- (<sup>17</sup>) APPINO, J. e DE KAY, H. G.: *Drug Standards* **27**, n.º 6, 193 (1959).
- (<sup>18</sup>) FERRAND, M.: *Minerva Farmacêutica*, **4**, 236 (1955) cit. em *Medicamenta*, **136**, 83 (1956).
- (<sup>19</sup>) *Farmacopeia Portuguesa*, IV Ed., pág. 198 (1946).
- (<sup>20</sup>) ENDICOTT, C. J. e GROSS, H. M.: *Drug and Cosmetic Ind.* **85**, 2, 176 (1959).
- (<sup>21</sup>) FERRAND, M. M.: *Journées Pharm. Françaises*, pág. 173 (1952).
- (<sup>22</sup>) SILVA CARVALHO, L.: *Penicilina*, pág. 434 (1949).
- (<sup>23</sup>) MÜNZEL, K.: *Journées Pharm. Françaises*, pág. 43, (1952).
- (<sup>24</sup>) DE KAY, H. G.: *El Farmaceutico*, **33**, n.º 8, 27 (1957).
- (<sup>25</sup>) PATEL e DE KAY: *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.*, **38**, 251 (1949).
- (<sup>26</sup>) FOWLER: *J. Pharm. Pharmacol.*, **4**, 937 (1952).

- (27) FERRAND, M. M.: *Journées Pharm. Françaises*, 173 (1952).
- (28) BRISSAND, L.: *Chimie Analytique* — Maio (1951) cit. em *J. Pharm. Belgique*, 7-8, 268 (1951).
- (28a) CHILSON, F.: *Drug and Cosmetic Ind.*, 85, 4, 511 (1959).
- (29) SCHWERS, F.: *Produits Pharmaceutiques*, 13, n.º 9, 453 (1958).
- (30) Nota técnica: *Il Farmaco Ed. Prat.* 9, 454 (1954).
- (31) FRANC, J.: *Journées Pharm. Françaises*, 38, (1958).
- (32) *El Farmaceutico*: Fev. pág. 24 (1957).
- (33) MATRIN, E. W.: *Husa's Pharmaceutical Dispensing*, pág. 586 (1959).
- (34) LITTLE, A. e MITCHELL, K. A.: *Tablet Making* — pág. 27.
- (35) CONTANT, A.: *Journées Pharm. Françaises*, pág. 43 (1958).
- (36) LITTLE, A. e MITCHELL, K. A.: *Tablet Making*, pág. 63.
- (37) CAPUCHINO, A. y ALDERETE: *Comprimidos y máquinas de compresion*, pág. 108 (1942).
- (38) GIALDI, F. e PONCI, R.: *Il Farmaco Ed. Prat.* 8, 318 (1953).
- (39) RUFUS, A. e LYMAN: *American Pharmacy*, pág. 413 (1955).
- (40) OLDHAM: *Pharm. J.* 387 (1952).
- (41) MATSUMURA, K e COSGROVE, F. P.: *Drug Standards*, 23, n.º 3, 92 (1955).
- (42) ROJAS, S.: *El Monitor de Farmacia*, 1605, 145 (1955).
- (43) MARTIN — *Husa's Pharmaceutical Dispensing*, pág. 67 (1959).
- (44) TICE, L. F.: *El Farmaceutico*, Nov., 24 (1954).
- (45) FITCH, H. D.: *Pharm. J.*, Set. 25, 258 (1954).
- (46) RAMSAY, R. A.: *J. Pharm. Pharmacol.*, 10 Supl., 145T (1958).
- (47) EDKINS, R. P.: *J. Pharm. Pharmacol.*, 11 Supl., 55T (1959).



## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

# RESUMOS

## QUÍMICA FARMACÊUTICA

### HIDROCLOROTIAZIDA — ESPECTROFOTOMETRIA, CROMATOGRAFIA, ELECTROFORESE

RUGGIERI, R.: *Bol. Chim. Pharm.*, 99, 20 (1960).

O Autor inicia o artigo apresentando-nos a dihidroclorotiazida, uma nova sulfamida diurética possuindo as características de um diurético salino pois impede a reabsorção tubular dos iões Na e Cl e que difere dos inibidores da anidrase carbónica, como a clorotiazida, por ser eficaz tanto na alcalose como na acidose.

A dihidroclorotiazida tem as características de um hipotensor nos estados de hipertensão patológica sendo de recomendar a sua associação com reserpina e ganglioplégicos cujos efeitos potencia.

É um medicamento praticamente inócuo ( $DI_{50} > 350$  mg/kg para o rato) e efficientíssimo (dose terapêutica — da clorotiazida).

E o Autor justifica pelo grande uso do produto o estudo analítico a que procedeu seguindo método de estudo idêntico ao usado para a clorotiazida.

a) *Comportamento espectrofotométrico*: análogo ao da clorotiazida com máximos ligeiramente deslocados mas típicos da molécula sulfamídica: as absorções da dihidroclorotiazida são cerca do dobro da clorotiazida.

Tal como para a clorotiazida obedece à lei de Beer na zona ácida em meio tamponado com acetato de sódio 0,025 M, pH = 3,5 e na concentração de 4 a 12  $\gamma/cm^3$ . E o Autor apresenta a sua curva de absorção no U. V. e refere ainda as características espectrofotométricas:

Mínimo a 242 m  $\mu$

Máximo a 272 m  $\mu$

$E_{1\%}^{1cm} = 645 - 655$  de 4 a 12  $\gamma/ml$

b) *Comportamento cromatográfico*.

Cromatografando com solvente de Robinson ácido, as manchas desdobram-se e torna-se evidente à luz de Wood uma mancha retardada com  $R_f = 0,27$  e uma mancha amarela pálida reconhecível após 12-24 horas a  $R_f = 0,66$ .

O solvente de Robinson alcalino não é de usar.

O autor usou a técnica ascendente, duração 12-24 horas, quantidade de substância 10-50  $\gamma$ , eluição da zona recortada com solução 0,05 M de acetato de sódio, pH = 3,5-4, durante uma noite.

Estabelece a comparação com a clorotiazida.

c) *Comportamento electroforético*.

O Autor conclui que a separação da dihidroclorotiazida da clorotiazida, não sendo possível usando os métodos atrás referidos, é-o por meio da electroforese como se pode ver pelos gráficos que ilustram o trabalho.



Refere ainda as características electroforéticas: substância na concentração de 10-50  $\gamma$ , voltagem não elevada (210 V), mA 16-24 por 4 tiras, tempo 5 a 6 horas e usando como tampão solução a 0,5 M de fosfato dissódico levado ao pH desejado com ácido fosfórico. Recortar o electroferograma cada 0,5-1 cm, eluir com tampão fosfático deixando em repouso uma noite. Obtém-se assim nítida separação quantitativa.

E o artigo termina com a referência dos aparelhos e reagentes usados e pela citação da bibliografia.

M. A. S. N.

### ALGUMAS PROPRIEDADES FARMACÉUTICAS DA NOVIOBIOCINA

BAINES, C. B. e PROCTOR, K. A.: *J. Pharm. Pharmacol.*, 11 suppl., 230T (1959)

Os AA. descrevem a aplicação da cromatografia gás-sólido à determinação dos constituintes voláteis de uma série de preparações farmacêuticas.

Este trabalho apresenta uma parte experimental com indicações práticas sobre equipamento e calibração; determinação da cânfora, mentol e várias essências, e determinação de fatalato de dietilo. Numa segunda parte, os AA. indicam os resultados e fazem a sua discussão. Apresentam num quadro as concentrações da cânfora nas análises por processos químicos, e os obtidos por cromatografia. Verifica-se uma concordância entre os resultados, o que torna o processo cromatográfico digno de confiança.

O método descrito é simples e obriga a poucas modificações nos processos convencionais de cromatografia gás-sólido. É muito rápido (cada ensaio dura cerca de 20 minutos — ex. cânfora), o que lhe confere vantagens sobre os habituais processos de análise deste tipo de substâncias.

Os AA. apresentaram este trabalho na «British Pharmaceutical Conference», que se realizou em Bournemouth em 1959.

M. T. S. G.

### ALGUMAS PROPRIEDADES FARMACÉUTICAS DA NOVIOBIOCINA

MULLINS, J. D. e MACEK, T. J.: *J. Am. Pharm. Assoc. (Sc. Ed.)* 49, 245 (1960)

Descrevem os AA. algumas propriedades da novobiocina, antibiótico produzido pelo streptomyces spheroides. Administrada por via oral ou parenteral, actua sobre o staphylococcus, streptococcus, Proteus, Diplococcus Pasturella sendo os streptococcus penicilino-resistentes e os staphylococcus, particularmente sensíveis. Trata-se dum ácido dibásico que se apresenta como sólido amorfo, branco ou levemente corado, ou sólido cristalino, amarelo pálido.

É solúvel em metanol, butanol, ácido acético e dioxano mas insolúvel ou fracamente solúvel em éter, benzeno, tetracloreto de carbono e clorofórmio. A novobiocina ácida é insolúvel na água sendo, porém, os seus sais mono e dissódicos, muito solúveis.

As soluções monossódicas, que são alcalinas, são incompatíveis com os

ácidos formando também sais insolúveis com iões de metais pesados, amins e antibióticos básicos. Foi experimentalmente, demonstrado que existem duas formas deste antibiótico, a amorfa e a cristalina, apresentando propriedades diferentes. Forma-se a primeira, quando uma solução aquosa dum sal sódico é acidificada pela novobiocina ácida convertendo-se porém, na forma cristalina, mais ou menos rapidamente, segundo a temperatura. Verificou-se que a forma amorfa tem maior estabilidade.

Administrada por via oral, terá mais fácil absorção pela sua maior solubilidade no meio ácido do estômago. A instabilidade da novobiocina amorfa foi perfeitamente observada ao microscópio, em suspensão aquosa. As suas partículas sofrem transformações sucessivas, atingindo um diâmetro máximo de 30  $\mu$ , aproximadamente, o que os AA. ilustram com várias microfotografias. Este processo de cristalização é irreversível. Foram ainda estudados vários processos de estabilização das suspensões de novobiocina amorfa tendo-se revelado melhores agentes estabilizantes a metil-celulose e alguns derivados do ácido alginico.

M. G.

### DOSEAMENTO DO ETANOL EM PRODUTOS FARMACÊUTICOS POR CROMATOGRAFIA-GASOSA

HAROLD J. WESSELMAN; *J. Am. Pharm. Assoc. (Sc. Ed.)* 49, 320 (1960)

Dada a existência de muitas preparações farmacêuticas contendo etanol, torna-se necessário um método para o seu doseamento, que seja simultaneamente rápido e exacto.

O método da destilação presentemente usado e descrito na U. S. P. XV, além de moroso — dispõe pelo menos uma hora — é muitas vezes complicado pela formação de espuma durante a destilação. Além disso, quando em presença de glicerina, iodo, óleos voláteis, solventes ou amónia, requer um tratamento especial antes da destilação.

O método da cromatografia-gasosa, aplicado ao doseamento do etanol, oferece uma solução ideal para os problemas atrás mencionados, comportando pequeno ou nenhum tratamento prévio da amostra a analisar e oferecendo a mesma ou maior precisão, apresentando ainda a vantagem de poder ser efectuado em menos de metade do tempo. A amostra a ser ensaiada deve ser diluída com uma quantidade conhecida de acetona antes de ser injectada no cromatógrafo.

#### *Método do ensaio:*

Para cada amostra a ser ensaiada são preparadas soluções-padrão contendo acetona e uma quantidade conveniente de etanol.

A amostra é diluída com a mesma quantidade de acetona contida no padrão.

Os padrões e as amostras são então cromatografados sob as seguintes condições: instrumento, Podbielniak Chromacon N.º 9475 - 3 V; coluna de

cobre (6 pés  $\times$   $\frac{1}{4}$  polegada) cheia com polietilenoglicol 400 (p/p), Chromosorb 30-60 e trabalhar a 100°; introduzir a amostra aquecida, temperatura mantida a 300°; «carrier gas», hélio à pressão interior de 15 pounds/polegada quadrada e no exterior pressão atmosférica, velocidade da corrente 75 ml/min.

Os máximos da acetona e etanol são medidos com precisão e a proporção calculada e relacionados em gráfico com a concentração de etanol. É determinada, a partir do padrão, a concentração do etanol na amostra diluída.

Este valor, calculando a diluição com acetona, dá a quantidade de etanol presente na amostra original.

M. A. C.



## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

# BIBLIOGRAFIA

## LIVROS PUBLICADOS

NEW AND NONOFFICIAL DRUGS 1960,  
*1 vol. enc. 768 pgs.*, J. B. Lippincott Com-  
pany, Philadelphia, pr.

A presente edição do NND aparece com o mesmo aspecto e estrutura das anteriores.

Esta utilíssima publicação anual continua a apresentar os modernos meios terapêuticos (fármacos não incluídos ou incluídos há menos de 20 anos nos livros oficiais americanos) segundo um método que se nos afigura perfeitamente adequado para obter a informação essencial a respeito dos referidos fármacos nos seus aspectos químico ou biológico, farmacológico, terapêutico, etc.

Actualizada tanto quanto é possível, a presente edição traz 45 novas monografias tendo suprimido 21 da edição de 1959.

As principais características desta obra continuam a ser a informação fácil e completa, a objectividade na apreciação do valor dos fármacos e a actualização.

O NND é, pois, livro que não deve ser desconhecido de nenhum farmacêutico português.

*A. Mourato*

THE MERCK INDEX OF CHEMICALS  
AND DRUGS, 7<sup>th</sup> ed, *1 vol. enc. 1641 pgs.*,  
Merck & C<sup>o</sup>, Inc., Publication Department,  
Rahway, New Jersey, U. S. A., 1960,  
pr. \$12.00.

A primeira edição do INDEX MERCK apareceu em 1889 e foi seguida por novas edições em 1896, 1907, 1930, 1940 e 1952. Esta sétima edição, preparada como as anteriores sem fins lucrativos, apresenta-se consideravelmente melhorada e mais completa sob diversos aspectos.

Antes de mais convém frisar que nos oito anos que decorreram entre a 6.<sup>a</sup> e 7.<sup>a</sup> edição se deram progressos notáveis na química e, em particular, na química dos produtos usados como medicamentos. Esse acréscimo de dados novos foi amplamente aproveitado na nova edição que inclui indicações sobre 10 000 produtos diferentes, sem contar com derivados destes.

Cerca de um terço das monografias apresentadas agora, não vinham incluídas na edição anterior.

Outras melhorias são ainda de assinalar como: referências mais completas sobre as aplicações médicas e veterinárias e, ainda, um índice cruzado de títulos para facilitar a localização das monografias através dos diversos sinónimos.

A obra inclui ainda muitas tabelas úteis, descrição das reacções mais importantes usadas em síntese orgânica, etc., etc.

Em todos os casos as fontes de informação básicas são sempre indicadas através de referências bibliográficas convenientes.

Por todas as razões esta nova edição do Index Merck, que mantém as tradições das anteriores, está destinada a prestar valiosos serviços a todos os que, directa ou indirectamente tenham que se ocupar com o estudo dos compostos químicos terapêuticamente activos.

*A. Ralha*

PHARMACOPEIA INTERNATIONALIS,  
ed. 1.<sup>a</sup>, Supl., *1 vol. enc. 229 pgs.*, O. M.  
S. Genebra, 1959.

A primeira edição da PHARMACOPEIA INTERNACIONAL (Vol. I e II, de 1951 a 1955) acaba de ser completada com o seu primeiro suplemento, agora publicado em língua francesa e inglesa.

Este volume inclui 94 monografias novas e 17 apêndices.

Das monografias, 10 são de medicamentos injectáveis, 24 de comprimidos e as restantes de fármacos, a grande maioria já inscritos nas Farmacopeias Americana e Britânica e alguns até usados correntemente entre nós e oficiais na Farmacopeia Portuguesa, há já bastantes anos (como o ácido bórico, o ácido salicílico, o óxido de zinco, o sulfato de zinco, etc.).

Digna de menção especial é a inclusão da «Água desmineralizada» com uma monografia independente da água destilada e a indicação de não ser utilizada em injectáveis — facto já hoje contestado por alguns autores.

Os apêndices incluem: reagentes, tampões e determinação do pH, ensaios dos recipientes de vidro, etc., (sensivelmente análogos aos de outras farmacopeias modernas), tabelas de doses máximas para adultos e crian-

ças, ensaios biológicos diversos, padrões internacionais de certos medicamentos e tabelas para preparação de soluções isotónicas. Estas tabelas, do tipo das inscritas na Farmacopeia Dinamarquesa, têm um interesse prático apreciável, especialmente por incluírem alguns fármacos novos (como o cloridrato de clorpromazina, sulfato de cloroquina, sulfato de dihidroestreptomicina, hialuronidase, sulfato de polimixina), que constituem excepções quanto ao seu comportamento perante a pressão osmótica e sua relação com a concentração.

A Farmacopeia Internacional — que não se destina a ser farmacopeia legal de nenhum país — constitui, sem dúvida, com a adição deste suplemento, uma fonte de consulta valiosa, sobretudo como base de trabalho para as Comissões das Farmacopeias dos diferentes países e para as secções de verificação dos Laboratórios de Indústria Farmacêutica e das Farmácias Hospitalares.

A. Marques Leal

PRÉCIS DE CHIMIE GÉNÉRALE ET DE CHIMIE MINÉRALE, por L. DOMANGE, vol. 2.º enc. 318 pgs., 64 figs., Masson et Cie Ed., 120 bld. S. Germain, Paris 6.º, pr. 27 NF.

O 2.º vol. do livro do Prof. DOMANGE tal como o 1.º, ao qual já tivemos ocasião de nos referir neste Jornal, apresenta os assuntos nele tratados duma maneira acessível e com acentuado carácter didáctico.

Depois de introduzir algumas noções de Química Geral (Termoquímica, Equilíbrios químicos, etc.) o autor estuda os metais e seus compostos, sendo esse estudo bastante completo atendendo à finalidade do livro.

Julgamos que este «Précis», com os seus dois volumes, atinge plenamente a finalidade indicada pelo Prof. Janot no prefácio do 1.º volume.

Almeida Ribeiro

BIOCHEMISTRY OF LIPIDS, dir. p. G. POPJÁK, 1 vol. enc. 228 pgs., Pergamon Press, 4 & 5 Fitzroy Square, London W. I., 1960, pr.

Este volume reúne as comunicações mais importantes apresentadas à 18.ª Secção do 4.º Congresso Internacional de Bioquímica, realizado em Viena em Setembro de 1958. Muitas outras estão resumidas e, sempre que possível, acompanhadas por referências bi-

bliográficas que permitem a sua consulta integral.

Continua-se, deste modo, a publicação dos temas apresentados nos Colóquios Internacionais sobre Problemas de Bioquímica dos Lípidos, sob a presidência do Prof. R. Ruysen.

É bastante vasto o campo coberto pelos artigos agora publicados que se ocupam da metodologia, enzimologia, propriedades físico-químicas e metabolismo dos lípidos e nos dão um conhecimento actualizado das pesquisas que, nestes domínios se estão realizando em todo o mundo.

L. Godinho

A LABORATORY MANUAL OF ANALYTICAL METHODS OF PROTEIN CHEMISTRY (INCLUDING POLYPEPTIDES), Vol. 1.º, THE SEPARATION AND ISOLATION OF PROTEINS, dir. por P. ALEXANDER & R. BLOCK, 254 pgs., Pergamon Press, 4 & 5 Fitzroy Square, London, W. I. 1960, pr. 50 s.

Este é o primeiro de três volumes destinados a constituir um manual sobre métodos de análise química de proteínas. Neste volume, sobre métodos de separação e isolamento, estão agrupados os seguintes artigos:

— Separação de proteínas — S. KELLER & R. BLOCK.

— Isolamento de proteínas com actividade biológica — K. OKUNUKI.

— Fraccionamento de proteínas por adsorção e troca iónica — S. KELLER, R. BLOCK, E. PETERSON & H. SOBER.

— Fraccionamento e caracterização por diálise — L. CRAIG.

— Partilha — L. CRAIG.

— Electrodecaçãoção por multi-membrana — A. POLSON & J. LARGIER.

— Electroforese em zonas de gradiente de densidade — H. SVENSSON.

Estes capítulos estão tratados por forma a dispensar, tanto quanto possível, o recurso a outras publicações, incluindo cada um delas uma breve introdução teórica de modo a permitir uma apreciação das possibilidades e limitações do método e a interpretação dos resultados.

O facto de as diversas técnicas serem apresentadas por autores com ampla experiência pessoal justifica o elevado número de pormenores com que se descreve a sua execução.

O segundo e terceiro volumes serão dedicados aos métodos de estudo da composição, estrutura, reactividade e propriedades físicas das proteínas.

Creemos, pois, que este manual será da maior utilidade a quantos se dedicam à análise macro-molecular.

L. Godinho

DERMOPHARMACIE — JOURNÉES NATIONALES LYON 1957, 1 vol. br., 126 pgs., U. T. I. P., Boué (Aisne).

Oito especialistas em cosmética tratam resumidamente em outros tantos artigos, distribuídos em três partes, interessantes aspectos que tanto respeitam a preparados cosméticos como farmacêuticos. Na parte de generalidades ocupa-se VALETTE da Higiene e Beleza. Progressos consideráveis têm sido assinalados nos últimos trinta anos com produtos inteligentemente fabricados e sensatamente usados, sendo possível retardar notavelmente o envelhecimento precoce dos tecidos dérmicos. Refere-se o autor aos tratamentos locais, assinalando o «imenso problema das intolerâncias cutâneas». PARESSANT examina o aspecto legal da preparação dos produtos cosméticos, sob o ponto de vista do Direito Farmacêutico. No artigo de matérias primas dermofarmacêuticas reconhece-se que o excipiente desempenha um papel importante na actividade dos produtos cosméticos e, muitas vezes, até decisivo das suas propriedades. Os supositórios e as pomadas de uso farmacêutico foram favorecidos com o emprego de novos excipientes que, além das vantagens práticas que oferecem à fabricação, possuem distintas qualidades de tolerância, penetração, estabilidade, etc. Este capítulo é desenvolvido por COTTE que, em seguida a breves considerações sobre as preparações cosméticas e farmacêuticas e suas matérias primas, refere os excipientes cutâneos principais (primários) e seus empregos. O problema da estabilidade dos produtos cosméticos é tratado por GATTEFOSSE, considerando factores influentes internos e externos, relacionando estes com os diversos tipos de embalagem. O emprego dos agentes conservadores, antifúngicos, antissépticos e anti-oxidantes é discutido por MARILLIER. STANKOFF expõe o problema da limpeza da pele, acentua que a acção do sabão se limita apenas a uma acção de superfície, referindo-se depois aos chamados leites de beleza. A terceira parte, finalmente, inclui trabalhos de LACHARTRE e VIDAL, respectivamente, sobre afecções do couro cabeludo e cirurgia estética. Esta publicação da «Union Technique Intersyndicale Pharmaceutique», apesar do reduzido número de páginas, é de evidente interesse farmacêutico.

L. Sousa Dias

COLLECTANEA PHARMACEUTICA SUECICA, Vol. XIV, 1959 — Stockholm, 1960.

O presente volume reúne 15 artigos, escritos em sueco, alemão e principalmente em inglês, extraídos de várias revistas, em especial *Svensk Farmaceutisk Tidskrift* e *Farmaceutisk Revy*. A obra é uma edição da biblioteca do KUNGL. FARMACEUTISKA INSTITUTETS de Stockholm, tendo sido neste instituto realizada a maior parte dos trabalhos publicados (todos de investigadores suecos), e dos quais destacamos os seguintes:

— Estudos acerca da estabilidade das soluções de morfina em «ampins» e em ampolas (BARKMAN & ÖRTENGREN).

— Espectro infravermelho de barbituratos N-substituídos e N'-disubstituídos (B. DANIELSSON & coll.).

— Produção de pílulas e comprimidos pelo método da gota. 5. O polietilenoglicol como base.

— Preparações de acção retardada para uso oral (SJÖGREN & coll.).

— Estabilização de soluções de succinato ferroso (SJÖGREN & coll.).

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

PROBLEMAS DE ORGANIZACIÓN INDUSTRIAL FARMACÉUTICA, 1 vol. br. 56 pgs., Barcelona, 1959.

Série de 5 conferências realizadas por iniciativa do Prof. DEL POZO sobre assuntos relativos à Indústria Farmacêutica e destinados a um Curso de Tecnologia Galénica.

Os autores são pessoas que trabalham na Indústria (Bayer, Leti-Uguifa e Carlo Erba) portanto de inegável competência para versar aqueles assuntos que abrangem os aspectos de planificação económica, controle e publicidade.

A. Mourato

CATALOGUE GÉNÉRAL DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE 1959, 1 vol. enc. 490 pgs. E. D. I. 9, rue Clichy, Paris (9<sup>e</sup>).

Este catálogo destina-se a fornecer a informação que interessa a todos os que se dedicam às actividades farmacêuticas em especial à indústria.

De aspecto muito atraente é notável o método com que está elaborado.

A. Mourato

DIVERSAS PUBLICAÇÕES RECEBIDAS

- GUIA DE LA UNIVERSIDADE DE MADRID, 1960, 1 vol. br. 233 pgs. 1 vol. br. 27 pág. The Apothecaries Hall, Black Friars Lane, Blackfriars, London, E. C. 4.
- FACULTAD DE FARMACIA, ANUARIO 1958-59, 1 vol. br. 54 pgs., Nucleo Universitario de Pedralbes, Av. Gen. Franco s/n., Barcelona 1959.
- GRÊMIO NACIONAL DAS FARMÁCIAS, RELATÓRIO 1959.
- THE LONDON APOTHECARIES, THEIR SOCIETY AND THEIR HALL (por C. WALL, — MALADIES DE LA CIRCULATION DE RETOUR, 1 vol. br. 52 pgs., Midy,



Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

# SECÇÃO PROFISSIONAL

## EDITORIAL

Facto de relevo que não deve passar sem a devida menção, foram as reuniões que os professores dos 3 estabelecimentos de ensino farmacêutico do País fizeram em Lisboa e Coimbra.

Sem que isso signifique qualquer ligação com o «Editorial» publicado no número anterior desta Revista — a 1.ª reunião efectuou-se antes da Revista sair — regosijamo-nos, no entanto, por vermos assim concretizados os nossos pontos de vista. Reunindo-se e procurando em conjunto qual a melhor solução para o problema do ensino farmacêutico, os professores mostraram a perfeita uniformidade dos seus pontos de vista, chegando facilmente a uma unanimidade de opiniões que permitiu, desde logo, que os 3 Directores fossem avistar-se com Sua Excelência o Ministro da Educação Nacional para exporem a sua pretensão, que é a de toda a classe — reforma do ensino farmacêutico.

Desfeitas assim quaisquer dúvidas sobre a existência na classe farmacêutica de dissidências quanto ao ponto fundamental que representa a futura preparação de farmacêuticos — e é-o fundamental na medida em que o País não pode pensar em desenvolvimentos industriais sem também cuidar da preparação de técnicos — aguardamos que Sua Excelência o Ministro da Educação Nacional encare o assunto com aquela decisão que ele merece.

## PERGUNTAS E RESPOSTAS

218) *Pergunta* — «... Assim (porque é realidade que isto se passa em Portugal) como se explica que:

1) uma farmácia esteja sob a direcção técnica da sua proprietária e esta viva a 19 ou 20 km dela e apenas a visite, com o fim de «fazer contas» com o ajudante, de 8 em 8 dias;

2) que abra às 9 h. e feche às 12 h.; reabra às 13 ou 14 h. e feche às 20 h. e após de ter fechado não atenda mais ninguém, mesmo em caso de urgência, quer se toque à campainha quer se tente o telefone, que não atende (Note-se que é na localidade a única farmácia e o ajudante vive nela com a esposa e filhos);

3) que nessa farmácia se vendam embora camufladamente, abortivos;

4) que o mesmo ajudante tenha o seu ajudante que o substitui quando vai em «serviço» de todo e qualquer género de enfermagem, desde o dar injeções endovenosas e intramusculares passando por ortopedista, indo até parteiro — altura em que sabe ministrar injectáveis que talvez tenha visto empregar pelo médico, em casos idênticos;

5) que se aconselhe a substituição de medicamentos pelo simples facto de não ter o medicamento que o médico pede na receita.

Isto são perguntas sobre o que se passa numa aldeia onde o público sofre feliz e resignado todas as infracções, com a cumplicidade duma farmacêutica que vive longe da sua farmácia.



Numa altura em que os nossos problemas tanto nos afligem e afligem os dirigentes dos Organismos que conosco contactam é de lamentar que coisas como estas se dêem e que de 470 visitas de fiscalização efectuadas em 1959 no Norte, ainda não se tenha encontrado esta farmácia que envergonha a Classe Farmacêutica, e até o Sindicato Nacional dos Farmacêuticos — I. C.

*Resposta* — As indicações e considerações que nos faz acerca de determinada farmácia que não identifica não nos surpreendem desde que, infelizmente, existem inúmeros casos semelhantes e outros que se revestem talvez de maior gravidade.

Tal estado de coisas é, em nossa opinião, devido, principalmente a duas deficiências fundamentais:

- Falta de inspecções frequentes por parte da Direcção Geral de Saúde que possui um único inspector para todo o País.
- Carência por parte do Sindicato duns Estatutos que lhe permitam a aplicação de sanções disciplinares aos seus associados.

Quanto à primeira, julgamos que este Sindicato, uma vez devidamente organizada a sua própria informação, poderá fornecer dados concretos e de conjunto ao Ministério da Saúde, demonstrando a necessidade duma actuação eficiente — no interesse do doente — dos Serviços affectos à fiscalização e moralização deste importante aspecto do problema da Saúde.

No que diz respeito à segunda deficiência, este Sindicato procura afincadamente obter a aprovação duns novos Estatutos tipo ordem (cujo projecto já está entregue oficialmente) que lhe permitam também actuação repressiva das ilegalidades e ao mesmo tempo construtiva duma consciência profissional que cada vez mais vai faltando e que só uma minoria consegue ainda manter. — M. T.

**219) Pergunta** — Recebi do S. N. dos Ajudantes de Farmácia e Offícios Correlativos do Distrito do Porto uma circular na qual se faz referência ao Decreto-Lei n.º 29 931 e, em conformidade com essa citação, determina que a partir do corrente ano as quotas do pessoal representado pelo referido Sindicato deverão ser pagas por meio de guias, à responsabilidade da entidade patronal.

Rogo a V. me esclareça devidamente até que ponto é legal (já não digo justa...) tal determinação — G. S. V.

*Resposta* — A exigência do S. N. dos Ajudantes de Farmácia e Of. Correlativos do Distrito do Porto é legal, porquanto o art. 5.º do Decreto-Lei n.º 29 931 reza o seguinte:

«O não cumprimento por parte das entidades patronais dos despachos exarados nos termos do disposto no parágrafo único do artigo 2.º do mesmo decreto (que declara obrigatório o pagamento de quotas e estabelece que este seja fiscalizado ou efectuado pelas entidades patronais) será punido com a multa de 20 escudos a 100 escudos por cada trabalhador, em relação ao qual se verificar a infracção». — M. T.

**220) Pergunta** — Porque será que, existindo um Sindicato Nacional dos Farmacêuticos e um Grémio Nacional das Farmácias e outro dos Industriais de Especialidades Farmacêuticas, ainda não existe um Contrato Colectivo de Trabalho para os Farmacêuticos Portuguezes? — J. B. M.

*Resposta* — Julgamos que não terá havido nenhuma Direcção deste Organismo que se não tenha debruçado sobre o problema a que se refere.

Até hoje nenhuma delas concluiu pela vantagem da celebração dum Contrato Colectivo de Trabalho para os farmacêuticos que trabalham por conta de outrem e as razões devem poder-se resumir no seguinte:

«Se bem que um Contrato Colectivo viesse a beneficiar economicamente alguns farmacêuticos, a sua celebração não estaria de acordo com o carácter liberal da profissão que nos esforçamos por manter e defender».

De facto o farmacêutico deve fazer-se pagar caso o seu trabalho seja útil, produtivo e necessário. Quando assim não suceda («testas de ferro», por ex.) não será a existência dum Contrato Colectivo que obrigará, por razões óbvias, a entidade patronal a remunerar, melhor e de facto, o farmacêutico. — M. T.

# NOTICIÁRIO

## III REUNIÃO DOS FARMACÊUTICOS PORTUGUESES

A data da distribuição do presente tomo da nossa Revista já terá ocorrido, porventura, mais uma grande reunião de convívio da classe — a III Reunião dos Farmacêuticos — este ano realizada em Coimbra.

Marcada para 2 e 3 de Julho, foi o respectivo programa cuidadosamente elaborado, ficando a sua execução a cargo de um grupo de colegas daquela cidade composto pela Sr.<sup>a</sup> D. Maria Lucília Pimentel e pelos Srs. Drs. Fernando Salvador Rodrigues, Nogueira Viegas, Simões Martinho e António Duarte Coelho.

Damos seguidamente nota do programa:

### DIA 2 (Sábado):

- 15 horas: Sessão Inaugural:  
Alocução: J. Nogueira Viegas.  
Conferência: Novos rumos da Farmácia Portuguesa — Prof. Dr. Ramos Bandeira.
- 16 horas: Conferência: Deveres e Direitos dos Farmacêuticos — Dr. D. Silvina Fontoura de Carvalho.
- 17 horas: Conferência: A elevada missão da Inspeção de Exercício Farmacêutico — Simões Martinho.

### DIA 3 (Domingo):

- 9 horas: Visita ao Portugal dos Pequenos.
- 11 ½ horas: Conferência: Sobre a propriedade de Farmácia — Prof. Dr. Albano Pereira.
- 13 horas: Almoço no Salão de Festas da FNAT.
- 15 horas: Música de dança pela Orquestra Casino, da Figueira da Foz.

Esperamos que esta Reunião atinja um nível honroso para os Farmacêuticos, dada a categoria dos conferentes e a organização meticulosa do programa.

No próximo Número desta Revista será feito relato desenvolvido do acontecimento, cujo êxito muito contribuirá para o estreitamento das relações entre todos os sectores da Farmácia Portuguesa.

## CONFERÊNCIAS E LIÇÕES NA SECÇÃO DO SINDICATO DO PORTO

Na sede da Secção Distrital do Porto do nosso Sindicato realizaram-se este ano algumas sessões culturais de que seguidamente damos um resumo:

★ 28 de Março — Sessão consagrada à Cromatografia, que constou, em primeiro lugar, da projecção de um filme cedido por gentileza da firma Jaime Alves Barata, Lda., de Lisboa. Seguidamente o Sr. Prof. Vale Serrano fez largas considerações sobre as análises cromatográficas, dissertando sobre os princípios teóricos e práticos da cromatografia-coluna e cromatografia-papel e citando exemplos da sua aplicação prática no campo farmacêutico.

Durante a sua exposição, foram apresentados vários cromatogramas referentes a trabalhos em curso e outros publicados, sobre a separação de flavonas e heterosídeos em extractos de plantas (*Prof. Nogueira Prista e Dr. Correia Alves*), corantes alimentares (*Prof. Nunes de Oliveira e Dr. Alves da Silva*) e vitaminas de complexo B em produtos farmacêuticos e amino-ácidos no sangue (*Drs. Alves da Silva e Duarte Rodrigues*), que serviram para demonstrar claramente o interesse destes métodos de análise em todos os campos da Farmácia.

★ 9 de Maio — Lição pelo Sr. Dr. Luís Duarte Rodrigues versando o tema:

«Intermédio para Supositórios», em que foram focados: a história da forma medicamentosa «Supositórios»; as vantagens da administração dos medicamentos por

via rectal em comparação com as vias oral e parenteral; o interesse da escolha dos intermédios para se obter uma melhor e mais rápida reabsorção dos princípios activos. Fez o estudo dos vários produtos até agora utilizados para este fim, destacou as características a que devem satisfazer os intermédios e terminou por focar alguns exemplos de fórmulas para as quais foi aconselhado o intermédio mais conveniente.

★ 20 de Junho — Lição proferida pelo Prof. Nogueira Prista, versando o tema «Alguas considerações sobre pomadas», dissertando sobre características, preparação, conservação, etc., destes preparados.

## ACTIVIDADES DA ESCOLA DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

### • Conferências no Centro de Estudos Bio-Galénicos

Com a realização de sessões semanais tem o Centro de Estudos Bio-Galénicos da Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra desenvolvido no ano corrente uma notável actividade cultural digna de regista e que muito nos apraz assinalar, pelo alto contributo que constitui para a elevação da Profissão — tarefa a que a Direcção do nosso Sindicato também se vem dedicando com particular afincio.

Nessas sessões semanais foram proferidas, nestes últimos meses, várias conferências de que damos seguidamente nota:

— «A condições requeridas em França para a preparação e venda em quantidade de medicamentos», pelo Dr. Henrique Pires;

— «Análise de aminoácidos em líquidos biológicos», pela Dr.<sup>a</sup> D. Odete Roque Proença da Cunha;

— «Conceito de Medicamento, especialidade farmacêutica e armazenista-distribuidor de medicamentos», pelo Dr. Luís Garcia Rodrigues;

— «O que a Farmácia Hospitalar exige do Farmacêutico», pela Dr.<sup>a</sup> D. Maria do Céu Nunes Granado;

— «Rádio-isótopos em Farmácia», pelo Dr. Gastão Larisch;

— «Alguns aspectos da Legislação farmacêutica francesa», pelo Dr. Fernando Salvador Rodrigues;

— «Alguns aspectos da correcção do gosto dos medicamentos», pelo Prof. Dr. José B. Cardoso do Vale.

— «Nova legislação farmacêutica em França», pelo Dr. Garcia Rodrigues.

— «Organização farmacêutica alemã: STADA», pelo Dr. Gastão Larisch.

### • II Curso Prático de Análises de Aplicação a Clínica

Foi já elaborado o programa do II Curso Prático de Análises de Aplicação a Clínica, que se realiza no Centro de Estudos Bio-Galénicos de 26 de Setembro a 1 de Outubro próximos. O respectivo programa é o seguinte:

DIA 26 (2.<sup>a</sup> feira):

15 horas: Inauguração do Curso.

Alocação: Prof. Dr. J. Ramos Bandeira.

Conferência: Reacções de diagnóstico da poliartrite crónica evolutiva — Dr.<sup>a</sup> D. Maria Serpa dos Santos.

16 horas — Determinação da Proteína C reactiva e título anti-estreptolisínico-O — Dr.<sup>a</sup> D. Maria Serpa dos Santos.

DIA 27 (3.<sup>a</sup> feira):

10 horas: Reacções de *Waller-Rose* e de *floculação do Latex* — Dr.<sup>a</sup> D. Maria Serpa dos Santos.

15 horas: Reacções para diagnóstico precoce da aterosclerose:

Reacção fenólica de *Kunkel* e dosagem do colesterol — Dr. Garcia Rodrigues.

Reacção de *Burstein* — Prof. Dr. J. Ramos Bandeira.

Lipidograma — Dr. A. Pinho de Brójo.

DIA 28 (4.ª feira):

10 horas: Determinação de aminoácidos na urina — Dr.ª D. Odete Roque Proença da Cunha e Dr. A. Proença da Cunha.

14 horas: Princípios e aplicação da imuno-electroforese — Dr. Jorge Branco da Cunha.

15 horas: Lição: Fam. *Enterobacteriaceae* — Dr.ª D. Adriana Figueiredo.

16 horas: Trabalhos Práticos: Isolamento de *Enterobacteriaceae* — Dr.ª D. Adriana Figueiredo.

DIA 29 (5.ª feira):

9,30 horas: Lição: Bacteriologia do gén. *Salmonella* — Dr.ª D. Adriana Figueiredo.

10,30 horas: Continuação dos trabalhos práticos pendentes — Dr.ª D. Adriana Figueiredo.

15 horas: Lição: Diagnóstico laboratorial de Salmoneloses — Dr.ª D. Adriana de Figueiredo.

16 horas: Trabalhos Práticos: Diagnóstico serológico de Salmoneloses. Classificação bioquímica de *Enterobacteriaceae* — Dr.ª D. Adriana Figueiredo.

DIA 30 (6.ª feira):

9,30 horas: Lição: Bacteriologia do gén. *Shigella*; diagnóstico laboratorial de Shigeloses — Dr.ª D. Adriana Figueiredo.

10,30 horas: Continuação dos trabalhos pendentes. — Dr.ª D. Adriana Figueiredo.

15 horas: Trabalhos Práticos: Classificação serológica de *Salmonella*. Identificação de *E. coli* enteropatogénico — Dr.ª D. Adriana Figueiredo.

DIA 1 (Outubro - Sábado):

9,30 horas: Trabalhos Práticos: Conclusão dos trabalhos práticos pendentes — Dr.ª D. Adriana Figueiredo.

11 horas: Colóquio: sobre *Enterogacteriaceae* — Dr.ª D. Adriana Figueiredo.

13 horas: Almoço de Confraternização.

#### INDICAÇÕES DIVERSAS:

1) A inscrição no Curso Prático de Análises de Aplicação à Clínica da Escola de Farmácia Coimbra efectua-se até ao dia 10 de Setembro no *Laboratório de Criptogamia e Fermentações* e *Centro de Estudos Bio-Galénicos*, no Edifício do Museu — Couraça dos Apóstolos, 51, r/c. E.

2) Todos os esclarecimentos inerentes a este Curso devem pedir-se aos colaboradores do mesmo.

A inscrição é de 300\$00 a título de indemnização pelos reagentes utilizados.

3) O número de lugares é limitado a 25.

4) Podem fornecer-se quaisquer esclarecimentos sobre alojamento e pensão.

5) Mediante a importância de 50\$00, os alunos podem adquirir o Diploma do Curso Prático de Análises de Aplicação à Clínica.

## CONGRESSOS

## • XXV Congresso Luso-Espanhol para o Progresso das Ciências

Promovido pela Associação Espanhola para o Progresso das Ciências e com a cooperação da Associação Portuguesa, realizar-se-á em Sevilha, de 23 a 26 de Novembro do ano corrente, o XXV Congresso Luso-Espanhol para o Progresso das Ciências. Consta este Congresso das seguintes secções:

- 1.ª — Matemáticas.
- 2.ª — Astronomia, Geodésica e Geofísica.
- 3.ª — Física.
- 4.ª — Geologia.
- 5.ª — Ciências Sociais.
- 6.ª — Teologia, Filosofia e Pedagogia.
- 7.ª — História e Arqueologia.
- 8.ª — Medicina e Cirurgia.
- 9.ª — Engenharia e Arquitectura.
- 10.ª — Geografia.
- 11.ª — Química.
- 12.ª — Biologia.
- 13.ª — Filologia e Literatura.
- 14.ª — Ciências Agronómicas.

Ainda não está elaborado o programa definitivo deste Congresso, o qual será distribuído logo que o esteja. As pessoas interessadas, podem, porém, dirigir-se à sede da Associação Portuguesa para o Progresso das Ciências — Praça do Príncipe Real, 14-2.º, em Lisboa — que prestará todas as informações.

## • «XI Journées Pharmaceutiques Françaises»

De 26 a 30 de Setembro próximo, realizar-se-ão em Paris as «XI JOURNÉES PHARMACEUTIQUES FRANÇAISES», sob a presidência de honra do Ministro da Saúde Pública da França. Haverá uma exposição, visitas aos Laboratórios da Indústria Farmacêutica e diversas conferências, soirée no Teatro dos Campos Elísios e noite de gala no «Lido». As sessões de demonstrações práticas e de trabalhos terão lugar na sede de vários organismos e sociedades profissionais.

As inscrições são feitas na Faculdade de Farmácia de Paris — Avenue de l'Observatoire, 4 — Paris.

## UMA NOVA FÁBRICA MERCK, NA INGLATERRA

Uma nova fábrica de produtos farmacêuticos de Merck Sharp & Dohme, Ltd. acaba de ser inaugurada em Hoddesden, na Inglaterra, pelo ilustre homem de ciência norte-americano, dr. Vannevar Bush. Assistiram à cerimónia representantes do Governo britânico e altas individualidades das classes médica e farmacêutica.

No seu discurso inaugural, o dr. Vannevar Bush salientou que, em regime de livre iniciativa, a indústria farmacêutica, com os seus extensos programas de investigação científica, tem nas últimas décadas dado a mais valiosa contribuição para a luta contra a doença.

«O grande problema de pôr melhores remédios e maior quantidade deles ao alcance dos que os necessitam, é essencialmente um problema de fabrico, distribuição e venda.

«Com efeito, os medicamentos precisam de ser fabricados e distribuídos segundo métodos eficientes que limitem tanto quanto possível o custo para o doente».

Essa teoria reflecte-se na nova fábrica de Hoddesden, construída para servir de protótipo a estabelecimentos similares em todo o Mundo. A sua concepção rigorosamente funcional permite que a produção decorra harmoniosamente, desde as fases iniciais no piso superior até à armazenagem e expedição ao nível da rua, constituindo assim um exemplo de eficiência industrial.

A nova fábrica incorpora o mais moderno equipamento da indústria farmacêutica. A secção de inspecção, muito vasta e aperfeiçoada, compreende laboratórios microbio-

lógicos, químicos e físicos e uma sala de pesagem dispondo de balanças sensíveis a variações de 1/200.000 de um grama.

As substâncias básicas para a preparação dos medicamentos na nova fábrica de Hoddesden são produzidas pela firma subsidiária, Thomas Morson & Sons, Ltd., de Ponders End.

A nova fábrica, que vem substituir antigas instalações, é o mais recente desenvolvimento de um programa de expansão mundial empreendido pela Divisão Internacional de Merck & Co., Inc., de Rahway, Estado de Nova Jersey. Além das suas instalações nos Estados Unidos, a companhia possui também fábricas na Holanda, no Canadá, na Argentina, no Brasil, na Colombia, no México, nas Bermudas, na Austrália, na Índia, no Japão, na Tailândia, nas Filipinas e na União Sul-Africana.

### COLÉGIO QUÍMICO FARMACÊUTICO PARAGUAIO

Foi eleita a Comissão Directiva desta associação farmacêutica, de Assunção (Paraguai), cuja composição é a seguinte:

Presidente: *Dr. Ramón Codas*  
 Vice-Presidente: *Dr. Rafael Camperchioli*  
 Secretário: *Dr. José A. Bergues*  
 Tesoureiro: *Dr. Luís Benitez Torres*  
 Vogais: *Dr. Cesar Morinigo*  
*Dr. Rubén Buzarquis*  
*Dr. Pedro Medina*  
*Dr. Alfonso Ruíz Peralta*  
*Dr. Luís Caballero B.*  
*Dr. Luis Caballero B.*

O respectivo mandato abrange os anos de 1960 e 1961.

Agradecemos as saudações que a nova Comissão Directiva nos endereçou e desejamos-lhe os maiores êxitos nas suas funções.

### DIRECÇÕES TÉCNICAS DE FARMÁCIAS

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

Nomes	Farmácias e Localidades
Alípio Inácio Duarte .....	<i>Pereira — Sousel</i>
Eurico José Gomes de Figueiredo Pais .....	<i>Santa Cruz — Lisboa</i>
Maria Helena Dias de Matos .....	<i>Nobre Sobrinho — Alvito</i>
Serafim da Conceição Martins Vasco .....	<i>Central da Penha — Lisboa</i>
Maria Antónia Andrade Leitão .....	<i>Tagus — Lisboa</i>
Valeriano de Oliveira Horta Leite .....	<i>Leite — Pardelhas</i>
Alice Mendes Simões .....	<i>Vera Cruz — Lisboa</i>
Carlos Júlio Nunes da Fonseca .....	<i>Moderna — Frozeira (Ferr.º do Zêzere)</i>
Ataíde Bráulio Monteiro Portugal .....	<i>Portugal — Chança</i>
Maria Manuela Rodrigues Pires .....	<i>Gameiro — Alpiarça</i>
Cristóvão Menezes Leite .....	<i>Leitão — Alpiarça</i>
Maria Adelaide dos Santos Gentil .....	<i>Tilcor — S. Pedro de Alva</i>
Maria Lucília Gonçalves Magalhães .....	<i>Popular — Quintans (Gondomar)</i>
Jesuina da Conceição Fernandes .....	<i>Bocageana — Setúbal</i>
Alice Rosete da Cruz .....	<i>Higiene — Sabugal</i>
Mariana Rita Gonçalves Monteiro .....	<i>Portalegrense — Portalegre</i>
Henrique R. A. Teixeira Pinto .....	<i>Santa Teresa — Porto</i>
Áurea G. Teixeira de Magalhães .....	<i>Marques dos Santos — Valongo</i>
Adriano Venâncio Coelho .....	<i>Leão — Escoural</i>
Maria G. Sampaio da Fonseca e Castro .....	<i>Almeida, Suc. — Godim (Régua)</i>

## LICENCIAMENTO DE FARMÁCIAS

Pela Direcção-Geral de Saúde—Serviços Técnicos do Exercício de Farmácia—foram expedidos os alvarás de licenciamento das seguintes farmácias:

N.º e data do alvará	Farmácia e Localidade	Proprietário
892 — 5-1-1960	<i>Manso Preto</i> — Grijó .....	Cesaltina Gonçalves Martins Manso Preto
893 — 5-1-1960	<i>São Cosme</i> — Covilhã .....	Emília Augusta Costa Cabral
894 — 5-1-1960	<i>Feliz</i> — Gouveia .....	Ilídio de Almeida Feliz
895 — 5-2-1960	<i>Moderna</i> — Relíquias (Odemira) ...	Maria de Fátima Rodrigues Pinto
896 — 25-2-1960	<i>Dos Combatentes</i> — Algés .....	Farmácia Combatentes, L. <sup>da</sup>
897 — 5-3-1960	<i>Assoc. S. M. Empreg.ºº dos Estado</i> — Lisboa .....	Associação de Socorros Mú- tuos dos Empregados do Estado
898 — 12-3-1960	<i>Primavera</i> — Murtal (Parede) .....	Cecília Brazão Antunes
899 — 4-4-1960	<i>Central</i> — Paio Pires .....	Maria Fernanda dos Santos Perestrelo
900 — 21-4-1960	<i>Farmácia Nova</i> — Loureiro de Sil- gueiros .....	Maria Alcina Nunes .....
901 — 21-4-1960	<i>Lis</i> — Gândara dos Olivais .....	José Nunes da Costa No- gueira
902 — 21-4-1960	<i>Moreira</i> — Carvalhos .....	António Luís Moreira
903 — 29-4-1960	<i>Caixa de Prev. P. da Empresa Car- bonífera do Douro</i> — Raiva (Cast. <sup>o</sup> de Paiva) .....	C. P. P. E. C. D.
904 — 29-4-1960	<i>Da Gândara</i> — S. Martinho da Gândara .....	António Ferreira de Sousa
905 — 29-4-1960	<i>Esperança</i> — V. Santa Cruz (Fun- chal) .....	Maria de Lourdes H. G. Garcia
906 — 10-5-1960	<i>Popular</i> — Armeiro das Milhari- ças .....	Maria S. Pontes da Piedade
907 — 14-5-1960	<i>S. Jorge</i> — Lisboa .....	Maria da Luz A. Valadares M. Boavida
908 — 30-5-1960	<i>Barradas</i> — S. Tiago do Cacém ...	Corte Real, Lda.
909 — 7-6-1960	<i>Leão, Lda.</i> — Sesimbra .....	Leão, Lda.

## da Ordem dos Farmacêuticos

## REGISTOS DIVERSOS

- ★ O farmacêutico Heliodoro Lopes Chitas, foi autorizado a instalar um posto de medicamentos de urgência em Ervedal (Avis).
- ★ A farmacêutica Maria Celina Pinto de Paiva cedeu ao farmacêutico Manuel António da Silva Ramos a totalidade da quota que possuía na *Farmácia Alírio Barros*, do Porto.
- ★ O farmacêutico Luís Roberto Heftlen cedeu à farmacêutica Maria Inácia Cerrado Toscano a quota que possuía na *Farmácia Flama*, da Amadora.
- ★ A *Farmácia Matilde Soares*, de Mira, passou a ser propriedade da lic. Maria Adélia de Almeida Beirão de Araújo e Sá.
- ★ Encontram-se encerradas, as seguintes farmácias: *Nova*, de Brinches; *Pinto*, de Rosmaninhal; *do Bairro de Almoinhas*, de Marrazes; *Macedo*, de Monforte; *Sepol*, de Lisboa; *de Padronelo*, de Padronelo (Amarante) e *Moderna*, de Souto (Abrantes)

- ★ O farmacêutico Feliciano José da Trindade Rabaça, foi autorizado a montar um posto de medicamentos de urgência em Brotas (Mora).
- ★ A *Farmácia Salutis*, de Tocha, passou a ser propriedade da lic. D. Maria Amélia Teixeira Alegre, conforme escritura de 2-5-1960.
- ★ Os farmacêuticos D. Maria Florência Simões Janeiro e Júlio da Conceição Moraes cederam as quotas que possuíam na *Farmácia Cruzeiro do Sul*, de Lisboa, respectivamente aos farmacêuticos Ildefonso Boaventura Molarinho Mendes e Fausto Rogério Giro Moreira.



## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos



# REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

Director: M. MOURATO VERMELHO

PRESIDENTE DA DIRECÇÃO

EDIÇÃO E PROPRIEDADE DE

SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS

SOCIEDADE FARMACÊUTICA LUSITANA

(MEMBRO EBECTIVO DA «FÉDÉRATION INTERNATIONALE PHARMACEUTIQUE»)

SEDE: RUA DA SOCIEDADE FARMACÊUTICA, 18 — TEL. 4 1433 — LISBOA-1

CORPO REDACTORIAL:

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

VOL. X ★ 1960

JULHO - SETEMBRO ★ N.º 3

## TRABALHOS ORIGINAIS

### DOSEAMENTO DA AMINOFILINA POR ESPECTROFOTOMETRIA NO U. V.

MARIA AMÉLIA ANDRADE

Lic. em Farmácia

MARIA MANUELA LEITE INÁCIO

Lic. em Farmácia

No sentido de fixar uma técnica de doseamento das substâncias activas num comprimido contendo aminofilina, cloridrato de efedrina e fenobarbital, experimentámos, entre vários métodos descritos, a determinação do barbitúrico por espectrofotometria no U. V., em tampão de borato de pH = 9,5 a 240 m $\mu$  após separação da efedrina como fora descrito por MATTSON<sup>(1)</sup>.

A observação de resultados anormais e elevados, levaram-nos a pensar na possível interferência da aminofilina; e como não tivéssemos encontrado na literatura qualquer citação sobre o espectro no U. V. deste derivado da teofilina, resolvemos estudar as possibilidades de aproveitamento da absorção máxima encontrada, na zona de 273-275 m $\mu$ , no doseamento dos preparados galénicos do composto.

Embora o método não pudesse ser usado na verificação analítica da associação medicamentosa referida, estudámo-lo com o fim de doseamento rápido dos preparados galénicos simples de aminofilina, assunto que constitui a parte experimental deste trabalho.

Quando os nossos ensaios estavam praticamente concluídos, publicaram COMMER e BOURNE<sup>(2)</sup> um estudo analítico quantitativo numa associação de aminofilina, cloridrato de efedrina e amobarbital, em que os AA. referem, para a aminofilina, a espectrofotometria no U. V., em meio ácido (Cl H a 2 %) a 270 m $\mu$  nada dizendo sobre o espectro do composto nem citando a extinção específica para esse comprimento de onda.

## PARTE EXPERIMENTAL

### 1) Espectrofotometria da aminofilina no U. V.:

Para o estudo do espectro da aminofilina, preparámos uma solução de aminofilina a 1 mg % em água (pH±6) e paralelamente outra na mesma concentração em tampão de pH=9,5 contendo 0,309 g % de ácido bórico, 0,372 g % de cloreto de potássio e OH Na N/1 (± 4 ml %).

Determinámos as densidades ópticas desde 200 a 300 m $\mu$ , tendo verificado que os máximos e os mínimos, na água e no tampão, eram sensivelmente análogos, mas as extinções diferem um pouco: na água o mínimo corresponde à zona de 240 m $\mu$  ( $E^{1\%}_{1\text{cm}} = 100$ ) e o máximo a 270-273 m $\mu$  ( $E^{1\%}_{1\text{cm}} = 430$ ) enquanto que no tampão se acham localizados respectivamente a 243-245 m $\mu$  ( $E^{1\%}_{1\text{cm}} = 170$ ) e 273-275 m $\mu$  ( $E^{1\%}_{1\text{cm}} = 500$ ).

Para averiguar se na absorção da aminofilina eram responsáveis a teofilina e a etilenodiamina, traçámos o espectro de soluções no mesmo tampão contendo 0,8 mg % e 0,6 mg %, destes compostos respectivamente; essas concentrações equivalem a cerca de 1 mg % e 5 mg % de aminofilina.

Verificámos assim que para a teofilina, os máximos e os mínimos não coincidem exactamente com os da aminofilina, pois a teofilina tem dois máximos — um a 216-217 m $\mu$  ( $E^{1\%}_{1\text{cm}} = 360$ ) e outro a 273-275 m $\mu$  ( $E^{1\%}_{1\text{cm}} = 560$ ) — e um mínimo a 230-240 m $\mu$  ( $E^{1\%}_{1\text{cm}} = 90$ ); para a etilenodiamina a absorção é praticamente nula. Concluimos assim, que na concentração equivalente a 1 mg % de aminofilina, a teofilina não dá as absorções correspondentes da aminofilina mesmo na zona de 273-275 m $\mu$ ; e que o espectro da aminofilina é característico e não depende da etilenodiamina que praticamente não absorve a luz no U. V.

Na figura 1 apresentamos conjuntamente os espectros dos três compostos nas concentrações atrás referidas.

Para a verificação da lei de Lambert-Beer preparámos uma solução aquosa de aminofilina a 100 mg % e a partir dela, por diluição com o tampão, soluções a 0,5 mg %, 0,7 mg %, 0,9 mg %, 1 mg %, 1,1 mg % e 1,2 mg %; com estas diferentes concentrações determinámos as densidades ópticas a 273-275 m $\mu$  e traçámos a linha de calibração (figura 2) que mostra que se podem efectuar doseamentos nesta zona.

### 2) Ensaio dos preparados galénicos:

Uma vez verificada a proporcionalidade, experimentámos esta técnica simples e rápida de doseamento, em preparados galénicos de aminofilina.

Para o ensaio do injectável endovenoso, que é uma solução a 2,4 %, misturámos o conteúdo de 5 ampolas, tomámos 1 ml e diluímos com água até 100 ml; desta diluição tomámos 2 ml que levámos a 50 ml com o tampão, obtendo assim uma solução final a 0,96 mg %.

De uma série de ensaios, efectuados em vários lotes dum produto por nós preparado, seleccionámos os resultados referidos no quadro I.

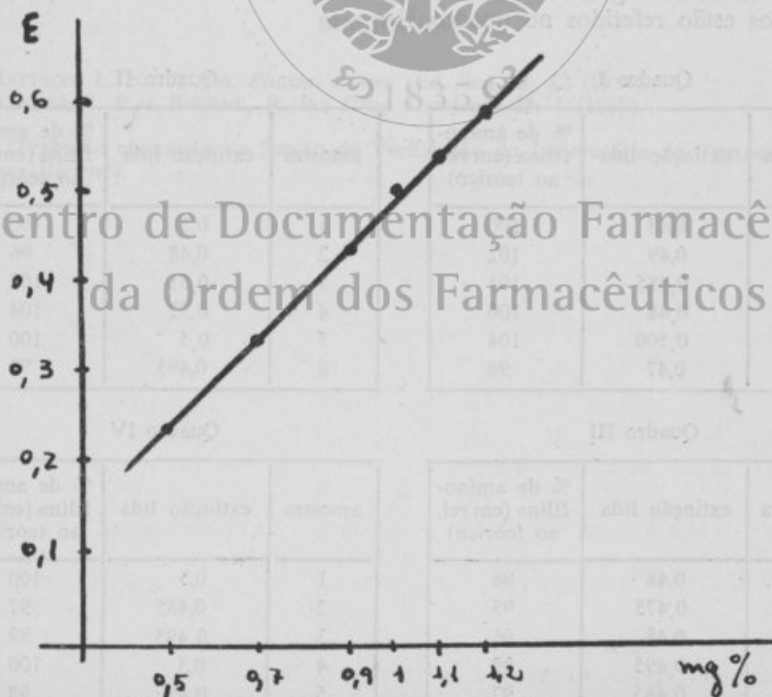
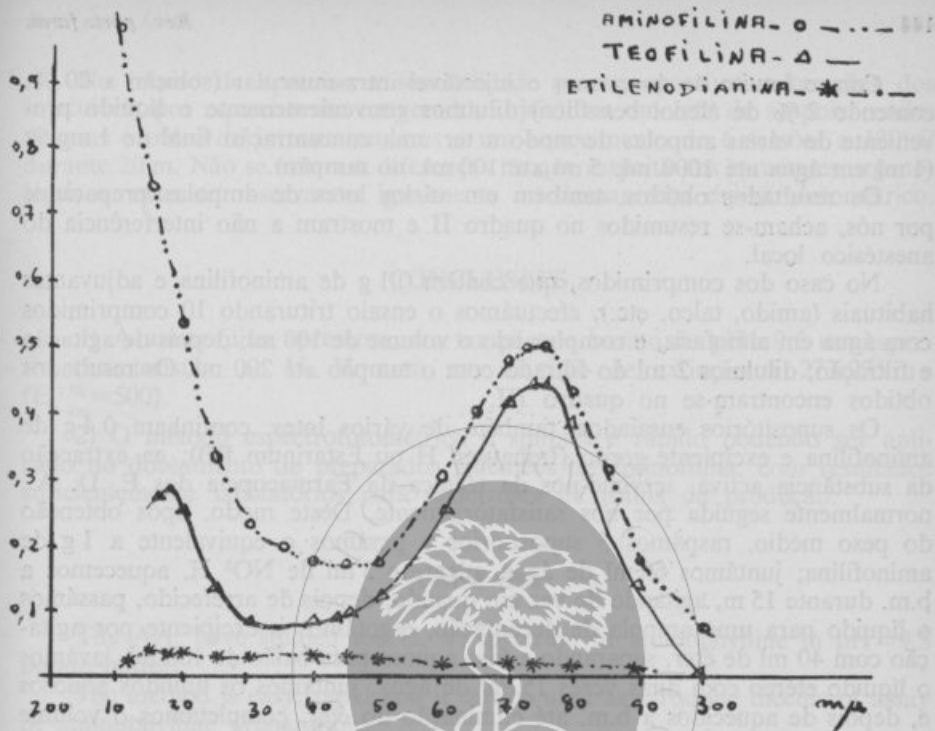


Fig. 2

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

Com o intuito de dosearmos o injectável intra-muscular (solução a 20 %, contendo 2 % de álcool benzílico) diluímos convenientemente o líquido proveniente de várias ampolas de modo a ter uma concentração final de 1 mg % (1 ml em água até 1000 ml; 5 ml até 100 ml, no tampão).

Os resultados obtidos, também em vários lotes de ampolas preparados por nós, acham-se resumidos no quadro II e mostram a não interferência do anestésico local.

No caso dos comprimidos, que contêm 0,1 g de aminofilina e adjuvantes habituais (amido, talco, etc.), efectuámos o ensaio triturando 10 comprimidos com água em almofariz, e completando o volume de 100 ml; depois de agitação e filtração, diluímos 2 ml do filtrado com o tampão até 200 ml. Os resultados obtidos encontram-se no quadro III.

Os supositórios ensaiados, também de vários lotes, continham 0,4 g de aminofilina e excipiente gordo (Imhausen H ou Estarinum BB); na extracção da substância activa, servimo-nos da técnica da Farmacopeia dos E. U. A., normalmente seguida por nós satisfatoriamente. Deste modo, após obtenção do peso médio, raspámos 5 supositórios e pesámos o equivalente a 1 g de aminofilina; juntámos 60 ml de água quente e 3 ml de  $\text{NO}^3\text{H}$ , aquecemos a b.m. durante 15 m, agitando de vez em quando; depois de arrefecido, passámos o líquido para uma ampola de decantação, esgotámos o excipiente por agitação com 40 ml de éter, separando a fase aquosa para balão de 100 ml, lavámos o líquido etéreo com duas vezes 15 ml de água, juntámos os líquidos aquosos e, depois de aquecidos a b.m. até eliminação do éter, completámos o volume com água; diluímos depois de modo a obter uma concentração final de 1 mg % (1 ml em água até 100 ml, depois 5 ml até 50 ml no tampão). Os resultados estão referidos no quadro IV.

Quadro I

amostra	extinção lida	% de aminofilina (em rel. ao teórico)
1	0,48	100
2	0,49	102
3	0,485	101
4	0,48	100
5	0,500	104
6	0,47	98

Quadro II

amostra	extinção lida	% de aminofilina (em rel. ao teórico)
1	0,5	100
2	0,48	96
3	0,51	102
4	0,52	104
5	0,5	100
6	0,495	99

Quadro III

amostra	extinção lida	% de aminofilina (em rel. ao teórico)
1	0,48	96
2	0,475	95
3	0,48	96
4	0,495	99
5	0,485	97
6	—	—

Quadro IV

amostra	extinção lida	% de aminofilina (em rel. ao teórico)
1	0,5	100
2	0,485	97
3	0,495	99
4	0,5	100
5	0,49	98
6	0,495	99

No intuito de apreciar a sensibilidade perante possíveis alterações dos injectáveis por aquecimento exagerado, sujeitámos um lote de ampolas endovenosas e outro de intra-musculares a um aquecimento de 6 sessões a 120° C durante 20 m. Não se notaram diferenças no que respeita aos caracteres organolépticos, nem se observaram igualmente no doseamento espectrofotométrico.

### CONCLUSÕES

1) A aminofilina apresenta, em tampão de borato de pH=9,5 um espectro característico no U. V. com um máximo de extinção a 273-275 m  $\mu$  ( $E_{1\text{ cm}}^{1\%}=500$ ).

2) O método espectrofotométrico é simples e rápido podendo ser aplicado no doseamento de preparados galénicos de aminofilina, com resultados suficientemente satisfatórios para «controle» de rotina da produção.

### SUMMARY

The AA. have studied the U. V. spectrum of aminophylline in pH=9,5 borate buffer.

The method is easy, rapid and it can be used as a routine thecnic of assay of aminophylline preparations.

### BIBLIOGRAFIA

- (<sup>1</sup>) MATTSON, L. N.: *J. Am. Pharm. Assoc. (Ed. Sc.)* **18**, 22 (1954).  
 (<sup>2</sup>) COMMER, J. P. e BOURNE, R. B.: *Drug Standards* **28**, 1 (1960).

(Trabalho efectuado na Secção de Verificação do Laboratório da Companhia Portuguesa Higiene).

## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

# REVISÕES DE CONJUNTO

## O VIDRO E AS PREPARAÇÕES INJECTÁVEIS(\*)

L. SILVA CARVALHO

### CONSTITUIÇÃO DO VIDRO

O vidro dos recipientes destinados a conter os líquidos injectáveis deve ser de qualidade adequada; em particular, deve ser resistente à acção da água simples ou tendo em dissolução substâncias medicamentosas. Os recipientes não devem reagir com os líquidos injectáveis, modificando-lhe a concentração, qualidade ou pureza.

Os vidros de elevada resistência química, ou melhor de alta resistência hidrolítica, designam-se, correntemente, por vidros «duros» (\*\*).

É altamente importante o problema do comportamento do vidro, já que a sua dissolução permite a passagem de certos componentes para o líquido injectável que podem reagir, prejudicialmente, sobre as substâncias medicamentosas — constituindo as variações de pH da preparação injectável o efeito mais corrente consequente a essa dissolução.

Como o comportamento do vidro, que interessa considerar, está inteiramente relacionado com a sua natureza, tornam-se de apontar certas noções, embora sumárias, sobre a estrutura do mesmo, para mais fácil compreensão do seu comportamento.

A maior porção das massas vítreas é constituída por anidrido silícico (sílica).

Depois dos trabalhos de B. E. WARREN e colab. de análise de difracção dos Raios X (1933-38) (2, 46-62), aceita-se que a estrutura do vidro é quase idêntica à estrutura cristalina (2, 7, 50, 51, 53) (\*\*\*) (confirmando a teoria já anteriormente exposta por ZACHARIASEN (5)), faltando-lhe só regularidade (\*\*\*\*); oferece o aspecto de uma rede, irregular, com os 4 átomos de oxigénio de  $SiO_4$  envolvendo, em distribuição tetraédrica, o silício, unindo-se dado átomo de oxigénio a dois átomos de silício.

(\*) Extraído do Capítulo «Preparações injectáveis», que o A. escreveu para o III vol. da obra, em composição, *Enciclopédia Farmacéutica*, Editorial Científico-Médica, Barcelona.

(\*\*) A designação de vidros «neutros», pela qual, por vezes, também são designados, não é totalmente significativa, visto que cobre apenas a solubilidade dos elementos alcalinos do vidro, enquanto outros componentes de desintegração podem surgir pelo ataque da água ou das soluções medicamentosas.

(\*\*\*) Em rigor, o vidro pode ser considerado um líquido sobrefundido.

(\*\*\*\*) Ao contrário do que sucede numa rede cristalina, no vidro as distâncias entre os mesmos elementos constitutivos não são iguais em todo o edifício, nem os ângulos que os ligam são constantes. Em todo o caso, estudos mais recentes (6) têm levado a considerar que a rede vítrea não será tão desordenada como anteriormente se considerou.

O vidro pode ser constituído por naturezas químicas diversas, podendo nele figurar diversos iões constitutivos. Os diferentes iões mostram um comportamento distinto. Uns são de considerar como *formadores da rede*. Além do  $\text{Si}^{4+}$ , os principais são  $\text{Al}^{3+}$  e  $\text{B}^{3+}$ ; outros actuam como *alteradores da rede* (intercalam-se nos interstícios das malhas, quebrando algumas das suas uniões), como  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Ba}^{2+}$ ; finalmente, um terceiro grupo tem uma acção intermediária, actuando simultâneamente como formadores e modificadores da rede, como o  $\text{Mg}^{2+}$  e o  $\text{Zn}^{2+}$ .

Esta verificada diferença de comportamento assenta, aliás, em dados de natureza teórica (7, 34, 35, 40).

A presença e as proporções destes diversos iões na rede vítrea modificam as suas propriedades, principalmente no que se reporta a hidrossolubilidade e fusibilidade.

Fundamentalmente, podem-se referir dois tipos de vidros: *vidros de borossilicato*, que são altamente resistentes ao ataque da água, e *vidros sodocálcicos* que são hidroliticamente menos resistentes.

A rigidez da rede, ou seja, a resistência à rotura e portanto ao ataque, é função das forças de ligação que unem os elementos que a compõe e que são estabelecíveis pela lei de Coulomb, que dá a força de atracção de um catião sobre um anião. Por outro lado, as ligações do oxigénio da rede vítrea com os diferentes elementos seriam predominantemente do tipo covalente, no caso dos elementos que dão resistência à rede (iões silício, bórico) e de natureza predominantemente iónica, no caso dos elementos alteradores da rede (iões sódico, cálcico) (34, 35).

Conjugando adequadamente estas forças de ligação, por escolha conveniente dos componentes e suas proporções ao estabelecer-se a fórmula de composição do vidro, consegue-se regular os seus graus de resistência química e de fusibilidade, propriedades, em grande parte, inversamente proporcionais.

Assim, os vidros alcalinos são exactamente muito pouco resistentes quimicamente por que a ligação Na-O é fraca (muito mais frouxa do que a ligação Si-O).

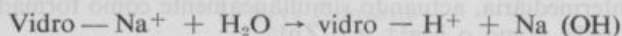
Os vidros que se devem utilizar no acondicionamento dos líquidos injectáveis, além de quimicamente «duros», devem permitir o processo de fecho corrente das ampolas, isto é, devem facultar uma fusão fácil e não recrystalizar a massa fundida.

Embora o vidro de sílica seja muito resistente ao ataque químico, o seu emprego é inexplorável pelo ponto de fusão muito elevado da sílica. A descida deste ponto de fusão faz-se à custa da inclusão de alcalinos na massa, principalmente, e de alcalinoterrosos, sob a forma de óxidos.

A introdução de alcalinos ou de alcalinoterrosos na massa silícia, na preparação do vidro, para a tornar fusível pelos meios correntes, leva a que esses iões se acomodem em espaços da rede oxigenião-silício. Ora a introdução de alcalinos tem como consequência a destruição, numa certa escala, do sistema contínuo de cadeias, isto é, algumas pontes de oxigénio encontram-se rotas: alguns átomos de oxigénio passam a ligar-se apenas a um silício em vez de a dois.

Estas roturas da malha da rede facilitam o ataque da água, por permitirem a sua penetração: os silicatos alcalinos, sendo hidrossolúveis, dissolvem-se na água (e, por hidrólise, libertam os álcalis, o que ocasiona uma elevação de valor de pH da água em contacto).

Tem sido aceite, mesmo, que os sodiões se encontrariam inseridos nos espaços da rede de iões  $\text{Si}^{4+}$  e  $\text{O}^{2-}$  (um sodião, em média, envolvido por 6 átomos de oxigénio), livres, sem se encontrarem sob a forma de silicatos (2, 12). Nestas condições, verificar-se-ia uma troca de iões  $\text{Na}^+$  do vidro por iões  $\text{H}^+$  da água regulável pela velocidade de difusão dos sodiões no reticulado vítreo, esquematizável pela reacção:



De um modo ou doutro, por hidrólise dos silicatos alcalinos ou por simples extracção de sodiões da massa vítrea, o líquido de ataque alcaliniza-se. Esta subida do valor de pH reveste-se de particular importância, quando a conservação das substâncias medicamentosas impõe a existência de um valor de pH bem determinado (além de que a remoção progressiva e profunda de elementos hidrossolubilizáveis do interior da rede vítrea pode acabar por aprofundar a corrosão, levando à desintegração de partículas sólidas do próprio edifício vítreo para o líquido injectável).

Para remediar este estado de coisas, uma vez que é necessário usar vidros silico-alcalinos para serem fusíveis, na sua composição incluem-se outros componentes susceptíveis de reduzir a sua facilidade em ser hidroliticamente atacados.

Neste sentido, um dos componentes de largo emprego é o *anidrido bórico*. A quantidade de  $\text{B}_2\text{O}_3$  tem que ser criteriosamente estabelecida (\*).

Em conveniente proporção, desempenha a função de fundente (o  $\text{B}^{3+}$  intercala-se na rede de  $\text{SiO}_2$ ), ao mesmo tempo que parte entra na formação da rede funcionando como  $\text{B}^{4+}$ ; o silício impõe a sua coordenância ao boro.

Outros componentes figuram, muitas vezes, em certas proporções, nos vidros, pelo que sumariamente apontamos os seus efeitos.

O *óxido de cálcio* permite aumentar a resistência do vidro silico-alcalino, mas nos vidros resistentes a sua influência é pouco acentuada, sendo o seu teor desprezível nestes vidros.

O *óxido de magnésio* contribui para aumentar a resistência dos vidros, pois o magnésio pode participar na formação da rede vítrea, uma vez que pode apresentar a coordenância 4 (20), embora a faculdade de entrar na própria rede seja menos acentuada do que no borião ou no alumínio. Além deste papel de estabilização do vidro, o óxido de magnésio oferece, em relação ao óxido de cálcio, a vantagem de diminuir a tendência para a desvitrificação e reduzir a viscosidade do vidro.

O *óxido de bário* permite descer o ponto de fusão dos vidros neutros, o que se pode revestir de interesse, uma vez que estes vidros, por pobres em álcalis, tendem a apresentar pontos de amolecimento elevados.

O *óxido de zinco*, quando usado em conveniente proporção, tem interesse como agente aumentador da resistência hidrolítica do vidro, visto o zinquão, apresentando a coordenância 4, participar da própria rede vítrea. Se a proporção de óxido de zinco ultrapassa 10 por cento, a influência sobre a hidrossolubilidade do vidro inverte-se, tornando-o mais vulnerável ao ataque hidrolítico (20), pois o excesso de zinquão, por saturação da rede em tetraedros de  $\text{ZnO}_4$ , passa a tomar a coordenância 6 e de ião estabilizador (interveniante na formação da rede) passa a ião modificador da rede (intercalando-se na rede e impedindo o fechamento de malhas), semelhantemente ao

(\*) É por esta razão que jamais se podem substituir totalmente os óxidos alcalinos por  $\text{B}_2\text{O}_3$ . Quando a proporção deste no vidro sobe além de 12 por cento, o boro toma a sua coordenância normal 3, o que origina um enfraquecimento da rede, tornando-se o vidro hidrossolúvel (além de que vidros possuindo elevadas concentrações de  $\text{B}_2\text{O}_3$  apresentam um fraco coeficiente de dilatação térmica).



que se passa com o anidrido bórico. Além disso, acima daquela proporção, o óxido de zinco eleva desvantajosamente o ponto de fusão e aumenta a tendência à desvitrificação.

**Oxido de alumínio.** Este componente figura sempre na composição do vidro, uma vez que a alumina entra, em alta proporção, nos blocos refractários onde o vidro é fundido e uma pequena porção dissolve-se, pelo contacto, no vidro.

Em certa proporção, dado que ião alumínico possui a coordenância 4, aumenta a resistência ao ataque hidrolítico do vidro, entrando na formação da própria rede (introdução de tetraedros  $AlO_4$  no conjunto da rede de  $SiO_4$ ). Mas acima de certa concentração, os iões alumínicos em excesso tomam a coordenância 6 e passam a destruir malhas da rede, ou seja, a tornar o vidro mais atacável.

A alumina, além de beneficiar a resistência química do vidro, melhora também a sua resistência mecânica, contraria a tendência à desvitrificação (os tetraedros de  $AlO_4$  são um pouco maiores do que os tetraedros de  $SiO_4$ , o que mais afasta o vidro que os inclui da regularidade da estrutura cristalina, reforçando o seu carácter vítreo), e reduz o seu coeficiente de dilatação.

**Fluoretos.** A sua introdução na composição de um vidro resistente pode ter interesse para o tornar fusível (os vidros duros fundem mais dificilmente, devido à fraca proporção de alcalinos). O facto deve-se a que os fluoretos são sempre mais fusíveis do que os óxidos dos respectivos cátions (pela lei de Coulomb, fàcilmente se reconhece que a força de ligação de um metal ao fluor é cerca de metade da força de ligação do mesmo metal ao oxigénio).

A inclusão de fluoretos na massa vítrea, por isso mesmo, tem de fazer-se em proporção bastante limitada, por levar à obtenção de vidros de menor resistência química. Por outro lado, se a proporção não for reduzida, o vidro apresentará certa opacidade.

## RESISTÊNCIA HIDROLÍTICA DO VIDRO

A resistência do vidro ao ataque está, pois, imediatamente dependente da sua composição química.

Deve referir-se que outros factores além da composição química do vidro podem influenciar a sua resistência ao ataque hidrolítico. Contam-se, entre eles, como importante, o *cozimento do vidro*. Esta operação (a que o vidro se submete com o fim de eliminar tensões internas na massa vítrea, que o levaria a fracturar-se por efeito de variações térmicas), consistindo em reaquecê-lo até uma temperatura ligeiramente inferior ao seu ponto de amolecimento e arrefecê-lo em seguida muito lentamente, influencia as suas propriedades de resistência química.

As duas alterações que o vidro sofre, sob o ponto de vista da sua estrutura, por efeito do recozimento, são antagónicas no sentido em que influenciam o seu grau de resistência química. O recozimento do vidro origina uma emigração de alcalinos para a superfície (o que reduz a resistência química), ao mesmo tempo que promove um reforço das ligações químicas da rede vítrea, particularmente das ligações Na-O (o que aumenta a resistência química) <sup>(55)</sup>. Porque o primeiro efeito pode anular a acção benéfica do segundo, interessa que a operação de recozimento não seja mais prolongada do que o tempo estritamente necessário para supressão das tensões internas.

O *envelhecimento do vidro* pode também influenciar a sua resistência hidrolítica. Aliás, as simples condições de prolongada conservação podem modificá-la (\*). É por isso que se torna recomendável (assim o faz, por exem-

(\*) No caso, principalmente, dos vidros sodo-cálcicos, a simples humidade ambiente é suficiente para ocasionar um ataque que se pode traduzir numa profunda corrosão. O vidro, um tanto higroscópico, fixa a humidade à superfície que, penetrando no interior, dissolve os silicatos alcalinos os quais, hidrolisando-se, originam álcalis livres. Estes, emigrando para a superfície, transformam-se em carbonatos, por efeito do dióxido de carbono do ar. A presença de carbonatos alcalinos à superfície, acentua forte-

plo, a Farmacopeia Britânica) que o ensaio de avaliação de resistência química do vidro se faça não muito antes dos respectivos recipientes virem a ser utilizados.

O ataque do vidro por parte da água é influenciado por certos factores. Por outras palavras, a variação do pH da água de ataque é tanto mais marcada quanto maior for o tempo de contacto do vidro com a água <sup>(12)</sup> e quanto mais elevada for a temperatura em que ocorra esse contacto <sup>(11)</sup>.

As soluções aquosas, postas em contacto com a superfície do vidro, dissolvem fundamentalmente os alcalinos e libertam, em parte, os alcalinoterrosos, e, numa quantidade mínima, a própria rede (ou seja silício, boro e alumínio), ao mesmo tempo que se origina uma película à superfície, constituída por sílica hidratada. Esta película de gele de sílica protege o vidro do ulterior ataque, retardando a sua dissolução.

O grau de dissolução do vidro é função da sua resistência, por um lado, e da reactividade da solução que os recipientes de vidro vierem a conter, por outro.

Com soluções neutras ou ácidas, em vidros de dureza adequada, a continuidade do ataque é progressivamente retardada, pela formação, igualmente progressiva, da película superficial, hidrossolúvel, de sílica; o mesmo não sucede com soluções alcalinas que destroiem a própria estrutura reticular do vidro, progredindo o ataque em paralelo com o tempo e crescendo este ataque alcalino rapidamente com o aumento do valor de pH <sup>(28)</sup>. A justificação para esta circunstância assenta em que a película de sílica hidratada, que se forma no ataque pela água e protege a massa vítrea do prosseguimento da corrosão, é solúvel nos alcalis <sup>(34)</sup>. A sua dissolução permite a intensificação do efeito corrosivo do líquido contactante. No caso de ataque de soluções alcalinas, pode o vidro ceder a estas silicatos insolúveis <sup>(41)</sup>.

A intensidade e continuidade do ataque por partes das soluções injectáveis é, pois, bastante variável, não só com a natureza do vidro como com a composição dessas mesmas soluções.

Há certas soluções injectáveis alcalinas que, só pela reacção que apresentam, mais facilmente atacam o vidro, levando ao aparecimento no seu seio de palhetas vítreas. Assim pode suceder com soluções de fosfatos, por exemplo. O facto reveste-se de tanto maior importância quanto é certo soluções desta natureza serem habitualmente para injectar por perfusão intravenosa.

O tratamento prévio dos recipientes de vidro com um ácido N/100 retarda o aparecimento dessas partículas de vidro <sup>(41)</sup>. Outro tanto sucederia autoclavando com uma solução de metabissulfito sódico. Em certos casos, não é a reacção que é a determinante, mas verdadeiramente antes a natureza química da droga. É de referir a existência de soluções injectáveis que, pela natureza das drogas activas, podem ocasionar condições particulares de ataque, ou seja, em grau de intensidade muito mais elevado de que seria normal.

---

mente o processo de ataque, pois, sendo muito higroscópicos, fixam grande quantidade de água e o mecanismo de ataque desenvolve-se até certa profundidade do vidro. Por isso, embora muito relacionado com a natureza do vidro, é de considerar que as ampolas ou frascos se encontrem armazenadas em adequadas condições de conservação, isto é, com certo grau de preservação da humidade.

Estão nestas condições as soluções contendo os iões cítrico, glucónico, oxálico, tartárico, etc., muito principalmente o primeiro (\*).

Estes iões formam com a sílica complexos marcadamente hidrossolúveis a pH neutro.

A solução do problema está em descer o pH dessas soluções, o que reduz o ataque às proporções habituais.

Consoante a composição das soluções injectáveis, pode mesmo acontecer que se inverta a habitual relação de resistência dos vidros. Assim, GONZÁLEZ CARRERO reconheceu que os vidros resistentes, de borossilicato, sofrem muito mais acentuada dissolução em presença de um diol do que o vidro sodo-cálcico, normalmente menos resistentes. Por este autor foi apontada a fraca resistência hidrolítica dos vidros de borossilicato em presença de soluções de gluconato de cálcio (\*\*).

Depois de muitos anos de observações e estudo sobre o ataque hidrolítico do vidro, podem agrupar-se em três tipos os elementos que o vidro pode ceder à água (3):

a) Componentes do vidro que passam no estado de dissolução (não na relação em que figuram na massa vítrea, visto as suas solubilidades serem muito distintas, e em que o álcali do vidro se encontra representado na maior proporção).

b) Componentes hidrossolúveis do vidro, fundamentalmente constituídos por alcalinoterrosos, e que passam a apresentar-se na água sob a forma de uma suspensão constituída por partículas sólidas de muito reduzidas dimensões.

c) Palhetas íntegras de vidro, com a composição estrutural da massa vítrea, e sensivelmente a sua composição química, que se destacam da superfície em contacto com o líquido. Estas palhetas, cujo aparecimento aparente não se relacionaria com a quantidade de componentes solúveis e insolúveis cedidos à água e anteriormente referidos, apresentam dimensões muito variáveis: a partir de uma *micra* até muitas dezenas, sendo as maiores verdadeiros fragmentos de vidro, apresentando-se, por vezes, como películas muito finas mas de grandes dimensões, facilmente visíveis a olho nu por exame, após agitação do líquido, segundo um feixe luminoso, aparecendo então flutuando, brilhantes.

O aparecimento destas palhetas, é inconstante, mas relacionável, evidentemente, com a qualidade do vidro. Um meio alcalino, mesmo muito diluído, mostra favorecer, como já indicámos, esta desintegração (bem como uma temperatura elevada), pelo que o seu aparecimento poderia, só por si, eventualmente, e por forma indirecta, revelar que o vidro dos recipientes seria excessivamente alcalino.

Como é compreensível, reveste-se da maior importância o comportamento do vidro em presença dos líquidos injectáveis que os recipientes vierem a incluir: a presença das palhetas referidas na alínea c) leva, pura e simples-

(\*) Uma solução de citrato de sódio a 4% e a pH 7 ataca 10 vezes mais o quartzo que a água.

(\*\*) As soluções de gluconato de cálcio acondicionadas em vidro boro-silícico atacariam-no, levando a aparecer nessas soluções compostos de boro, com concomitante descida de pH, que contribuiriam para estabilizar as soluções de gluconato, embora sem proporcionalidade entre essa estabilidade e as proporções de teor em boro (4).

mente, à rejeição do emprego dos líquidos injectáveis. É evidente que a presença destas partículas reveste-se de particular significado quando as soluções sejam para injectar intravenosamente (1, 8, 41). As suspensões das partículas finas citadas na alínea b), além de possíveis efeitos alterantes nas soluções medicamentosas, são susceptíveis de ocasionar, pela injeção, importantes reacções. Os componentes do vidro que se dissolvem nos líquidos injectáveis podem reagir prejudicialmente com as substâncias medicamentosas; mesmo o simples álcali, componente constante da dissolução do vidro, pelas variações de pH dos líquidos que origina, constitui factor alterante de grande importância.

Uma prova de envelhecimento poderia servir para rejeitar certos vidros inadequados que, por vezes, podem desempenhar uma grande acção alterante sobre determinados produtos injectáveis (18) e podem ser a causa de acidentes terapêuticos devidos às injeções (18).

### TIPOS DE VIDRO

Ao contrário do que antigamente se preconizava, vários factores resultantes da preparação actual de medicamentos injectáveis têm levado as actuais Comissões de Revisão das Farmacopeias a uma nítida tendência para estabelecer a aceitação de mais de um tipo de vidro para os recipientes acondicionadores das preparações injectáveis.

Em primeiro lugar, não se deve perder de vista que uma grande percentagem destas preparações são hoje apresentadas sob a forma de um pó seco para obtenção de uma solução ou suspensão extemporâneas. Um simples raciocínio e a experiência levam à convicção de que, neste caso, em que o injectável líquido se encontra em contacto com as paredes do recipiente durante escasso tempo, não se torna imprescindível elevado grau de resistência hidrolítica do vidro dos recipientes.

Concomitantemente, é de atentar que, em regra, as paredes dos frascos são revestidas de película de silicone, o que contribui ainda para o isolamento, evitando o contacto directo do vidro com o líquido injectável.

Por outro lado, a multiplicidade crescente de drogas entradas na terapêutica nos últimos tempos, e administráveis pela via parenteral, cada vez mais leva a reconhecer a lógica de se seleccionarem tipos fundamentais de vidro para recipientes acondicionadores de grupos de drogas (21), pois estas podem revelar comportamentos não só distintos como, porventura, inversos em presença de diversos tipos de vidro.

O conceito, pois, de adequadas exigências a requerer aos vidros dos recipientes acondicionadores de preparações injectáveis tem evoluído ultimamente. Os factores que para tal contribuíram assentam em modificações ocorridas nos tempos actuais na técnica preparatória das preparações injectáveis e que são, pois, consequentes de:

a) utilização, em elevada escala, de líquidos injectáveis de obtenção extemporânea; b) sujeição dos recipientes a temperaturas mais elevadas (esterilização e despirogenização a seco, siliconagem); c) a introdução contínua na terapêutica de novas substâncias.

Na verdade, tornou-se aceitável e compreensível que se exijam superfícies de vidro com graus de resistência química diferente, consoante o recipiente de vidro se destine a conter líquido injectável que se encontre definitiva-

mente preparado (e, por isso, com um carácter de permanente ataque hidrolítico durante todo o tempo de conservação antes do seu emprego) ou, ao contrário, o recipiente se destine a incluir um pó só transformável em solução ou suspensão no momento de ser injectado (e, por isso, com um contacto no estado líquido com as paredes do recipiente apenas por breves instantes). Daqui, a aceitação do emprego de diversos tipos de vidro sob o ponto de vista de resistência hidrolítica e, concomitantemente, o estabelecimento de diferentes padrões analíticos exigíveis.

Por outro lado, tornou-se de exigir ao vidro dos recipientes um novo grau de tolerância às elevações térmicas.

Em rigor, deve pois estabelecerem-se nas farmacopeias classes ou tipos de vidro e é esta a tendência moderna, denunciada, pelas últimas edições, bem como pelas mais recentes propostas (16, 20), a fim de o farmacêutico poder usar, para cada caso, o vidro mais adequado à melhor conservação do medicamento e nas condições mais económicas de custo.

Aliás, hoje, a indústria vidreira consegue preparar recipientes de vidro com comportamento diferente, favorável, da superfície, sem necessidade de toda a massa vítrea ser hidroliticamente resistente. Desta forma, dispõe-se de recipientes de vidro satisfazendo as necessidades farmacêuticas, sem o elevado custo dos vidros de massa boro-silica (\*).

É chamado *vidro tratado* que não é mais do que um vidro que sofreu tratamento à superfície, já que, na verdade, é a natureza desta parte dos recipientes que interessa considerar, por ser ela que contacta com as preparações injectáveis.

Na realidade, a fabricação de recipientes farmacêuticos em «vidro tratado», data já de há muito (\*\*). Nos últimos anos, porém, o seu uso está tomando uma generalização verdadeiramente notável, de modo a obrigatoriamente ser considerada a sua existência quando se trate de analisar o problema do vidro destinado a uso farmacêutico. Aliás, a Farmacopeia norte-americana já considera este tipo de vidro (vidros dos tipos H e IV) desde a sua XIII.<sup>a</sup> edição, ou seja, desde 1950.

A massa vítrea é constituída por materiais dos vidros alcalinos, sódico-cálcicos, mas os recipientes são preparados segundo normas que levam à obtenção de superfícies não dissolvendo álcalis, posteriormente à lavagem praticada pelos laboratórios utentes.

A superfície do vidro dos recipientes preparados sofre, durante a tempera de recozimento, a uma temperatura óptima, um tratamento que, em última análise, conduz à formação, à superfície da parede dos recipientes de uma película de vidro resistente à hidrólise. Os álcalis do vidro, são obrigados a reagir, em condições de perfeito contróle, em elaboração automatizada, com anidrido sulfuroso (resultante da combustão de enxofre na câmara de tempera) e o oxigénio do ar, originando-se sulfato de sódio. Esta camada branca de sulfato de sódio, formada à superfície dos recipientes, dada a sua grande solubilidade, dissolve-se pela lavagem dos mesmos, antes do seu emprego.

(\*) Várias circunstâncias contribuem para o encarecimento da fabricação do vidro boro-silico em relação aos vidros alcalinos: custo mais elevado dos materiais que entram na sua elaboração; necessidade de maior quantidade de combustível; produção menos rendosa, por menor facilidade em ser trabalhado.

(\*\*) Data já de 1934 a introdução no mercado mundial, por parte da firma norte-americana *Owens Illinois Glass Co.*, de recipientes com a superfície do vidro tratada.

A estrutura microcristalina da massa vítrea à superfície sofreu uma modificação benéfica que se traduz, útilmente, numa neutralização e acréscimo de resistência ao ataque do vidro. À medida que iões de sódio vão sendo removidos da superfície pela transformação em sulfato de sódio, dá-se, à temperatura elevada em que o facto ocorre, uma migração de novos átomos para a superfície. Ao mesmo tempo, a remoção desses átomos na rede cristalina vítrea (que a forçavam a apresentar muitas malhas rotas), contribui para um rearranjo dessa rede no sentido de fechar malhas, fortalecendo-a, aproximando-se da estrutura da sílica. Por outras palavras, à superfície do vidro destes recipientes, forma-se uma película de sílica que é uma barreira ao ataque hidrolítico e impede a emigração futura de iões alcalinos para a superfície e, portanto, a sua passagem para as soluções injectáveis.

A película de sílica assim formada possui uma espessura de 0,1 a 0,2  $\mu$ ; a partir desta profundidade vai aumentando progressivamente a quantidade de sodiões até que a 0,5-1  $\mu$  a estrutura microcristalina do vidro já não foi alterada pelo tratamento, ou seja, mantém-se a do vidro sódico-cálcico usado na preparação dos recipientes.

É de notar que este tipo de vidro, se é bastante resistente ao ataque de líquidos aquosos neutros ou ácidos, não o é em contacto com soluções alcalinas, visto que estas destroem facilmente a camada de sílica superficial.

A resistência do «vidro tratado» a líquidos alcalinos é nitidamente inferior à do vidro neutro (boro-silício) e igual à do vidro sódico-cálcico.

Como revisões de conjunto sobre os problemas do vidro publicadas em revistas farmacêuticas podem-se referir, entre outros, os artigos correspondentes às citações bibliográficas n.ºs 9, 22, 24.

## ENSAIOS

### PROVAS SOBRE OS RECIPIENTES DE VIDRO

Os recipientes utilizados no acondicionamento de preparações injectáveis, ampolas ou frascos, e o seu vidro devem satisfazer a um certo número de provas (\*).

Assim, as paredes dos recipientes devem apresentar uma espessura uniforme, sem o que sofrerá a sua resistência térmica (e mecânica se houver porções excessivamente finas). Além da avaliação da espessura do vidro do corpo e do fundo da ampola (o que se pratica usando um calibrador), deve-se verificar as seguintes medidas: altura do corpo e altura total de ampola, diâmetro do corpo.

Para as ampolas, ainda é de avaliar o diâmetro interno do estrangulamento (existindo), o diâmetro do capilar do colo, a espessura do vidro do

(\*) Como é óbvio, o número de peças a tomar para constituir a amostra a analisar, além de condicionado pela natureza da prova, deve ser colhido de modo a representar uma amostra média e a percentagem de unidades é relacionada com a quantidade total da partida em exame. Para um total de 1000 a 5000 peças, a amostra devia ser da grandeza de 3-4 %; para uma partida de 5000 a 20 000 peças, 1-2 %; para uma partida de 20 000 a 100 000 peças, 0,5 % e para um conjunto superior a 100 000 peças a amostra poderia ser apenas de 0,1 % (2).

capilar do colo e a espessura do vidro desta região. Para os frascos, devem determinar-se os diâmetros externo e interno do colo e altura do bordo (se existir).

A medição da capacidade dos recipientes é uma prova absolutamente recomendada, devendo ter um adequado excesso em relação ao valor nominal.

Nas ampolas, o eixo do capilar e o eixo do corpo devem encontrar-se sobre a mesma recta e atravessar o estrangulamento pelo seu centro, dentro de estreitos limites de tolerância.

## PROVAS SOBRE O VIDRO DA PAREDE DOS RECIPIENTES

O vidro propriamente que constitui os recipientes deve satisfazer a provas de natureza física e ao ensaio de resistência hidrolítica.

### Apreciação do grau de limpeza da superfície interna

A superfície do vidro das ampolas ou frasco deve apresentar-se transparente, isenta de bolhas de ar ou de outras alterações físicas; deve encontrar-se privada de fios, poeira, partículas de vidro e corpos estranhos.

A prova executa-se enchendo os recipientes (as ampolas ao serem abertas devem sê-lo com a ponta da haste voltada para baixo) com água destilada completamente isenta de fios ou outros corpos estranhos (filtrada por placa de vidro poroso). Depois de autoclavagem a 143° e de arrefecimento, examina-se, em boas condições de iluminação sobre fundo branco e sobre fundo negro. Não se devem observar, no líquido, partículas de vidro, corpos estranhos, etc., em mais de 5 por cento dos recipientes (para ampolas que são fornecidas fechadas).

### Determinação da tensão interna

Durante a elaboração do vidro, podem produzir-se tensões internas que alteram a agregação molecular, o que determina redução de resistência térmica e mecânica. Estas tensões internas do vidro ocasionam uma certa polarização da luz, pelo que a sua apreciação se faz num polariscópio adaptado ao efeito (um polarizador e um analisador de extinção), de sensibilidade adequada. Se o vidro dos recipientes apresenta algumas zonas com tensão, o campo visual resulta desigualmente iluminado, por forma característica.

Devem-se examinar diversos recipientes em ensaio, tendo-os colocado inclinadamente, de modo a evidenciar ao máximo as possíveis zonas tensionadas, e o aparelho regulado para a máxima sensibilidade.

Os diversos recipientes não devem apresentar, se não raramente, alguma zona, muitíssimo limitada, onde se verifique ligeiro estado de tensão. Tal zona de tensão nunca deve extender-se em anel, quer paralelo ao fundo quer interessando toda a extensão do corpo da ampola, pois nestas condições ficam os recipientes sujeitos a facturarem pelo calor, por efeito da esterilização.

### Avaliações do grau de resistência hidrolítica

O vidro dos recipientes pode ceder, em maior ou menor grau, aos líquidos que vierem a conter, os seus constituintes, seja por dissolução ou por solubilização.

Como muitos desses componentes podem constituir fonte de alterações dos líquidos injectáveis (ou mesmo serem tóxicos), são praticáveis várias provas pondo em evidência a facilidade com que um dado vidro cede às preparações injectáveis alguns constituintes.

Todas as diversas provas de avaliação da resistência hidrolítica da superfície interna consistem em encher os recipientes (depois de lavados com água destilada (\*)) com um líquido de ataque, submeter a determinado tratamento autoclavante fechados ou simplesmente tapados (\*\*), e proceder a doseamentos diversos nesse líquido de ataque. Este líquido foi antigamente apenas a água destilada ou a solução de cloreto de sódio a 9 por mil.

Em rigor, compreende-se, aceita-se e tem-se reconhecido que o ataque pode ser muito distinto consoante a natureza dos líquidos injectáveis que os recipientes vierem a conter (<sup>3</sup>, <sup>5</sup>). Como na prática não é viável respeitar esse ideal de ensaiar o ataque hidrolítico precisamente com os líquidos injectáveis para os quais os recipientes vêm a ser utilizados, preconiza-se hoje que se pratiquem as diversas provas usando dois líquidos de ataque com valores de pH abaixo e acima da zona neutra, ou seja, recomenda-se que se operem os ensaios em duplicado, usando dois líquidos de ataque, por exemplo, soluções aquosas de ácido clorídrico e hidróxido de sódio centinormais (<sup>25</sup>).

A resistência que o vidro oferece à acção atacante por parte de um agente com o qual se ponha em contacto é influenciada por uma série de factores: a) composição química, b) temperatura a que se realiza o ataque (<sup>4</sup>, <sup>29</sup>, <sup>42</sup>) (\*\*\*), c) duração do período de contacto (<sup>12</sup>, <sup>29</sup>, <sup>44</sup>) e d) história prévia do vidro (modo de produção, tratamentos especiais e conservação (<sup>6</sup>)).

No caso dos recipientes não serem fechados por fusão, a sua boca, uma vez cheios com o líquido de ataque, terá de ser perfeitamente vedada, justapondo uma placa de material não interferente nos resultados a obter, como uma folha de prata.

O líquido de ataque, depois de autoclavação dentro dos recipientes e arrefecido, e destinando-se a qualquer prova, deve, antes de mais, apresentar-se incolor, límpido e comumente isento de partículas vítreas ou outros corpúsculos estranhos.

A resistência hidrolítica do vidro é susceptível de ser apreciada através de determinações de natureza diversa, e, como é compreensível, dizem respeito a provas de pesquisa ou doseamento dos diversos componentes constitutivos do vidro.

---

(\*) Os recipientes devem ser lavados, visto que não sendo utilizados sem previamente o serem, a determinação do teor de alcalinidade sem prévia lavagem pode levar a julgar incorrectamente a resistência do vidro, supondo-o menos resistente do que realmente se vem a comportar perante os líquidos injectáveis, visto por efeito da conservação à sua superfície se poder encontrar uma camada de carbonato alcalino, resultante de carbonatação de álcali emigrado para a superfície.

(\*\*) Tem-se recomendado não fechar as ampolas por fusão, evitando erros consequentes do facto (<sup>10</sup>), pelo menos na avaliação do residuo seco, que pode apresentar-se acrescido por partículas resultantes do acto de abertura para recolha do líquido de ataque.

(\*\*\*) O ataque do vidro é grandemente influenciado pela temperatura qualquer que seja o agente a que é exposto, sobretudo acima de 60° (<sup>4</sup>, <sup>29</sup>, <sup>42</sup>). Acima de 100°, este efeito é muito pronunciado, pelo que a autoclavação no ensaio do vidro tem de ser muito cuidadosamente vigiada.



Todas as farmacopeias referem as exigências a que o vidro deve satisfazer. Algumas delas incluem provas para pesquisa de chumbo, de cálcio, de arsénio, etc. Dado que o ataque do vidro se traduz, por uma forma constante, na dissolução de elementos hidrossolúveis, ou seja, álcalis incluídos na sua constituição, as provas mais generalizadas incidem sobre a apreciação da chamada alcalinidade do vidro.

#### Determinação da alcalinidade

Os métodos usados para avaliação da alcalinidade do vidro dos recipientes acondicionadores dos injectáveis são tanto de natureza qualitativa como quantitativa e podem incidir sobre a totalidade da massa vítrea (ensaio praticado sobre o vidro pulverizado) ou apreciarem apenas o comportamento da superfície interna dos recipientes, porção do vidro que contacta com o líquido injectável a conter.

Os ensaios qualitativos dividem-se em dois grupos:

a) Avaliação das alterações sofridas por soluções aquosas de certas substâncias funcionando como reagentes, depois de autoclavadas nos recipientes cujo vidro se aprecia (soluções de cloreto de mercúrio a 1 %, de cloridrato de morfina a 1-2 %, de azotato (ou sulfato) de estricnina a 0,5 % e de cloridrato de narcotina a 1 %. (Estes ensaios apresentam pouco valor, embora algumas farmacopeias os incluam. As provas com as duas últimas soluções são as mais sensíveis, particularmente a última).

b) Apreciação das modificações da cor de soluções de indicadores de pH, depois de autoclavadas nos recipientes em exame.

Os ensaios quantitativos resumem-se, em última análise, apenas na avaliação volumétrica do álcali cedido à água pelo vidro, pelo ataque desta (por vezes, esta avaliação reduz-se a um ensaio limite), já que na apreciação gravimétrica do resíduo cedido pelo vidro, pelo ataque de dado volume de água destilada, à autoclavação, pode pesar-se mais do que o álcali cedido à água, pois também os componentes hidroinsolúveis do vidro.

O essencial, em qualquer dos métodos, é estabelecerem-se pormenores rígidos da técnica a seguir e serem escrupulosamente respeitados (emprego de material em vidro de assegurada resistência química, cuidada lavagem do vidro a analisar, emprego de uma água redestilada especial, autoclavação em autoclave capaz de manter uma temperatura precisa, tempos de duração rigorosamente justos do tratamento autoclavante e do restabelecimento da pressão ordinária, uso de uma solução indicadora satisfazendo determinados requisitos de pureza e neutralidade, e, no caso de o ensaio incidir sobre o pó pulverizado, também o cuidado na precisão e uniformização do grau de divisão das partículas vítreas) (\*).

(\*) Para que os resultados analíticos destas determinações sejam reproduzíveis, torna-se necessário respeitar escrupulosamente um certo número de pormenores operatórios. Vem a propósito referir aqui que certas farmacopeias mandam na descrição das suas técnicas indiferentemente fechar por fusão os recipientes ou cobrir a sua abertura com placa de vidro quimicamente resistente. Ora as duas variantes podem nem sempre conduzir a iguais resultados, Certos vidros (principalmente os que contêm fluor) podem, ao serem fundidos ao fecharem-se os recipientes em ensaio, evolarem compostos ácidos que neutralizam parte do álcali que posteriormente, durante a autocla-

Como se referiu, a avaliação da alcalinidade cedida à água por auto-clavação pode considerar a devida apenas à *parede interna do recipiente* em contacto com o qual a água é autoclavada ou a originada pelo contacto de *toda a massa vítrea* constitutiva dos recipientes (vidro pulverizado).

De um modo geral, tem-se aceitado que, sob o ponto de vista farmacêutico de apreciação do vidro dos recipientes destinados ao acondicionamento dos líquidos injectáveis, é mais significativo o ensaio da alcalinidade operando apenas sobre a superfície interna do recipiente do que sobre o vidro pulverizado. Como vidros de igual composição podem, segundo o modo de fabricação do tubo da ampola, apresentar uma superfície de diferente resistência química, o ensaio praticado sobre a superfície teria, farmacêuticamente, maior interesse do que o executado sobre o pó. Verdadeiramente, este último tem interesse na indústria vidreira, visto dar o comportamento geral da massa vítrea; nos ensaios do vidro dos recipientes destinados a receber injectáveis, o que, fundamentalmente, interessaria avaliar seria a resistência química da superfície interna (visto ser esta que fica em contacto com o líquido injectável).

Estes raciocínios e estes princípios são correctos, mas certas circunstâncias que hoje começam a ser ponderadas vêm trazer valor ao ensaio incidente sobre a totalidade do vidro, mesmo quando se procure analisar o vidro de um recipiente sob o ponto de vista dos interesses farmacêuticos.

Embora seja verdade que a composição e, portanto, o comportamento da superfície das paredes dos recipientes sejam diferentes da composição e comportamento da massa vítrea interior, a verdade é que, muito habitualmente, o contacto do líquido medicamentoso pode vir a fazer-se com o próprio interior da parede do recipiente, facto que acarreta evidente importância ao ensaio sobre o vidro pulverizado. Os recipientes podem acabar por apresentar alterada a sua superfície (que constitui um revestimento protector) depois dos tratamentos de lavagem e esterilização (são hoje inúmeros os casos de frasquitos e frascos que são esterilizados a elevada temperatura antes do uso); por outro lado, a observação tem mostrado que certos líquidos medicamentosos destroem essa película protectora.

Inclusivamente, o chamado processo de «envelhecimento» do vidro, verificado por conservação prolongada, pode expulsar para a superfície, por reajustamento molecular dos componentes da rede a que atrás aludimos, os elementos alcalinos que nela se encontram aprisionados e que não podem compartilhar nesse processo de cristalização (\*).

Numa palavra, circunstâncias, que podem considerar-se normais, levam a ficar em contacto a massa vítrea subjacente à camada superficial com os

---

vação, é cedida à água (\*\*), apresentando-se, por fim, os recipientes menos alcalinos do que se houvessem sido apenas tapados e não fechados por fusão.

O rigor da temperatura autoclavante é muito importante. Variações mínimas de temperatura traduzem-se em diferenças muito sensíveis de álcali cedido ao líquido de ataque (\*\*).

A influência do pH da água utilizada no ataque pode revestir-se de importância (\*\*).

(\*) É por esta razão que a farmacopeia britânica, anotando que recipientes que hajam satisfeito a exigência da prova analítica que descreve podem posteriormente deixar de satisfazer depois de certo tempo de armazenamento, recomenda que, sempre que seja possível, a prova de alcalissolubilidade do vidro não preceda em mais de 2 semanas o emprego dos recipientes analisados.

líquidos medicamentosos. Se essa massa vítrea não oferecer adequada resistência química, esses produtos podem sofrer alteração. Por esta razão, e apesar de todas as aparências em contrário, mostra-se de interesse e de alto significado que a totalidade da constituição do vidro, de que os recipientes para injectáveis são elaborados, seja de vidro resistente.

Por este motivo, se apresenta de interesse a prova complementar da apreciação da resistência química do vidro pulverizado. Exclui-se, evidentemente, o caso em que os recipientes são constituídos por «vidro tratado», pois nestas circunstâncias, por a parede dos recipientes não ser uniformemente constituída, o ensaio sobre o vidro pulverizado, compreendendo a totalidade da massa vítrea, não pode fornecer indicações proveitosas sobre o comportamento da superfície do vidro ao ataque hidrolítico.

Nos ensaios quantitativos de avaliação da alcalinidade do vidro, certas variantes de pormenor de técnica têm sido preconizadas por diferentes autores. Assim, entre outras variações:

a) O ataque pode ser feito pela simples água redestilada neutra (antigamente quase universalmente preferida), por solução ligeiramente ácida, sulfúrica (um dos ensaios da USP XV), por solução de cloreto de sódio, por solução de tampões (\*).

b) Os indicadores preconizados têm sido diferentes: o vermelho de metilo (o mais recomendado de todos), a fenolftaleína, o azul de bromotimol, iodoeosina, alizarina sulfonato sódico, etc., etc.

c) A temperatura de ataque tem sido variável: a 80°, a 100°, a 121° (a mais recomendada) a 134°, a 144°, por períodos variáveis de tempo (na maior parte dos casos durante 1 hora).

Considerando os pormenores mais aceites (uso de vermelho de metilo como indicador, autoclavagem a 121°, por 1 hora), o consumo de ácido para reneutralizar 100 ml da água destilada neutra autoclavada nos recipientes em exame não deveria ultrapassar 0,5-1,0 ml de ácido centinormal; no caso do ensaio do vidro pulverizado, a quantidade de ácido para reneutralizar o álcali por 100 g de vidro a 121° por 1 hora, poderá ir até 5 ml de ácido de igual título (em todo o caso estreitamente dependente do grau de divisão do vidro)(\*\*).

Dada a diferença de alteração e de poder de ataque dos diferentes líquidos injectáveis, em boa lógica não se deve estabelecer um limite rígido de resistência química para todos os casos. A farmacopeia norte-americana precisa 4 tipos de vidros e em cada monografia de injectável aponta o tipo de vidro que se mostra mais recomendável para acondicionar os respectivos injectáveis.

Alguns dos ensaios quantitativos são apenas *ensaios limites*. O princípio de tais determinações consiste em encher os recipientes com soluções

(\*) O emprego de soluções tampões, por estes oferecerem resistência às variações de pH, fazem perder sensibilidade ao ensaio (°). Aliás, a utilização de tampões (por exemplo, de fosfatos a pH 7) em vez da água destilada, tem sido proposta por o valor de pH desta ser muito sensível a toda a acção exterior, o que poderia motivar uma causa de erro (°).

(\*\*) Para um vidro «altamente resistente», a USP XV estabelece, no ensaio de vidro pulverizado, segundo a técnica que descreve, que se não deve gastar mais de 2 ml de ácido daquela normalidade.

de indicadores apropriados, ajustadas a determinados valores de pH, submetê-los a autoclavagem e apreciação da eventual mudança de cor ocorrida. Como a solução indicadora usada dispõe de uma concentração hidrogeniônica adequada a compensar o álcali cedido, a mudança para determinadas cores (correspondentes a certos valores de pH) revelará que o vidro cedeu álcali além do limite aceitável.

São desta natureza certos ensaios sugeridos por algumas farmacopeias, como, por exemplo, os citados pelas farmacopeias belga 4.<sup>a</sup> ed., britânica, 1958, portuguesa IV e suíça V.

Em rigor, o significado a depreender destes ensaios, em que a alcalinidade é apenas apreciada por mudança de coloração de um corante tampão, pode ser distinto do que se pode atribuir quando a dosagem da alcalinidade cedida ao líquido de ataque é feita à custa de um ácido forte (clorídrico ou sulfúrico), como se tem preconizado.

Enquanto que um líquido corante tampão vira apenas por para ele haver passado álcali livre, no doseamento por um ácido forte, titula-se não só aquele álcali, como, por outro lado, os sais alcalinos e alcalinoterrosos igualmente cedidos pelo vidro.

O conjunto destas duas provas pode fornecer o seguinte esclarecimento: se não se observa viragem na prova com o corante tampão, mas se encontra uma marcada alcalinidade titulável por um ácido forte (e um extracto seco igualmente acentuado) significa que o vidro não cede álcali livre, mas sais alcalinos e/ou alcalinoterrosos (\*).

Nos ensaios quantitativos, em vez de se dosear o álcali a *determinado volume de água* que foi autoclavada nos recipientes em exame, pode antes considerar-se o álcali cedido à água por *determinada superfície da parede interna dos recipientes*.

Tal pormenor torna o exame do vidro mais rigoroso (uma vez que não se verifica proporcionalidade entre as variações de volume e da superfície do recipiente) (\*), mas, verdadeiramente sob o ponto de vista farmacêutico, o que interessa para o efeito de apreciar eventual alteração do álcali cedido sobre os líquidos injectáveis, é a quantidade de álcali por volume. Por isso, embora nos ensaios em que se doseia o álcali num dado volume, passem nessas provas vidros sucessivamente mais alcalinos à medida que sobe a capacidade dos recipientes, a verdade é que, farmacêuticamente, pela razão apontada, o facto é sem consequências. Deve ter sido pela ponderação desta circunstância que a farmacopeia britânica actualmente suprimiu a informação incluída noutras edições, de que o seu ensaio só seria válido para recipientes até à capacidade de 25 ml.

No ensaio que inclui a farmacopeia suíça (aliás, um ensaio limite) considera-se precisamente a superfície dos recipientes em contacto com a água de ataque para estabelecer a quantidade de álcali tolerado.

---

(\*) A concentração de álcali cedido pelos recipientes, expressa pelo número de ml de ácido, de determinada normalidade, para neutralizar o álcali passado ao líquido de ataque, varia segundo  $\frac{A}{V}$  (pois cada unidade de superfície de recipiente produz álcali e o volume dilui-o). Por esta relação, facilmente se chega à conclusão de que a concentração de álcali cedido é inversamente proporcional à raiz cúbica do volume do recipiente (\*\*).

Por que o ataque do vidro é diferente conforme a reacção do líquido em contacto, e como alguns injectáveis podem apresentar reacção acentuadamente ácida, todas as vezes que os recipientes se destinem a incluir tais soluções, torna-se de recomendar proceder ao ensaio de ataque autoclavando não com água neutra mas sim com água acidulada. A farmacopeia norte-americana XV inclui, precisamente, uma prova desta natureza, mandando encher os recipientes com ácido sulfúrico  $n/5000$  (ou  $n/2000$ , se se supõe ser o vidro mais alcalino) e titulando o ácido consumido multiplicando-o pelo factor 0,98 para corrigir a perda de ácido verificada durante o arrefecimento da autoclave.

#### Avaliação da acidez do vidro

Embora, correntemente, a alteração de pH da água em contacto com o vidro se faça alcalinizando-a, vidros podem haver que, ao contrário, a acidifiquem. Tal sucede quando na fabricação dos vidros se façam entrar componentes fluoríferos (fluoretos alumino-sódicos, feldspato, mistura deste com espatofluor).

A acidificação tem sido atribuída à formação de ácido fluorídrico ou compostos fluorados de carácter ácido, durante a preparação do vidro.

Poderá, pois, apresentar-se alguma vez interesse em praticar ensaio de dosagem de acidez de vidro. Esta pratica-se doseando o ácido cedido à água destilada neutra, mediante um indicador apropriado, tendo sido considerado como dos mais vantajosos o vermelho de metilo.

#### Avaliação do resíduo fixo

Certas farmacopeias, como a espanhola <sup>(13)</sup> e francesa <sup>(27)</sup>, mandam avaliar o resíduo seco obtido por evaporação de certo volume de água autoclavando em contacto com os recipientes, e recomendam que não deve ultrapassar certo valor: 2,5 mg por cento para a farmacopeia espanhola (autoclavação a 120°, durante 1 hora), 5 mg por cento, segundo o Codex (autoclavação a 144°, durante 1 hora).

Esta prova de apreciação da resistência hidrolítica do vidro dos recipientes, não daria conta apenas de ingredientes do vidro, que sofreram dissolução, mas também componentes insolúveis na água.

Como se referiu, estes componentes podem constituir suspensão coloidal ou serem mesmo palhetas vítreas de grandes dimensões. Ora certos vidros podem, pela sua natureza, pelo seu envelhecimento (mercê de um processo de cristalização), etc., terem tendência, pelo calor da autoclavação, a cederem estes componentes insolúveis aos líquidos que vierem a conter.

Por isso, a avaliação do resíduo seco, prova que não é incluída na maior parte das farmacopeias, reveste-se de certo interesse, como elemento capaz de levar à rejeição de certos vidros, não obstante não se lhe ser possível ligar um significado inteiramente preciso, visto o resíduo poder resultar de componentes alcalinos dissolvidos ou de partículas insolúveis mas que podem, pelas suas dimensões e natureza, terem um significado e uma importância distinta.

As suspensões coloidais das partículas a que nos temos referido podem

desempenhar um grande papel, tanto na alteração dos líquidos injectáveis como na tolerância dos mesmos.

Essas partículas insolúveis poderiam desencadear choques anafilactoides, podendo conduzir à própria morte, idênticos aos fenómenos já há muito descritos<sup>(21)</sup> e ocasionados pela injeção intravenosa no animal, cão, de suspensões de precipitados (aliás, de substâncias que se podem destacar do vidro: sulfato de bário, silicatos alcalinoterrosos) e que, por si, seriam, porventura, susceptíveis de explicar uma série de acidentes provocados por injeções e cuja etiologia permaneceu obscura<sup>(19)</sup>.

A apreciação desta suspensão coloidal constituiria uma avaliação preconizada por STEIGER, sob a designação de prova da «alterabilidade», do vidro<sup>(37)</sup>. Esta prova seria muito importante quando os recipientes se destinassem a conter líquidos medicamentosos a aplicar em cirurgia, dado que tais suspensões coloidais de vidro exerceriam, nestas circunstâncias, reacções altamente tóxicas<sup>(38)</sup>.

A avaliação alcalimétrica, que representa a forma corrente de se avaliar a resistência hidrolítica do vidro, pode não dar totalmente conta do ataque que o vidro é susceptível de vir a sofrer. Por isso, é vantajoso completá-la, aliás, como o fazem as farmacopeias espanhola e francesa, com a prova de apreciação do resíduo seco, fixo, que, à luz das considerações feitas, assume real valor.

#### Doseamento de outros constituintes do vidro

Outros componentes do vidro podem ser doseados no líquido de ataque, no sentido de se apreciar o teor que passa aos líquidos injectáveis, após a sua autoclavagem e contacto prolongado de conservação.

Esses ensaios praticam-se procedendo aos respectivos doseamentos no líquido de ataque, depois de arrefecido (tanto na solução clorídrica como de hidróxido de sódio), com que os recipientes foram cheios e autoclavados, em regra, 121° durante 30 minutos.

Esses doseamentos dizem, principalmente, respeito à sílica, aos metais alcalinoterrosos, ao ferro, ao manganésio, ao cobre, ao arsénio.

A sílica é doseável, colorimetricamente, formando um complexo corado em azul com o molibdato de amónio em meio ácido e redutor.

O máximo de Si O<sub>2</sub> tolerado como cedência por parte da superfície interna dos recipientes é de 0,15, 0,3, 0,4, 0,75 e 1,0 mg, respectivamente para ampolas de 1, 2, 3, 5 e 10 ml.

Os metais alcalinoterrosos doseiam-se aproveitando a acção sequestrante do ácido etilendiaminotetracético sobre os iões cálcico e magnésico. A cedência máxima tolerável é de 1, 2 e 4 mcg para recipientes, respectivamente, de capacidade de 1 a 2, 3 a 5 ou 10 ml.

O ferro (como bivalente) é doseável, por método colorimétrico, por obtenção de cor vermelha intensa com o  $\alpha$ - $\alpha'$ -dipiridilo. O ensaio é praticado, usando um padrão de concentração conhecida, por comparação colorimétrica ou espectrofotométrica determinando a densidade óptica no comprimento de onde de 522 m $\mu$ .

O valor máximo tolerado para o ferro é de 0,1, 0,3 e 0,5 mcg, respectivamente para recipientes de capacidade 1 a 3, 5 e 10 ml.

O *manganésio* é doseável, colorimètricamente, por transformação em ácido permangânico, de cor vermelha violeta, usando o periodato de potássio como oxidante.

O resultado pode ser determinado em confronto com uma solução padrão de concentração conhecida, num comparado ou por avaliação espectrofotométrica, apreciando a densidade óptica da solução em ensaio no comprimento de onda de 500 m $\mu$ .

A cedência de manganésio é praticamente inaceitável.

O *cobre* pode dosear-se por método colorimétrico aproveitando a sua acção catalisadora na oxidação da fenolftalina (isenta daquele metal), em mente para recipientes de 1 ou 2, 3, 5 e 10 ml de capacidade (\*).

Os teores máximos de cobre são de 0,1, 0,2, 0,5 e 1,0 mcg, respectivamente para recipientes de 1 ou 2, 3, e 5 e 10 ml de capacidade (\*).

O *arsénio* pode determinar-se colorimètricamente, em confronto com padrão, aproveitando a coloração variável do amarelo alaranjado ao castanho, segundo a quantidade presente, por acção do hidrogénio arsenical sobre o brometo de mercúrio.

A máxima cedência tolerada é de 0,5, 1,0 e 1,2 mcg respectivamente por recipientes de 1, 2 ou 3, 5 ou 10 ml de capacidade.

Em bibliografia de natureza farmacêutica, vêm pormenorizadamente descritas as técnicas destes doseamentos, por exemplo, num artigo de MECCARELLI e ROCCHI<sup>(25)</sup>.

#### BIBLIOGRAFIA

- (<sup>1</sup>) BERRY, H., *J. Pharm. Pharmacol.*, **5**, 1008 (1953)
- (<sup>2</sup>) BISCOE, J. e WARREN, B. E., *J. Am. Ceram. Soc.*, **21**, 259 (1938)
- (<sup>3</sup>) BREMOND, P., *Verre et Réfract.*, n.º 1, 15 (1958)
- (<sup>4</sup>) CAUWOOD, J. D., WAY, G. W. W. e TURNER, W. E. S., *J. Soc. Glass Technol.*, **1**, T 144 (1917)
- (<sup>5</sup>) CINI, M., *Boll. Farm.* 157 (1936); 555 (1937)
- (<sup>6</sup>) DAVIS, H., *J. Pharm. Pharmacol.*, **5**, 1018 (1953)
- (<sup>7</sup>) DIETZEL, A., *Naturwis.*, **29**, 539 (1941)
- (<sup>8</sup>) DIMBLEY, V., *J. Pharm. Pharmacol.*, **5**, 975 (1953)
- (<sup>9</sup>) DOMANGE, L., *Ann. Pharm. Franç.*, **7**, 259 (1949)
- (<sup>10</sup>) DOMANGE, L., *Ann. Pharm. Franç.*, **8**, 574 (1950)
- (<sup>11</sup>) DOMANGE, L., *Journées Pharmaceutiques Françaises*, p. 52 (1951)
- (<sup>12</sup>) DOUGLAS, R. W. e ISARD, J. O., *J. Soc. Glass Technol.*, **33**, 289 (1949)
- (<sup>13</sup>) *Farmacopea Oficial Española*, 9.ª ed., vol. I, p. 596
- (<sup>14</sup>) GONZALÉZ CARRERÓ, J., *Pharm. Acta Helv.*, **30**, 81 (1955)
- (<sup>15</sup>) GONZALÉZ CARRERÓ, J., *Pharm. Acta Helv.*, **31**, 409 (1956)
- (<sup>16</sup>) GREENE, J. F., Present Status of U. S. P. - N. F. Glass Types, Apresentado em Meeting of Parenteral Drug Association, Filadélfia, 5 de Junho de 1959 (Special Suppl. to the Bull. Parenteral Drug Ass.)
- (<sup>17</sup>) HINSON, A. L., SMITH, D. C. e GREEN, J. F., *J. Am. Ceram. Soc.*, **30**, 211 (1947)
- (<sup>18</sup>) JEANSON, M., *Prod. Pharm.*, **3**, 13 (1948)
- (<sup>19</sup>) JEANSON, M., *France Pharmacie*, **3**, 19 (1950)
- (<sup>20</sup>) KHAN, A. R. e SIMPSON, H. E., *Glass Ind.*, **31**, 407 (1950)

(\*) CHOU<sup>(22)</sup> mostrou que vidros não resistentes podem apresentar um depósito de cobre sobre a sua superfície, mas neste caso é removível por lavagem.

- (21) LUMIÈRE, A., Les colloïdes et les Mycelloïdes, *Librarie Moloïne*, p. 292 (1933)
- (22) LUPATO, G., MECARELLI, E., NOVACIC, L. e PILIEGO, M., *Il Farmaco*, Ed. Pract., **9**, 131 (1954)
- (23) LUPATO, G., MECARELLI, E., NOVACIC, L., PILIEGO, M., *Il Farmaco*, Ed. Pract., **9**, 603 (1954)
- (24) MAYAUX, P., *J. Pharm. Belg.*, **15**, 79 (1960)
- (25) MECARELLI, E. e ROCCHI, B., *Boll. Chim. Farm.*, **96**, 561 (1957)
- (26) MECARELLI, E., ROCCHI, B., SCAGLIONI, O., *Il Farmaco*, Ed. Pract., **15**, 135 (1960)
- (27) *Pharmacopée Française*, 7.<sup>a</sup> ed., p. 54
- (28) REHM, K., *Boll. Chim. Farm.*, **95**, 494 (1956)
- (29) REXER, E., *Keram. Rundschau*, **38**, 387 (1930)
- (30) ROY, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 3307 (1950)
- (31) SCAGLIONI, O. e VAIA, A., *Boll. Chim. Farm.*, **97**, 277 (1958)
- (32) SCHOU, S. A., *Dansk. Tidsskr. Farm.*, **29**, 202 (1955)
- (33) SMEKAL, A. G., *J. Soc. Glass Technol.*, **35**, 411 (1951)
- (34) SMITH, R. D. e CORBIN, P. E., *J. Am. Ceram. Soc.*, **32**, 195 (1949)
- (35) STANWORTH, J. E., *J. Soc. Glass Technol.*, **30**, 54 (1946)
- (36) STANWORTH, J. E., *J. Soc. Glass Technol.*, **32**, 366 (1948)
- (37) STEIGER, A., *Glass-Email-Keramo-Technol.*, **2**, 143 (1951)
- (38) STEIGER, A., *Glass-Email-Keramo-Technol.*, **2**, 187 (1951)
- (39) STEIGER, A., *Silic. Ind.*, **15**, 143 (1950)
- (40) STEVELS, J. M., Progress in theory of the physical properties of glass, *Elsevier Publishing Company Inc.*, 1948, New York.
- (41) SUBRAHMANYAM, S. V. e MAJESKE, J. E., *Am. J. Pharm.*, **129**, 222 (1957)
- (42) TAYLOR, W. C., *J. Soc. Glass Technol.*, **20**, T405 (1936)
- (43) TILTON, J., *Res. Nat. Bur. Stand.*, **59**, 139 (1957)
- (44) TURNER, W. E. S., DIMBLEY, V., GILL, H. S. Y., HOWES, H. W. e WARREN, W. J., *J. Soc. Glass Technol.*, **19**, T171 (1935)
- (45) VERRTRAETE, E., *J. Pharm. Belg.*, **5**, 129 (1950)
- (46) WARREN, B. E., *Zeit. Krist.*, **86**, 349 (1933)
- (47) WARREN, B. E., *Phys. Rev.*, **45**, 657 (1934)
- (48) WARREN, B. E., *J. Am. Ceram. Soc.*, **17**, 249 (1934)
- (49) WARREN, B. E. e BISCOE, J., *J. Am. Ceram. Soc.*, **21**, 49 (1938)
- (50) WARREN, B. E. e HILL, C. E., *Zeit. Krist.*, **89**, 481 (1934)
- (51) WARREN, B. E., KRUITTES, H. e MORNINGTAR, O., *J. Am. Ceram. Soc.*, **19**, 202 (1936)
- (52) WARREN, B. E. e LORING, A. D., *J. Am. Ceram. Soc.*, **18**, 269 (1935)
- (53) WEYL, W. A., *J. Soc. Glass Technol.*, **35**, T421 (1951)
- (54) WILLIAMS, H. e WEYL, W., *Glass Ind.*, **26**, 275 (1945)
- (55) ZACHARIANSEN, W. H., *J. Am. Ceram. Soc.*, **54**, 3841 (1932)

## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos



# O FARMACÊUTICO — ÚNICO PROPRIETÁRIO, POR DIREITO PRÓPRIO, DAS OFICINAS DE FARMÁCIA \*

ALBANO PEREIRA

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

A digna Comissão Organizadora desta Reunião lembrou-se de mim para vir aqui dizer algumas palavras.

De início procurei escusar-me.

Como insistissem, aceitei; nem devia recusar. O devotamento à profissão impele-nos a todos à obediência e ao serviço, sempre que exigidos.

Sinto-me honrado em servir, embora desgostoso por a minha pobreza de dotes literários e oratórios não consentir que lhes diga algo com o brilho de um estilo superior, simultaneamente belo, leve, elevado e profundo, digno desta magna assembleia aqui reunida na nobre e espiritual Coimbra, de tão grandes tradições, herdeira da velha *Conimbriga* e descendente directa da romana *Aeminium*, detentora de tão bela, calma, doce e harmoniosa paisagem de sonho, emoldurada pelas águas do Mondego e pelos cumes de Santa Clara, da Lousã e do Buçaco, inspiradora de poetas, de prosadores, de artistas e de homens de acção.

Ainda há bem poucas semanas, nesta bela urbe, o Dr. Augusto de Castro, recordando os seus tempos estudantis, afirmou, num eloquente discurso, que Coimbra é a pátria da poesia, da literatura e da eloquência que, aqui, à sombra do Mondego, encontram as condições ecológicas próprias. Chega a massa ainda, pode dizer-se, informe e, neste ambiente propício, desenvolve-se, desabrocha e dá maravilhoso fruto.

Que desgosto eu sinto da minha fraca receptividade e de que seja tão breve o estágio nesta pátria da eloquência!

Terra de homens de acção, foi aqui que, em 1385, se reforçou a união e a consciência nacionais que, em Córtes, aclamaram rei ao Mestre de Aviz, salvando a independência Nacional.

Em 1640 foi Coimbra das primeiras a aclamar D. João IV e a constituir os batalhões para a defesa da pátria. Aqui se organizou, em 1808, o Corpo Voluntário Académico que lutou contra os invasores franceses. Nesta Universidade se formou e ensinou e daqui partiu o professor insigne que, servido por uma inteligência de génio e uma tenacidade sem limites, fazendo uma doação total de si mesmo, num momento cruciante da vida nacional, tomou as rédeas da governação com o propósito firme de congregar todos os portugueses, de fomentar a elevação do nível da vida nacional e restituir à Pátria o prestígio e a grandeza de que ora nos orgulhamos.

Que desta nossa reunião possamos nós também sair mais unidos, mais cónscios da nossa missão e dos nossos deveres e mais fortes para a defesa dos nossos direitos.

No ilustre Corpo docente da Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra e na digna Comissão Organizadora desta III Reunião, saúdo a

(\*) Conferência proferida na III Reunião dos Farmacêuticos Portugueses (Coimbra, Julho de 1960).

Coimbra dos doutores, que, do mesmo modo que Lisboa, desde há muitos anos tem estado privada do ensino complementar de Farmácia!

Formulo ardentes votos para que o Governo, atendendo os anseios da Grei e o interesse da Nação, em breve promulgue a tão necessária reforma do ensino farmacêutico que dignifique as suas Escolas no âmbito universitário e possibilite a formação de profissionais com preparação integral para as tarefas do nosso tempo.

Para título desta palestra escolhi: — *O Farmacêutico — único proprietário, por direito próprio, das oficinas de farmácia.*

Julgo oportuno o tema, porquanto envolve uma questão vital para a profissão farmacêutica e, implicitamente, para a saúde pública. Ela foi intensamente agitada nos últimos tempos. Uma Comissão oficial estudou-a durante quase um ano, após o que entregou o resultado do seu trabalho a Sua Ex.<sup>a</sup> o Ministro da Saúde e Assistência.

Escolhido pela Direcção do Grémio Nacional das Farmácias, honro-me de ter feito parte de tal Comissão, de que fui secretário.

Todos sabem que essa Comissão foi presidida pelo Ex.<sup>mo</sup> Senhor Prof. Dr. Barros e Cunha, como representante do Ministério da Educação Nacional e que o Sindicato Nacional dos Farmacêuticos esteve representado pelo Ex.<sup>mo</sup> Sr. Professor Dr. Mendes Ribeiro. A brilhante actuação destes dois ilustres professores foi posta em relevo na II reunião efectuada há um ano no Porto. Na verdade, ambos são credores da gratidão da Classe.

Poderia parecer que estudado o assunto por uma Comissão oficial, não haveria que falar dele aqui. Todavia, como aqueles que fizeram nascer a questão não têm desistido de, por todos os meios, conseguir a alteração da lei que, defendendo a saúde pública, dá ao farmacêutico o direito exclusivo da propriedade da oficina de Farmácia, torna-se imperioso que todos nós nos mantenhamos vigilantes, unidos e detentores de uma sólida consciência dos nossos direitos e das bases em que estes se alicerçam.

## Centro de Documentação Farmacêutica

\* \* \*

### da Ordem dos Farmacêuticos

Muitas das ideias que vou expor foram por mim já defendidas nas sessões da Comissão a que aludi.

Desde que a Farmácia se constituiu sector diferenciado da arte de curar, exercida pelo profissional legalmente habilitado, por uma espécie de fatalidade histórica, em todos os tempos e lugares surgiram indivíduos estranhos a pretender exercê-la, a querer transformá-la num simples comércio, num mero «negócio» que poderia ser rendoso, pois a clientela é a fracção sofredora da humanidade!

Singular profissão a nossa que patenteia este paradoxal fenómeno: menosprezada por tantos, é frequentemente cobiçada por esses mesmos com o fim de, comercializando-a, auferirem grandes lucros!

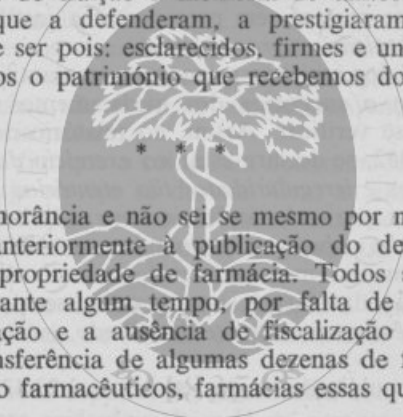
Nem sempre o público dispensa ao farmacêutico o respeito e a consideração a que tem jús, pelos altos serviços e sacrificios que rende à sociedade. Egoísmo e incompreensão, características do nosso tempo! Mas, não resta

dúvida que, infelizmente, como aqui já foi acentuado, também alguns farmacêuticos concorrem para isso.

O prestígio de uma profissão é a resultante de muitos factores convergentes: valor intelectual, profissional e social dos seus membros, existência de uma esclarecida e forte consciência profissional e sólida união entre todos. É inegável que estas duas últimas condições não se têm verificado em plenitude, com prejuízo para a nossa força profissional.

Em boa hora foram iniciadas estas reuniões que poderão criá-las, robustecê-las, ou seja enraizar a doutrina para criar a força capaz de fazer compreender o direito aos nossos direitos.

Na verdade a nossa profissão atingiu um período angustioso da sua história, verdadeira encruzilhada do seu destino que está nas mãos de todos nós: ou nos unimos e ela sobreviverá, rejuvenescida e, portanto, mais forte, ou não o fazemos e ela sucumbirá. Mas, neste último caso, cometeríamos um acto de cobardia e de traição à memória de tantos dos nossos ilustres colegas antepassados que a defenderam, a prestigiaram e a enobreceram. O nosso programa deve ser pois: esclarecidos, firmes e unidos para sobreviver e entregar aos vindouros o património que recebemos dos antepassados.



Certamente por ignorância e não sei se mesmo por má fé, há quem faça crer que, entre nós, anteriormente à publicação do decreto n.º 23 422, a lei reconhecia livre a propriedade de farmácia. Todos sabemos que nunca assim foi, embora durante algum tempo, por falta de diplomados, o não cumprimento da legislação e a ausência de fiscalização tenham sido elaboradas escrituras de transferência de algumas dezenas de farmácias para entidades ou indivíduos não farmacêuticos, farmácias essas que o aludido decreto legalizou.

Revedo a Legislação farmacêutica portuguesa, verifica-se que logo na primeira lei que regula o exercício da farmácia em Portugal (D. Afonso V, 1461) se estipula que *nas boticas dos boticários deve haver as mèsinhas necessárias para boa provisào das gentes quando quer que adoçam e que nenhuma outra pessoa possa vender mèsinhas ao povos*.

No reinado de D. Manuel I (1521) foi publicado o Regimento do Físico-Mor do Reino, onde se lê: «Que daqui em diante nenhum boticário, *nem pessoa outra em todos os nossos Reynos e Senhorios não possa assentar botica nem usar do officio de boticário sem que primeiro seja examinado pelo nosso Físico-Mor com os físicos da Côrte com que se há-de fazer a examinação dos físicos, como atrás é declarado... para poder assentar botica e usar do seu officio*».

Já no mesmo reinado, anteriormente (1515), tinha sido entregue a primeira *carta de boticário, diploma necessário para estabelecer botica*.

Mais tarde, em 1572, no Regimento dos Boticários de Lisboa, reformado por Duarte Nunes de Leão, diz-se: *Nenhuma pessoa poderá ser boticária, nem ter botica nesta cidade, sem ter carta do seu exame para o poder ser, a qual será registada na Câmara desta cidade, onde pedirá este regimento d'aquilo que é obrigado a fazer*.

A legislação manteve-se através dos diversos Reinados. Como, porém, se foram acentuando cada vez mais os abusos que atingiram alarmante

magnitude, uma ordem real datada de 1780, veio reprimi-los, condenando o procedimento dos droguistas abusivos, nestes termos precisos: «*com tal ignorância dos princípios físicos, em dano irreparável da saúde dos povos, e contra a mesma se têm armado outros indivíduos, abrindo lojas com drogas e denominando-se boticários, sem exame, sem princípios alguns, com uma crassa ignorância.*»

Quando a Côrte estava no Rio de Janeiro, após as invasões francesas, um Alvará Real, de 1810, no seu § VII, referindo-se ao cumprimento das leis que regulavam o funcionamento das boticas, diz: «*Achando-se alguma botica aberta sem ter boticário aprovado, o Físico-Mor mandará fechá-la. Quando suceda não se fechar a botica depois de feita a notificação para isso, o juiz comissário mandará pelo seu escrivão e oficiais remover todos os medicamentos para o Depósito Geral à custa do que estiver administrando a botica, formando auto de desobediência e remetendo-o, guardadas as solenidades acima referidas. A Botica depositada não sairá do depósito sem ordem do juízo e esta não se passará sem preceder uma justificação de que os medicamentos são para boticário aprovado.*»

É tal a atracção dos espíritos puramente mercantilistas para se imiscuírem no que eles chamam o «negócio» dos medicamentos que os atropelos à lei nunca deixaram de se verificar. Assim, no relatório do Decreto N.º 9431, de 6 de Fevereiro de 1942, se declara estar «*o exercício da profissão farmacêutica eivado de tais abusos e irregularidades tão atentórios da saúde pública como de interesses legítimos que reclamações instantes têm subido aos poderes públicos para que se ponha cobro aos desmandos cometidos.*»

Em face de tamanho mal, o referido decreto determinou que só seria permitida a laboração das farmácias que estivessem *permanentemente dirigidas por um farmacêutico legalmente habilitado, seu proprietário ou gerente técnico* (art.º 1.º).

Finalmente foi publicado o decreto-lei n.º 23 422 de cujo relatório se salienta» ... ..

«*Verifica-se, contudo, extraordinária dificuldade em vencer os recursos postos em prática para se iludir aquela obrigação imprescritível de ser assumida a gerência técnica com a mais escrupulosa assiduidade. Como, porém, está assente, segundo o resultado da aplicação das leis de certos países estrangeiros, que a maior garantia para essa assiduidade é o interesse directo do farmacêutico na propriedade da farmácia, não quer o Governo eximir-se a determinações orientadas nesse sentido. Desta forma fica sólida e estabelecida a orgânica apropriada à defesa da saúde do público e à moral da profissão farmacêutica...».*

No que respeita aos países estrangeiros, por uma resenha feita pelos colegas Drs. Carlos Silveira e M. Mourato Vermelho, recentemente publicada na Revista Portuguesa de Farmácia (9 (4), 320 (1959) verifica-se que, de um modo geral, a propriedade de farmácia é exclusiva do farmacêutico ou do Estado. Nos países com quem temos maiores afinidades ráticas, linguísticas, culturais e de padrão de vida (Espanha, França, Itália) a propriedade de farmácia sempre foi e continua a ser exclusiva do farmacêutico.

\* \* \*

Aqueles que querem tirar ao farmacêutico o direito exclusivo à propriedade de farmácia, negam que este exerça uma profissão liberal e, pelo contrário,

afirmam que a farmácia é um simples estabelecimento comercial e que o comércio deve ser livre.

Tais conceitos são fáceis de rebater.

O farmacêutico, qualquer que seja a modalidade profissional a que se dedique, na pequena ou na grande oficina, por conta própria ou como assalariado, exerce uma profissão liberal porque para exercê-la tem de aplicar a sua inteligência e o saber adquirido durante o seu curso universitário e subordinar-se a normas deontológicas que exigem segredo profissional, uma sólida formação moral e grande espírito de abnegação.

Quanto à oficina farmacêutica, apesar da sua aparência e do modo como decorrem as suas relações com o público, não é um estabelecimento comercial. Do mesmo modo que, como um dia observou a colega Dr.<sup>a</sup> D. Odete Proença da Cunha, não é estabelecimento comercial um Centro particular de transfusão de sangue, onde também se compra e vende o mesmo sangue.

É que não podemos julgar a farmácia pelo seu aspecto, mas sim pela sua essência e pela sua função.

Nem sequer poderemos considerá-la ou não estabelecimento comercial só por que alguém assim o convençione ou qualquer lei o determine.

O conceito de farmácia não pode ser simples convenção dos homens mas o resultado da sua própria natureza.

A farmácia tem um fim que a coloca em determinada categoria. Esse fim é a saúde pública, a cujo serviço se destina. Ora, as entidades destinadas à saúde pública nunca poderão ser consideradas estabelecimentos comerciais, mesmo que qualquer lei a eles as equipare, sob qualquer aspecto (certamente secundário ou accidental).

A farmácia, mesmo que se limitasse à aquisição e venda de medicamentos especializados, nunca deixaria de ser um estabelecimento ao serviço da saúde pública.

Por outro lado, os seus aspectos de semelhança com os estabelecimentos comerciais são meramente accidentais. Para lá da compra e venda de medicamentos, a farmácia conserva sempre a nota fundamental e sumamente característica de peça integrante da saúde pública. Por outras palavras, a farmácia não deve ser julgada pelo que poderá fazer o farmacêutico numa espécie de desvio do seu papel de zelador da saúde pública, mas pela função que desempenha dentro do conjunto de agentes da mesma saúde pública.

Mesmo que, por anomalia, se desse à farmácia missão diferente da que lhe marca e exige a saúde pública, ela nunca deixaria de ser o que o seu fim principal indica. Ora, o fim primário a que se destina a farmácia não é objecto de comércio, embora lá se pratiquem actos que, sob qualquer aspecto, se pareçam com os dos estabelecimentos comerciais.

O predomínio do espírito e da função social do farmacêutico ao serviço do bem comum, que o mesmo é dizer ao serviço dos outros, são evidentes através da sua profissão.

Pode comparar-se a missão do farmacêutico à de outros profissionais, como, por exemplo, à do médico. Se em qualquer aspecto do exercício da profissão intervier o carácter de lucro — elemento específico de troca comercial — nem por isso o elemento fundamental da farmácia deixa de ser de ordem não comercial. É por isso que a farmácia, comparada com os estabelecimentos comerciais — segundo o parecer da Procuradoria Geral da República, de 23 de Novembro de 1936 — nunca, sem desvio da sua finalidade própria, poderá ser um estabelecimento comercial.

Há quem alegue que é um estabelecimento comercial a cujos agentes se requer um diploma universitário. É subterfúgio sem fundamento, porquanto não é a condição do farmacêutico que está em jogo (ela é uma consequência e não a determinante), mas a essência da própria farmácia só determinável pela finalidade a que se destina: a saúde pública.

Não é de admitir a comparação entre a farmácia e, por exemplo, um estabelecimento de venda de máquinas onde um engenheiro, homem de profissão liberal, dá, ao serviço de um patrão, explicações científicas e técnicas, porquanto a farmácia, não pelo que possa fazer o farmacêutico, insistimos, mas pela sua natureza de peça integrante da saúde pública, nunca foi, no consenso unânime dos povos, desde a sua origem, considerada estabelecimento comercial. Seria o caso de se, por absurdo, equiparassem, para efeitos de contribuição ou outros, o consultório de um médico ou escritório de um advogado a um estabelecimento comercial; isso não mudaria a natureza dos mesmos, mas revelaria apenas alguns aspectos semelhantes ou iguais aos desses estabelecimentos (que nestes são específicos) e que, por isso, se sujeitariam à mesma legislação.

Deste modo, não se submete o escritório ou a farmácia à comparação, mas apenas algumas das suas operações (secundárias) que em nada modificam a sua natureza.

A saúde pública não pode, pois, ser determinante de comércio e, por consequência, a farmácia não é um estabelecimento comercial.

Todavia, para que a farmácia, mesmo no seu aspecto, se não possa confundir com os estabelecimentos comerciais, mas sim mantenha as suas características de estabelecimento de saúde pública, instrumento através do qual o farmacêutico exerce a sua função, torna-se necessário corrigir certos desvios que começam a acentuar-se, como, por exemplo, reclamos e letreiros exteriores com características idênticas aos que se vêm nas fachadas das pastelarias, leitarias, mercearias, etc.

Também seria de desejar que as farmácias se dedicassem apenas à sua função dispensadora de medicamentos e produtos de higiene, o que só será possível quando cesse a ilegal concorrência das várias entidades e organismos que, com graves riscos para os doentes, fazem profusa distribuição de medicamentos.

De quanto dissemos, conclui-se que o exercício de farmácia não é um comércio e que só poderá efectuar-se eficientemente em ambiente de plena liberdade, sem dependência monetária de qualquer pessoa não farmacêutico ou entidade comercial.

Se o responsável de uma determinada oficina farmacêutica não é seu proprietário, corre o risco de sofrer pressões de quem lhe paga e que pretende apenas recolher lucros substanciais como se de qualquer simples ramo de negócio se tratasse.

Em qualquer parte do mundo civilizado exige-se para ser farmacêutico um curso universitário, através do qual se recebe uma formação científica, técnica e deontológica.

Além disso, a ética é para o farmacêutico de tamanha importância, que por ela terá de pautar todos os seus actos profissionais. Com razão, pois, o farmacêutico, por mais classificado que seja na escola que o forme, só recebe a sua carta de curso se o certificado de registo criminal não acusar a mais leve mancha.

Só o farmacêutico que seja integral proprietário da sua oficina poderá

libertar-se de pressões que poderiam influenciar as suas isenção e integridade profissional. Mesmo que a solidez da sua formação moral lhe permitisse resistir a pressões desonestas, o simples facto de estar sujeito a sofrê-las constituiria um ultraje à sua dignidade. Se entre um farmacêutico e o seu «patrão» não farmacêutico, surgisse uma dissidência por questões de ética profissional, o farmacêutico consciente do seu dever e da sua dignidade teria um caminho: o abandono do cargo. Mas, quem acautelaria a saúde pública contra a substituição por outro de ânimo mais leve ou economicamente mais débil que acabasse por ceder à influência do «patrão»?

Alega-se que actualmente as farmácias se limitam a aviar receituário que apenas prescreve as chamadas especialidades farmacêuticas. Aparentemente assim é mas, de facto, há ainda muitas manipulações que requerem alta competência e honestidade profissionais.

Melhor do que ninguém o reconheceu o falecido Santo Padre Pio XII que, no seu discurso ao primeiro Congresso de Farmacêuticos Católicos, realizado em Roma em 2 de Setembro de 1950, entre outras coisas disse: «É preciso, não obstante reconhecer que grande número de entre vós contribuiu notavelmente para o descobrimento e aperfeiçoamento destas mesmas especialidades. Porém, o próprio domínio da vossa profissão passa além deste campo restrito. Apesar de tudo, as manipulações para a execução das receitas médicas não cederam todo o lugar às especialidades, precisamente nos casos mais delicados e em muitos outros, como por exemplo, nas graves operações cirúrgicas, além de que as preparações destinadas à assépsia à antissépsia, à narcose, à anestesia, requerem de vós um maior cuidado. *Basta pensar um instante nas consequências do mais pequeno erro não somente na substância, senão também na qualidade, na dose, no prazo de validade, para entrever a responsabilidade que vos incumbe.*

... Todavia, uma coisa torna esta responsabilidade mais pesada e é que a vossa atenção não pode desviar-se, por assim dizer, um instante — deve mesmo exercer-se para lá de todas as vossas acções — sobre as de todos os vossos colaboradores, preparadores, ajudantes, alunos, porque *se o farmacêutico pode fazer-se ajudar, não tem o direito de descansar em ninguém.*

Admitindo por absurdo, que a farmácia só avia especialidades, não devemos esquecer que muitas dessas são tóxicos, estupefacientes, abortivos e anti-genésicos. E, embora a lei determine que a cedência de tais medicamentos só deve fazer-se mediante receita médica, somente uma sólida formação ética que apenas o farmacêutico possui, poderá dar maior garantia do cumprimento da lei. Como poderá um simples director técnico, não proprietário, fiscalizar a cedência de medicamentos que certo público tantas vezes solicita para fins desonestos ou criminosos, quando tiver a pouca sorte de ser assalariado de um «patrão» pouco escrupuloso?

É este, ao fim e ao cabo, quem compra e quem vende; e é o mesmo que «controla» a existência da «sua casa». O diplomado é apenas o responsável perante a lei!...

Continuando ainda a admitir, sempre por absurdo, que na farmácia se dispensam ao público apenas medicamentos já confeccionados, qual o inconveniente em manter o exclusivo dessa actividade ao farmacêutico? Desse facto só resulta um benefício para a Nação que deve velar eficazmente pela saúde pública e evitar os graves prejuízos de ordem moral e material que adviriam se tal exclusivo lhe fosse retirado.

Mesmo tratando-se de medicamentos já confeccionados, não devem ser

manejados por qualquer profano nem submetidos às regras comuns das trocas comerciais.

Assim se pronunciou recentemente a Procuradoria Geral da República, a propósito de descontos no preço dos medicamentos: *«em atenção às razões especiais que concorrem para dar a este sector carácter próprio até porque ele visa a defender a vida humana, se procurou subtrair a fixação dos preços ao livre jogo da concorrência, ainda que se trate de medicamentos especializados»* («Diário do Governo» II série, de 10 de Dezembro de 1958).

A Nação só tem a lucrar com a elevação do nível científico, técnico e moral das diferentes profissões. Ora, se a propriedade de farmácia for concedida, no todo ou em parte, a não farmacêuticos, o nível e o prestígio da profissão farmacêutica sofrerão grandemente com isso.

Por outro lado, a verdadeira indústria farmacêutica nacional só poderá progredir se, ao lado de outras condições, houver técnicos à altura. E onde recrutar esses técnicos, se a profissão farmacêutica, desprestigiada, expoliada das suas prerrogativas e privilégios seculares, deixar de constituir um pequeno atractivo para a juventude que povoa as respectivas Escolas Superiores?

O que fica dito seria mais que suficiente para mostrar que a farmácia só deve ser propriedade do farmacêutico. No entanto, alguns, ingénua ou sofismadamente, jogam este argumento: «o direito de propriedade é um direito natural, comum a todo o homem».

Não o negamos, simplesmente o direito de propriedade da oficina farmacêutica, exclusivo do farmacêutico, não contradiz o direito natural de propriedade mas, bem pelo contrário, surge como consequência necessária da função social da propriedade.

Todo o homem tem na verdade, por natureza, o direito de propriedade privada. Este direito deriva da necessidade de prover à sua subsistência e à dos seus, ao mesmo tempo que garante efectivamente a missão providencial dos bens terrenos se destinarem às necessidades de toda a espécie humana.

Mas o direito natural da propriedade tem um duplo aspecto: um individual e privado, outro social e público. O primeiro insiste na posse de alguns bens, os indispensáveis à subsistência de cada homem. O outro reconhece as exigências do bem comum que comanda o exercício de certo género de apropriação de bens, como aqueles que se relacionam com a saúde pública. Apesar do direito natural de propriedade, ninguém dirá que todos os homens podem ter, por exemplo, consultório médico, banca de advogado, etc., exclusivo dos profissionais respectivos.

Não se pode confundir o direito com o seu uso. E assim a autoridade pública pode determinar, em razão do bem comum, à luz da lei natural e divina, o uso que os proprietários poderão ou não fazer dos seus bens, como limitar o acesso a certa espécie de propriedade. Nalguns casos poderá ir até à expoliação, garantindo embora a legítima indemnização.

É o caso da propriedade da farmácia.

Apesar de todos os homens terem direito de propriedade privada, nem todos possuem o direito concreto de ter farmácia, porque esta espécie de propriedade tem exigências de carácter social e público que só os farmacêuticos poderão desempenhar integralmente.



Sejam quais forem as objecções que se apresentem, não há dúvida que a farmácia se deve considerar peça integrante da saúde pública. Deste modo, sem negar o direito natural de propriedade, a sua limitação relativamente a esta espécie de propriedade, vem garantir a missão essencial da farmácia quanto ao bem público. O destino dos bens terrenos é que fixa e regula o exercício do direito da sua posse.

Só o farmacêutico pode assegurar o destino da farmácia e, por isso, só a ele se deve atribuir a sua posse efectiva.

Demonstrada a legitimidade da restrição do direito de propriedade da farmácia à face do direito natural, vejamos como tal restrição é igualmente legítima perante o direito constituído.

Os que pretendem destruir o nosso legítimo direito de propriedade afirmam que é uma violência obrigar os herdeiros não farmacêuticos de um farmacêutico a alienar a farmácia; esta deveria poder transmitir-se por herança e essa possibilidade, só por si, justificava a total liberalidade.

Consideremos a letra do artigo 2167 do Código Civil:

«Diz-se direito de propriedade a faculdade, que o homem tem, de aplicar à conservação da sua existência, e ao melhoramento da sua condição, tudo quanto para esse fim legitimamente adquiriu, e de que, portanto, pode dispôr livremente».

Na verdade, por um exame superficial, feito com espírito desprevenido, poderá impressionar a ideia de que um património criado, por vezes à custa de grandes esforços, deva, obrigatoriamente, passar para pessoas diferentes dos seus sucessores. É que, à face dos princípios de direito civil que regem a transmissão de bens para os herdeiros, dentro a totalidade dos direitos pertencentes a um indivíduo e que formam a sua esfera jurídica, nem todos esses direitos são transmissíveis. Com efeito, a esfera jurídica duma pessoa compreende os direitos de natureza pessoal, os direitos de família, os direitos públicos, os direitos de conteúdo económico, enfim, todo o poder ou faculdade que o indivíduo exerce ou pode exercer por força do direito objectivo. A dentro da esfera jurídica está com um âmbito restrito, mas com uma grande importância, o grupo de direitos patrimoniais a que se chama património, ou seja, segundo Ferrara (Tratado de Direito Civil, pág. 865), o conjunto de relações jurídicas avaliáveis em dinheiro, de que é titular um indivíduo. Nesta definição destaca-se um elemento económico e um elemento jurídico. O económico pode definir-se como um conjunto de bens ou de valores pertencentes a determinado indivíduo. O jurídico é o conjunto de direitos que esse indivíduo exerce sobre esses bens. Quere dizer, o património económico apresenta-se como objecto do património jurídico.

Portanto, sob o ponto de vista jurídico, o património é um complexo de direitos que tem sempre um valor económico, isto é, redutível a dinheiro. Contudo, há factos que, apesar de proporcionarem a um indivíduo certas vantagens, nem por isso entram no âmbito do património, porque não têm valor patrimonial, não são redutíveis a dinheiro. Assim, por exemplo, a força do trabalho, a inteligência, a competência profissional, etc., são qualidades do indivíduo e não uma parte do seu património, como o não são também o crédito da pessoa, as suas previsões, as suas expectativas. Nesta ordem de ideias, compreende-se perfeitamente que seria uma anomalia jurídica considerar, à face do direito vigente, sobretudo à face do artigo 1735 do citado

Código (\*), a legitimidade da transmissão do direito de exercer a profissão farmacêutica a indivíduos não farmacêuticos que, por sucessão legítima ou testamentária, sucedessem a estes profissionais. Seria uma transmissão com objecto impossível. Os herdeiros sucedem, sim, no objecto do exercício da profissão farmacêutica, isto é, ficam os proprietários das coisas existentes na farmácia e que podem alienar. Mas não sucedem, nem podem suceder, no direito de exercer a profissão. Tal qual como os herdeiros de um médico ou de um advogado, adquirindo por sucessão os valores que recheiam o consultório, não adquirem o direito ao exercício da profissão.

Desta sorte, à face da lei vigente, nenhuma razão assiste àqueles que, sem título que a tal os habilite, pretendem exercer a profissão farmacêutica.

O que a lei estabelece quanto às viúvas, não é, propriamente, uma excepção as estes princípios. É apenas uma providência temporária, destinada a não obrigar à venda precipitada da farmácia, uma espécie de providência que deverá cessar logo que haja possibilidades de organizar, em termos gerais, a previdência dos farmacêuticos.

O facto da maior parte dos medicamentos serem hoje elaborados nos laboratórios de indústria farmacêutica, não invalida o que já se disse a favor da propriedade exclusiva da farmácia para o farmacêutico. A esses laboratórios, por isso mesmo, com mais forte razão, se devem aplicar os mesmos argumentos para que os nobres princípios deontológicos que devem imperar em tão importante sector da actividade humana não possam ser preteridos pela ânsia desmedida de lucros.

Quanto ao problema do investimento de enormes somas de capitais numa grande empresa industrial farmacêutica, poder-se-ia seguir o exemplo de França, onde já se reconheceu que a melhor maneira de acautelar a saúde pública é não consentir a intromissão de estranhos no exercício farmacêutico. Assim, foi ali legislado que, mesmo as grandes empresas que se destinem a preparar ou a vender por grosso, quer produtos químicos quer drogas simples destinadas à farmácia, quer composições farmacêuticas, *devem pertencer a farmacêuticos*. Embora nestes casos a lei francesa (artigo 29 da lei de 1941) consinta a constituição de sociedades em que entre capital estrangeiro, determina que nessas sociedades deve haver preponderância do elemento farmacêutico. Assim, devem ser profissionais inscritos na Ordem dos Farmacêuticos:

- a) nas sociedades anónimas — o presidente e metade mais um dos membros do Conselho de Administração.
- b) nas sociedades de responsabilidade limitada e nas sociedades em comandita — todos os gerentes.
- c) nas outras formas de sociedade — todos os associados.

---

(\*) «Pode qualquer suceder, por morte de outrem, em todos os seus bens, ou em parte deles, tanto quando for por disposição da última vontade, como quando for em virtude da lei. No primeiro caso, dá-se a sucessão testamentária; no segundo, a sucessão legítima».

Por outro lado, estipula que nestas sociedades a maioria do capital deve pertencer a um ou vários farmacêuticos ou ao Estado.

\* \* \*

Não quero deixar sem uma referência os ajudantes de farmácia que ultimamente muito se têm interessado por esta questão e chegaram mesmo a invocar pretensos direitos.

Eles são, sem dúvida, prestimosos trabalhadores na pequena oficina ou no grande laboratório farmacêutico. Mas, evidentemente, dentro da sua esfera de acção e da sua categoria que é a de auxiliares!

Normalmente, entram para o serviço de uma farmácia com exame de instrução primária e ali, em contacto com o farmacêutico, vão-se cultivando e aprendendo a executar algumas operações de manipulação de medicamentos.

O treino de longos anos pode dar-lhes uma certa prática, de que muitos directores técnicos, por vezes, abusam, mas nunca lhes será lícito reivindicar para si direitos iguais aos do seu Mestre, zelador da saúde pública, por direitos adquiridos à custa do seu curso superior e da competência que os seus estudos e o seu diploma lhe outorgam.

Numa sociedade civilizada que assenta na hierarquia de valores, essa reivindicação, se viesse a ser atendida, provocaria o desprestígio de milhares de farmacêuticos que servem com desvelo a sua profissão.

A concessão do direito de propriedade ou co-propriedade aos ajudantes de farmácia seria porta aberta aos comerciantes para se apossarem da farmácia, com as consequências já apontadas.

É sabido que muitos ajudantes de farmácia com prática registada não exercem actualmente a função de auxiliares de farmacêutico mas ocupam-se em várias actividades comerciais, nomeadamente o comércio droguista.

Regra geral, sendo raras as excepções, a maioria dos ajudantes também tem apenas em mira a exploração comercial da farmácia.

Assim, a saúde pública perderia imenso com a concessão do direito de propriedade de farmácia a ajudantes.

Todavia, os ajudantes que, como auxiliares do farmacêutico, sintam verdadeira vocação para exercer a profissão farmacêutica têm a possibilidade de alcançar esse objectivo através das facilidades que o Governo da Nação, numa atitude digna e no intuito de facilitar a instrução e a elevação de todas as classes, generosamente há muito lhes concedeu.

Poder-se-á talvez objectar que, embora a lei proporcione ao ajudante de farmácia a singular regalia de se fazer farmacêutico sem ir às Escolas de Farmácia mais que para fazer exames, ele sentiria certa dificuldade no estudo dos programas e na aprendizagem das técnicas que normalmente se não praticam na pequena oficina farmacêutica.

Não cremos que tal dificuldade seja insuperável. Mas para facilitar ainda mais a elevação social dos ajudantes de farmácia poderia ser instituído para eles um regime de bolsas de estudo, como recentemente o sugeriu o aluno da Escola de Farmácia desta Universidade, Henrique Pires. Poderia também o Governo da Nação, à semelhança do que acontece em muitas Universidades estrangeiras, criar cursos nocturnos teóricos e práticos, ou sòmente práticos, para que equeles nossos auxiliares o pudessem seguir e, através da competente preparação, usufruir dos direitos e regalias que só por esse título se lhes pode conceder.

\* \* \*

Quando, a bem da Nação e da saúde pública, o farmacêutico for obrigado a exercer pessoalmente a sua profissão, o problema da propriedade de farmácia já não terá opositores de verdade por parte dos ajudantes do farmacêutico ou de quaisquer comerciantes.

A presença do farmacêutico na farmácia é de interesse público. Obriguem-se, pois, todos os farmacêuticos a permanecer na farmácia de que são responsáveis e não, como acontece nalgumas delas, a assumir somente uma hipotética responsabilidade do que nela se passa. Aos ajudantes só interessa a propriedade de farmácia desde que possam, eles próprios, substituir os farmacêuticos, como na prática, por vezes, infelizmente, acontece.

Torna-se, pois, imperioso o integral cumprimento das leis do exercício farmacêutico. Para o conseguir, haveria que ampliar o quadro de Inspectores e criar a Ordem dos Farmacêuticos ou, pelo menos, conceder ao Sindicato Nacional um estatuto deontológico que lhe dê poderes para fiscalizar e moralizar, pelos meios necessários, o exercício da profissão farmacêutica. Bastará que disponha de faculdades que se assemelhem às de que disfruta, por exemplo, a Ordem dos Farmacêuticos Franceses, instituída por decreto de 5 de Maio de 1945 e que no seu art.º 1.º indica os fins para que foi criada: «assegurar o respeito dos deveres profissionais e a defesa da honra e da independência da profissão».

Na Ordem dos Farmacêuticos Franceses devem estar inscritos todos os profissionais, qualquer que seja a modalidade da sua actividade profissional (com excepção dos farmacêuticos funcionários dos Ministérios da Saúde Pública, da Educação Nacional e da Defesa); ou seja:

- a) Os farmacêuticos da pequena oficina (farmácia).
- b) Os farmacêuticos proprietários, gerentes ou administradores dos estabelecimentos em que se fabricam medicamentos especializados.
- c) Os farmacêuticos armazenistas.
- d) Os farmacêuticos dos estabelecimentos hospitalares, os farmacêuticos biólogos, os farmacêuticos mutualistas, os farmacêuticos assalariados e, em geral, todos os farmacêuticos que não estejam incluídos em qualquer das secções precedentes.

Cada um destes agrupamentos constitui uma secção dentro da Ordem que tem a assisti-la Conselhos Regionais, Conselhos Centrais e o Conselho Nacional.

Os Conselhos Centrais compreendem o Conselho Central dos farmacêuticos da pequena oficina (farmácia), o Conselho Central dos farmacêuticos fabricantes de medicamentos especializados, o Conselho Central dos farmacêuticos armazenistas e o Conselho Central dos farmacêuticos que não são englobados em qualquer destas actividades.

Nos Conselhos Centrais dos farmacêuticos fabricantes de medicamentos especializados e no dos farmacêuticos armazenistas, tomam assento, ao lado dos delegados dos respectivos profissionais, professores ou assistentes das Faculdades de Farmácia, nomeados pelo Ministro da Saúde Pública, sob proposta do Ministro da Educação Nacional e um Inspector de Farmácia representante, a título consultivo, do Ministro da Saúde Pública.

A Cúpula da Ordem reside no seu Conselho Nacional de que fazem parte, além dos representantes das respectivas secções, três professores ou assistentes das Faculdades de Farmácia, nomeados também pelo Ministro da Saúde Pública, sob proposta do Ministro da Educação Nacional e um Inspector de Farmácia como representante, também a título consultivo, do Ministro da Saúde Pública.

Nas suas atribuições de defender a moralidade e a deontologia profissionais, os Conselhos da Ordem, desde que tenham conhecimento de uma infracção cometida por um farmacêutico, constituem-se em Câmara disciplinar, sob a presidência de um magistrado, em que o inculminado se poderá defender por si ou com a ajuda de um colega por ele escolhido ou de um advogado.

As penas aplicadas pela Câmara disciplinar, conforme a gravidade do delicto, vão desde a simples repreensão, passando pela repreensão registada e pela interdição temporária ou definitiva de poder efectuar fornecimentos de medicamentos aos estabelecimentos públicos, até à interdição de exercer a profissão por um período de um, dois, ou cinco anos, podendo chegar até à interdição definitiva do exercício profissional.

Minhas Senhoras e Meus Senhores:

Esta minha fastidiosa prelecção deve ter fatigado demasiadamente V. Ex.<sup>as</sup>. Agradecendo a tão benevolente atenção que me prestaram, peço desculpa da sensaboria. Mas, para terminar, devo dizer-lhes que o que pretendia concluir era:

— O farmacêutico, qualquer que seja a faceta da sua actividade, exerce uma profissão liberal.

— As oficinas de farmácia não são estabelecimentos comerciais.

— À face da razão, da moral, do direito natural e do direito constituído é legítima a restrição da propriedade de farmácia para os farmacêuticos, pelo que deve ser mantida a exclusividade desse direito.

— Deveria ser legislado no mesmo sentido em relação aos laboratórios de indústria farmacêutica ou, pelo menos, que a maioria do capital de tais empresas seja de farmacêuticos.

— Deveriam ser concedidas aos ajudantes de farmácia ainda mais facilidades do que as já consignadas na lei vigente, a fim de poderem alcançar o diploma de farmacêuticos.

— Deverá exigir-se a real assistência do farmacêutico na oficina de que é responsável para que a missão social da Farmácia seja mais eficiente.

Tudo isto, sendo para salvaguarda da saúde pública e da dignidade da profissão farmacêutica, será de interesse nacional.

# RESUMOS

## QUÍMICA

### DOSEAMENTO BROMOMÉTRICO DO METOCARBAMOL

PARIKH, P. M. e MUKHERJI, S. P.: *Drug Standards*, 28, 48 (1960)

O método proposto pelos Autores, baseado na propriedade do metocarbamol, ou carbamato do 3-(o-metoxifenoxi)-2-hidroxi-1-propilo, formar derivados bromados, revelou-se eficiente para a análise quantitativa do produto quer como matéria prima quer como comprimidos. Os excipientes e lubrificantes vulgarmente usados nestes, não mostraram qualquer interferência no doseamento do metocarbamol.

#### *Doseamento do metocarbamol:*

Pesar rigorosamente cerca de 0,2 g de metocarbamol, em erlenmeyer com rolha de vidro, dissolver em 10 ml de álcool e juntar 65 ml de água. Juntar 20 ml de iodeto de potássio (10 % p/v em água) e 20 ml de cloro-15 minutos. Juntar 15 ml de ácido clorídrico diluído (10 % p/v em água). Manter no banho de gelo durante 15 minutos agitando de vez em quando. Juntar 20 ml de iodeto de potássio (10 % p/v em água) e 20 ml de cloro-fórmio. Agitar bem e depois de 5 minutos à temperatura ambiente titular com hipossulfito de sódio 0,1 N usando como indicador o cozimento de amido. Efectuar um ensaio a branco usando as mesmas quantidades de reagentes mas sem o metocarbamol. A diferença entre os dois ensaios representa a quantidade de soluto de bromo 0,1 N usada, correspondendo a cada ml 6,031 mg de metocarbamol.

#### *Doseamento do metocarbamol em comprimidos:*

Reduzir 10 comprimidos a pó fino. Pesar rigorosamente uma quantidade de pó equivalente a cerca de 400 mg de metocarbamol e transferir para um balão de 100 ml, com auxílio de 20 ml de álcool. Agitar bem para dissolver o metocarbamol e completar o volume com água. Agitar de novo por 5 minutos e filtrar por filtro de papel seco, rejeitando os primeiros 15 a 20 ml de filtrado. Medir 50 ml do filtrado restante para um erlenmeyer com rolha de vidro, levar a um volume de cerca de 75 ml com água e efectuar o ensaio indicado anteriormente para o metocarbamol começando onde diz «Juntar 50 ml de soluto de bromo 0,1 N (U. S. P.)».

A. P. T.

## FARMÁCIA GALÉNICA

### CONSIDERAÇÕES SOBRE A UTILIZAÇÃO DAS MATÉRIAS PLÁSTICAS NO ACONDICIONAMENTO DE SOLUÇÕES FARMACÊUTICAS

JAMINET, F., *Cercle Scientifique des Anciens Élèves de l'Institute A. Gilkinet*  
— Conferências de 27 de Janeiro de 1960, Pág. 77.

Neste trabalho apresentado nas Jornadas Científicas de 20 de Março de 1960 o A. faz uma revisão de conjunto sobre o emprego das matérias plásticas nas soluções medicamentosas. Todos sabemos que as matérias plás-

ticas tendem a substituir os materiais clássicos empregados no acondicionamento, tais como o vidro, o cartão, o papel, e mesmo os metais.

Embora o A. se refira mais detalhadamente ao caso das soluções, não deixa de fazer notar o interesse do acondicionamento em recipientes plásticos das formas sólidas e semi-sólidas, como seja o caso das pomadas. Convém evidentemente conhecer as características e propriedades dos plásticos evitando por exemplo os que sejam permeáveis ao vapor de água que poderiam conduzir a uma desidratação importante da preparação, modificação da consistência inicial e a uma concentração do princípio activo. Também um grande número de matérias plásticas são facilmente atacáveis por solventes e óleos essenciais. Portanto deverá evitar-se o acondicionamento nestes plásticos de preparações dérmicas de benzoato de benzilo ou de supositórios à base de eucaliptol, cânfora, guaiacol, etc.

No que respeita às formas líquidas a maioria dos problemas parecem resolvidos, no caso de frascos flexíveis, para colírios, instilações nasais, sprays, etc, enquanto que nos recipientes destinados às soluções para injeção ou perfusão, as dificuldades são mais numerosas e complexas. Evidentemente que a utilização das matérias plásticas neste sector poderia baixar consideravelmente o preço de revenda dos injectáveis, revolucionando toda a técnica de fabrico.

O A. refere-se em seguida à estrutura propriamente dita da matéria plástica. Sabe-se que uma macromolécula é constituída por polímeros de peso molecular bem definido. No caso especial dos plásticos é necessário dispor de polímeros de igual composição, visto que um grande número de propriedades físicas e químicas das grandes moléculas estão estreitamente ligadas ao seu peso molecular. Na composição dos plásticos ao lado dos polímeros encontram-se uma série de adjuvantes cuja presença se justifica por diferentes razões: traços de catalizadores utilizados no decurso das sínteses, substâncias plastificantes que conferem a plasticidade indispensável ao uso, antioxidantes ou estabilizantes, que evitam a acção prejudicial de diferentes factores, como seja o oxigénio atmosférico, o calor e os raios ultra-violetas. Ao lado destes pode encontrar-se por vezes, substâncias fungicidas, substâncias corantes, etc.

O A. refere-se em seguida às propriedades exigidas aos plásticos para o seu uso nas soluções medicamentosas: Assim devem prestar-se facilmente à transformação em frascos, recipientes ou ampolas, devem ter perfeita resistência, ser de preferência transparentes, ter uma forte capacidade de resistência ao calor, em particular às temperaturas de esterilização. Devem ser impermeáveis à passagem de microorganismos e ao vapor de água, apresentar uma certa impermeabilidade aos gases, particularmente o oxigénio, não devem ceder quaisquer substâncias aos veículos utilizados nem reagir com estes últimos, quer às temperaturas ordinárias, quer às temperaturas de esterilização. Cada um destes capítulos é desenvolvido detalhadamente, citando-se em cada um dos casos os plásticos que obedecem a tais condições.

É curioso notar que no fim deste trabalho, com vista a ajudar o farmacêutico na escolha dos materiais plásticos apropriados cita-se numa série de anexos o comportamento das principais matérias plásticas utilizadas actualmente no acondicionamento em face de um número bastante importante de substâncias medicamentosas. Igualmente nestes anexos se faz referência a processos analíticos que permitem saber o tipo de plástico utilizado.

## UM NOVO MÉTODO DE PREPARAÇÃO DE GRANULADOS PARA COMPRIMIDOS

TWERCK, P. A., WALTERS, E. L. e CARKHUFF, E. D. *J. Am. Pharm. Assoc. (Sc. Ed)* 49, 344 e 347 (1960)

Os AA. descrevem um novo método de granulação, com vantagens sobre os habituais e que foi experimentado tanto em pequena escala como em escala industrial. O método encontra-se dividido em dois processos: um para o caso em que a substância activa se emprega em concentração vizinha de um miligrama e que portanto a maior parte do granulado é constituída por adjuvantes (processo I); e outro em que, pelo contrário, o granulado é constituído na maior parte pela substância activa (processo II).

No processo I o método consiste essencialmente na pulverização da substância activa, introdução desta e dos adjuvantes numa drageificadora com velocidade regulável, onde primeiramente os pós são misturados, a velocidade relativamente alta, depois humedecidos com água (geralmente na proporção de 3 a 4 % e introduzida por meio de um nebulizador): formam-se assim pequenos grânulos, que são secos por meio de ar quente, à medida que a turbina roda a uma velocidade menor. Os AA. depois de decreverem o material usado tanto em escala experimental como na Indústria e as condições de trabalho, apresentam os resultados de oito experiências com diferentes placebos corados, comparando-os com outros de igual composição preparados pelo método habitual; verificaram que na maioria dos casos o método é vantajoso, pois as características de compressão são boas, apesar da elevada proporção de pó fino («fines»).

Também se encontram comparados num quadro os tempos de preparação de granulados de fenobarbital, tiamina e ácido ascórbico preparados pelo método habitual e por este novo método verificando-se que são muito menores neste último, não só pela menor duração das diversas fases do processo, mas também pela supressão de fases. Isto tudo leva pois a um menor custo de produção e à não necessidade de utilização de estufas.

No processo II usa-se como no anterior material estandardizado e o método apresenta diferenças nítidas sobretudo no que respeita ao líquido de granulação (que é formado «in situ») à temperatura do ar usado na secagem (mais elevada) e às rotações da turbina (que no caso mais geral de se usar o cozimento de amido são de uma rotação por minuto). Tudo isto se destina a diminuir o conteúdo de humidade do granulado, evitar a formação exagerada de «fines» e ainda no caso de granulados para comprimidos corados, conseguir uma maior uniformidade de cor.

Os resultados de ensaios com três granulados (acetofenetidina, sulfadiazina e ácido ascórbico) preparados por este método e pelo habitual são comparados, no que respeita à quantidade de líquidos de granulação usado, percentagem de humidade, tempo de secagem, percentagem de «fines», características da compressão, etc., concluindo-se que em todos os casos, este novo método apresenta vantagens sobre o processo convencional de granulação húmida, em especial no que diz respeito aos tempos de fabrico e secagem, tendo no entanto o inconveniente de requerer instalações de drageificação especiais.



# BIBLIOGRAFIA

## LIVROS PUBLICADOS

UNITED STATES PHARMACOPEIA, 16th Rev. (U. S. P. XVI), ed. UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION, INC., distr., Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, U. S. A., 1 vol. enc., 1.192 pgs., pr. \$10.00 net.

A nota dominante nesta nova edição da Farmacopeia Americana é a aplicação de novas técnicas, reflexo do progresso destes últimos anos no campo analítico. Assim, em maior número de casos ou pela primeira vez, emprega-se a titulação em meio não aquoso, a complexometria, a cromatografia de papel e de coluna, isótopos radioactivos, espectrofotometria no ultra-violeta e no infra-vermelho.

A XVI edição da U. S. P. inclui 908 monografias, das quais 225 são novas admissões, que abrangem toda uma série de novas drogas introduzidas na terapêutica desde 1955.

Da edição anterior retiraram-se 159 monografias.

Indica-se pela primeira vez, uma lista de 81 artigos, aprovados pela Comissão da Farmacopeia, cujas monografias não puderam ser publicadas ainda, mas que serão oficializadas nos suplementos.

As secções de «Determinações gerais, processos e aparelhos» e de «Reagentes, indicadores e soluções» estão impressas a duas colunas, ocupando 293 páginas. Esta economia de espaço torna a U. S. P. XVI menos volumosa do que a XV, apesar do seu conteúdo ser muito mais vasto.

A sua apresentação é excelente, de aspecto gráfico semelhante à anterior, continuando a verificar-se uma cuidada orientação na elaboração das monografias. A U. S. P. XVI é oficial desde 1 de Outubro de 1960.

M.<sup>a</sup> T.<sup>a</sup> Gonçalves

BRITISH PHARMACOPEIA 1958 ADDENDUM 1960, 1 vol. enc., 83 pgs., ed. BRITISH PHARMACOPEIA COMMISSION, 14 Hallam Street, London W. 1, publ. por The Pharmaceutical Press, 17 Bloomsbury Square, London W. C. 1, pr. 30 s. net.

O suplemento da B. P. 1958 inclui 49 novas monografias relacionadas com produtos imunológicos (vacinas de Difteria e Tétano,

Poliomielite, Tifoide-paratifoide A e B e Cólera), antibióticos (Novobiocina — sais de cálcio e de sódio, Fenoximetilpenicilina — sais de cálcio e de potássio) e drogas sintéticas (Clorotiazida, Citrato de Piperazina) e as suas formas farmacêuticas.

Nas alterações feitas à Farmacopeia estão incluídas, além de aditamentos às monografias já existentes, modificações na análise de alguns produtos. As referentes à Corticotropina são substituídas por monografias de Corticotropina, Corticotropina injectável, e preparações de acção prolongada — Corticotropina Gelatina injectável e Corticotropina Hidróxido de Zinco injectável. O apêndice XV — padrões e unidades de actividade das substâncias biológicas — foi modificado de acordo com as decisões da Organização Mundial de Saúde.

A Adenda de 1960 à B. P. 1958, elaborada pela Comissão da B. P. 1958-63 foi publicada em 3 de Outubro de 1960 e entrará em vigor a 1 de Março de 1961.

M.<sup>a</sup> T.<sup>a</sup> Gonçalves

BRITISH NATIONAL FORMULARY 1960, 1 vol. enc., 292 pgs., The Pharmaceutical Press, 17, Bloomsbury Square, London W. C. 1, 1960, pr. 8 s.

Com 70 novas preparações e com a exclusão de 27 artigos apareceu agora o Formulário Nacional Britânico referido a 1960. A ordenação do formulário é feita por grandes grupos terapêuticos, sendo cada grupo introduzido por breves notas suficientemente claras mas ao mesmo tempo devidamente sintetizadas. Seguem-se depois os vários medicamentos aprovados pela Comissão do Formulário com a designação da forma farmacêutica e respectiva dosagem e a posologia, além de quaisquer indicações particulares como as referentes à acção da luz, precauções especiais, etc.

O formulário foi impresso em formato próprio para ser transportado na algibeira do médico e do farmacêutico — a Comissão salienta-o no preâmbulo — não constituindo a inclusão ou exclusão de fórmulas mais do que mera indicação, pois de modo algum o médico fica obrigado a receitar ou deixar de receitar qualquer produto. Em todo o

caso, o cuidado que merece a escolha de produtos a incluir ou excluir justifica a popularidade realçada entre as classes farmacêutica e médica, da Grã-Bretanha, popularidade essa alcançada por sucessivas edições e que, segundo ouvimos recentemente no Congresso da Federação Internacional Farmacêutica teve forte influência numa inversão do receituário com benéfico resultado para a economia da Farmácia.

Sem que se possa considerar livro de texto — confessamo-nos partidários de notas explicativas um pouco mais desenvolvidas — não há dúvida, no entanto, que o formulário inclui um certo número de preciosas indicações complementares das encontradas na Farmacopeia e Codex.

Aconselhamos a sua aquisição como documento que é da orientação seguida pela farmácia da Grã-Bretanha, aliás na mesma linha da dos países nórdicos, e como auxiliar que pode ser das pequenas dúvidas sobre acções dos medicamentos e respectiva posologia que continuamente nos surgem.

C. Silveira

HILFSSTOFFE FÜR PHARMAZIE UND ANGRENZENDE GEBIETE, por H. VON CZETSCH-LINDENWALD & H. FIEDLER, 1 vol. enc. 198 pgs., Editio Cantor K. G., Aulendorf. i. Württ, 1960, Pr. 23 DM.

Constitui esta obra um índice muito completo dos produtos auxiliares que o farmacêutico utiliza para a elaboração de formas farmacêuticas e de todas as preparações que, não pertencendo a este grupo, a sua execução está, contudo, compreendida no seu âmbito profissional.

Nos últimos anos e, principalmente, no pós-guerra, a indústria química proporcionou à Farmácia um sem número de substitutos dos produtos naturais que, em alguns casos, apresentam sobre estes reais vantagens, quer sob o ponto de vista de economia como de estabilidade, facilitando manipulações e simplificando técnicas. Referimo-nos sobretudo, aos dissolventes orgânicos, agentes emulsivos e de suspensão, conservantes e antioxidantes, excipientes para pomadas e para supositórios, etc. Os nomes de fantasia multiplicam-se e, muitas vezes, aparecem no mercado estes produtos sem a designação química correspondente e necessária a uma verificação analítica conscienciosa. Alguns, dentre eles, foram introduzidos já nas farmacopeias modernas, porém, a bibliografia respeitante à maioria deles acha-se muito dispersa. Nesta obra, encontram-se esses produtos ordenados alfabeticamente pelos nomes registados e internacionais; a sua descrição química e física com informação

das suas características particulares e aplicações principais, e, ainda, indicação dos seus fornecedores ou fabricantes europeus e americanos.

É de assinalar, finalmente, o cuidado que os autores tiveram incluindo, em muitos artigos, uma citação bibliográfica acessível que auxiliará bastante o profissional que necessita prontamente de informes práticos.

L. Sousa Dias

PHARMACIA MEDITERRANEA, 2.º volume, br. 709 pgs., SESSÕES DA UNIÃO MÉDICA MEDITERRANEA, Pavia-Rapallo, 19-22 de Maio 1958, publ. Soc. Farm. Mediterraneo Latino, Pavia 1958, pr. 4.000 L.

Pela leitura dos trabalhos apresentados fácil será ajuizar do nível científico em que decorrem as reuniões da Sociedade, agora e em boa hora aberta a outros latinos não mediterrânicos, embora em número limitado.

Na 1.ª secção — Ciências físico-químicas e toxicologia — o tema oficial foi: «O controle analítico prático dos gases utilizados em terapêutica ou anestesiologia» tratado por M. CHAMBRON. Nesta secção foram apresentadas 27 comunicações. Na 2.ª parte — Ciências biológicas — o tema oficial foi «A Imunoterapia na era antibiótica» tratado por A. DE MARLIERI e foi de 25 o número de comunicações apresentadas. A 3.ª secção — Assuntos profissionais e industriais — «Passado, Presente e Aspiração para um futuro nobre da Farmácia nos países da Sociedade Farmacêutica do Mediterraneo Latino»; foram seus relatores J. MAGINÓ FIGUERAS & R. GAVALDA RIBAS. Nesta secção foram apresentadas 19 comunicações.

C. Silveira

LEHRBUCH DER ORGANISCHEN CHEMIE, 35.ª & 36.ª ed., por A. HOLLEMAN & F. RICHTER, 1 vol. enc. XII + 646 pgs., 113 fig., Walter de Gruyter & Co., Genthiner Strasse, Berlin W 35, 1960, pr. 28 DM.

É este livro uma nova edição completamente atualizada do famoso tratado publicado pela primeira vez em 1896 por HOLLEMAN. De então para cá surgiram dezenas de novas edições à medida que os progressos da química as iam justificando.

Em 1930 FRIEDRICH RICHTER passou a colaborar na obra e, assim, surgiu a 19.ª edição.

A 35-36.ª edição é, como as anteriores, uma obra fundamentalmente didática.

Neste tratado, de tão grandes tradições entre os estudantes de língua alemã, encon-

tram-se bem doseados os aspectos formativos e os dados informativos também necessários na aprendizagem de uma ciência que está longe ainda de ser exacta.

Pela actualização com que são tratadas as diversas matérias e pela maneira agradável como são apresentadas, este livro é de aconselhar a todos os que estudem química orgânica e que dominem a língua alemã.

A. Ralha

PRÉCIS DE CHIMIE BIOLOGIQUE, por J. COURTOIS & R. PERLES, tomo II, 620 pgs. Masson et C<sup>ie</sup>. Ed., 120 bld. S. Germain, Paris 6<sup>e</sup>, pr. 46 NF

Foi agora publicado o tomo II desta magnífica obra que faz parte da colecção «PRÉCIS DE PHARMACIE» publicada sob a direcção de M. JANOT.

Este segundo volume trata dos Lipidos, dos Protidos e das provas de exploração funcional.

Na mesma linguagem clara e com a mesma perfeita actualização encontramos como subdivisões no caso dos Lipidos: constituição e propriedades; derivados esteroides; metabolismo; determinação analítica dos lipidos e substâncias relacionadas em análises clínicas; os ácidos biliares, as hormonas e os esteroides.

No caso dos Protidos os capítulos são os seguintes: os aminoácidos; os peptidos; os holoprotidos; métodos gerais de identificação e dosagem dos protidos e corpos seus derivados; metabolismo normal e patológico dos protidos animais; os núcleos protidos; os cromoprotidos.

Nas provas de exploração funcional tratam-se com certa minúcia: a exploração funcional do fígado; a exploração funcional do rim; os sedimentos e os cálculos urinários; a exploração funcional do tubo digestivo; as matérias fecais; as hormonas da tiroide e a exploração funcional da glândula tiroide; a coagulação sanguínea e sua exploração; as funções de reprodução; alterações humorais no decurso de estados infecciosos; o líquido céfalo-raquidiano; os exsudados.

Esta última parte, particularmente interessante para quem se dedique ao ramo das análises bioquímicas, reúne em 124 páginas as provas enunciadas, que são examinadas tanto sob o ponto de vista teórico como prático e acompanhadas ainda de valiosa biografia — 136 citações — o que permitirá o melhor apetrechamento para um trabalho consciente.

No seu conjunto a obra constitui a mais valiosa contribuição que conhecemos para

a biblioteca do farmacêutico no que diz respeito à química biológica e como tal a aconselhamos a todos os colegas.

C. Silveira

EINFACHE VERSUCHE AUF DEM GEBIETE DER ORGANISCHEN CHEMIE, 8.<sup>a</sup> ed., por A. HOLLEMAN & L. SCHULLER 1 vol. cart. 172 pgs., Walter de Gruyter & C<sup>o</sup>., Genthiner Strasse, Berlin W 35, 1960, pr. 18 DM

É uma nova edição do conhecido livro de trabalhos práticos de química orgânica. Uma característica digna de relevo especial é o método usado na apresentação dos assuntos e na ordenação das experiências.

O livro está dividido em 39 capítulos. O primeiro trata da identificação, nos compostos orgânicos, dos elementos mais importantes; os dois capítulos seguintes, são dedicados aos métodos de trabalho usados na química orgânica e às relações entre a estrutura química e a solubilidade e os pontos de fusão e de ebulição.

Os outros capítulos dizem respeito aos diversos tipos de compostos orgânicos agrupados, geralmente, pelos grupos funcionais presentes.

Ao contrário do que é mais usual, este livro de trabalhos práticos considera, com o mesmo relevo e interesse as experiências de síntese, os métodos analíticos e a demonstração das propriedades conferidas pelos grupos funcionais presentes nas moléculas.

No início da obra apresentam-se abundantes referências bibliográficas mas, no texto, cita-se sempre o LEHRBUCH DER ORGANISCHEN CHEMIE de HOLLEMAN-RICHTER, 35.<sup>a</sup> e 36.<sup>a</sup> ed. (1960), pois que o livro em apreciação foi concebido com o fim de demonstrar praticamente os assuntos versados no Tratado de Holleman-Richter.

A. Ralha

ANALYTISCHE TRENNUNG UND IDENTIFIZIERUNG ORGANISCHER SUBSTANZEN, por O. NEUHOFER, 1 vol. enc. 116 pgs., Walter de Gruyter & C<sup>o</sup>., Genthiner Strasse, Berlin W 35, 1960, pr. 9.80 DM

Como o título indica, neste livro, o autor ocupa-se dos métodos de separação e de identificação dos compostos orgânicos.

A obra divide-se em quatro partes:

1.<sup>a</sup> parte — «Considerações gerais». Dizem respeito aos métodos gerais de purifi-

cação, aos processos de detecção dos elementos e dos grupos funcionais, às relações entre a estrutura e as propriedades físicas e a reactividade e aos fundamentos teóricos dos processos usados nas separações e identificações.

Nas considerações gerais, o autor trata ainda da cromatografia de papel aplicada à separação e identificação de isómeros e homólogos e aborda a bibliografia da análise orgânica.

2.<sup>a</sup> parte — «Marcha a usar nas separações». Consideram-se três grupos principais, a saber:

- I — Substâncias destiláveis à pressão normal.
- II — Substâncias destiláveis à pressão reduzida.
- III — Substâncias fixas.

Em segunda aproximação dividem-se os compostos orgânicos em:

a) compostos facilmente solúveis na água e dificilmente solúveis ou insolúveis no éter.

Consideram-se depois os compostos solúveis no éter. As suas soluções etéreas são agitadas com diversas soluções aquosas o que permite separá-los nos grupos:

- b) compostos solúveis em solução de bicarbonato de sódio.
- c) compostos solúveis em solução de soda.
- d) compostos solúveis nos ácidos diluídos.

Ficam no éter os

e) compostos neutros.

Por último, há ainda a considerar o grupo dos

f) compostos insolúveis na água e no éter.

3.<sup>a</sup> parte — «Reacções de identificação» para os diversos grupos funcionais.

Inclui a preparação dos derivados com maior interesse na identificação.

4.<sup>a</sup> parte — Tabelas.

A. Ralha

QUALITATIVE ANALYSE, por H. HOFMANN & G. JANDER, 1 vol. br. 308 pgs., Walter de Gruyter & Co., Genthiner Strasse, Berlin W 35, pr. 5.80 DM.

Este livro de análise qualitativa inorgânica está dividido em cinco partes: introdução, métodos gerais, catiões, aniões e marcha sistemática da análise qualitativa.

Os catiões e os aniões estão divididos em grupos (catiões-grupo solúvel, do carbonato de amónio, do sulfureto de amónio, da urotropina, do ácido sulfídrico, de redução e do ácido clorídrico; aniões-grupo do nitrato de cálcio, do nitrato de bário, do

nitrato de zinco, do nitrato de prata e grupo solúvel), indicando-se para cada um as suas características e reacções.

Na marcha geral da análise, antes da separação dos catiões e aniões, citam-se determinações prévias (ensaio à chama, análise espectral, ensaios por via seca).

No final existe uma tabela com as concentrações (em % e mol/litro) das soluções reagentes, e uma tabela de pesos atômicos.

No início os AA. fazem referência aos tratados de análise química que devem ser consultados pelo analista.

Este livro, publicado em 1960, está bastante actualizado e completo. Tem 308 páginas num papel fino e em formato reduzido, o que torna prática a sua utilização.

M.<sup>a</sup> T.<sup>a</sup> Gonçalves

SYMPOSIUM DER DEUTSCHEN ARBEITS GEMEINSCHAFT FÜR NEUROPSYCHOPHARMAKOLOGIE — NÜRNBERG 1960, MEDICINA EXPERIMENTALIS, vol. 2, n.<sup>o</sup> 2-4, 1960, 173 pgs., 44 grav., S. Karger, Arnold Böckinstr. 23-25, Basel pr. 34 FS.

Três fascículos da nova revista internacional — Medicina Experimentalis — foram publicados em conjunto e consagrados exclusivamente ao simpósio organizado pela Sociedade Alemã de Neuropsicofarmacologia que teve lugar em Nürnberg em 30 de Abril e 1 de Maio de 1960.

Na introdução discutem-se vários aspectos de importância no ensaio clínico de fármacos psicotrópicos e aponta-se a necessidade de definir normas para a sua realização. As comunicações apresentadas, em número de 29, são todas de autores alemães, e, com raras excepções, de carácter clínico-experimental. Recorrendo aos testes mais variados (eletroencefalográficos, psicométricos, reflexográficos, bioquímicos, etc.) estudam-se numerosos fármacos, alguns já consagrados outros de introdução muito recente, comparam-se os seus efeitos, sugerem-se mecanismos de acção e definem-se as suas aplicações terapêuticas.

Nenhum outro sector da terapêutica tem levado, como a Psicofarmacologia, à realização de tão grande número de reuniões científicas. Justifica-o a rápida evolução de conceitos, acelerada pela contínua aquisição de novos fármacos dotados de propriedades muito particulares. É por isso de apreciar que, tal como agora se faz, as comunicações apresentadas sejam publicadas em conjunto para que se possa formar uma ideia da posição actual dos problemas em debate.

A. Pinto

THE ANNUAL OF CZECHOSLOVAK MEDICAL LITTERATURE 1957. 1 vol. br., 510 pgs.. National Medical Library, Praha, 1959.

Esta publicação iniciada com a literatura de 1956, portanto agora no segundo ano de existência, apresenta os títulos dos livros e artigos de Medicina e Ciências afins publicados em 1957 na Checoslováquia.

Numa primeira secção fornece uma lista das publicações periódicas checoslovacas.

Os títulos apresentam-se divididos em 4 partes reunindo a 1.ª os referentes a Ciências básicas e afins incluindo a Farmácia; a 2.ª parte compreende as diversas especialidades médicas; a 3.ª a Medicina Veterinária e a 4.ª Congressos, Reuniões e diversos.

Numa 5.ª parte apresentam-se os títulos dos livros estrangeiros adquiridos pelas bibliotecas do Estado e criticadas numa publicação oficial existente para esse efeito.

Uma 6.ª parte constitui um suplemento ao volume do ano anterior.

Finalmente contém um índice de assun-

tos, por ordem alfabética, com números re-missivos da classificação decimal.

A. Mourato

ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA PARA O PROGRESSO DAS CIÊNCIAS — 23.º CONGRESSO LUSO-ESPANHOL, tomo 5.º, 2 vols., 528 & 176 pgs. & tomo 9.º, 1 vol., 648 pgs. br., Coimbra Editora, Ld.ª 1957.

Nestes 3 volumes encontram-se reunidas as comunicações apresentadas no Congresso realizado em Coimbra em 1956 pela 4.ª secção — CIÊNCIAS NATURAIS e 8.ª secção — CIÊNCIAS MÉDICAS E BIOLÓGICAS.

O tomo V referente à 4.ª secção apresenta 71 comunicações das 1.ª e 2.ª subsecções, respectivamente, MINERALOGIA E GEOLOGIA E BOTÂNICA, no 1.º volume e 31 comunicações da 3.ª subsecção, ZOOLOGIA E ANTROPOLOGIA no 2.º volume.

O tomo IX, referente à 8.ª secção CIÊNCIAS MÉDICAS E BIOLÓGICAS apresenta 115 comunicações.

A Mourato

## DIVERSAS PUBLICAÇÕES RECEBIDAS

GRÊMIO NACIONAL DOS INDUSTRIAIS DE ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS — Relatório e Contas da Direcção, 1959.

PHYTOPHARMACIE LES CORBEAUX DE FRANCE, por A. CHAPPELLIER, 1 vol. br. 107 pgs., S.U.T.I.P., 175, rue Faubourg - Poissonnière, Paris. (9.º), 1959.

NEW ZEALAND INSTITUTE OF CHEMISTRY — List of Members 1960.

FURTHER OBSERVATIONS ON DISTRIBUTION OF PATTERNS OF COAGULATION OF THE HEMOLYMPH IN NEOTROPICAL INSECTS, CH. GRÉGOIRE, 1 vol. br. 23 pgs., publ. 4379 Smithsonian Institution, Washington, 1959.

THE ABUNDANCE OF THE CHEMICAL ELEMENTS, por H. SUESS, 1 vol. br., publ. 4359 Smithsonian Institution, Washington, 1959.

FRESH WATER FOR ARID LANDS, por D. JENKINS, 1 vol. br., publ. 4358, Smithsonian Institution, Washington, 1959.

THE SUN'S ENERGY, por F. DANIELS, 1 vol. br., publ. 4355, Smithsonian Institution, Washington, 1959.

COMISSÃO DE ESTUDOS DE ENERGIA NUCLEAR 1952-1959, INSTITUTO DE ALTA CULTURA, P.ª Príncipe Real, 14, Lisboa, 1960.

# SECCÃO PROFISSIONAL

## PERGUNTAS E RESPOSTAS

221) *Pergunta* — A minha farmácia é a única na vila. Eu não tenho empregado, visto o movimento não ser suficiente para lhe pagar. Assim, faço sôzinha o serviço da farmácia. Abro às 9 horas da manhã e fecho às 19, sem hora para almoço. Mantenho aberta a farmácia 10 horas consecutivas, e aos domingos, das 9 às 13 horas.

Sempre que vêm clientes depois da hora e mesmo durante a noite, eu avio, mas a certa altura é um abuso, pois muitas vezes me pedem apenas um comprimido, ou coisa no género, às 2 horas da manhã. Como a farmácia é única todos se convencem que sou obrigada a vir sempre que queiram e seja a que horas fôr.

Ora, desejo saber o seguinte: Posso cobrar taxa de reabertura, depois das 7 horas da tarde? Quais são as minhas horas consideradas extraordinárias? Aos domingos de tarde, sou obrigada a abrir a farmácia ou posso fechá-la? Neste caso quanto posso cobrar a mais por cada receita? — *M. C. C.*

*Resposta* — O número de horas normal de trabalho é de 8 por dia e em geral das 9 às 13 e das 15 às 19. Isto para os dias de semana.

Fora destes períodos e incluindo as 24 horas dos Domingos, o serviço é considerado extarordinário.

Durante os períodos de serviço extraordinário, os honorários das manipulações serão acrescidos de 50 % e das 0 horas às 9 poderá cobrar-se a mais a quantia de 5 escudos por cada chamada (Portaria n.º 11 547 de 28 de Outubro de 1946).

Os períodos de serviço extraordinário nos dias de semana serão portanto: das 13 às 15 (almoço) e das 19 às 9.

Aos Domingos o período de serviço extraordinário é das 9 até às 9 do dia seguinte.

Como a farmácia é a única na localidade, considera-se de «serviço permanente».

Fora das horas de trabalho normal só é obrigada a aviar receituário médico (n.º 4 do Artigo 74.º do Decreto de 3 de Dezembro de 1868).

Aconselhamos a colocar na sua farmácia, quando encerrada, em local bem visível, um letreiro dizendo:

«Esta farmácia está de serviço permanente».

Poderá anunciar também e se assim o entender, outras indicações pertinentes como por exemplo:

«Só se atendem receitas médicas» e

«Cada chamada das 0 horas às 9 horas, 5 escudos».

Agora respondemos às perguntas concretas que nos faz:

— *Posso cobrar a taxa de reabertura depois das 7 horas da tarde?* — Não pode, a não ser das 0 às 9 horas.

— *Quais são as minhas horas consideradas extraordinárias?* — Todas, excepto as do horário normal (8 horas diárias).

— *Aos domingos de tarde sou obrigada, por lei, a abrir a farmácia ou posso fechá-la?* — Aos domingos, como todas as horas são de serviço extraordinário só é obrigada a aviar receituário médico e poderá ter a farmácia aberta ou fechada como mais lhe convier mas não poderá ausentar-se para longe para poder atender esse receituário com a necessária prontidão.

— *Neste caso quanto posso cobrar a mais por cada receita?* Se for manipulado tem que cobrar 50 % a mais do honorário das manipulações e das 0 às 9 horas poderá cobrar mais 5 escudos por cada chamada. — *M. T.*

**222) Pergunta**—Agradecia me informassem se é permitida a venda de detergentes nas Farmácias, como *Tide* e *Omo*. Em caso negativo, qual a lei que o proíbe? — *M. N. F.*

**Resposta**—O artigo 3.º do Decreto n.º 17 636 (pág. 744 da Farm. Port.), diz: «nas farmácias e suas dependências é proibido o exercício de qualquer ramo de negócio, com excepção do da venda de medicamentos e substâncias medicinais, acessórios de farmácia, produtos destinados à higiene, profilaxia e perfumaria».

Não nos parece ilegal, portanto, a venda de detergentes nas farmácias porque eles podem ser considerados produtos de higiene. Porém, tal como o sabão (azul e branco, amarelo, etc), que as farmácias dum modo geral não têm à venda, os detergentes também não deveriam, em nossa opinião, ser vendidos nas farmácias. — *M. T.*

**223 Pergunta**—Muito agradecia a V. o obséquio de me informarem se sou obrigada a possuir o «Boletim de Sanidade». O Subdelegado de Saúde desta localidade diz que sim. — *C. A. B.*

**Resposta**—O «Boletim de Sanidade» foi criado pela portaria n.º 13 412 de 6-1-1951. O Decreto-Lei n.º 42 850 de 16-2-1960, torna-o obrigatório e a portaria 17 512 de 29-12-1959 no seu artigo 1.º define concretamente quais os indivíduos que serão obrigatoriamente portadores desse boletim.

Nem os farmacêuticos nem o pessoal que trabalha ao seu serviço necessitam de possuir o «Boletim de Sanidade» em face das disposições legais apontadas. — *M. T.*



## NOTICIÁRIO

### III REUNIÃO DOS FARMACÊUTICOS PORTUGUESES

Este ano, a Reunião anual dos Farmacêuticos Portugueses — iniciativa do Sindicato — efectuou-se em Coimbra nos dias 2 e 3 de Julho tendo sido a respectiva organização confiada a uma comissão local composta pelos colegas Srs. D. Maria Lucília Pimentel, Fernando Salvador Rodrigues, José Nogueira Viegas, Ernesto Simões Martinho e António Duarte Coelho.

O programa, cuidadosamente elaborado de acordo com a Direcção do Sindicato, constou do seguinte:

**DIA 2 (SÁBADO): 15 horas:** Sessão Inaugural.

Alocução: J. Nogueira Viegas.

Conferências: Novos Rumos da Farmácia Portuguesa — Prof. Dr. Ramos Bandeira.

**16 horas:** Conferência: Deveres e Direitos dos Farmacêuticos — Dr.ª D. Silvina Fontoura de Carvalho.

**17 horas:** Conferência: A elevada missão da Inspeção do Exercício Farmacêutico — Simões Martinho.

**DIA 3 (DOMINGO): 9 horas:** Visita ao Portugal dos Pequenitos.

**11,30 horas:** Conferência: Sobre a propriedade de Farmácia — Prof. Dr. Albano Pereira.

**13 horas:** Almoço no Salão de Festas da FNAT.

**15 horas:** Música de dança pela Orquestra Casino, da Figueira da Foz.

## BREVE RELATO DAS SESSÕES

A sessão inaugural e as conferências tiveram lugar no dia 2, à tarde, no anfiteatro da Faculdade de Letras. Presidiu à sessão o Sr. Prof. Dr. Albano Pereira, da Escola de Farmácia de Lisboa, que numa breve alocução salientou as vantagens destas reuniões de farmacêuticos, onde começam a ser discutidos com projecção os problemas de maior interesse para a classe.

Falou a seguir o Sr. Dr. Manuel Mourato Vermelho, presidente do nosso Sindicato, que se referiu ao êxito das anteriores Reuniões dos Farmacêuticos Portugueses realizadas em Lisboa e Porto, esperando que a deste ano em Coimbra constituísse também uma manifestação de nível igual. Afirmou ainda, que o Sindicato dava o seu inteiro apoio a estas manifestações, convencido de que alguma coisa de útil resultaria para classe.

Conforme estabelecia o programa o Sr. Dr. José Nogueira Viegas, membro da comissão executiva da III Reunião dos Farmacêuticos, saudou todos os presentes à sessão inaugural e, num discurso entusiástico teceu um hino a Coimbra, sua Terra Natal, e à sua Universidade que tantos homens ilustres tem dado ao País, para glória Nacional.

Descreveu, rapidamente, os propósitos da Comissão de Coimbra que embora por motivos estranhos à sua vontade não tivesse podido organizar uma reunião onde se discutissem as conclusões de trabalhos sobre a Reforma da Carreira Farmacêutica — não deixou, todavia, de procurar que fossem focados diversos problemas primaciais para a vida da profissão. Tal reunião seria certamente o prelúdio de outra organizada em moldes mais vastos.

Depois anunciou que ia ser concedida a palavra ao sr. Prof. Dr. Ramos Bandeira, que dispensava qualquer apresentação.

O Sr. Prof. Dr. Ramos Bandeira, proferindo a sua conferência, referiu-se ao vasto plano de actividades da Classe Farmacêutica nestes últimos anos, digno de



Aspecto de uma sessão no anfiteatro da Faculdade de Letras



menção especial, pois em todos os sectores se nota uma ânsia de estudo para melhoria dos problemas farmacêuticos. Assim, recordou a magnífica ideia das Reuniões de Estudantes de Farmácia realizadas em 1959 e 1960, respectivamente em Coimbra e Lisboa. Igualmente aludiu aos Convívios dos Estudantes de Farmácia do Porto. Desta forma a mocidade está a interessar-se pelos assuntos profissionais, já nos bancos da Universidade.

Salientou os ciclos de conferências, colóquios e lições realizados no Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, ou seja a antiga Sociedade Farmacêutica Lusitana; no Centro de Estudos Bio-Galénicos da Escola de Farmácia de Coimbra, na Faculdade de Farmácia do Porto, Escola de Farmácia de Lisboa e Delegação do Sindicato do Porto. Tudo isto vem referido no Boletim cultural em publicação pelo S. N. F., demonstrando que a Farmácia não desmerece das diferentes profissões, congéneres.

Formulando diversas considerações, inspiradas em certas medidas publicadas no estrangeiro, sobretudo na Imprensa Belga, Francesa, etc., o conferente advogou a necessidade imperiosa de adaptar algumas delas às nossas tradições, para afirmar, depois, que o papel do farmacêutico é cada vez mais delicado pois tem de possuir a cultura necessária para poder esclarecer o doente sobre o modo de administração dos medicamentos, como manda a boa doutrina. Tem de prestar assistência em casos urgentes até o médico chegar. Deve abrir as embalagens das especialidades farmacêuticas para



Participantes da III Reunião dos Farmacêuticos

observar o seu estado de conservação, pois não é o doente que sabe se o medicamento acondicionado está em bom ou mau estado.

As farmácias devem estar convenientemente distribuídas para se prestar uma assistência urgente e eficiente.

O País só se prestigia tendo profissionais cada vez com maior idoneidade no desempenho da sua missão.

Depois de muitas outras considerações sobre a vida farmacêutica apresentou as conclusões seguintes como indispensáveis para novos rumos da Farmácia Portuguesa:

1 — Propugnar pela criação da Ordem dos Farmacêuticos trazendo para a nossa profissão um Estatuto profissional no género do da Medicina.

2— Envidar todos os esforços pela publicação de um Formulário Nacional para maior assistência aos beneficiários de todas as Caixas de trabalhadores. Fórmulas que teriam preços especiais, como na Itália, e fornecimentos a fazer pela farmácia de escolha do doente.

3— Ainda como corolário do número anterior, na parte referente a preços especiais, o fornecimento de especialidades para as Caixas deveria ser inspirado no sistema Espanhol, em que o desconto incide sobre a farmácia, grossista e laboratório produtor.

4— Além de dois ou três Inspectores Farmacêuticos centrais, devia existir um por cada província, ou outro arranjo geográfico, para que a Inspeção possa exercer as suas funções com assiduidade.

5— Que seja revista a nossa posição perante o problema crucial das Marcas e Patentes, dando-se a nossa adesão sob reserva, como na Itália. Aqui cessa a adesão se, dentro de um ano, não for preparado, no País, o produto ou matéria prima.

6— Que se estude a melhor forma de garantir um sistema de Previdência ao farmacêutico e sua família, com um fundo especial para esse fim, como na Dinamarca. Neste País os farmacêuticos dispõem de Reforma, Cofres de Providência e Montepios, tal como os funcionários públicos portugueses.

7— Que todas as drogarias grossistas sejam dirigidas, permanentemente, por farmacêuticos.

8— Que se crie o Laboratório de controle dos Farmacêuticos (de preferência na sede da Sociedade Farmacêutica Lusitana), no género do que existe na Bélgica, e foi considerado na reunião de farmacêuticos do Mercado dos 6. Então, que se aponha o selo de garantia, depois do profissional, que desempenha permanentemente o acto farmacêutico, ter verificado o medicamento que vai ser entregue ao doente, e por ele consumido.

9— Que a Indústria ajude as nossas Escolas de Farmácia, de forma que estas possam manter bolseiros, permanentemente em actividade, em trabalhos de investigação. Bolseiros que amanhã seriam recrutados pela própria Indústria.

10— Que se realizem periodicamente Jornadas Farmacêuticas, tanto quanto possível anualmente, onde se apresentem Relatórios das Comissões delegadas pelo Sindicato, para estudo a actualização das diferentes Carreiras Farmacêuticas.

11— Que se solicite parecer a um Professor de Direito Corporativo, no sentido de esclarecer-se se a Farmácia tem de subordinar-se, simultaneamente, a um Sindicato e a um Grémio.

12— Que as Farmácias criem secções de óptica e acústica.

Em seguida a Sr.º Dr.ª D. Silvina Fontoura de Carvalho tratou o tema «Direitos e Deveres dos Farmacêuticos». Começou por definir o que entende por Direito e Dever e aplicação dos referidos conceitos em Farmácia. Acentuou que as primeiras leis humanas sobre a arte de curar obedeciam a princípios de ordem moral e na crença em Deuses. Leu o clássico Juramento de Hipócrates, passando depois a tratar dos motivos que levaram à propriedade e limite de Farmácias.

Tratou ainda do corporativismo e cooperativismo em Farmácia, fazendo a apologia do primeiro.

Depois de várias considerações disse ser de justiça:

1.º— Que se reafirme e mantenha o Direito de ser a Farmácia a única fornecedora do público, sem embargo do estabelecimento de acordos quando se trate de Organismos Corporativos ou de outros legalmente reconhecidos como Instituições de Previdência e de Assistência;

2.º— Que, dentro deste critério, se estabeleça acordo entre a Federação das Caixas e o Grémio Nacional das Farmácias, em bases e serem estudadas entre os dois organismos;

3.º— Que a todos os beneficiários, quer pela Federação das Caixas, quer por outras instituições de Previdência inclusivé Associações de Socorros Mútuos, oficiais ou particulares, seja dada a liberdade de escolha da farmácia em que desejem aviar as suas receitas;

4.º— Que a existência de acordos secretos entre Empresas, Bancos e Companhias e determinadas farmácias para fornecimentos implique uma rigorosa punição;

5.º — Que se crie nos meios rurais e piscatórios, onde não haja farmácia, os partidos farmacêuticos, com a obrigação de manipular os medicamentos e de fornecer as especialidades às Casas do Povo e dos Pescadores, mediante percentagem a fixar;

6.º Que seja revista a Lei na parte que diz respeito a abertura de novas farmácias variando as distâncias que as devem separar consoante o número de habitações nessas distâncias compreendidas;



Um aspecto do almoço de confraternização

7.º — Que a Farmácia Central do Exército e a Farmácia do Hospital da Marinha sejam privadas de fornecer medicamentos contrariamente aos fins para que foram criadas.

## da Ordem dos Farmacêuticos

Finalmente o sr. Dr. Ernesto Simões Martinho desenvolveu o tema: «O elevado papel da Inspeção do Exercício Farmacêutico».

Fez uma exaltação de quantos procuram estudar os problemas de exercício farmacêutico, e salientou o interesse que isso pode representar para a profissão.

Referiu-se a certas medidas, promulgadas em diversos Reinados, sobre a Farmácia e em defesa da Saúde Pública. E recordou certos períodos áureos da profissão. Esta, disse, tem procurado desempenhar a sua missão.

Mencionou alguns pormenores da Inspeção na França e Bélgica onde há, respectivamente meia centena e uma duzia de Inspectores.

Sobre a França citou vários passos do valioso trabalho de um Professor de Direito, em Bordéus. Este Professor dedicou um volume de muitas centenas de páginas ao estudo de problemas de Direito Farmacêutico.

Salientou o papel elevado da Inspeção que antes de aguardar denúncias deve procurar observar *in loco* as anomalias contrárias à legislação vigente, aconselhando, procurando persuadir, por meios suaves, da necessidade do fiel cumprimento dos preceitos oficiais. Deve prestar, mesmo, uma assistência profissional, ajudando a resolver certas dificuldades que aparecem, dia a dia, no exercício da farmácia.

Para tal missão é preciso dispor de muitos Inspectores, um por cada provincia ou outro arranjo, em função das condições geográficas e do número de farmácias por cada provincia.

Para essa grande obra de ressurgimento da Farmácia Portuguesa é necessário criar, com a maior brevidade, o quadro dos Sub-Inspectores de carácter provincial ou regional, que, como actualmente, será constituído por farmacêuticos de elite, de uma moralidade professional impecável e mesmo com independência económica.

☆

No dia 3, pela 11,30 horas, no mesmo local do dia anterior, efectuou o Sr. Prof. Dr. Albano Pereira a conferência sobre «o Farmacêutico, único proprietário, por direito próprio, das oficinas da Farmácia» — trabalho que, por amável equiescência do seu autor, publicamos a páginas 165 do presente Número da «Revista Portuguesa de Farmácia».

Encerrou esta sessão o Sr. Prof. Dr. Correia da Silva — que presidira — tendo elogiado o magnífico trabalho do Prof. Dr. Albano Pereira e exortado os farmacêuticos a cumprirem escrupulosamente os principios deontológicos, pois, assim, muitas anomalias cessariam, contribuindo para a elevação do prestígio da Farmácia Portuguesa.

#### NOTAS DIVERSAS

★ Às 9 horas da manhã, de domingo, cerca de 150 dos participantes da III Reunião dos Farmacêuticos visitaram o «Portugal dos Pequenitos», percorrendo demoradamente as secções metropolitana, insular e ultramarina, sendo chamada a atenção para as casas representativas de diversas provincias portuguesas, suas características fundamentais, o Padrão do Descobrimentos, Capela, Mosteiro, Mina, etc.

★ Pelas 13 horas, depois da sessão na Faculdade de Letras, foi servido no Salão de festas da FNAT um almoço, de cuja mesa de honra fizeram parte os Srs. Prof. Dr. Guilherme Barros e Cunha, Director da Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra; Dr.<sup>a</sup> Silvina Fontoura de Carvalho, directora do «Eco Farmacêutico»; Prof. Dr. Correia da Silva, da Faculdade de Farmácia do Porto; Dr.<sup>a</sup> Maria Serpa dos Santos, da Escola de Farmácia de Coimbra; Prof. Dr. Albano Pereira, da Escola de Farmácia de Lisboa; Dr.<sup>a</sup> Maria Rosa Ornelas, Prof. Dr. Ramos Bandeira, Dr.<sup>a</sup> Maria Lucília Pimentel, da Comissão de Coimbra; Dr. Mourato Vermelho, Presidente do Sindicato dos Farmacêuticos; Dr. Aluísio Marques Leal, Dr.<sup>a</sup> Odete Proença da Cunha; Dr. Pinto Brojo, Dr. Nogueira Viegas, etc.

Aos brindes, usaram da palayra, em primeiro lugar a Sr.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Lucília Pimentel, da Comissão de Coimbra, que em nome dos farmacêuticos desta cidade agradeceu a honra de nela se realizar a III Reunião dos Farmacêuticos Portugueses e estendeu os seus agradecimentos à Direcção da Faculdade de Letras, pela cedência das instalações, à Imprensa, à Rádio e à Televisão.

Seguiu-se o Sr. Prof. Dr. Ramos Bandeira que disse pouco mais poder acrescentar ao que disse na sua conferência sobre os novos rumos da farmácia, mas congratulou-se pela forma como decorreram os trabalhos da III Reunião dos Farmacêuticos, terminando por fazer uma análise às conferências proferidas.

Falaram depois os Srs. Drs. Adelino de Sousa, Maria Rosa Ornelas, Aluísio Marques Leal, Joaquim Torrinha e Mourato Vermelho, em nome do Sindicato, sendo depois aprovado o envio de telegramas de saudação aos Senhores Presidente da República, Presidente do Conselho, Ministros das Corporações, da Saúde e da Educação Nacional.

Por fim, a encerrar a série de brindes, o Sr. Prof. Dr. Guilherme Barros e Cunha principiou por dizer que desejava estar presente ali, como farmacêutico e não apenas como director da Escola de Farmácia. Alongou-se em várias considerações sobre o exercício farmacêutico, terminando por desejar os progressos da classe.

Findo o almoço, realizou-se um baile abrilhantado pela orquestra Casino da Figueira da Foz, que decorreu num ambiente de grande entusiasmo.

REVISTA PORTUGUESA DE FARMACIA

**PROF. VALE SERRANO**

No dia 17 de Dezembro de 1959 o Sr. Dr. Vale Serrano iniciou as suas provas de concurso para o lugar de professor catedrático do I grupo (Química) da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto.

O júri nomeado era constituído pelos Profs. Doutor Kurt Jacobsohn da Faculdade de Ciências de Lisboa, Doutor Andrade Gouveia e Doutor Pinto Coelho da Faculdade de Ciências de Coimbra e Doutores Lopes Rodrigues, Laroze Rocha e Correia da Silva, da Faculdade de Farmácia do Porto, sob a presidência do Vice-Reitor da Universidade do Porto Prof. Doutor Fernando Magano.

A primeira das provas dizia respeito à execução de trabalhos práticos.

No dia 14 de Janeiro proferiu uma notável lição sorteada entre 20, subordinada ao tema «Potencial Químico» tendo sido arguente nesta prova o Prof. Dr. Mendonça Monteiro. Depois, no dia seguinte a lição proposta pelo candidato intitulada «Algumas considerações sobre pH» que geralmente constitui, neste género de concursos, podemos dizer, a «pedra de toque», foi analisada e desenvolvida com uma precisão de conceitos e uma clareza de expressão pela qual o Prof. Vale Serrano evidenciou as suas notáveis qualidades intelectuais e de professor distinto. No dia 16 a última prova constou da discussão do «currículum vitae» do candidato e foram arguentes os Profs. Dr. Laroze Rocha e Correia da Silva.

Depois da reunião o júri deliberou a aprovação, por unanimidade, do candidato.

O Prof. Vale Serrano concluiu em 1934 a sua licenciatura em Farmácia com a alta classificação de 18 valores. Doutorou-se com 18 valores em 1946 com um trabalho intitulado «Titulações Potenciométricas» e em 1951 ascendeu a Professor extraordinário do I grupo (Química) após ter prestado provas de concurso com «O electrodo de jacto de mercúrio na polarografia das soluções muito diluídas».

Trabalhou com equiparação a bolseiro do I. A. C. no Laboratório de Electroquímica do Instituto Superior Técnico e como bolseiro no Instituto de Química-Física «A. de Gregório Rocaño» e na Faculdade de Farmácia de Madrid.

Tem publicados além dos mencionados, vários trabalhos.

Ao Prof. Vale Serrano, que ao nosso Sindicato tem dado a mais valiosa colaboração presidindo à direcção da Secção do Porto por diversas vezes, apresentamos cumprimentos por mais este êxito na sua brilhante carreira que nos parece promissora da maior fulgurância em vista da sua idade e das suas reais qualidades de inteligência.

Centro de Documentação Farmacêutica

**NOTAS DA SECRETARIA**

da Ordem dos Farmacêuticos

• **Mudanças de Residência**

Solicita-se a todos os sócios, que mudem de residência, o favor de comunicarem imediatamente a sua nova morada, a fim de que não sofra interrupção o serviço de expedição da Revista ou outra correspondência.

Igualmente devem avisar sempre que julguem haver motivo para o não pagamento de quotas ou alterações de escalão.

• **Bilhete de Identidade**

Sempre que haja necessidade de renovar o Bilhete de Identidade ou averbar nele a profissão de farmacêutico, pode enviar-se ao Sindicato o respectivo impresso do Arquivo de Identificação a fim de no verso do mesmo ser feita a competente declaração. A apresentação da Carteira Profissional, devidamente revalidada e acompanhada da quota do mês, supre aquela declaração.

• **Reuniões da Direcção**

As reuniões ordinárias da Direcção têm lugar todas as semanas, às 5.<sup>as</sup> feiras, pelas 21,30 horas.

# REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

## Assinaturas:

CONTINENTE E ILHAS: Série de 4 Tomos (1 ano) .....	40\$00
Para estudantes (alunos de Farmácia) 25 % de desconto	
Ultramar Português, Brasil e Espanha, Série de 4 Tomos (1 ano) ...	50\$00
Demais países .....	60\$00
Preço avulso .....	10\$00

## Anúncios:

No texto:

1 Pág. ....	400\$00
1/2 > .....	250\$00
1/4 > .....	150\$00
Na capa: Exterior 500\$00; Interior .....	450\$00

Descontos especiais para séries anuais e para anúncios permanentes.  
Os preços líquidos são acrescidos de 3 % para o imposto do selo.

Distribuição gratuita aos Farmacêuticos do Continente, Ilhas e Ultramar (sócios), Laboratórios, Anunciantes, Casas de Saúde, Hospitais Cívicos e Militares, Faculdades e Escolas Superiores, Sociedades Científicas, principais Bibliotecas e Universidades de todo o Mundo.

## **COLEOCLINOL** — GRANULADO

Estimulante Hepato-Biliar

COMPOSIÇÃO: — Princípio activo das folhas de kinkeliba — Ácido dehidrocólico Hexametileno-tetramina — Peptona de Witte — Sulfato de magnésio.

*Colecistoquinético — Colagogo — Colofluidificante*

## **BELAGASTRINA** — PÓ

Hipercloridria — Gastralgias

COMPOSIÇÃO: — Salicilato de bismuto — Carbonato de cálcio — Óxido de magnésio — Hidrato alumínio coloidal — Bicarbonato de sódio — Extracto de beladonna.

*Perturbações gastro-intestinais*

## **FOSFOVITAM** — INJECTÁVEL

Complexo fosforado + Vitamina C

COMPOSIÇÃO: — P - dimetilamino - O - tolúil - fosfinato sódico - Ácido l - ascórbico puro.

*Estimulante geral do metabolismo*

LABORATÓRIOS DE QUIMIATRIA **KEVEL**  
EDUARDO DE ALMEIDA & C.<sup>A</sup>  
PORTO

## SERVIÇOS DE FISCALIZAÇÃO

Por venda ilegal de medicamentos a Fiscalização privativa deste Sindicato autuou os seguintes estabelecimentos:

- Felismino & Sá Lda. (Drogaria) — Porto — (25-1-1960)  
 Felismino & Sá Lda. (Drogaria) — Porto — (8-1-1969)  
 Graciano Simões & C.<sup>a</sup>, Lda. (Drogaria) — Porto — (11-3-1960)  
 Moura Lda. (Drogaria) — Porto — (18-3-1960)  
 Hermano da Costa — Lisboa — (28-3-1960)  
 José Arnaldo C. Calheiros (Enfermeiro) — Porto — (27-4-1960)  
 Felismino & Sá, Lda. (Drogaria) — Porto — (25-4-1960)  
 Joaquim da Rocha (Enfermeiro) — Porto — (27-4-1960)  
 Manuel Sousa Martins (Drogaria) — Barcelos — (30-4-1960)  
 Carlos C. Pinto Rosa (Drogaria) — Barcelos — (30-4-1960)  
 António Tavares Fernandes (Drogaria) — Barcelos — (30-4-1960)  
 Vitorino Teixeira da Silva (Mercearia) — M. Canavezes — (29-4-1960)  
 Trindade & C.<sup>a</sup> (Drogaria) — Lisboa — (9-5-1960)  
 António da Silva (Drogaria) — Febrés-Cantanhede — (10-5-1960)  
 Silva & Neves & C.<sup>a</sup>, Lda. (Drogaria) — Lisboa — (16-5-1960)  
 Alvarez & C.<sup>a</sup> Irmão (Drogaria) — Lisboa — (16-5-1960)  
 Sociedade Produtos Farmacêuticos (Drogaria) — Lisboa — (24-5-1960)  
 Lucinda Ribeiro Abreu (Leitaria) — Lisboa — (7-6-1960)  
 José Pimenta do Vale (Drogaria) — Barcelos — (21-7-1960)  
 Vasco Melo Fernandes (Drogaria) — Barcelos — (21-7-1960)

## DIRECÇÕES TÉCNICAS DE FARMÁCIAS

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

Nomes	Farmácias e Localidades
João Ferreira Leite .....	Mota — Portela do Vale (Vila Verde)
Alda do Nascimento Godinho .....	Lemos — Damaia
Maria Júlia Leite L. D. Carrilho .....	Almeida, Suc. — Godim (Régua)
Élvio Francisco Nóbrega e Sousa .....	Moderna — Câmara dos Lobos (Funchal)
Maria Armanda M. C. Florido e Maria da Cruz B. Mouta .....	Ramos — Porto
Maria Aline M. Sousa Campos .....	S. Caetano — Rio Tinto
Maria Luisa Rocha Araujo .....	Castro — Peso da Régua
Maria da Graça Cunha Direito .....	Modelar — Teixoso (Covilhã)
Vera Maria Bruxelas Morais .....	Botânica — Lisboa
Maria José Folgado Ferreira .....	Moderna — Souto (Abrantes)
Joaquina M. Ramalho de Paiva .....	Sepol — Lisboa
Maria Adelina Ferreira Valente .....	Branquinho — Lagares da Beira
Maria Alcina Jerónimo Liberal .....	Trigo — Igreja (Baião)
Maria de Lourdes H. Gonçalves Garcia .....	Elsa — Estreito de Câmara dos Lobos
Maria Júlia Rodrigues da Nóbrega .....	Esperança — Santa Cruz (Funchal)
Armando Inácio de Faria .....	Martins — Eiras (Coimbra)
Alda Maria Bernardo Teixeira .....	Pinto — Porto de Mós

## LICENCIAMENTO DE FARMÁCIAS

Pela Direcção-Geral de Saúde — Serviços Técnicos do Exército de Farmácia e Comprovação de Medicamentos — foram expedidos os alvarás de licenciamento das seguintes farmácias:

N.º e data do alvará	Farmácias e Localidades	Proprietário
910 — 2- 7-960	<i>Rainha</i> — Carrazeda de Anciães	Alexandrino Correia Rainha
911 — 22- 7-960	<i>De S. Romão</i> — S. Romão do Coronado	Maria Fernanda da Silva Abreu
912 — 22- 7-960	<i>Santo António</i> — Covas (Guimarães)	Maria do Céu A. Cabral Albuquerque
913 — 4- 8-960	<i>Andrade Ribeiro</i> — Lisboa	Agostinha do Céu A. Ribeiro
914 — 27- 8-960	<i>Do Monte</i> — Lisboa	Aline Fernandes S. Worm
915 — 1- 9-960	<i>Alter</i> — Alter do Chão	Fernanda Carrilho Velez
916 — 2- 9-960	<i>Teixeira</i> — Guarda	Maria Joaquina Monteiro S. Teixeira
917 — 6- 9-960	<i>Lopes Ribeiro</i> — Lisboa	Irene de Jesus L. Ribeiro
918 — 9- 9-960	<i>Agra</i> — Agra (Maia)	Maria Elza F. Corte Real V. Sousa
919 — 9- 9-960	<i>Santos</i> — Rossio ao Sul do Tejo	Lourença, Ofélia, Laura e Julieta Santos
920 — 26- 9-960	<i>Casa dos Pescadores</i> — Quarteira	Casa dos Pescadores de Faro

## REGISTOS DIVERSOS

- ★ Por escritura de 14-6-1960, a *Farmácia Maldonado*, de Caldas da Rainha, passou a ser propriedade de: Artur Maldonado-Freitas, João Maldonado Freitas e Júlia Augusta da Fonseca Ruivo Martins.
- ★ Encontra-se encerrada ao público a *Farmácia de Padronelo*, de Padronelo (Amarante).
- ★ Foi autorizado o farmacêutico Teófilo Moreira Marques a montar um posto de medicamentos de urgência na Vila de Marvão.
- ★ Foi registada em nome de Leonilde da Silva Gomes, viúva do farmacêutico Cândido Epifâneo da Franca, a propriedade da *Farmácia Franca*, de Bombarral.
- ★ A propriedade da *Farmácia Santa Maria*, de Coimbra, foi transmitida da farmacêutica Maria Cidália da Costa Ferraz de Carvalho para a firma Henrique Silva, Lda.



# REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

Director: M. MOURATO VERMELHO — Presidente da Direcção

Director-Adjunto: A. MARQUES LEAL

PRESIDENTE DA DIRECÇÃO

EDIÇÃO E PROPRIEDADE DE

SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS

SOCIEDADE FARMACÊUTICA LUSITANA

(MEMBRO EPECTIVO DA «FÉDÉRATION INTERNATIONALE PHARMACEUTIQUE»)

SEDE: RUA DA SOCIEDADE FARMACÊUTICA, 18 — TEL. 4 1433 — LISBOA-1

CORPO REDACTORIAL:

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

VOL. X \* 1960

OUTUBRO - DEZEMBRO \* N.º 4

## TRABALHOS ORIGINAIS

### ESTUDO ANALÍTICO DE ALGUNS ANTIDIABÉTICOS ORAIS — SULFONILUREIAS E FENFORMINA

ALUÍSIO MARQUES LEAL

Director dos Serviços Farmacêuticos  
do Hospital Escolar de Lisboa

MARIA BEATRIZ RAMOS LOPES

Chefe de serviço dos Serviços Farmacêuticos dos Hospitais Cívicos de Lisboa

## Centro de Documentação Farmacêutica

Foi JAMBON que, em 1942, pela primeira vez observou o efeito hipoglicémizante de compostos sulfamidicos<sup>(1)</sup>. Seguiram-se os estudos de LOUBATIÈRES que preparou séries de compostos, os «corpos de Loubatières» ou para-sulfanilamidotiodiazóis.

Só mais tarde estes trabalhos foram retomados, surgindo, em 1955 o BZ-55<sup>(2)</sup> e o D-860. Recentemente, foram anunciados outros antidiabéticos activos por os<sup>(3, 4, 5, 6, 7)</sup>.

Com a larga expansão no uso da carbutamida (BZ-55), tolbutamida (D-860), *Diaboral* (K-386) e cloropropamida (*Diabinese*) e a escassez de dados analíticos para a sua verificação, pôs-se-nos a actualidade do interesse do estudo deste grupo de fármacos com o fim da identificação diferencial dos respectivos comprimidos.

Alguns dados analíticos já foram publicados sobre a carbutamida e a tolbutamida. Assim, da carbutamida estão descritos os seus caracteres organolépticos<sup>(8, 9, 10)</sup>, ponto de fusão<sup>(8, 9, 10, 11, 12)</sup>, absorção no U. V.<sup>(9, 11, 12)</sup>,

espectro no I. V. (<sup>13</sup>), solubilidades (<sup>8, 10, 11</sup>), algumas reacções de caracterização (<sup>8, 9, 10, 12</sup>) e métodos de doseamento (<sup>9, 10, 12, 14, 15, 16, 17</sup>).

Também da tolbutamida há referência aos caracteres organolépticos (<sup>8, 18</sup>), ponto de fusão (<sup>8</sup>), solubilidades (<sup>8, 18</sup>), absorção no U. V. (<sup>19</sup>), espectro no I. V. (<sup>13</sup>), algumas reacções de identificação (<sup>8, 19</sup>) e métodos de doseamento (<sup>16, 17, 19, 20, 21, 22</sup>)\*.

Para o *Diaboral* e cloropropamida os laboratórios preparadores dão ligeiras referências às suas características físico-químicas (ponto de fusão, solubilidade, espectro no U. V.).

O cloridrato de fenformina ou *D. B. I.* (<sup>23, 24, 25</sup>) foi estudado por alguns autores que descrevem a sua síntese (<sup>26, 27</sup>), algumas propriedades físicas e químicas (<sup>28</sup>) e a formação de um complexo insolúvel com o cobre (<sup>28</sup>). Não encontramos qualquer referência a reacções para a sua identificação ou métodos de doseamento.

Na parte experimental referiremos algumas reacções da carbutamida, tolbutamida, cloropropamida e *Diaboral* com o fim imediato da sua identificação diferencial em comprimidos; estudámos ainda as propriedades físico-químicas do cloridrato de fenformina e o ensaio da droga e seus preparados galénicos.

## PARTE EXPERIMENTAL

### Estudo analítico qualitativo das sulfonilureias antidiabéticas

A carbutamida (*p*-aminobenzeno-sulfonil-*n*-butilureia) com que trabalhamos tinha ponto de fusão(\*\*) 139°-140°, era muito solúvel na acetona, insolúvel no éter e pouco solúvel no álcool. Trabalhamos com o produto recristalizado do álcool.

A tolbutamida (*p*-tolilsulfonil-*n*-butilureia) de ponto de fusão 123°-124° era muito solúvel na acetona, insolúvel no éter e pouco solúvel no álcool. Também a recristalizámos do álcool.

O *Diaboral* (*p*-tolilsulfonil-*n*-ciclo-hexilureia)(\*\*\*) tinha ponto de fusão 172°-173° e foi recristalizado do álcool a 60°. Era muito solúvel na acetona, insolúvel no éter e solúvel no álcool.

A cloropropamida (*p*-clorobenzeno-sulfonil-*n*-propilureia) de ponto de fusão 127°-129° era muito solúvel na acetona, insolúvel no éter e muito solúvel no álcool. Foi recristalizada do álcool.

(\*) A última edição da Farm. USA (XVI), agora publicada, inclui esta sulfonilureia referindo p.f. (126°-132) o espectro I. V., uma reacção corada com *p*. nitro-anilina após destilação em meio alcalino e um doseamento acidimétrico em meio hidro-alcoólico.

(\*\*) Os pontos de fusão foram determinados num «Monoscop IV».

(\*\*\*) Agradecemos ao Instituto Carlo Erba os comprimidos de *Diaboral* e pequena porção de produto com que trabalhamos.

Por não estarem descritos para a cloropropamida e *Diaboral* os respectivos espectros no I. V., obtivemos esses traçados (\*) que se encontram representados nas figuras 1 e 2.

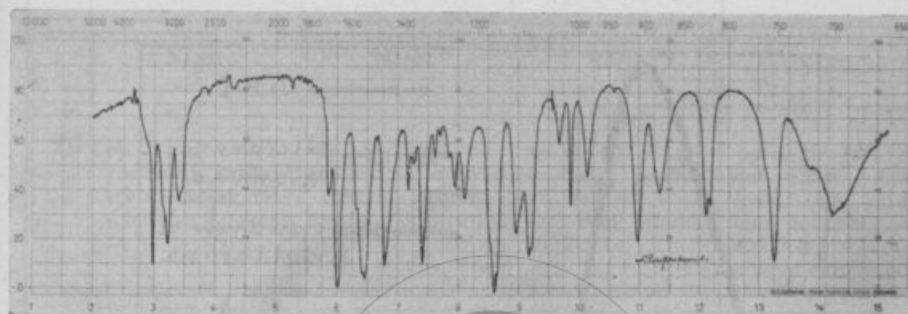


Fig. 1

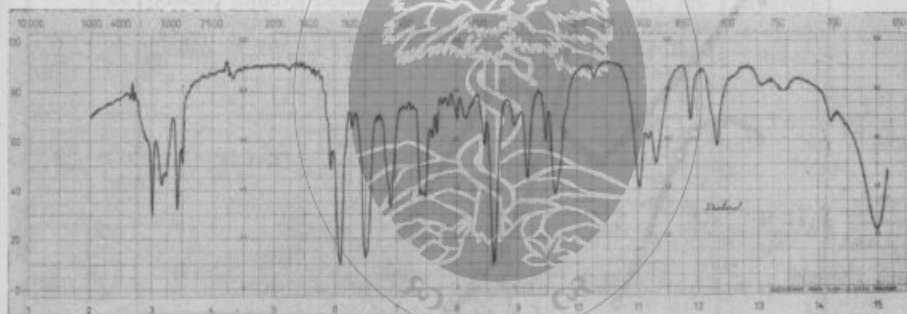


Fig. 2

Sobre os quatro antidiabéticos citados executamos uma série de reacções coradas e de precipitação, seguindo as directrizes de estudo já fixadas, em trabalhos anteriores, por um de nós (Leal)<sup>(30)</sup>. Os compostos foram dissolvidos em água, a 0,5 %, com a adição de 1 ml % de OH Na a 10 % e as reacções efectuadas foram as seguintes:

1) *Reacção do reagente de Nessler* — 5 ml de solução de sulfonamida + 0,5 ml de solução de iodeto de potássio e mercúrio, alcalina (F. P.).

2) *Reacção do sulfato de cobre* — 5 ml de solução de sulfonamida + 0,5 ml de solução de  $SO_4Cu$  a 10 %.

3) *Reacção da água de bromo* — 5 ml de solução de sulfonamida + 2 ml de água de bromo (F. P.).

(\*) Agradecemos ao Prof. Alberto Correia Ralha, Director do Laboratório da Polícia Científica, a obtenção destes espectros. A determinação foi efectuada num *Perkin-Elmer* modelo 21, com prisma de cloreto de sódio, sendo a diluição de 1:300 em brometo de potássio.

4) *Reacção do timol*—0,2 ml de solução de sulfamida + 9,8 ml de água destilada + X gotas de ClH a 10% + V gotas de  $\text{NO}_2\text{Na}$  a 0,1% + 1 ml de solução alcoólica de timol a 1% + 2 ml de OH Na a 10%.

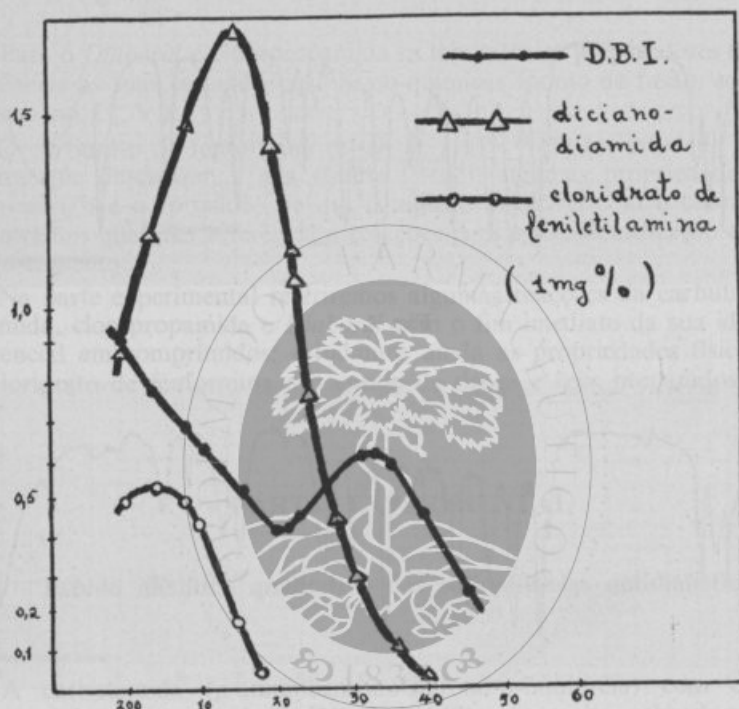


Fig. 3

## Centro de Documentação Farmacêutica

5) *Reacção do ácido nítrico*—5 ml de solução de sulfamida + ClH conc. até desaparecimento do pp.; acidular com mais III gotas de ClH e, depois, juntar V gotas de nitrato de sódio a 0,1% (recente).

6) *Reacção da vanilina-clorídrica*—1 mg de sulfonamida + I gota de solução a 2% de vanilina, em álcool (3 p.) e ácido clorídrico (1 p.); observar ao microscópio.

7) *Reacção do nitrato de prata*—2 ml de solução de sulfamida + 2 ml de sol. de  $\text{NO}_3\text{Ag}$  a 5%.

8) *Reacção do azotato de mercúrio*—3 ml de solução da sulfonamida + V gotas de solução de  $\text{NO}_3\text{Hg}$  (F. P.).

Efectuámos ainda outras reacções que não mostraram qualquer interesse, entre as quais a descrita por DONALD<sup>(20)</sup>, que se mostrou nem diferencial nem de resultados constantes.

Os resultados obtidos acham-se reunidos no quadro I.

## QUADRO I

	Carbutamida	Tolbutamida	Diaboral	Cloropropamida
1	Negat.	Negat.	Negat.	Negat.
2	pp. azul claro, imediato; cristais arborescentes (visíveis com pequena ampliação)	pp. azul claro, imediato; micro-cristais arborescentes, contorno irregular, (visíveis com grande ampliação)	pp. azul claro, imediato; agulhas em feixes (visível com grande ampliação)	pp. azul claro, que se forma mais lentamente; maclas de crist. em roseta (visível com grande ampliação)
3	turvação amarela imediata; no fim de poucos minutos pp. flocoso, abundante, de cor creme	turvação amarela imediata, que desaparece	turvação am. imediata com separação de pp.; micro-cristais em rosetas de agulhas (p. f. 160-162)	turvação amarela imediata que desaparece
4	Coloração alaranjada	Negat.	Negat.	Negat.
5	Negat.	Negat.	Negat.	Negat.
6	cristais amarelos, maclas em rosetas irregulares, em ouriços ou alongados (gr. ampl.)	Negat.	Negat.	Negat.
7	pp. branco caseoso, imediato arborescente, irregular (peq. ampl.)	pp. branco, caseoso, imediato, rosado com o tempo; agulhas finas em ramos ou vassouras (gr. ampl.)	pp. branco, imediato; agulhas em estrelas de contornos irregulares (gr. ampl.)	pp. branco, imediato, caseoso; cristais muito diferentes (gr. ampl.)
8	pp. branco, imediato, amorfo, denso	pp. branco, imediato, que sobrenada	turvação branca imediata; leve pp. microcristalino, ao fim de alguns minutos	pp. branco caseoso, amorfo

A identificação dos comprimidos (\*) destas quatro sulfas antidiabéticas pode efectuar-se facilmente do seguinte modo:

Reduzir a pó um comprimido e adicionar-lhe algumas gotas do reagente vanilínico, atrás referido; só a carbutamida cora de amarelo. Se a reacção for negativa, esgotar um comprimido com 50 ml de água alcalinizada com 0,5 ml de soda a 10 %; no filtrado efectuar a reacção do nitrato de prata (cristais de aspecto diferente) ou acidular o líquido, separar o pp., lavá-lo e determinar o ponto de fusão.

### Estudo analítico qualitativo e quantitativo do cloridrato de fenformina

O cloridrato de fenformina ou cloridrato de fenetil-biguaneto, é um pó branco, cristalino, inodoro, amargo. É muito solúvel na água, menos no álcool, insolúvel na acetona, no clorofórmio e no éter. Funde entre 174° e 177°.

Trabalhámos com um produto recristalizado por nós do álcool fervente, ou álcool - éter.

Os espectros no U. V. foram estudados já por SEYMOUR<sup>(28)</sup> em água, metanol, solutos alcalinos e ácidos diluídos e os valores obtidos estão, na sua maioria, de acordo com os que observámos.

Em solução aquosa (1 mg %) verificámos um máximo de extinção em 233-234  $\mu$  ( $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 600$ ) e um mínimo de 220-222  $\mu$ . Encontrámos uma relação constante  $\frac{E_{\text{max.}}}{E_{\text{min.}}} = 1,5$  a 1,6, relação esta que constitui um critério de pureza, pois verificámos em certos produtos impuros (também de p.f. baixo) um aumento nítido do mínimo de absorção.

O espectro de absorção do *D. B. I.* no U. V., em solução na água, encontra-se na fig. 3, conjuntamente com o do cloridrato de feniletilamina e dicianodiamida, os dois compostos normalmente utilizados na sua síntese.

Para o cloridrato de fenformina obtivemos também a sua espectrografia no infra-vermelho (fig. 4).

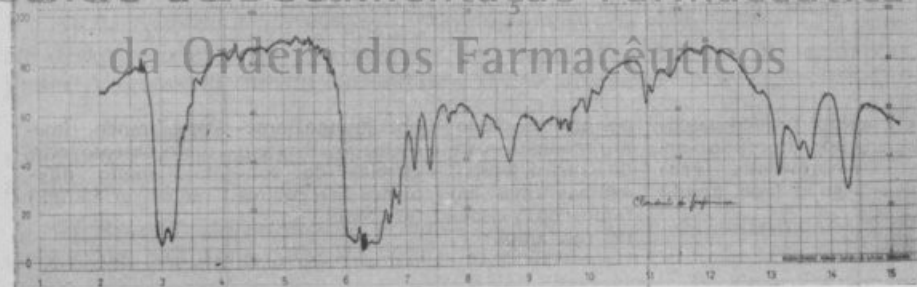


Fig. 4

(\*) Agradecemos à Pfizer Portuguesa os comprimidos de *Diabinese* (cloropropamida) com que trabalhámos; os de carbutamida e tolbutamida foram preparados por nós no H. S. M.

O produto não cora pelo  $\text{SO}_4\text{H}_2$ , nem pelo  $\text{NO}_3\text{H}$ ; o soluto aquoso não pp. pela amónia nem pelo  $\text{Cl}_2\text{Hg}$ , e turva pela soda; dá as reacções do ião  $\text{Cl}$ ; liberta amoníaco por aquecimento com soda e não dá a reacção do biureto.

Como reacções de identificação experimentámos as seguintes, com resultados satisfatórios:

1) *Reacção do sulfato de sobre* — Adicionar a 3 ml de solução aquosa de fenformina a 1%, 1 gota  $\text{SO}_4\text{Cu}$  a 10% → pp leve, azul-claro; juntar depois 1 gota  $\text{OHNa}$  a 30% → pp rosado, abundante, amorfo, flocoso (que sobrenada). Se adicionarmos a 3 ml de solução aquosa de D. B. I. a 1% 1 ml de solução  $\text{SO}_4\text{Cu}$  10% obtém-se leve coloração azul-escura e, dentro de poucos minutos, leve pp. microcristalino; por agitação forma-se pp. abundante, azul-claro, micro-cristalino, visível com grande ampliação (agulhas direitas ou curvas, sem agrupamento especial).

A reacção ainda pode efectuar-se de outro modo: 3 ml de solução aquosa a 5% + 1 gota de  $\text{SO}_4\text{Cu}$  a 10% → pp. imediato, flocoso, amorfo, leve, de cor rósea.

2) *Reacção do ácido pírico* — 2 ml de solução de fenformina a 5% + 4 ml de solução aquosa saturada de ácido pírico; forma-se pp. amarelo imediato, com aspecto coloidal. Ao fim de algum tempo, separa-se um líquido oleoso e, finalmente, um pp. micro-cristalino, abundante, visível com grande ampliação (rosetas de cristais lamelares, de bordos pouco regulares, ou em agrupamentos não característicos, de tamanho irregular). O pp. lavado e seco funde a cerca de  $165^\circ$ .

3) *Reacção do iodo* — 3 ml de solução aquosa de fenformina a 1% + 0,5 ml de iodo  $\text{N}/_{10}$ ; obtém-se uma turvação castanha, imediata.

4) *Reacção do reagente de Nessler* — 3 ml de solução aquosa a 1% de D. B. I. + 0,5 ml de reagente de Nessler; forma-se pp. branco, imediato, abundante, flocoso, amorfo.

5) *Reacção do ácido silico-túngstico* — 3 ml de solução aquosa a 1% de D. B. I. + 0,5 ml de solução de ácido silico-túngstico a 10%; forma-se pp. branco, imediato, abundante, flocoso, micro-cristalino, que se deposita, diminuindo bastante de volume e ficando levemente amarelado.

6) *Reacção do  $\alpha$ -naftol* — 3 ml de solução aquosa de fenformina a 1% + 1 ml de  $\text{OHNa}$  a 10% + 1 ml de solução alcoólica de  $\alpha$ -naftol a 0,05% (em partes iguais v/v de álcool e água) + III gotas de solução de hipoclorito de sódio forte (F. P.), obtém-se coloração vermelho-viva, intensa, com turvação do líquido.

★

No ensaio de pureza do cloridrato de fenformina (\*) temos verificado que

(\*) Trabalhámos com amostras de origem estrangeira (americanas e alemãs) e um lote do produto sintetizado no Laboratório da C. P. Higiene (Prof. Peres de Carvalho) para rotina de produção de comprimidos.

a solução aquosa a 10 % é límpida, incolor, com pH vizinho de 6,0—6,5; o produto não cora pelo ácido sulfúrico (substâncias orgânicas carbonizáveis; que a solução a 10 % não precipita pelo cloreto de bário em meio clorídrico (sulfatos), nem cora pelo sulfureto de sódio em meio acético (metais diversos).

Fizemos o doseamento do produto puro por dois métodos. No primeiro doseámos o ião cloro por argentimetria directa (método de Mohr) operando sobre 0,5 g de cloridrato de fenformina que se dissolvem em 50 ml de água; juntar 1 ml de solução de cromato de potássio e azotato de prata decinormal

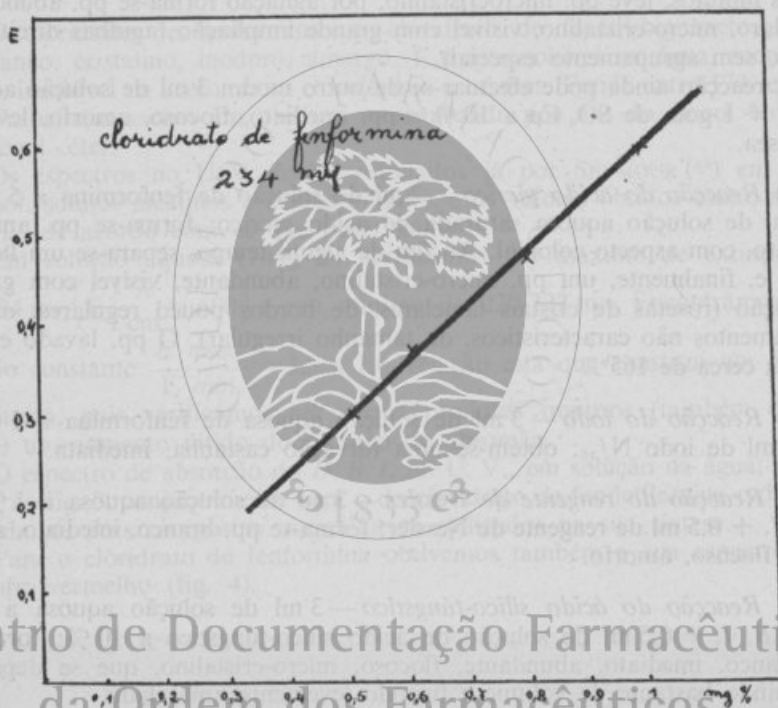


Fig. 5

até obtenção de coloração alaranjada, persistente; calcular a percentagem multiplicando o número de centímetros cúbicos gastos de solução decinormal por 4,832.

O segundo método é a espectrofotometria no U. V., efectuando o ensaio a 234 m $\mu$  sobre o soluto aquoso a 1 mg %, visto termos verificado que nesta zona as extinções seguem a lei de Beer (figura 5).

Reunimos no quadro II alguns resultados obtidos em dosagens argentimétricas e espectrofotométricas de duas amostras.



QUADRO II

Ensaio	Argentimetria			Espectrofotometria no U. V.	
	Peso da amostra em g	NO <sub>2</sub> Ag, N/10 em ml	Percentagem obtida	Extinção lida	Percentagem obtida
1	0,5000	20,9	100,98	0,62	103,3
2	0,5042	20,75	99,4	0,60	100,0
3	0,4944	20,45	99,9	0,59	98,3
4	0,5034	20,60	98,8	0,58	96,6
5	0,4940	20,8	101,7	0,595	99,1

A identificação do produto nos comprimidos, que contém adjuvantes habituais (amido, lactose, talco, estearatos) pode fazer-se efectuando as reacções do azotato de prata e do sulfato de cobre, no filtrado obtido duma mistura do pó de dois ou quatro comprimidos a 10 ml de água.

Efectuámos o doseamento da fenformina nos comprimidos (que contém 0,05 g ou 0,025 g de substância activa) por argentimetria, do seguinte modo:

Reduzir a pó fino um número de comprimidos equivalente a 0,5 g, juntar cerca de 50 ml de água e completar o volume de 100 ml; agitar de vez em quando, filtrar ao fim de 30 minutos e, sobre 50 ml do filtrado, efectuar o ensaio argentimétrico atrás referido (1 ml de NO<sub>2</sub>Ag N/10 = 0,2416 g de fenformina).

Realizámos, ainda, com bons resultados, este doseamento por espectrofotometria no U. V. a 234 m $\mu$  sobre a solução a 1 mg %, obtida por diluição em água, do líquido de extracção dos comprimidos, utilizado no doseamento argentimétrico. Esta técnica parece de aconselhar na verificação de rotina da produção e permite, ainda, avaliar a pureza da matéria-prima empregada, por verificação da relação entre as densidades ópticas a 234 e 220 m $\mu$ .

Alguns resultados obtidos encontram-se reunidos no quadro III.

QUADRO III

Amostras (*)	Argentimetria		Espectrofotometria no U. V.	
	NO <sub>2</sub> Ag, N/10 em ml	Fenformina por comprido, em g	Extinção lida	Fenformina por comprido, em g
A	21,8	0,0263	0,61	0,0254
B	19,8	0,0239	0,57	0,0233
C	21,7	0,0262	0,60	0,0250
D	20,6	0,0497	0,585	0,0486

### CONCLUSÕES

1) A carbutamida pode identificar-se por meio de algumas reacções coradas de diazotação e por um ensaio microquímico com vanilina e ácido clorídrico.

2) Para identificar a tolbutamida, cloropropamida e «Diaboral» podem usar-se as reacções do sulfato de cobre, do ácido pícrico, nitrato de prata, nitrato de mercúrio e água de bromo.

3) A identificação da fenformina pode fazer-se pela reacção com o sulfato de cobre ou com o ácido pícrico.

4) O doseamento da fenformina pode fazer-se, com bons resultados, por argentimetria ou por espectrofotometria no U. V. ( $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 600$ , a 234 m $\mu$ ; solução aquosa).

5) A identificação e doseamento da fenformina nos comprimidos pode efectuar-se como no produto puro, após extracção aquosa do fármaco.

(\*) Agradecemos aos Laboratórios Higiene, Andrade, Sanitas e Luso-Farmaco as amostras de *Debeina*, *Diabetorol*, *Neolise* e *Saniabex* que, gentilmente nos enviaram.

## SUMMARY

A study is made of some differential reactions for carbutamide, tolbutamide, chlorpropamide and «Diaboral», in addition of papers on sulphonamides published by one of us (LEAL).

Reactions are reported that may be utilized for the rapid and simple identification of tablets of the antidiabetic sulphonamides.

Carbutamide has been identified by means of some diazotization colour reactions and by means of a microchemical test, with vanillin and hydrochloric acid.

To identify tolbutamide chlorpropamide and «Diaboral», solutions of cupric sulphate, picric acid, silver nitrate, mercury nitrate and bromine water are used.

An analytical study on phenformin or phenformin (DBI) is made and its more important physical-chemical characteristics reported.

Of the proposed tests to identify D. B. I. in aqueous solution one involves an cupric sulphate reagent, and another a picric acid solution.

A volumetric method for estimating phenformin in aqueous solution is proposed, involving the reaction with silver nitrate. D. B. I. is also determined spectrophotometrically ( $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 600, 234 \text{ m}\mu$ , in aqueous solution).

The infrared spectra of chlorpropamide, «Diaboral» and phenformin are out; the drug is extracted with water and then determined either spectrophotometrically or volumetrically.

The infrared spectra of chlorpropamide, «Diaboral» and phenformin are also reported.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) JAMBON, colab. *Montpellier Med.* **21-22**, 489 (1942) e *Pharm. J.* **180**, 215 (1958).  
 (2) BERTRAN, F. BENDFELDT, E. e OTTO, H.: *Dtsch. Med. Wschr.* **86**, 1455 (1955) e *Pharm. J.* **180**, 215 (1958).  
 (3) *Arzneim. Forsch.* **9**, 189 (1959).  
 (4) Brit. pat. 816, 040, (Julho 1959); *C. A.* **53**, 22759 (1959).  
 (5) *Prod. Pharmac.* **15**, 164 (1960).  
 (6) Ref. Lab. Mérieux: *Prod. Pharmac.* **15**, 220 (1960).  
 (7) Ref. *Drug Trade News* (22-2-60) e *Svensk farm. Tids.* (Maio 1960).  
 (8) MESNARD, P.: *Journée Scientifique du 31 Mars 1957. Cercle Scientifique A. A. I. G.*  
 (9) LUCATELLI, I.: *Farmaco (Ed. Pr.)* **11**, 425 (1956).  
 (10) Ref. Lab. Interchemie.  
 (11) Ref. D. A. K.: *Arch. Pharm. Chemi.* **64**, 328 (1957).  
 (12) VITALI, M. e PANCAZIO, G.: *Farmaco (Ed. Pr.)* **11**, 512 (1956).  
 (13) PALA, G.: *Farmaco (Ed. Sc.)* **12**, 256 (1957).  
 (14) HÄUSSLER, A.: *Deut. Apoth. Ztg.* **96**, 879 (1956) e *C. A.* **53**, 7512 (1959).  
 (15) BRÄUNIGER, H. e DUDA H.: *Pharm. Zentralhalle* **97**, 305 (1958) e *C. A.* **52**, 17614 (1958).  
 (16) DAVE, J. b. e PATEL, J. L.: *Ind. J. Pharm.* **21**, 226 (1959) e *Boll. Chim. Farm.* **99**, 117 (1960).  
 (17) KRÁČMAROVÁ, J. e KRÁMAR, J.: *Céskoslov. Farm.* **7**, 566 (1958) e *Boll. Chim. Farm.* **98**, 308 (1959).  
 (18) BECKMAN, H.: *Drugs-Their nature, action and use* (1958).

- (<sup>10</sup>) BLADH, E. e NORDÉN, Å.: *Acta Pharm. tox. Kbh.* **14**, 188 (1958) e *J. Pharm. Pharmacol.* **10**, 394 (1958).
- (<sup>11</sup>) DONALD, H. J. Mc. e SAWINSKI, V. G., *Texas Rep. Biol. Med.* **16**, 479 (1958) e *Boll. Chim. Farm.* **98**, 234 (1959).
- (<sup>12</sup>) CHULSKI, T.: *J. of Lab. and Clin. Med.* **53**, 490 (1959) e *Rev. Ass. Bioq. Arg.* **24**, 137 (1959).
- (<sup>13</sup>) STIVIÉ e MARINOV, V.: *Acta Pharm. Jugoslav.* **8**, 93 (1958) e *C. A.* **52**, 16693 (1958).
- (<sup>14</sup>) UUNGER, R. H. e colab. *J. A. M. A.* **162**, 447 (1956).
- (<sup>15</sup>) GALLETI, F. e PELLEGRINI, R.: *Arch. Ital. Sc. Farmacol.* **8**, 91 (1958).
- (<sup>16</sup>) PEDRAZZOLI, A. e ROGGERO, M.: *Boll. Chim. Farm.* **97**, 213 (1958).
- (<sup>17</sup>) S. L. SHAPIRO, V. A. PARRINO e L. FREEDMAN: *J. Am. Pharm. Assoc. (Sc. Ed.)* **46**, 689 (1957).
- (<sup>18</sup>) S. L. SHAPIRO e colab.: *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 5064 (1957).
- (<sup>19</sup>) L. SEYMOUR e colab.: *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 2.220 (1959).
- (<sup>20</sup>) GLOSH, S. P. e BANERGE, A. K.: *J. Indian Chem. Soc.* **32**, 32 (1955).
- (<sup>21</sup>) LEAL, A. M. — *Sulfonamidas — Tese de doutoramento* (1953).



## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

# REVISÕES DE CONJUNTO

## A BORRACHA E AS PREPARAÇÕES INJECTÁVEIS (\*)

L. SILVA CARVALHO

### CONCEITO E COMPOSIÇÃO

Os requisitos a exigir às rolhas de borracha a usar nas preparações injectáveis são relacionáveis com a natureza, isto é, com os ingredientes intervenientes na composição da borracha e com o modo preparatório desta e das próprias rolhas.

Por isso, semelhantemente ao que fizemos para o vidro, também no caso da borracha interessa considerar, embora muito sumariamente, a sua composição e estrutura, a fim de facilmente se poder compreender o seu comportamento como material utilizado na elaboração de preparações injectáveis, bem como a natureza das provas analíticas a que se recomenda seja submetida, e incluso os tratamentos aconselháveis de lavagem antecedendo o seu emprego.

A borracha pode ser natural e sintética.

A borracha natural tem como ponto de partida a borracha crua, obténivel a partir do latex (30 a 45 por cento) que exsuda do tronco, por incisões superficiais, de várias espécies botânicas, principalmente da euforbiácea *Hevea brasiliensis*.

A borracha crua seca, resultante da coagulação do latex, é constituída, fundamentalmente, por hidrocarbonetos de fórmula empírica  $C_5H_8$  (90 a 93 por cento), de resinas (à volta de 3 por cento), de açúcares (2 a 3 por cento) e de proteínas. Aqueles hidrocarbonetos apresentam uma dupla ligação insaturada, encontrando-se vários ligados, na posição *cis*, formando longas cadeia<sup>(\*)</sup>.

A indústria usa dois tipos de borracha crua que diferem nos cuidados postos na lavagem e sequente secagem do coágulo, levando a obtenção de: a) borracha crua de cor ambar e cheiro característico (que persiste no produto ainda depois da vulcanização) e consequentes dos compostos fenólicos da combustão das madeiras usadas para aquecê-la na secagem (actuando como inibidores de desenvolvimento de fungos); b) de um tipo de cor mais clara, apenas amarelo pálido, chamado «crepe de borracha», muito menos impurificado (em que o fungicida é o bissulfito de sódio) (\*\*).

As borrachas sintéticas, ainda que de estrutura molecular idêntica á da borracha natural (polímero de isoprenos (\*\*\*)), apresentam, muitas vezes, grandes diferenças de composição química, a que correspondem produtos com propriedades muito distintas.

(\*) Extraído do Capítulo «Preparações para administração parenteral», que o A. escreveu para o II vol. da obra *Enciclopédia Farmacéutica*, Editorial Científico-Médica, Barcelona.

(\*\*) Na borracha sintética, utilizam-se como conservadores o fenil- $\beta$ -naftilamina (nas borrachas de butanadienos-estirenos) e dissulfitos detiuram (nas borrachas de cloroprene).

(\*\*\*) ... —  $CH_2 - C = CH - CH_2 - \dots$   
                  |  
                   $CH_3$

Um das borrachas sintéticas são polímeros de butadieno (\*) (como *Buma*), outras polímeros de cloropreno (\*\*) (como *Neopren*), outras são polímeros, por exemplo, de butadieno + acrilnitrilo (\*\*\*) (como *Perhuman*) (\*\*\*\*).

Um outro produto que se utiliza neste grupo de materiais é o polímero de dimetilsilano (\*\*\*\*\*) (*Goma silicone*).

Segundo a composição, as propriedades podem ser muito distintas. Os polímeros de cloropreno são resistentes aos óleos, não amolecendo pela sua acção e são resistentes à luz. Os polímeros de silicone apresentam elevada resistência ao calor.

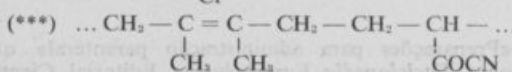
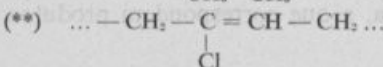
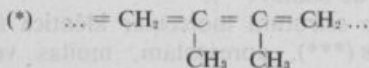
A principal causa da potencialidade reaccional da borracha crua encontra-se na existência das duplas ligações das cadeias hidrocarbonadas. A mais importante reacção e que é explorada com o fim de beneficiar, modificando as propriedades da borracha crua, é a que ocorre com o enxofre e que constitui a modificação básica do tratamento conhecido por *vulcanização*. Aceita-se que consiste numa alteração estrutural traduzível na formação de anéis cruzados entre as longas cadeias de hidrocarbonetos, com a consequente modificação das propriedades da borracha, que perde plasticidade e torna-se mais elástica.

Durante o processo de vulcanização, vários ingredientes, desempenhando-se de funções diversas, são incorporados na borracha, contribuindo para modificar as características, tornando-a mais usável.

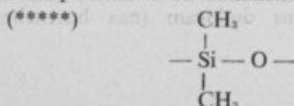
Interessa anotar a natureza desses compostos, uma vez que eles interferem no comportamento da borracha, contribuindo para criar problemas farmacêuticos do maior interesse galénico e analítico.

Classificando estes ingredientes segundo o papel que são chamados a desempenhar no processo de formação do produto final, teremos, além do *agente vulcanizante* e que já se referiu ser usualmente o enxofre: activadores da vulcanização, aceleradores da vulcanização, produto de carga ou diluentes, amolecedores ou emolientes, etc.

Os *activadores* são agentes que beneficiam o desenvolvimento do processo vulcanizante e são representados por certos óxidos metálicos, como o óxido de zinco, o protóxido de chumbo, os óxidos de cálcio e de magnésio, sendo o primeiro o mais correntemente utilizado. Por estar reconhecido que os ácidos gordos existentes na borracha crua interferem também muito favoravelmente no processo de vulcanização, costuma-se, ao lado dos activadores óxidos metálicos, adicionar também pequenas quantidades de ácidos gordos,



(\*\*\*\*) Como outros exemplos de borrachas artificiais copolímeros, podem-se citar os copolímeros de butadieno com estireno e de isobutileno com isopreno.



corrigindo as variações das quantidades dos ácidos gordos da borracha crua, sendo o ácido esteárico o mais habitualmente empregue.

Os *aceleradores*, como o seu nome indica, aumentam acentuadamente a velocidade do processo de vulcanização, permitindo reduzir o tempo de aquecimento e a quantidade de enxofre a empregar e facultando, mesmo, nalguns tipos, operar a temperatura acentuadamente mais baixas.

Por outro lado, desempenham-se também, por forma muito acentuada, de modificadores de propriedades físicas da borracha, já que estas se modificam pelo tempo da vulcanização.

Utilizando a faculdade de modificarem as propriedades físicas da borracha, a indústria deste produto utiliza misturas variáveis de aceleradores para obter borracha com particularidades especiais.

Entre as propriedades dependentes dos aceleradores que interessam sob o ponto de vista farmacêutico, encontra-se, por exemplo, o grau de absorção da água por parte da borracha que é diminuída por efeito do aumento do tempo de vulcanização <sup>(42, 50)</sup> (\*).

O gosto, o cheiro e até a toxicidade, particularidades da borracha que também interessam sob o ponto de vista farmacêutico, encontram-se igualmente dependentes da natureza dos aceleradores.

Os aceleradores mais correntes (usáveis habitualmente na proporção de 0,5 a 1,5 p. para 100 p. de borracha) são certas guanidinas (como a difenilguanidina e a di-*o*-tolilguanidina), condensados aldeído-amina, certos tiazóis (como o 2-mercaptobenzotiazol), tiurans (como o dissulfido de tetraetiltiuram), ditiocarbamatos (como o dietiltiocarbamato de zinco).

Os *materiais de carga* são ingredientes que se incluem na fórmula de composição da borracha, sob a forma de pó fino, para modificar algumas das suas propriedades, como dureza, robustez à tracção e resistência; absorção de líquidos e permeabilidade aos gases.

Pelas modificações que imprimem sobre as propriedades da borracha crua, os produtos de carga, actuam como agentes que facilitam a manufatura da borracha, além de reduzirem o seu custo.

Aceita-se que alguns dos produtos de carga desempenham-se de uma parte activa na modificação da estrutura da borracha, combinando-se, em certa extensão, com as cadeias de hidrocarbonetos de borracha crua, exercendo um efeito semelhante ao obtido com a vulcanização. São, por isso, designados *materiais de carga activos* ou *reforçantes* (incluindo-se nesta categoria o negro de fumo, o caulino, o carbonato de magnésio, o óxido de zinco, este último actuante também como acelerador), enquanto outros são considerados como *materiais inactivos* ou *avolumadores* (referindo-se neste grupo o sulfato de bário, o carbonato de cálcio, a terra silícica, o talco, etc).

Os *amolecedores* são agentes incluídos com o fim de regular a dureza final da borracha e facilitar a incorporação dos materiais de carga (são representados principalmente por produtos oleosos).

(\*) Precisamente por que os aceleradores têm a faculdade de variar diversas propriedades da borracha, umas modificando-se progressivamente, outras passando por máximos e mínimos à medida que se varia o tempo de duração da vulcanização, não coincidindo os ótimos de duração adequados para resultarem efeitos diferentes igualmente procurados, a conveniente utilização dos aceleradores é das mais delicadas entre os diversos componentes intervenientes na preparação da borracha final, e, por vezes, implica a aceitação de um verdadeiro compromisso entre o grau dos vários objectivos a atingir.

Os *antioxidantes* (usáveis numa proporção à volta de 1 por cento em relação à quantidade da borracha na fórmula) servem para evitar a acção deteriorante do oxigénio sobre o vulcanizado, pois este é facilmente atacado por aquele. O calor e a luz aceleram o efeito e, como a reacção é autocatalítica, uma pequena quantidade de oxigénio poderá ser suficiente para modificar, acentuadamente, as propriedades da borracha final.

Os antioxidantes geralmente usados para o efeito são aminas aromáticas secundárias (como a fenil- $\beta$ -naftilamina), condensados de aldeído ou acetona-amina, e derivados fenólicos (como a hidroquinona e o piragalhol).

É de referir como um efeito inconveniente de alguns dos agentes antioxidantes o de emigrarem, formando uma camada de poeira à superfície da borracha.

Os *pigmentos* são incluídos para obter borrachas coradas. Embora os pigmentos orgânicos estejam a ser usados cada vez mais, os inorgânicos oferecem usualmente vantagens sobre aqueles (sendo os mais empregues óxidos de ferro, sulfitos de antimónio e selenitos e sulfitos de cádmio).

(É de notar que certos aceleradores, bem como determinados antioxidantes, podem ocasionar coloração à borracha (<sup>14</sup>).

Além das finalidades referidas, outros ingredientes podem ser incluídos nas fórmulas das borrachas para se desempenharem de papéis especiais. Assim, por exemplo, parafina e ceras são incluídas normalmente. Servem para formar à superfície da borracha, para onde têm tendência em emigrar, uma camada protectora contra a acção alterante do oxigénio atmosférico. Dada a sua hidroinsolubilidade, a absorção da humidade também é diminuída (18).

Não se deve esquecer que os produtos que são utilizados como lubrificantes dos moldes (estearato de zinco, cré preparado, etc.) podem ficar à superfície da borracha, como uma película, facilmente despersível nos líquidos com que as rolhas venham a contactar.

A título de curiosidade, referimos a composição de uma fórmula de borracha (natural, mole) referida por JAMES HAWORTH (<sup>15</sup>): Borracha natural crua, 100 p.; enxofre (agente vulcanizante), 2 p.; ácido esteárico, 1 p.; óxido de zinco, 4 p. (activadores); difenilguanidina, 0,75 p. (acelerador); terra silicica, 60 p. (material de carga inerte); caulino, 75 p. (material de carga reforçante); parafina líquida, 1 p. (amolecedor); fenil- $\beta$ -naftilamina, 1 p. (antioxidante); óxido de ferro, 5 p. (pigmento); parafina, 3 p. (componente especial).

Como revisões de conjunto, sobre a composição da borracha, publicadas em revistas farmacêuticas, poderemos citar os artigos correspondentes às referências bibliográficas n.ºs 9 e 15.

### CARACTERÍSTICAS RECOMENDÁVEIS

Os líquidos injectáveis podem durante a sua elaboração contactar com madas, faz-se através das rolhas e discos de borracha que operculam os frascos

Porém, o contacto de maior importância e já com as preparações ultimadas, faz-se através das rolhas e discos de borracha que operculam os frascos onde os líquidos injectáveis se acondicionam.

A apresentação em frasco, em vez de ampolas, está tomando uma generalização extraordinária, donde resulta que o problema da adequabilidade da borracha das rolhas assume uma importância notável e crescente.



À medida que se generalizou o uso de frasquitos no acondicionamento, quer de pós para obtenção extemporânea, quer de preparações injectáveis definitivas, começou a salientar-se a necessidade de os sistemas operculantes de borracha de tais recipientes satisfazerem a exigências formais bem definidas.

Para que tais condições fossem verificáveis, necessário se tornou procurar produzir borracha de composição e, consequentemente, de comportamento adequáveis ao emprego farmacêutico e estabelecer métodos de ensaio que pudessem avaliar dessa necessária adequabilidade.

Nalguns países, intensos esforços têm sido praticados no sentido de obter materiais facultando o maior número de satisfações e garantias.

A necessidade de métodos analíticos eficientes é de tanto mais absoluta premência, quanto é certo que a composição da borracha final não é só dependente dos ingredientes intervenientes na transformação da borracha crua, mas também das próprias impurezas desta matéria prima. Estas impurezas, aliás, encontram-se na dependência de uma série de circunstâncias variáveis (desde a variedade da planta que lhe deu origem até às alterações que pode sofrer durante o armazenamento ou à inclusão de conservadores<sup>(11)</sup>).

Vem a propósito fixar a posição de um certo número de problemas relacionados com a questão das rolhas e discos de borracha no dispositivo de acondicionamento das preparações injectáveis.

O estudo dos problemas relacionados com os operculantes de borracha só recentemente passou a ser capazmente atacado. As várias tentativas esboçadas para estabelecer um certo número de provas a exigir à borracha das rolhas não tem disposto, em geral, da robustez necessária para as impor na aceitação universal. Daqui faltarem quase até hoje métodos de ensaio adequados, bem como o estabelecimento de padrões de borracha que pudessem definir as qualidades exigíveis.

Como consequência desta linha geral, até agora, os códigos oficiais praticamente ainda nada fixaram sobre o que se deve exigir às rolhas e discos de borracha.

Por outro lado, tem sido até hoje, em geral, insipiente o intercâmbio colaborativo entre as exigências e necessidades impostas pela indústria farmacêutica e a indústria manufactureira das rolhas.

Na realidade, e o problema ainda não foi totalmente resolvido, a indústria de borracha tem de preparar, ao lado dos produtos para outros fins comerciais, um artigo que, *a)* pela borracha crua usada como ponto de partida, *b)* pelos componentes que inclui na fórmula (grau de pureza, eliminação do emprego de alguns se possível), *c)* pelo modo de preparação, resulte um produto final não só com características físicas e de resistência química adequadas às necessidades farmacêuticas, como exclua a necessidade de se porem problemas de natureza clínica, toxicológica.

O problema das impurezas dos ingredientes usados na elaboração da borracha não tem sido sempre encarado com a devida decisão e sob o ângulo de alta importância que pode representar. Desde a presença de simples iões metálicos pesados (factores de alteração de diversa ordem, a começar na alteração da própria borracha), até à presença de compostos susceptíveis de levantarem problemas toxicológicos, as impurezas carecem de ocupar um papel predominante de preocupação nos responsáveis da indústria de borracha destinada a fins farmacêuticos.

São, fundamentalmente, de duas naturezas, as exigências a estabelecer à borracha das rolhas: *a*) a compatibilidade com os líquidos medicamentosos acondicionados nos frascos e *b*) a adequabilidade a serem perfuradas pelas agulhas hipodérmicas ao recolher-se o líquido dos frascos continentos.

O requisito da alínea *a*) é desdobrável na dupla condição de não só a rolha de borracha não alterar o líquido injectável com que contacta, como ela própria não se modificar por esse contacto.

Tal como já sucedia com o vidro, a borracha das rolhas e discos operculantes (ou de dispositivos usados na elaboração das preparações injectáveis) tem de obedecer a certos requisitos.

Uma noção que há a destacar é a de que nem em todas as circunstâncias é exigível borracha com igual natureza e, concomitantemente, idêntico comportamento analítico.

Em primeiro lugar, como é obviamente compreensível, não se torna necessário que uma rolha de borracha destinada a opercular um frasco contendo drogas sólidas, para elaboração extemporânea de um líquido injectável, apresente as mesmas características que as a exigir a uma rolha que vede um frasco acondicionador já da preparação líquida definitiva.

Por outro lado, neste último caso, as exigências a formular às rolhas de borracha são relacionáveis com a natureza do líquido contido no recipiente. Uma dada rolha pode ser conveniente para uma determinada preparação, mas ser insatisfatória para outra.

A possibilidade de reacção da borracha com os líquidos medicamentosos é grandemente influenciada pela temperatura, crescendo à medida que esta se eleva<sup>(27)</sup>. Por isso, em razoável critério, umas rolhas ou discos, inutilizáveis para opercular frascos contendo líquidos injectáveis esterilizáveis por acção do calor, podem, porventura, ser prestáveis para outros, idênticos, preparados assépticamente.

As rolhas e discos, por ficarem em contacto prolongado com os líquidos injectáveis definitivamente preparados, durante a conservação, e por contactarem, muitas vezes, com elevação de temperatura durante a esterilização dos mesmos, têm de oferecer um grau adequado de resistência à desintegração ou dissolução dos seus constituintes; estes não deverão passar para os líquidos injectáveis, pois podem acarretar a perda das necessárias características destas preparações ou ocasionar-lhes modificações ou alterações que não poderão deixar de ser consideradas.

Por outro lado, a borracha dos discos e das rolhas deve oferecer adequado grau de impermeabilidade, não só ao vapor de água (de particular interesse quando os frascos contenham pós para preparação extemporânea dos líquidos injectáveis) como aos gases.

A borracha das rolhas é capaz ainda de absorver diversas substâncias que podem fazer parte dos líquidos injectáveis com que contactem<sup>(28)</sup>.

Por tudo isto, exige-se que a borracha dos recipientes dos injectáveis apresente determinadas características e possua dadas propriedades, aliás apreciadas em diversas provas analíticas.

No caso de preparações injectáveis oleosas (soluções ou suspensões), a borracha (que tem de ser de tipo artificial) deve ser resistente a este género de veículo, pois, na maior parte dos casos, as rolhas satisfazendo para injectáveis aquosos, intumescem nos óleos.

Poder-se-á pôr o problema se, em vez da borracha, não poderão ser utilizados materiais plásticos artificiais.

Até agora, os produtos desta natureza de que comercialmente se pode dispor não têm sido adequados, pois, se não são adicionados de um plastificante, que oferece a desvantagem de em regra passar aos líquidos dos injectáveis, não são tão suficientemente elásticos como é requerido para poderem opercular os frascos de preparações injectáveis.

É de notar, por outro lado, que a absorção de certas substâncias das soluções medicamentosas ainda pode ser mais acentuada no caso de certos plásticos do que no da borracha. Por exemplo, o cloreto de polivinil absorve o fenol e o clorocresol em muito maior extensão das suas respectivas soluções do que o faz a borracha (7).

Em todo o caso, ultimamente tem sido feitas tentativas no sentido do uso dos plásticos como rolhas de frascos de múltiplas doses, por mais resistentes do que a borracha à sucessiva perfuração da agulha ao retirarem-se as diversas doses. Como normalmente estes materiais se tem revelado inadequados para contactarem com os líquidos injectáveis por os prejudicarem, no sentido do fortalecimento das rolhas, foram preparadas «rolhas resistentes», constituídas na quase totalidade do seu corpo interior por cloreto de polivinilo revestido à periferia por borracha (parte que contactará com os líquidos injectáveis) (17).

BRINK (7) estudou, comparativamente, o efeito destas rolhas assim constituídas com o das rolhas simplesmente de borracha, sobre várias soluções injectáveis.

Os seus resultados, embora de experiências preliminares, levaram-no a concluir que «as rolhas resistentes», além de superiores sob o ponto de vista de propriedades físicas em relação às rolhas correntes de borracha, também o eram no que se refere à libertação de substâncias na água e num certo número de soluções medicamentosas.

As substâncias oxidáveis (particularmente o ácido ascórbico) mostraram-se mais estáveis nas soluções em contacto com «rolhas resistentes» do que as rolhas comuns de borracha.

Dada a grande variabilidade de composição das borrachas, torna-se necessário que as rolhas destinadas aos recipientes das preparações injectáveis satisfaçam um certo número de limites correspondentes a um dado número de provas, segundo precisos métodos e técnicas.

Deve-se ter, porém, presente que, apesar de umas dadas rolhas satisfazerem todas as avaliações analíticas gerais, podem, não obstante, não serem compatíveis com determinada preparação injectável, já que é impraticável dispor de uma prova genérica que assegure essa compatibilidade. Por isso, em rigor, impõe-se sempre a prática de uma prova de compatibilidade com o próprio líquido injectável com o qual os discos ou as rolhas se destinam a ser empregadas.

A natureza e a intensidade da alteração que a borracha possa causar a uma determinada solução têm de ser consideradas para cada caso em particular (41).

## INFLUÊNCIA SOBRE OS LÍQUIDOS INJECTÁVEIS

Tal como sucede com o vidro, a acção alterante dos líquidos injectáveis por efeito do contacto com os discos ou rolhas de borracha pode resultar por se verificar cedência de componentes da borracha para o seu seio

(ou mesmo fragmentos da própria borracha). Neste caso, porém, das rolhas e discos, a alteração pode também traduzir-se numa extracção de substâncias da solução injectável por absorção da borracha, por difusão através do diafragma operculante, ou ainda por volatiliação através deste.

A passagem de certos componentes da borracha para os líquidos injectáveis pode acarretar alterações reaccionais das substâncias medicamentosas (oxidações ou reduções, principalmente). Realmente, as rolhas ou discos de borracha podem actuar com o duplo papel de agente oxidante ou redutor, o que se compreende tendo em mente a natureza dos ingredientes que entram nas fórmulas da borracha.

Alteração por certas borrachas, devido a oxidações, podem ser verificadas com soluções injectáveis de drogas facilmente oxidáveis, como de epinefrina<sup>(37)</sup>, de adrenalina<sup>(40)</sup>, de ácido ascórbico<sup>(7)</sup>, etc. Para evitar o prejuízo da acção dos oxidantes da borracha sobre as substâncias medicamentosas, tem sido recomendado submeter os discos ou rolhas a um tratamento prévio por um composto redutor. Assim, WEST e WITTEI<sup>(40)</sup>, para promover uma maior estabilidade das soluções de adrenalina, tratava as rolhas por solução de metabissulfito de sódio (a Farmacopeia Britânica adoptou esta mesma precaução). PORTNER<sup>(37)</sup> refere que o tratamento das rolhas imersas numa solução de ácido sulfuroso a 0,3 por cento e aquecidas por 1 hora a 100°, permite obter soluções de epinefrina capazes de manterem a sua actividade por 2 anos ou mais (desde que protegidas da luz e conservadas a 5° C).

Estas alterações, por oxidação, promovem, em muitos casos como nos citados, a coloração da solução, ou mesmo a coloração da rolha de borracha, como no caso da epinefrina.

As soluções podem perder a sua limpidez, corar, sofrer variações de pH, etc.

Certos tipos de borracha teriam efeito prejudicial sobre soluções de penicilina<sup>(3, 13, 20)</sup>.

O zinco inicialmente presente na superfície das rolhas é removível, como se referiu, pela lavagem. Porém, as soluções injectáveis em contacto com as rolhas acabam por apresentar este componente da borracha, seja por emigração de novas quantidades deste metal para a superfície provenientes do interior da rolha, seja por penetração da solução.

Ainda que só uma pequena proporção do conteúdo total do zinco incluído na borracha das rolhas seja excipido nas condições ordinárias de conservação pelo contacto com as soluções injectáveis, a quantidade deste metal dissolvido nelas pode atingir valores que podem ser fisiologicamente inaceitáveis ou levar à formação de partículas insolúveis por inter-acção com outros componentes da solução<sup>(29)</sup>.

Muito naturalmente, um dos problemas que se tem posto é o de se as rolhas de borracha não poderiam conter produtos pirogenizantes, que conferissem propriedades pirogénicas aos líquidos injectáveis com que contactassem.

A possibilidade da borracha conferir pirogenicidade às preparações injectáveis está hoje posta de lado<sup>(22, 40)</sup>, embora CHRISTIANSEN<sup>(11)</sup>, tivesse encontrado positividade em 37,5 por cento dos ensaios praticados (\*).

(\*) É de notar que mesmo CHRISTIANSEN, nos casos em que encontrou positividade da prova, suspeita que os agentes que o originaram não eram de proveniência bacteriana

A influência alterante da borracha das rolhas sobre as substâncias medicamentosas contidas nos líquidos injectáveis e sobre os próprios caracteres organolépticos destes é tanto mais acentuada quanto mais elevada for a temperatura a que contactem<sup>(37)</sup>.

Além da cedência de compostos da borracha para os líquidos injectáveis, pode aquela absorver destes certas substâncias.

Uma tal absorção pode provocar uma redução na actividade terapêutica das soluções injectáveis ou remover um conservador que inclua (facto que pode provocar o primeiro efeito, por desfavorecer a conservação das substâncias medicamentosas).

Certos compostos absorvidos das soluções podem reagir com alguns componentes da borracha, podendo ocasionar-se coloração dos discos ou rolhas ou mesmo formação de precipitados.

Não são previsíveis, num plano de generalidades, a ocorrência destas incompatibilidades. Incluso, o conhecimento das solubilidades das substâncias da solução na borracha não permitiria qualquer prévia presunção.

Muitos conservadores correntemente figurando na formulação de soluções injectáveis (bacteriostáticos, anti-oxidantes) são absorvidos pelos discos ou rolhas de borracha. BERRY<sup>(2)</sup> apontou a absorção de clorocresol dos líquidos injectáveis por parte das rolhas de borracha. Anteriormente, este autor havia referido<sup>(4)</sup> que certos tipos de rolhas de borracha podiam reagir com o metabissulfito de sódio presente nos líquidos injectáveis, enfraquecendo o seu efeito de agente anti-oxidante.

WHITTET<sup>(50)</sup> assinalou, igualmente, a perda deste composto. O facto não se passa só com o metabissulfito, mas também com o bissulfito<sup>(29)</sup>.

BURRELL<sup>(10)</sup> referiu a absorção por parte da borracha de outros anti-sépticos diversos (fenol, clorobutol, clorocresol, azotato fenilmercúrico) das suas soluções, nas concentrações em que se empregam nos líquidos injectáveis, depois de uma conservação a 37°, durante 1 a 3 meses.

Já há muito que se assinalou que o fenol podia ser absorvido pelas rolhas<sup>(28)</sup>. WIENER<sup>(32)</sup> mostrou que certas borrachas removiam o tiomer-salato das soluções.

Por WING, foram estudados os factores que influenciam na absorção do fenol<sup>(38)</sup> e do clorocresol<sup>(34)</sup>.

ROYCE e SYKES<sup>(39)</sup> estudaram, além da absorção pelas rolhas de borracha do fenol e clorocresol, confirmando os resultados de WING, também, a absorção do cresol, do álcool benzílico e do azotato fenilmercúrico; todos estes bacteriostáticos são absorvidos pela borracha, mas o último num grau muito acentuado, tanto que se torna impróprio usá-lo em soluções acondicionadas em frascos operculados com rolhas de borracha. Já BURRELL<sup>(10)</sup>, anteriormente, havia assinalado ser total a perda de azotato fenilmercúrico a 0,002 por cento, depois de contacto prolongado com a borracha.

A absorção inicial de um bacteriostático de uma solução injectável por uma rolha de borracha pode ser prevenida por um tratamento, prévio, de

---

(e, verdadeiramente pirogênicos, como anteriormente definimos, só se devem entender produtos de natureza bacteriana). Atribui essa pirogenicidade a substâncias azotadas e a metais pesados que passariam à solução, uma vez que notou que a prova de pirogênicos era precisamente positiva quando o número de ditizona era mais elevado e que coincidia com um valor mais alto para a concentração de amoníaco.

uma solução do mesmo bacteriostático. Este tratamento, porém, para um grande número de estes agentes, como fenol, clorocresol, álcool benzílico, só parcialmente evita a absorção por efeito do contacto prolongado da solução com a borracha<sup>(39)</sup>. Para o caso do tiomersalato, este tratamento prévio não evitaria mesmo qualquer absorção, segundo WIENER<sup>(52)</sup> (\*).

Foi reconhecido que o tratamento prévio com solução de metabissulfito de sódio é susceptível de reduzir a perda deste composto dos líquidos injectáveis<sup>(14, 49, 50)</sup>.

No caso do bissulfito de sódio, o problema não é solucionável por este artifício.

Deve-se ter em conta que, de um modo geral, a absorção das substâncias das soluções varia com a borracha<sup>(1, 7, 46, 53, 54)</sup>.

A redução nas concentrações de substâncias nos líquidos injectáveis pode ser provocada, além da absorção, por difusão através da borracha e por volatilização, quando se trate de compostos voláteis<sup>(39)</sup>.

Na realidade, o fenómeno de empobrecimento da concentração destes conservadores dos líquidos injectáveis contactantes com os discos ou rolhas de borracha não é meramente uma simples absorção. Pelo contacto da superfície daqueles com a preparação injectável, verifica-se, inicialmente, uma absorção daqueles agentes, mas passado um reduzido lapso de tempo, inicia-se uma dispersão através da borracha. É por esta razão que se torna recomendável que o tratamento prévio (vide Técnica deste tratamento anteriormente referida) consista num tratamento muito prolongado ou mesmo repetido. Um contacto breve leva à saturação da superfície do disco ou rolha, que é fácil e pronta, mas não resolve o problema, por não considerar o problema da difusão ulterior.

Seja como for, o tratamento de equilibração de um bacteriostático na borracha da rolha ou disco assegura que aquele conservador se mantenha em concentração útil dentro um certo lapso de tempo (algumas semanas ou meses), mas, por conservação prolongada, o bacteriostático continua progressivamente a ser deslocado da solução, atingindo concentrações não eficazmente actuantes.

Esta perda é função de diversos factores, uns relacionados com a rolha ou disco, outros com o líquido injectável: tipo da borracha, espessura e área da superfície de contacto, a própria configuração do diafragma operculante, natureza e concentração do anti-séptico, volume do líquido no frasco.

Tratando-se de uma verdadeira partilha do anti-séptico pelos dois solventes imiscíveis água e borracha, as proporções do sistema solução-borracha representam um factor de importância. Como é evidente, também de enorme importância se reveste o factor relação da solubilidade do conservador na água e na borracha (por exemplo, o coeficiente da partilha do clorocresol para um dado sistema borracha-água reconheceu-se ser 20 vezes superior ao do fenol).

Sob o ponto de vista da relação de partilha dos bacteriostáticos entre a borracha e a água, mostram-se inconvenientes, por se distribuírem em proporção muito mais elevada na primeira, o clorocresol, o clorobutol, o

---

(\*) Vide no art. c) «Substâncias anti-sépticas» do Cap. VIII «Substâncias auxiliares», outros artifícios mais eficazes para remover o transtorno da absorção de anti-sépticos das soluções injectáveis por parte das rolhas de borracha.

azotato de fenilmercúrio, o álcool diclorobenzílico e a cetrimida, enquanto seriam adequados, por partilharem em percentagem muito mais elevada na água, o fenol, o álcool benzílico e o metilparabeno<sup>(\*)</sup>.

Se o bacteriostático for volátil, o grau de volactibilidade deste também, como é óbvio, pode ter influência no valor da sua perda da solução.

Em todo o caso, o fenómeno de absorção pela borracha de substâncias dos líquidos injectáveis mostrou-se mais complexo e regulado, na generalidade, por mais factores do que os determinados por uma simples lei de partilha.

Nalguns casos, especiais, outros factores se revelam tão acentuadamente interferentes que as deduções a partir daquele conceito se tornam inteiramente invalidadas.

Além da verdadeira alteração dos líquidos injectáveis por parte dos discos ou rolhas de borracha, há que contar com a eventualidade da inquinação desses líquidos por partículas de borracha que os atingem quando os discos ou rolhas são perfurados pela agulha hipodérmica (fenómeno da «fragmentação»).

No caso de substâncias em pó nos frascos para preparação extemporânea de um líquido injectável, a alteração ocasionada pelos discos ou rolhas de borracha pode traduzir-se numa fixação de humidade (proveniente dos discos ou rolhas por indevidamente a conterem, ou por, pela sua permeabilidade, não constituírem uma protecção suficientemente eficaz ou, ainda, por as suas propriedades ou dimensões não permitirem constituir perfeitos sistemas de vedação).

Além das alterações sofridas pelas soluções injectáveis, a própria borracha em contacto com aquelas pode, por sua vez, corar, intumescer, desintegrar-se, parcialmente.

O intumescimento das rolhas (que ocorre por a borracha em contacto com um líquido ou, ainda, com alguns sólidos, os absorver<sup>(\*)</sup>) constitui um problema só num número limitado de casos, embora seja um fenómeno muito corrente, de que o esbranquiamento por efeito do contacto com a simples água destilada é um exemplo.

Os compostos que entram na composição das rolhas oferecem resistência variável ao intumescimento, tendo sido este atribuível à presença de zinco livre na fórmula da borracha. Tem-se, por isso, aceite que uma forma de eliminar, nalguns casos, o fenómeno de intumescência seria reduzir o teor de zinco extractável.

Dois fenómenos ocorrentes com a borracha dos discos e rolhas, a absorção de água e a fragmentação, podem constituir factores importantes afectando os líquidos injectáveis; vem, pois, a propósito serem considerados neste capítulo, embora tratados destacadamente e com o realce devido.

---

(\*) Uma rolha intumescida apresenta usualmente uma superfície verrugosa e, desde que se mantenha na sua posição normal (pode, pela distensão sofrida, chegar a ser expelida do gargalo do frasco para o seio do líquido), acaba por apresentar a configuração de um cogumelo.

### ABSORÇÃO DA ÁGUA PELA BORRACHA

A simples absorção da água por parte da borracha das rolhas ou discos dos frascos constitui um fenómeno que se reveste de alta importância para a conservação dos líquidos injectáveis. Não se trata tão somente de alteração da borracha; tal fenómeno condiciona, reflexamente, importantes e profundas alterações dos próprios líquidos injectáveis e, por isso, merece ser mais largamente analisado.

Por vários autores, tem sido investigado o mecanismo da absorção da água por parte da borracha <sup>(36, 27, 48)</sup>.

Segundo a teoria do LOWRY e KOHMAN <sup>(27)</sup>, a água em contacto com a borracha penetra nela e forma, no seu seio, uma solução concentrada ou saturada de componentes hidrossolúveis, a qual apresenta uma pressão de vapor mais baixa do que a da água no exterior. Esta diferença nas pressões de vapor é que origina o impulso que promove a absorção: a água tende a penetrar na borracha para uniformizar as pressões de vapor dentro e fora. Se ocorre a excipiação de componentes solúveis da borracha para a solução contactante, isto determina um abaixamento da pressão de vapor no exterior à borracha ao mesmo tempo que promove uma elevação no seu interior, actuando, coincidentemente, estas duas circunstâncias no sentido de reduzir o ritmo de absorção. Por este mecanismo, passado um tempo mais ou menos longo de contacto da rolha de borracha com as soluções, pode atingir-se um estado de equilíbrio. Por outras palavras, a absorção de água por parte da borracha atinge um máximo, estabilizando-se então (\*).

MILOSOVICH e MATTOCKS <sup>(28)</sup> estudaram o efeito de vinte sais inorgânicos sobre a absorção da água por parte de vários tipos de rolhas de borracha. Exceptuando o bissulfiteio, todos esses iões inorgânicos promoveram redução de absorção da água por parte das rolhas de borracha.

Os efeitos desses iões sobre a absorção (variável para as diferentes composições das borrachas (\*\*)) puderam ser inteiramente interpretados tendo em conta os abaixamentos de pressão de vapor da água ocasionados (\*\*\*).

A presença de bissulfite na água, ao contrário do que sucedeu com os outros iões, determinou um aumento considerável de absorção por parte das rolhas de borracha, quando, evidentemente, a sua dissolução na água deveria, por baixar a pressão de vapor, antes, reduzi-la.

O facto deverá ser interpretado por a penetração da borracha pelo bissulfite modificar as suas características de absorção. O anidrido sulfuroso, resultante da decomposição daquele sal, mostrou ser a causa deste aumento de absorção das suas soluções <sup>(30)</sup>.

Ao contrário do que sucede com os compostos inorgânicos — com os quais, como se indicou, se verifica existir, primariamente, uma relação entre a diminuição da pressão de vapor que originam e a absorção, por parte das

---

(\*) No caso de água, em vez de uma solução, a absorção prossegue indefinidamente, por jamais se atingir o equilíbrio entre as pressões de vapor externa e interna, sendo tal fenómeno apenas limitado, no tempo, pela desintegração da borracha, denunciada por acentuado intumescimento.

(\*\*) Quanto maior for a quantidade de borracha crua na composição, menos se faz sentir o efeito dos iões inorgânicos na solução contactante da rolha.

(\*\*\*) Os efeitos comparativos dos diversos iões são perfeitamente previsíveis à luz da aceitação de um tal mecanismo, ou seja catiões e aniões mostram deprimir a absorção tanto mais acentuadamente quanto mais elevada for a sua valência.



rolhas, das suas soluções — uma relação similar não foi observada para os compostos orgânicos<sup>(31)</sup>.

Verificou-se que a absorção da água por parte das rolhas de borracha em contacto com as soluções de substâncias orgânicas (experiências com 28 diferentes compostos) não é rígida, inteiramente, pelas pressões de vapor, solubilidade de componentes da borracha ou absorção de substâncias da solução<sup>(32)</sup>. É provável que a elasticidade da borracha seja um outro factor interferente na absorção de água: quanto menor for a elasticidade, menor seria a absorção<sup>(31)</sup>.

TAYLOR e KEMP<sup>(48)</sup> relacionaram numa equação os diferentes factores que influenciariam a absorção da água por parte da borracha:  $P = Kt^n$  em que  $P$  é o peso de água absorvida no tempo  $t$  e em que  $n$  e  $K$  são constantes dependentes da temperatura, composição e propriedades físicas da borracha e pressão de vapor da solução em contacto com a borracha.

### FRAGMENTAÇÃO POR PERFURAÇÃO DAS AGULHAS

*Fragmentação* (\*) é a designação que se dá à formação de pequenas partículas — *fragmentos* — de borracha destacadas da massa de um disco ou de uma rolha, quando são atravessados por uma agulha hipodérmica. Estes fragmentos de borracha atingem, muitas vezes, o líquido injectável contido no frasco, criando, desta sorte, um problema farmacêutico de certa importância.

É evidente que o comportamento das rolhas sob este aspecto se reveste de grande interesse, particularmente no caso das rolhas opercularem recipientes contendo múltiplas doses, o que implica a prática de várias inserções com agulha.

Até há muito pouco tempo, este fenómeno encontrava-se quase sem ser estudado. Recentemente, tem merecido atenção, a teoria da sua origem foi estabelecida (\*\*)<sup>(10)</sup> e foram equacionadas soluções para este problema<sup>(13, 19, 37)</sup>, etc.

## Centro de Documentação Farmacêutica

(\*) Em língua inglesa, tem sido designado este fenómeno por *Coring* e as resultantes partículas destacadas de borracha por *Cores* — termos que tendem um tanto, a internacionalizarem-se. Em português, porém, são adequadamente utilizáveis as designações *Fragmentação* e *Fragmentos* que, em boa verdade, ainda que vagos, não enfermam da impropriedade ligada ao termo «Coring», pois, os verdadeiros «fragmentos» não são provenientes de um ponto central da massa da rolha operculante, mas da superfície superior. Em autores ingleses, aliás, já se nota tendência para usarem o termo *Fragmentação*, por outro lado, designação oficialmente adoptada na Inglaterra<sup>(\*)</sup>.

(\*\*) Os mecanismos da fragmentação são interpretáveis considerando as forças que actuam sobre um disco ou rolha de borracha quando operculam a boca de um frasco acondicionador de preparações injectáveis. A rolha ou disco são firmemente apoiados contra o bordo do frasco por uma cápsula de alumínio dobrada, sob pressão, no gargalo do mesmo. A compressão que se desenvolve, sobre o bordo circular da rolha ou disco cria forças actuando da periferia para o centro, única porção da rolha ou disco que não se encontra aprisionada. Quando uma agulha hipodérmica perfura a rolha ou disco, ao progredir no seu interior, o golpe que origina, pela incisão da sua ponta, estende-se segundo um arco, formando um vão, fazendo de charneira num lado. A força criada pela compressão exercida impele esta protuberância arqueada para o único espaço disponível, ou seja, o lado aberto do bisel da agulha. Quando o ponto superior do bisel atinge a superfície da borracha, uma de duas ocorrências pode suceder. Se o bisel é rombo e o lábio da incisão de borracha muito flexível, a borra-

Os «fragmentos», como aliás se torna evidente tendo em conta o mecanismo da sua formação, são constituídos por pedaços de borracha destacados da superfície superior do disco ou rolha de borracha operculante, como se evidenciou usando discos de borracha cuja face superficial era constituída por uma camada de coloração diferente da restante.

Foi reconhecido serem diversos os factores que influenciam o valor da «fragmentação» (19, 35) etc., mas o mais profundamente interferente de todos é o tipo de agulha usado na perfuração (19, 33, 35).

A ocorrência da «fragmentação» reveste-se de grande importância e de enorme complexidade, pelo que as referências a este fenómeno requerem um mais adequado desenvolvimento, mesmo para se poder compreender os cuidados de precisão de que se tem de rodear a respectiva prova para poder ser considerada significativa.

Assinalaremos os principais factores que estão reconhecidos influenciarem o número de «fragmentos», ou seja, portanto, influírem sobre a tendência para a «fragmentação» dos discos ou rolhas operculantes dos frascos.

Uns desses factores estão na possibilidade de poderem ser corrigidos pelo farmacêutico, outros ficam fora da sua alçada. Estão neste último caso: a) a conformação da agulha utilizada para perfurar a rolha ou disco de borracha (e que se apresenta como o factor mais extremamente influente); b) a composição da borracha; c) a quantidade de calor a que se submeteu o produto durante a vulcanização e moldagem. Caem sob a possibilidade de controle do farmacêutico os seguintes cinco factores: a) tipo do bloco da cabeça de capsular b) valor da pressão exercida na cabeça de capsular; c) tipo do diafragma operculante (rolha ou disco); d) configuração do mesmo; e) espessura do mesmo.

Vejamus como se faz sentir a influência de cada um destes factores e a importância relativa.

O pormenor que em mais acentuado grau interfere no fenómeno da fragmentação é estranho não só à borracha como escapa ao controle do fabricante das preparações injectáveis; trata-se da agulha perfuradora do disco ou rolha de borracha que opercula o frasco (19, 26, 33, 35). Deixaremos as suas considerações para último lugar. Embora a fórmula da borracha, pelo elastómero interveniente e, sobretudo, pelo teor de produtos de carga de natureza inorgânica que nela figurem, interfira por uma forma não modesta na formação de fragmentos, outros factores, no entanto, mostram poder assumir ainda maior influência.

Passamos a indicar algumas conclusões a que chegou HOPKINS (19):

*Conformação do diafragma operculante* (com diâmetro de 20 mm)—O tipo *rolha* de frasquitos (diafragma, com prolongamento de bordos, apresentando uma escavação central em que a espessura era de 0,157") mostrou sofrer menor fragmentação do que o tipo *disco* (diafragma de faces paralelas de espessuras de 0,130"). Discos especiais, com ambas as faces concavamente escavadas na parte central, dando uma espessura no

---

cha cederá e a agulha deslisará através dela sem cortar um «fragmento»; se o bisel porém, for aguçado e a borracha rígida, o bisel cortará aquela porção que penetrava no seu interior, a qual, uma vez solta, será impelida para dentro da abertura da agulha, tendo-se produzido, por esta forma, um «fragmento». Variações da configuração do bisel da agulha e da flexibilidade do diafragma da borracha determinarão variações no tamanho, configuração e número dos «fragmentos» produzidos (19).

centro do diafragma de 0,068" (metade da espessura do disco corrente) originaram muito menos fragmentos.

*Pressão da cabeça da máquina capsuladora*—A fragmentação aumentou com o acréscimo de pressão, até certo limite.

*Configuração da cabeça da máquina capsuladora*—O uso de superfície fixadora da cápsula com um ângulo reverso diminuiu, muito marcadamente, o valor da fragmentação.

*Tipo de elastómero*—O efeito é bastante variável. Em certas condições do ensaio, revelou-se com menor valor de fragmentação a borracha Buna N e com máximo a borracha silicone.

*Reforçamento da fórmula da borracha com produtos de carga*—Em regra, o valor da fragmentação mostra aumentar com o acréscimo da percentagem de agentes reforçantes, expressos pelo teor das cinzas.

*Adição de silicone ou de parafina*—O efeito da adição de goma de silicone, como modificador da fórmula de borrachas sintéticas, imprimiu acentuada redução ao valor da fragmentação no caso de fórmulas de Neoprène e borracha butílica. A adição de parafina, pelo menos no caso de borracha natural, também reduziu um pouco aquele valor.

*Autoclavação prévia*—Este tratamento dos discos ou rolas, em regra, aumentou o valor da fragmentação, excepto, parece, no caso de se usar superfície capsuladora com um ângulo invertido (12°), no qual diminuiu.

*Interferência da agulha na fragmentação.* Todos os autores que estudaram a influência na fragmentação da agulha perfurante dos discos ou rolas de borracha reconheceram a sua enorme interferência (19, 26, 33, 35, etc.).

Deve, mesmo assinalar-se que a influência da agulha hipodérmica é tão fundamentalmente influente na origem do fenómeno «fragmentação» que, em rigor, na maioria das circunstâncias, o problema pode ser quase exclusivamente resolvido pela escolha da agulha a usar para a colheita do líquido injectável (35).

Estando hoje, como está, reconhecida esta posição do problema, o interesse da prova de fragmentação como seleccionadora das rolas a empregar, segundo a sua natureza, perdeu mesmo muito do interesse que poderia ter noutras circunstâncias.

Em todo o caso, e abstraindo do reconhecimento da alta influência dos diversos factores apontados, alguns resultados obtidos por PORTNER (37) levaram-no a julgar que o factor principal da fragmentação (pelo menos nalguns casos) estaria na própria natureza da borracha.

No trabalho de HOPKINS (18), apresentado em Outubro de 1958 no Meeting Anual da *Parenteral Drug Association* (U. S. A.), sobre o estudo dos factores que influenciam a fragmentação, foi devidamente assinalado o extremamente importante papel desempenhado pela configuração do bisel da agulha e pela posição em que atravessa o diafragma operculante. Extraordinariamente influente revelou-se o bisel ser agudo ou rombo. A simples circunstância do bisel ser rombo e não agudo reduz, por uma forma marcadíssima (em muitos casos reduzindo a zero o número de fragmentos formados), o valor da fragmentação, para quaisquer dos tipos de borracha ensaiados.

LINDENMEYER (26), baseando-se em considerações assentes nas teorias do golpeamento e da fragmentação da borracha pela agulha, estudou, por

uma forma pormenorizadíssima, o efeito das variações da geometria da ponta da agulha na redução ou eliminação da formação de fragmentos. Neste estudo, foram utilizados trinta modelos diferentes de pontas de agulhas. Os dados a que chegou, embora fornecessem um grande volume de informações respeitantes à geometria da agulha, levaram-no a resumir as suas recomendações a quatro pontos que, sobre tais pormenores, se ajustam, em grande parte, às deduções a que já anteriormente HOPKINS havia chegado.

As 4 recomendações consequentes ao estudo de LINDENMEYER enunciam-se assim (sem ordenação pela importância):

- 1 — Usar uma agulha com bisel ponteagudo e de gume de ângulos cortantes, para facilidade de penetração.
- 2 — Usar biseis rombos, para anti-fragmentação.
- 3 — Diminuir a espessura do material operculante, para reduzir a tendência à fragmentação.
- 4 — Cobrir o disco ou a rolha com uma película, solta, sobreposta, de material altamente tensivo e fracamente elástico, tal como o latex.

HOPKINS<sup>(19)</sup> recomendou uma série de factores que, isoladamente ou em combinação, são susceptíveis de reduzir o valor da fragmentação. A numeração porque estão citados reproduz, segundo o autor, a ordem aproximada da eficácia:

- 1 — Usar uma agulha com bisel rombo.
- 2 — Usar um apertador da cápsula (no bloco da cabeça da capsuladora) com as faces em ângulo reverso (\*).
- 3 — Usar discos ou rolhas de borracha em cuja composição entre o menos possível materiais de carga orgânicos.
- 4 — Modelar as rolhas ou discos expondo a borracha o menos possível ao aquecimento.
- 5 — Usar, na capsulagem, a mais fraca pressão efectiva da cabeça capsuladora.
- 6 — Usar o elastómero compatível que apresente a mais baixa tendência para a fragmentação.
- 7 — Incluir silicone na fórmula da borracha.
- 8 — Usar um diafragma operculante de tipo rolha e não de tipo disco plano.
- 9 — Usar rolhas com a superfície superior côncava.
- 10 — Incluir parafina na fórmula da borracha.
- 11 — Diminuir a espessura do diafragma a ser punçurado.

Os estudos de PORTNER<sup>(27)</sup>, também, carregaram conhecimentos sobre alguns pormenores.

Certos factores influenciam mais ou menos consoante o tipo de borracha. Assim, por exemplo, enquanto o valor da fragmentação em discos de borracha de butil regular mostrou aumentar muito rapidamente com o acréscimo da espessura, não se observou qualquer aumento quando a espessura se fez variar em discos de uma borracha de butil especial.

O valor da fragmentação em discos varia indirectamente com o calibre da agulha, isto é, reduz-se à medida que cresce o diâmetro da agulha, mas o facto só é verificável para certos tipos de borracha que tenham elevada tendência a fragmentar-se, como o butil regular<sup>(27)</sup>.

A fragmentação revelou-se praticamente independente da dureza da borracha.

(\*) O autor usou esta peça com as faces fazendo um ângulo de inflexão de 12°.

PORTNER<sup>(37)</sup> referiu que os seus resultados poderiam levantar a suspeita de que a manutenção das rolhas a baixas temperaturas poderia provocar maior fragmentação. O facto levantaria o problema de conhecer as alterações que poderiam ocorrer nas características da fragmentação nas rolhas usadas em frascos com produtos que requerem refrigeração.

Como se verifica, no sistema líquido injectável/disco ou rolha de borracha, desenrola-se uma grande série de fenómenos, os quais podem exercer uma enorme influência na estabilidade da preparação injectável.

Dado que a utilização das drogas farmacêuticas é determinada pela satisfação das necessidades da terapêutica, o problema da compatibilidade fármaco/rolha é imposto num único sentido: sendo as drogas invariáveis, é a indústria da borracha que terá de elaborar materiais compatíveis com cada uma das soluções injectáveis em contacto com as quais aqueles mesmos materiais vão ser utilizados, embora a técnica farmacêutica possa rodear-se de certas medidas atinentes a reduzir o âmbito das incompatibilidades.

## ENSAIOS DAS ROLHAS DE BORRACHA

### Introdução

Ainda relativamente há poucos anos não se encontravam estabelecidos métodos analíticos de apreciação da qualidade da borracha utilizada em empregos farmacêuticos. Vários autores, em diversos países, salientaram esta notável falha e praticaram certas provas, procurando estabelecer métodos e apontar limites aceitáveis, oferecendo contribuição para a solução deste importante problema<sup>(5, 11, 32, 40, 41, 46)</sup>.

Tempo houve, incluso, em que se considerava a borracha como um produto inerte.

Apesar dos esforços praticados durante os últimos 3 lustros no sentido de concretizar normas analíticas e exigências para as rolhas de borracha, as farmacopeias até agora não consideraram adequadamente o problema<sup>(\*)</sup>.

Hoje em dia, está absolutamente amadurecida a ideia da necessidade de se fixarem não só os termos precisos de determinadas provas analíticas, como a fixação de limites numéricos para cada ensaio<sup>(\*\*)</sup>.

O facto levaria ao estabelecimento de tipos satisfazendo determinadas exigências a que corresponderiam dados comportamentos gerais, quando em-

(\*) A situação, deveras estranha, foi apontada, em termos incisivos, por PORTNER, ainda não há muito, na Reunião Anual da *Parental Drug Association*, realizada na cidade de Nova Iorque em 14 de Outubro de 1959, destacando que, enquanto a USP XV atribui quatro páginas do seu texto à standardização e controle da qualidade dos recipientes de vidro, apenas dispensa oito palavras relativas às rolhas<sup>(37)</sup>.

Poderemos nós agora acrescentar que a USP XVI não adiantou, neste pormenor, em relação à anterior edição.

(\*\*) Foi em 1954 que pela primeira vez se apontou uma proposta de normalização provisória, estabelecendo valores capazes de definirem concretamente a qualidade da borracha a usar nas preparações injectáveis. Coube esse mérito a STEIGER e DOLDER<sup>(48)</sup>, pois anteriormente, incluso as normas internacionais ISO de 2 anos antes<sup>(49)</sup>, embora incluindo várias provas, não permitiam devidamente qualificar uma borracha como adequada para utilização nas preparações parenterais.

Normas analíticas capazes de adequadamente fixarem métodos e limites a exigir a discos e rolhas para opercularem produtos injectáveis foram recentemente oficializados pela *British Standard Institution* (B. S. 3263: 1960).

pregues em farmácia, estabelecendo-se classes segundo as aplicações a que se destinassem.

Na realidade, é absolutamente lógico e necessário que as farmacopeias, ao estabelecerem as condições exactas a que a borracha tenha de obedecer, considerem a diversificação de usos das rolhas, pois uma dada rolha de borracha que pode ser conveniente para uma determinada preparação pode ser completamente insatisfatória para outra. Em todo o caso, abstraído a possível aceitação de diferenciações das borrachas usadas nos sistemas operculantes, quando estes se destinem a frascos contendo produtos injectáveis, terá a borracha com que são obtidos de satisfazer um certo número de exigências analíticas gerais.

#### Natureza das determinações

Diversas provas têm sido propostas por vários autores, mostrando-se, como é compreensível, umas mais valiosas do que outras. No entanto, um exame analítico adequadado da borracha das rolhas implica um conjunto de ensaios tanto mais extenso quanto possível.

As provas incidentes sobre as rolhas ou discos de borracha consistem na apreciação de *características físicas* e na avaliação de *variações do líquido de ataque*, (organolépticas, fisicoquímicas e químicas), em determinadas condições operatórias.

Entre as primeiras provas, contam-se, entre outras, a verificação do aspecto, a eficiência de vedação, a avaliação da impermeabilidade à humidade e gases, a apreciação do comportamento ao serem atravessadas por uma agulha de injeção.

Todas estas provas físicas têm grande interesse.

As provas químicas dão conta da passagem para o líquido de ataque de componentes ou impurezas da borracha.

O seu interesse e importância de significado é variável e diferente, mesmo consoante a natureza dos injectáveis com os quais as rolhas vierem a estar em contacto.

Assim, como é notório, se a passagem de cloretos para o líquido de ataque não tem normalmente qualquer importância, o mesmo não se pode dizer, em muitos casos, de elementos alcalinos que elevam o valor de pH ou de agentes redutores.

Casos há em que a mudança de pH promovida pelo contacto dos líquidos injectáveis, não tamponados, com as rolhas, principalmente durante a esterilização, pode tornar-se factor alterante das substâncias medicamentosas. Outro tanto, pode suceder com a passagem para o líquido injectável de compostos redutores (\*).

Precisamente entre os 3 ensaios desta natureza mais importantes, contam-se, ao lado da avaliação do grau de turvação sofrido pelo líquido de ataque ou do resíduo seco, a alteração do valor de pH e o teor em substâncias redutoras.

(\*) Os compostos redutores podem, porém, funcionar como agentes de estabilização, no caso de soluções de substâncias oxidáveis. O facto foi particularmente observado com soluções de ácido ascórbico (21, 40).

## PROVAS DIRECTAS SOBRE AS ROLHAS

## Exame do aspecto e dimensões

Uma primeira prova a que as rolhas de borracha são submetidas é o exame das suas características macroscópicas.

As rolhas devem apresentar-se bem modeladas e isentas à superfície de poeira, fibras, partículas soltas de borracha, gordura e pigmentos. A sua superfície deve ainda ser perfeitamente lisa, não esponjosa e isenta de manchas não laváveis. As rolhas devem ser desprovidas de corpos estranhos incorporados na borracha. Devem apresentar uma cor branca ou ligeiramente amarelada (desde que a borracha não seja pigmentada) e cada lote de preparação deve mostrar uma coloração uniforme.

A tolerância de afastamento máximo das dimensões dos discos e rolhas de borracha, tanto na espessura como no diâmetro, anda à volta de 0,1 mm.

As diversas provas físicas, praticam-se depois das rolhas terem sido submetidas a um adequado tratamento de lavagem, já que, por um lado, as rolhas já mais serão utilizadas como elementos operculares dos frascos antes deste prévio tratamento e, por outro, a simples lavagem pode modificar o seu comportamento.

A lavagem recomendável para o efeito é, aliás e por isso mesmo, a lavagem correntemente aconselhada para a preparação de discos e rolhas para uso como operculadores de frascos de injectáveis: pré-lavagem por agitação em água (preferentemente, numa solução, a 2 por mil, de um agente tenso-activo aniónico), durante alguns minutos, à temperatura ambiente; enxaguamento com água destilada por mais de um tratamento (5 no caso de haverem sido tratados por detergentes) seguindo-se uma lavagem por tratamento auto-clavante, em água destilada (em volume não inferior a 5 vezes os das peças das borrachas), em recipiente de vidro hidroliticamente resistente (ou de outro material inerte), a 120°, durante 30 minutos. Exsicar então no vácuo (inferior a 1 mm de pressão de mercúrio), a 65°, por 24 horas.

## Apreciação do poder de vedação

A eficiência da acção vedante dos discos ou rolhas é praticada em dois tempos, num dos quais se avalia o grau de perfeita aderência à boca do frasco e no outro a permanência da continuidade do sistema vedante após perfuração por uma agulha hipodérmica.

O poder de vedação está relacionado com 3 propriedades da borracha: dureza, plasticidade e elasticidade (\*). Por isso, os discos e rolhas de borracha destinados a vedar frascos com produtos injectáveis devem apresentar um determinado grau de dureza (\*\*) adequado a cada caso particular (\*\*\*) e um grau conveniente de plasticidade e elasticidade.

(\*) Destas 3 características, está igualmente dependente a tendência para a fragmentação.

(\*\*) A dureza é determinada num pequeno aparelho (*durómetro*), com o qual se obtém, em geral, resultados satisfatórios.

(\*\*\*) Por exemplo, para as rolhas perfuráveis utilizadas nos frasquitos contendo antibióticos tem-se mostrado adequada uma dureza à volta de 45-50 *Shores*.

Estas três características em conjunto, não só permitem uma perfeita aderência da rolha ao colo do frasco, proporcionando uma vedação total, como condicionam a possibilidade, se não forem adequadas, do líquido injectável ser atingido por fragmentos de borracha, ao serem perfuradas pela agulha.

A prova de apreciação do poder de vedação pratica-se como segue:

1) Aplicar as rolhas em exame em 5 frascos contendo água e capsular segundo a técnica corrente. Tendo os frascos invertidos, injectar para o seu interior, através de uma agulha fixa a uma seringa hipodérmica, um volume de ar igual a metade do volume do frasco (ou seja igual ao volume de líquido nele contido). Retirar a agulha rapidamente e verificar se ocorre algum derrame, alguma fuga de água.

Não se deve observar mais do que uma pequena gota de água sobre a superfície.

2) Aplicar as rolhas em ensaio em 5 frascos contendo até meio volume uma solução aquosa de um corante forte (recomenda-se solução de azul de metileno a 1 por mil). Praticar em cada frasco 25 puncturas, por meio de uma agulha hipodérmica, de diâmetro adequado (à volta de 0,8 mm) e de bisel conveniente, no centro do disco ou rolha (dentro de um círculo com um diâmetro de 5 mm), e usando uma agulha nova para as 25 perfurações de cada uma das rolhas ou discos. Inverter cada um dos frascos, imediatamente após a série de perfurações, num recipiente (frasco maior) separado, contendo água em quantidade suficiente a ficar imersa a cápsula. Promover no interior de cada recipiente um vácuo de 20 cm de mercúrio, por 30 minutos, examinando durante esse lapso de tempo se se observa, por coloração da água envolvente, derramamento através do sistema operculante. Não se deve verificar qualquer sinal de passagem de líquido corado para fora do frasco operculado com as rolhas em prova.

### Prova da impermeabilidade aos gases e à humidade

As rolhas, representando elementos isolantes do exterior de que depende a conservação dos produtos acondicionados nos frascos, quer no estado sólido quer líquido, devem preservar a passagem para o interior dos agentes alterantes. Por isso, terão de ser impermeáveis aos gases (evitando-se assim oxidações e carbonatações) e capazes de manter o estado de vácuo. Esta impermeabilidade deve igualmente verificar-se no sentido do interior do frasco vedado para o exterior, já que interessa manter no seu interior sem perda gases inertes com que, por vezes, se substitui o ar.

Interessa igualmente que as rolhas sejam impermeáveis ao vapor de água, a fim de se evitar a alteração de produtos sólidos destinados à obtenção extemporânea de preparações injectáveis.

A prova da impermeabilidade ao vapor de água pode praticar-se colocando um indicador de humidade (sulfato de cobre anídrico ou sílica de gele, como indicador) em frascos rigorosamente secos, operculá-los com as rolhas em ensaio (que, evidentemente, devem promover uma vedação perfeita) e colocá-los em ambiente saturado de humidade, a 40°-50°, durante uns 4 dias. Ao fim deste tempo, não se deve observar alteração do indicador de humidade.

A apreciação da impermeabilidade aos gases pratica-se de igual modo colocando no interior do frasco uma substância que possa servir de indicador



da passagem para o interior do gás alterante. Assim pode utilizar-se o ácido ascórbico e colocar os frascos em atmosfera saturada de oxigénio, apreciando a ausência de alteração decorridos alguns dias naquelas condições.

O ensaio da avaliação da permeabilidade ao vapor de água pode ser conduzido durante um período mais prolongado, ser apreciado por ganho de peso e, nestas condições, preferentemente praticado em confronto com rolhas padrão tidas como dando satisfação.

É um ensaio desta natureza o oficializado pelo *British Standard* 3263: 1960, que passamos a descrever:

Usar 40 rolhas ou discos em exame e 40 previamente reconhecidos com comportamento aceitáveis.

Usar frascos, do tipo para os quais se destinam os operculantes a ser usados, lavados, esterilizados e secos por método eficaz. Numerar cada frasco, marcando por meio de diamante. Em cada um dos 40 frascos, incluir aproximadamente  $1 \pm 0,1$  g de cloreto de cálcio granular seco fundido.

Fechar os 20 frascos com as rolhas ou discos em exame e os outros 20 com as rolhas ou discos normais e capsular segundo a forma normal.

Para servirem de controles, fechar 20 frascos vazios com os operculantes de borraça em prova e outros 20 com os operculantes normais e capsular, como normalmente.

Limpar os frascos com um pano limpo, colocar num exsiccador contendo pentóxido fosforoso, por 4 horas, e então pesar cada frasco com a aproximação de 0,1 mg. Colocar os frascos, (os quais devem ser misturados e não segregados em grupos), num frasco ou gabinete proporcionando as condições de humidade e temperaturas requeridas.

(Experiências têm mostrado que um ensaio no qual a temperatura é alternada entre 38° C e a temperatura de frigorífico, por 16 horas e 8 horas respectivamente, sob condições de humidade relativa elevada, por exemplo, 90-100 por cento, é o mais rigoroso).

Remover os frascos do vaso ou do gabinete a intervalos de 4 dias, preferentemente durante a conservação à temperatura mais alta. Limpar os frascos para remover humidade, colocá-los num exsiccador contendo pentóxido fosforoso por 4 horas e pesar cada um com a aproximação de 0,1 mg. Calcular o ganho médio de peso das amostras em ensaio, das amostras aceitáveis, e dos frascos vazios de cada grupo.

A diferença entre o aumento médio das amostras em exame e o dos seus controles vazios representa o peso de água que penetrou ou foi absorvido pela rolha ou disco e este valor é comparado com o obtido com as amostras aceitáveis.

Continuar o ensaio pelo período desejado, sendo 3 meses considerado tempo suficiente nas condições sugeridas.

## Centro de Documentação Farmacêutica

### Avaliação da penetrabilidade

Nesta prova, determina-se a resistência à penetração por parte de uma agulha hipodérmica, e há que utilizar um dispositivo apropriado para o efeito.

Preparados os discos ou rolhas como anteriormente se indicou, opercular com elas 5 frascos e capsular pela forma habitual. Fixar cada frasco numa braçadeira de um suporte, numa posição tal que se situe sobre uma agulha hipodérmica adequada (de diâmetro de 0,8 mm, de comprimento de cerca de 40 mm e de bisel apropriadamente aguçado) voltada para cima na posição do prolongamento de um eixo que passa pelo centro do frasco operculado e montada sobre um engenho, instalado num prumo, capaz de revelar, por uma leitura, a pressão que lhe é aplicada com aceitável rigor. Fazer progredir a descida do frasco invertido de modo a aproximar-se da agulha a uma velocidade de 20 cm por minuto. A agulha penetra no centro da rolha ou disco perpendicularmente. Usar uma nova agulha para cada rolha ou disco atravessado. Ler a máxima força requerida para cada uma das 5 penetrações. Não deve ser superior, em cada caso, a 1000 g.

## Prova da fragmentação

Dado que, como anteriormente se salientou, uma série de factores se revelam acentuadamente interferentes no resultado da prova da fragmentação (no número, tamanho e conformação dos «fragmentos»), para que esta possa possuir um certo valor e significado, terá da sua técnica de ensaio ser muito precisa ao especificar uma série de pormenores ocorrentes.

Estes dizem respeito *a)* à configuração da agulha utilizada; *b)* à orientação da perfuração por parte da agulha; *c)* à configuração do diafragma capsulante; *d)* à pressão da cabeça capsuladora; *e)* ao modelo da cabeça capsuladora (\*).

Fixando devidamente todos estes pormenores, é praticável um ensaio a cujo resultado se pode atribuir dado significado.

Em todo o caso, dada a muito marcada influência no resultado por parte de alguns factores intervenientes na prova, deve esta de preferência ser executada comparativamente, submetendo simultaneamente à prova os discos ou rolhas em exame e outros tidos como padrões adequados<sup>(35)</sup>. Deste modo, particularmente a importantíssima influência proveniente das variações da agulha pode ser anulada.

Numa prova comparativa ou não, a prática da perfuração pela agulha pode corresponder ou não às condições em que a perfuração virá a ocorrer na ocasião da colheita do líquido injectável. Assim, a prova pode tanto ser praticada tendo aplicado o disco ou rolha de borracha em exame à boca do frasco ao qual se destinam (técnica mais corrente e preferível), como pode simplesmente operar-se fixando o disco ou o bordo da rolha entre dois anéis metálicos simulando o bordo superior da boca do frasco e o disco da cápsula entre os quais, na realidade, disco ou bordo da rolha de borracha virão a ficar aprisionados.

As rolhas ou discos, após devidamente lavados e adequadamente exsiccados segundo a técnica anteriormente apontada (\*\*), são aplicados nos frascos a que se destinam, contendo, até metade do seu volume, água completamente isenta de partículas e capsulados com uma cabeça de pressão uniforme.

Numa *prova simples*, poder-se-ão usar 40 frascos operculados com as rolhas ou discos em ensaio; num exame comparativo, dez frascos são operculados com os discos ou rolhas em prova e dez outros com os discos ou rolhas padrão.

A superfície de cada rolha ou disco é humedecida com álcool etílico ou álcool isopropílico (tratamento facultativo). No exame simples, cada rolha é perfurada 10 vezes, perpendicularmente à superfície, com uma agulha hipo-

(\*) Outros factores são também interferentes no resultado da prova da fragmentação, simplesmente tais factores não são variáveis segundo a técnica, mas são determinados pela amostra de discos ou de rolhas de borracha em exame, como: configuração e espessura do disco ou rolha; composição química do elastómero que serviu de matéria prima para a elaboração do disco ou rolha, etc.

(\*\*) Nalguns casos, parece que a técnica de lavagem pode influenciar, em certa medida, o valor da fragmentação.

PADGETT<sup>(35)</sup> recomenda que para esta prova a rolha ou disco sejam submetidos a uma técnica de lavagem idêntica à que preconizámos, com a diferença de usar uma solução de detergente mais concentrado (a 1 por cento) e os 4 primeiros enxaguamentos serem praticados com água da torneira, sendo só o último com a água destilada.

dérmica (que pode ter sido humedecida). Para as 10 puncturas de cada outra rolha ou disco, usar uma nova agulha do mesmo tipo e fabricante (\*).

A penetração da agulha tem de executar-se de uma forma regular e padronizada, dada a influência que, como se referiu, o facto pode desempenhar no resultado. O ensaio tem de ser praticado mecânicamente, usando um dispositivo em que o frasco se encontra fixo numa plataforma em rigorosa posição vertical e com a boca para cima e a agulha montada superiormente numa peça cursora que desce a uma velocidade regulada e fixa (20 cm por minuto).

Deve actuar-se de modo a que as perfurações resultem tanto quanto possível equidistantes umas das outras e dentro de um mesmo círculo (uniformidade vantajosa (\*\*)).

(Se o disco ou a rolha é de pequeno diâmetro, é preferível praticar apenas 5 puncturas em cada, pois os pontos de perfuração devem ser suficientemente afastados uns dos outros).

Na prova comparativa, agrupar os frascos em grupos de 2 e opercular um frasco com os discos ou rolhas em exame e o outro com os discos ou rolhas padrões. Uma agulha deve, neste ensaio, praticar 5 puncturas na rolha de um frasco de um grupo e 5 na rolha de outro frasco pertencente ao outro grupo; com uma outra agulha, praticar igual número de puncturas nos mesmos frascos, mas invertendo a ordem, num caso a agulha nova será usada inicialmente para perfurar as rolhas em exame e no outro para atravessar as rolhas padrão.

Injectar água completamente livre de partículas (à volta de 1 cm<sup>3</sup>), através da agulha, sem a ter desmontado e por ajustamento de uma pequena seringa bem limpa, após cada série de puncturas. Remover então a agulha e examiná-la cuidadosamente no sentido de apreciar se o fio do seu bisel foi afectado. Se assim suceder, há que regeitar esse frasco e substituí-lo por outro (já que esse pormenor é um dos mais influentes no resultado da prova).

Contar, então, os «fragmentos» de cada frasco (sem estabelecer diferenças de tamanho ou formato) examinando, sob uma boa luz, contra um fundo de uma cor contrastante, branco ou preto.

## Centro de Documentação Farmacêutica

(\*) Este cuidado de substituir a agulha por outra nova assenta na necessidade de se reduzir as consideráveis variações de resultados consequentes a diferenças das agulhas empregadas. O *British Standard* 3263: 1960 (\*) aponta o emprego de uma agulha cirúrgica hipodérmica do tipo Luer cujas características serão pormenorizadamente estabelecidas nas exigências a criar por um futuro *British Standard* que se encontra ainda em laboração neste momento. Por agora, define-se apenas que é uma agulha 21 S. W. G. com o diâmetro de 0,032 in (0,813 mm) e 1 ½ in (38 mm) de comprimento.

Por ventura, uma mesma agulha nova poderá ser utilizada um número de vezes um tanto superior a 10, tal como apontámos; em todo o caso, não deve ser usada um número muito elevado de vezes. PADGETT referiu usar a mesma agulha para 100 puncturas (10 em cada frasco); HOPKINS, porém, usou cada agulha apenas para 10 perfurações, e o B. S. 3263: 1960 estabelece o uso de cada agulha para 20 perfurações. No ensaio comparativo, qualquer que seja o número de puncturas que se adopte para cada agulha, há sempre que ter o cuidado de organizar grupos de frascos com número igual de uns operculados com os discos ou rolhas em prova e outros com os discos ou rolhas padrão e começar o uso de cada agulha nova ora numa rolha em exame ora numa rolha que serve de padrão.

(\*\*) Na técnica instituída pelo *British Standard* 3263: 1960, estabeleceu-se uma prova simples, praticada sobre 20 frascos e executando 5 puncturas em cada rolha, num círculo de 5 mm de diâmetro.

Dado que a mobilidade dos fragmentos no seio líquido dificulta a sua contagem, poder-se-á usar como processo alternativo uma apreciação indirecta do número de «fragmentos», procedendo ao exame da superfície do disco ou rolha perfurados, sob uma ampliação de umas 25 vezes, e contando o número de cavidades formadas; este número corresponde ao de «fragmentos» originados, os quais, como se sabe, são destacados da superfície (\*).

Modo muito mais expedito e rigoroso consiste em filtrar a água de cada frasco, bem como as águas de lavagem, por um filtro de Bruchner recoberto com um papel de filtro de cor contrastante (isto é, papel branco, se a borracha for corada e papel corado, por exemplo, com azul de metilene, se a borracha for branca).

A contagem dos fragmentos deve ser feita directamente, sem o auxílio de qualquer instrumento ampliador.

O valor da fragmentação exprime-se em percentagem (número de «fragmentos» consequentes a 100 puncturas), e não deve ser superior a 50 por cento.

## PROVAS SOBRE O LÍQUIDO DE ATAQUE

### Generalidades

A técnica geral de execução destas provas consiste em colocar as rolhas, depois de adequadamente lavadas, e em número proporcionado, em contacto com um certo volume de água destilada (ou outro líquido de ataque), submetê-las a autoclavagem (por tempo e temperatura estabelecidas) e proceder à apreciação dos caracteres organolépticos e à pesquisa e doseamento de diversos componentes cedidos ao líquido de ataque.

Por uma questão compreensível de facilidade operatória, as alterações dos líquidos consequentes ao contacto com a borracha têm sido particularmente apreciadas na água destilada; como é evidente, porém, torna-se de aceitar que o grau de cedência dos componentes da borracha aos líquidos injectáveis é variável com a natureza destes. Em rigor, por isso, o ensaio não deveria, mesmo, ser praticado apenas com um único líquido de ataque<sup>(41)</sup>.

Adoptando-se o critério, por exemplo seguido por PAUL PORTNER<sup>(37)</sup> de apreciar o comportamento de ataque por parte dos diferentes líquidos injectáveis, pode compreender-se que certos lotes de fornecimento de rolhas possam ser seleccionados para serem usados para preparações determinadas com que não reagem, enquanto de outro modo, por insatisfação de provas analíticas genéricas, poderiam ter sido inaproveitáveis e, portanto, rejeitados.

(\*) Este processo de contagem não é válido para discos ou rolhas cuja borracha apresente na sua fórmula elevada quantidade de produtos de carga inorgânicos que podem permitir desprender-se, além dos verdadeiros «fragmentos», que deixaram uma escavação à superfície, também um certo número de partículas (que pode ser elevado) de menores dimensões, que não deixaram vestígios à superfície pois ter-se-ão destacado do interior da massa da borracha.

### Líquido de ataque

Como é óbvio, as modificações sofridas pelo líquido de ataque, e que constituem os elementos informativos de análise, são relacionáveis com a quantidade de borracha atacada por determinado volume de líquido.

Alguns autores propuseram empregar-se um certo peso de borracha (por exemplo, 5 g para 200 ml de água<sup>(1)</sup>), mas muito mais recomendável, como é compreensível, é estabelecer-se o quantitativo em função da superfície de contacto com o líquido atacante e não em relação ao peso<sup>(32, 40)</sup>. Por outro lado, mostra-se absolutamente defensável que as rolhas sejam ensaiadas inteiras, tal como, por exemplo, apontaram MORRISEY e HARTOP<sup>(32)</sup> e não mais ou menos fragmentadas, como alguns experimentadores usaram nos seus ensaios<sup>(40, 44)</sup>.

O número de rolhas a tomar para o ensaio é, obviamente, função do seu diâmetro. É usável a relação apontada por MORRISEY e HARTOP<sup>(32)</sup>: para 200 ml de água destilada, empregar, 2, 4, 8 e 20 rolhas, respectivamente dos diâmetros 43, 28, 20 e 13 mm.

Muito racional é fixar uma área superficial determinada, para os discos ou borrachas (100 cm<sup>2</sup> é valor que se mostra em geral adequado), sendo de aceitar que, de futuro, os limites se venham a estabelecer segundo uma relação desta natureza.

(É de notar que os limites analíticos que Ruoss preconizou são expressos, precisamente, em relação a 100 cm<sup>2</sup> de superfície de rolhas. De igual forma, posteriormente, procedeu a *British Standard Institution* (8'), cujos limites de ácido ou álcali livres cedidos à água de ataque se referem a 100 cm<sup>2</sup> de superfície de borracha e o extracto aquoso é expresso em mg por cm<sup>2</sup> de superfície de rolha ou disco).

As rolhas a submeter aos ensaios devem ser previamente lavadas, por forma apropriada.

As características da borracha melhoram por efeito do tratamento de lavagem prévia (\*), mas esta deve praticar-se antes das rolhas serem submetidas às provas analíticas, pela razão simples de que elas também são previamente lavadas e seguindo técnica bem precisada, antes de serem utilizadas.

A técnica de lavagem aconselhada para preparar as rolhas a submeter aos ensaios químicos, tem sido um tanto variável segundo os autores. Como seria lógico, o tratamento de lavagem preparatório para submeter um lote de rolhas a análise deveria ser o mesmo que aquele a que o referido lote venha a ser submetido quando utilizado.

Para se poder prever com segurança o comportamento das rolhas quando vierem a ser usadas, interessará: a) que o tratamento de lavagem preparatório

---

(\*) Não obstante, como um tratamento de lavagem usando temperaturas de autoclavagem melhora, consideravelmente, o comportamento analítico das rolhas, também não convém, que se pratique um tratamento de lavagem precedendo a preparação do líquido extractivo a submeter às provas analíticas acentuadamente mais suave do que aquele tratamento de lavagem que se tenha adoptado submeter as rolhas antes do seu emprego na percolação dos frascos com líquidos injectáveis. Em rigor, mostra-se mesmo aconselhável que os tratamentos de lavagem sejam idênticos nos dois casos.

para a análise não seja mais intenso, (isto é, praticado a temperatura superior ou mais prolongada) do que o tratamento de lavagem a praticar antes do emprego das mesmas rolhas; b) que o tratamento de extracção para o líquido de análise, para assegurar uma margem de segurança, seja um tanto mais vigoroso (temperatura mais elevada ou mais prolongada) do que aquele a que as rolhas serão submetidas, ao esterilizarem-se os recipientes com o líquido injectável em que as mesmas irão ser utilizadas.

A aceitação deste compromisso, por um lado, e o reconhecimento de que tanto a duração de contacto das rolhas com a água aquecida como a temperatura desta influenciam, profundamente, o quantitativo dos componentes da borracha passados para a água devem ditar o critério selectivo, tanto do tratamento prévio da lavagem como do tratamento para obtenção da água extractiva da avaliação analítica própria dita.

A temperatura a que se deve desenvolver o ataque do líquido contactante não deve ser, pelo menos, inferior à máxima temperatura que habitualmente pode ser usada para esterilizar os líquidos injectáveis aquosos (120°) e a duração deste tratamento tem de ser mais demorada do que habitualmente o é na prática habitual esterilizante daquelas preparações, dado que, como é óbvio, interessa avaliar o comportamento das rolhas com uma certa margem de segurança, tanto mais que o contacto da rolha com o líquido injectável vem a verificar-se prolongadamente, embora a frio.

Sob a influência destas considerações, temos como recomendável a seguinte técnica operatória:

a) *Lavagem prévia.* Tratar por uma solução a 2 por mil de um agente tensioactivo aniónico (agitação durante alguns minutos), à temperatura ambiente. Enxaguar 4 ou 5 vezes com água destilada. Incluir, num balão Erlemeyer de 300 ml, de vidro hidroliticamente resistente, o número adequado, segundo o seu diâmetro, de rolhas assim preparadas; juntar 200 ml de água destilada, cobrir com um copo de precipitação de vidro igualmente resistente, invertido e autoclavar a 120° por 30 minutos (\*). Rejeitar o líquido, lavar 4 ou 5 vezes as rolhas e o balão que as contém com água destilada (100 ml de cada vez).

b) *Preparação da água extractiva.* Juntar às rolhas assim lavadas novo volume de 200 ml de água destilada. Recobrir o balão e autoclavar a 120°.

---

(\*) Vários autores preconizam uma temperatura mais baixa para a prática da lavagem: a frio, embora esfregadas com espátula dura<sup>(1)</sup>, a 100°, por 5 minutos<sup>(2)</sup>, a 100°, por 30 minutos, 2 vezes<sup>(3)</sup>, etc. Como está absolutamente reconhecido que o tratamento de lavagem quanto mais profundo for (maior número de vezes, mais prolongado, mais elevada temperatura) mais acentuadamente reduz as modificações que o contacto das rolhas imprime ao líquido de ataque, aconselhamos, no local próprio (*Vide «Tratamento dos Recipientes»*), a lavagem prévia das rolhas com um tratamento autoclavante de ½ hora (seguido de enxaguamento com água destilada estéril 4 ou 5 vezes), depois de pré-tratamento por uma solução de um tensioactivo, à temperatura ambiente, e perfeito enxaguamento. Por isso, e em conformidade com o critério acima explanado, propomos como tratamento de lavagem para preparar as rolhas para obtenção do líquido extractivo, igualmente o tratamento de 120°, por 30 minutos, após primeira lavagem a frio.

durante 1 hora (\*). Deixar arrefecer e utilizar, em seguida, o líquido para as diversas provas.

O líquido extractivo deve ser usado dentro de um lapso de tempo que não vá além de muitas horas após a autoclavação. Doutra forma, abandonado, por exemplo, de um dia para o outro, pode modificar o seu aspecto: podem aparecer partículas maiores por coagulação, podendo atenuar-se, em contrapartida, o grau de opalescência.

Paralelamente, proceder a uma prova em branco, submetendo a semelhante tratamento igual volume da mesma água e em iguais condições sem o contacto com as rolhas.

Não se deve perder de vista que as exigências analíticas (limites quantitativos tolerados) estabelecidas pelos diversos autores só são providas de significação quando se tomem na devida conta as condições que presidiram ao tratamento extractivo, muito particularmente os factores temperatura e duração desse tratamento.

As alterações químicas que o contacto da borracha com a água destilada às temperaturas da autoclavação imprimem à água destilada traduzem-se em atribuição de cor, cheiro e sabor (eventuais), variação no valor de pH (em regra, alcalinizando), aumento da conductibilidade eléctrica, inclusão de metais, aumento de extracto seco, etc.

As provas de maior significado e que têm sido propostas pela maioria dos autores que ao assunto se dedicaram são:

### Provas organolépticas

#### Aspecto, cheiro e sabor

A água destilada autoclavada deve apresentar-se límpida e incolor (<sup>11, 44</sup>). Quando muito, segundo STEIGER e DOLDER (<sup>44</sup>), se não ficar incolor, não deverá apresentar, no máximo, mais do que uma ligeira opalescência branca (\*\*).

São vários os ingredientes da borracha que, nas condições do ensaio, podem passar para o líquido extractivo, determinando a sua turvação. A origem de uma turvação acentuada está principalmente no emprego de excessiva quantidade de materiais de lubrificação dos moldes (como, por exemplo, o estearato de zinco), na preparação das rolhas.

(\*) Muitos autores, não tomando em conta as considerações a que aludimos, indicam lapsos de tempo mais reduzidos para o tratamento extractivo, como 20 minutos (<sup>11, 40</sup>), 30 minutos (<sup>23, 40</sup>), todos à mesma temperatura de 120°. MORRISEY e HARTOP seguem um tratamento extractivo de 2 horas (igualmente a 120°, o que manifestamente nos parece excessivamente prolongado). A não se autoclavar durante 1 hora, a extracção nunca poderá ser praticada durante o menos de ½ hora.

(\*\*) MORRISEY e HARTOP (<sup>22</sup>) aceitam que a água extractiva possa apresentar um certo grau de turbidez, resultante de finas partículas em suspensão. Por isso mesmo, mandam medir, nefelométricamente, essa opalescência, estabelecendo um certo número de unidades nefelos tolerado. Não se deve, porém, perder de vista que no tratamento extractivo descrito por estes autores se submetem as rolhas a um contacto de 2 horas, a 120°, tratamento que, por ser bastante prolongado, acentua a passagem de partículas para a água.

O cheiro e o sabor conferidos à água, se não for inodora e insípida, devem ser muito atenuados (a intensidade destes caracteres está, normalmente, relacionada com o grau de cedência dos diversos componentes da borracha). Desde que a água não se mantivesse inodora e insípida, não deveria, no máximo, oferecer mais do que um ligeiro cheiro a compostos sulfurados<sup>(44)</sup> e um gosto ligeiramente adstringente<sup>(40, 44)</sup> (\*).

O cheiro e o sabor reduzem-se por sucessivos tratamentos com água<sup>(40)</sup>.

São vários os componentes da borracha que podem conferir cheiro e gosto à água extractiva, mas principalmente estas características são afectadas pelas substâncias usadas como aceleradores da vulcanização.

### Provas físico-químicas (\*\*)

#### Variação do valor de pH. Determinação de ácido ou álcali livres

A variação do valor de pH apresentada pelo líquido de ataque em relação ao padrão a branco é avaliada potenciométricamente.

Em regra, o valor de pH sobe na água autoclavada em contacto com a borracha (\*\*\*).

Esta subida é devida principalmente aos agentes usados como aceleradores da vulcanização, os quais são, correntemente, compostos alcalinos.

A variação de pH sofrida não deve ser superior a determinado valor.

Nesta prova, a água de ataque preferentemente devia ser água neutralizada.

Segundo os termos do ensaio descrito, a variação sofrida, para mais ou para menos, não deve ser superior a 1 unidade em relação ao valor apresentado pela prova a branco (\*\*\*)).

A *British Standards Institution* estabeleceu uma prova na qual se doseia, antes, o ácido livre ou álcali livre cedidos à água destilada recentemente fervida e arrefecida num recipiente de vidro neutro e ajustada a valor de pH entre 6,8-7,2. Autoclavar discos ou rolhas, completos e preparados pela lavagem indicada, equivalentes a uma superfície de  $100 \pm 10 \text{ cm}^2$  com 100 ml de água neutra, num recipiente de vidro neutro (préviamente passado por água neutra), a  $120^\circ$ , por 30 minutos, e deixar arrefecer. Juntar algumas gotas de indicador

## da Ordem dos Farmacêuticos

(\*) A amónia está praticamente sempre presente e, por isso, também contribui para o grau de cheiro e gosto que a água possa apresentar.

(\*\*) Sem interesse de maior, tem ainda sido referida neste grupo de provas, a apreciação da *variação do potencial de óxido-redução* (4).

O potencial de óxido-redução da água de ataque modifica-se muito variavelmente consoante o material em ensaio e não se verifica modificação paralela à observada com o poder redutor avaliado pelo consumo de permanganato de potássio (4).

(\*\*\*) Embora na composição da borracha figurem ingredientes de reacção ácida e teóricamente fosse aceitável a hipótese da possibilidade de uma descida do valor de pH, habitualmente a modificação dá-se no sentido da subida desse valor. Com uma extracção alcoólica, seria mais fácil observar-se descida do valor de pH (4).

(\*\*\*\*) As variações apontadas como toleráveis por diversos investigadores são um tanto, variáveis: no máximo, 0,5 unidade (49), 1 unidade, 2 unidades (46); entre pH 5-7 (25). Não se deve perder de vista que tanto o tratamento prévio de lavagem como o de obtenção do líquido extractivo (além da própria diferença de superfície exposta ao ataque) adoptados por esses autores são distintos no que se refere a temperatura do apontado por nós.



de azul de bromotimol e titular com HCl 0,01 N ou (OH)Na 0,01 N. Praticar um ensaio a branco suprimindo as rolhas ou discos (em que a mudança de coloração do indicador é levada à mesma tonalidade que a obtida na titulação da amostra) e deduzir o valor obtido do encontrado quando se empregaram os operculantes (como é óbvio, se ácido é usado para uma titulação e álcali para outra, os consumos são somados).

Praticado o ensaio nestas condições, a acidez ou alcalinidade encontradas não devem exceder 3,0 ml de solução centinormal alcalina ou ácida.

#### Determinação do valor do resíduo seco

O valor do resíduo de evaporação é sempre apreciável<sup>(40, 44, etc.)</sup>, mas muito variável segundo as amostras de borracha. STEIGER e DOLDER<sup>(44)</sup>, por exemplo, encontraram valores de 5 mg a 100 mg/litro e ROUSS<sup>(40)</sup> de 5,8 mg a 26,3 mg/100 cm<sup>2</sup> de superfície de borracha, nas condições em que operaram. Como é óbvio, o valor do resíduo é muito diferente consoante o tratamento extractivo.

Rouss<sup>(40)</sup> (5 g de borracha, peso fragmentado, lavados por ebulição 2 vezes por 30 minutos e autoclavagem durante 20 minutos a 120°, com 200 cm<sup>2</sup> de água destilada) refere que o valor de resíduo seco não deveria ser superior a 10 mg por 100 cm<sup>2</sup> de superfície de borracha. Para CHRISTIANSEN<sup>(11)</sup> (extracção na autoclave a 120°, durante 20 minutos, 200 ml de água para 5 g de borracha fragmentada), não deveria ser superior a 1 mg por 100 ml.

Dada a circunstância do resíduo seco, obtido pela extracção aquosa a quente, apresentar valores muito variáveis consoante os lotes de discos ou rolhas, poderia parecer que esta determinação se revestiria de pouca significação e, portanto, de reduzido interesse. Não deve, porém, ser assim apreciada esta prova. Ela presta uma valiosa informação sobre o comportamento dos discos ou rolhas quando utilizados em contacto com os líquidos injectáveis.

O seu significado é mesmo mais profundo do que o fornecido pela apreciação do grau turbidimétrico da água de ataque, pois, neste caso, apenas se avaliam materiais que podem passar para o líquido injectável aquoso, particularmente à temperatura da esterilização na autoclave, mas insolubilizados, enquanto o extracto aquoso apanha igualmente os materiais que se encontram em dissolução ou solubilizados.

À luz destas considerações, mostra-se uma prova bastante significativa. A sua importância pode avaliar-se pela circunstância de ser uma prova incluída no B. S. oficializado pela *British Standards Institution* recentemente, quando nele não são considerados ensaios tidos geralmente como valiosos, como a avaliação turbidimétrica da água de ataque e o valor dos agentes redutores da mesma.

Como os pormenores da técnica operatória (lavagem prévia, temperatura e tempo de extracção, etc.) assumem grande interferência nos resultados, reproduzimos a técnica do citado padrão britânico, na sua prova de «Determinação do Extracto aquoso».

Preparar um número de rolhas ou discos de borracha precisamente segundo a técnica geral de lavagem que anteriormente descrevemos.

Usando pinças limpas, transferir 10 rolhas ou um número suficiente para pesar cerca de 10 g, para um frasco de refluxo de vidro neutro de 250 ml e juntar 100 ml de água destilada. Adaptar ao frasco um condensador de refluxo eficiente, usando juntas vidro-com-vidro e levar à ebulição e refluxo

por 4 horas. Transferir 50 ml de líquido para um cadinho de platina, limpo, tarado, de tamanho suficiente, evaporar à secura num banho de vapor e exsicar a 100° até peso constante. Executar uma determinação a branco suprimindo as rolhas de borracha e deduzir o peso obtido do peso encontrado quando presentes as rolhas. Calcular o peso de extracto aquoso como mg por cm<sup>2</sup> de superfície de rolha ou disco. Praticado o ensaio como se descreveu, o extracto aquoso não deve exceder 0,4 mg por cm<sup>2</sup>.

### Provas químicas (\*)

#### 1) Doseamento do teor de substâncias redutoras

A borracha cede sempre à água de ataque substâncias redutoras, pelo que há que aceitar um valor limite. O ensaio tem sido praticado tanto usando como agente oxidante o permanganato de potássio (<sup>40</sup>, <sup>44</sup>), como o iodo (<sup>32</sup>).

(\*) Dentro deste grupo de provas, ainda têm sido referidas as seguintes merecedoras de mais reduzido interesse:

#### Pesquisa de cloretos

Os cloretos mostram-se presentes em pequena quantidade no autoclavado. Ruoss (<sup>40</sup>) aponta a seguinte técnica: 25 ml de água de ataque + 1 ml de HNO<sub>3</sub> diluído + 1 ml de AgNO<sub>3</sub> 0,1 N, não deve produzir nem opalescência nem turvação.

#### Doseamento do amoníaco

O amoníaco encontra-se sempre presente no autoclavado e em quantidade variável. CHRISTIANSEN (<sup>1</sup>) encontrou amostras com valores até cerca de 15γ/ml.

RUOSS (<sup>40</sup>) aponta a seguinte técnica e estabelece o seguinte limite: 10 ml de água de ataque + 1 ml de Reagente de Nessler. Decorridos 5 minutos, deve formar-se, no máximo, uma ligeira opalescência, mas não um precipitado avermelhado ou uma coloração amarela mais intensa do que uma solução de confronto contendo 1,7γ de NH<sub>3</sub>/ml.

#### Pesquisa de metais pesados

A borracha cede sempre metais à água de ataque, por efeito da autoclavagem. O ensaio de pesquisa resulta sempre positivo para todas as amostras, se se pratica com ditizone (<sup>1</sup>, <sup>40</sup>), mas é menos nitidamente positivo se se utiliza o sulfureto de sódio (<sup>40</sup>).

Nas condições do nosso ensaio (lavagem de 30 m. à 120°; extracção a 120° por 1 hora) o líquido extractivo não devia revelar a presença de metais pesados, pesquisados pelo sulfureto de sódio: não obtenção de coloração nítida e muito menos de precipitado.

pesados.

Segundo estes autores, a prova deveria resultar negativa; de contrário, dever-se-ia lavar as rolhas, para poderem ser usadas, até se mostrar reacção negativa.

#### Outras determinações

CHRISTIANSEN (<sup>1</sup>) recomenda que a água de ataque (5 gramas de borracha tratada a 120°, durante 20 minutos, por 200 ml de água) não deve dar mudança de cor da ditizone. Para precisar um limite quantitativo, estabelece a noção de «número de ditizone»

A prova com o permanganato pratica-se, habitualmente, em meio ácido, embora o consumo deste oxidante ocorra tanto em meio ácido como em meio alcalino<sup>(40)</sup>.

A técnica descrita por STEIGER e DOLDER<sup>(44)</sup> e seguida também por RUOSS<sup>(40)</sup> consiste: Deixar em contacto, durante 15 minutos, agitando a intervalos, 20 ml de autoclavado + 20 ml de  $\text{KMnO}_4$  0,01 N; juntar, em seguida, 0,1 g de iodeto de potássio e 2 ml de HCl dil.

Titular com  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  0,01 N, em presença de cozimento de amido como indicador.

Do valor calculado, deve deduzir-se o consumo de permanganato, determinado por forma análoga, numa prova a branco.

Como é notório, a quantidade limite a estabelecer terá de ter presente o tratamento extractivo (e até o prévio tratamento de lavagem das rolhas): temperatura autoclavante, tempo de actuação e proporção de líquido de ataque para borracha.

Nas condições estabelecidas, o gasto de  $\text{KMnO}_4$  0,01 N não deveria ser superior a 0,05 ml para os 20 ml de autoclavado<sup>(\*)</sup>.

Utilizando como agente oxidante o iodo, MORRISEY e HARTOP<sup>(32)</sup> descrevem a seguinte técnica: 50 ml de autoclavado são titulados, em presença de cozimento de amido como indicador, com uma solução de iodo 0,01 N ao mesmo tempo que a água da prova em branco. Nas condições de ensaio apontadas, a quantidade de solução titulada de iodo não deve exceder 0,25 ml.

Aqueles AA. referem que os 50 ml de autoclavado (lavagem a 120°, por 30 minutos, seguida de tratamento extractivo por 2 horas a 120°), não devem consumir mais de 0,50 ml daquela solução titulada de iodo, com o limite preferido, no entanto, de 0,20 ml.

que define como o número de dias necessário para que se observe mudança de coloração do reagente de verde para rosa. O «número de ditizone» deve, pelo menos, ser igual a 30.

#### Avaliação do efeito catalítico de oxidação

A prova de avaliação do poder catalítico de oxidação tem sido experimentada por Ruoss<sup>(40)</sup>, e, em última análise, consiste em avaliar o efeito do contacto da borracha sobre uma solução final de 1-ácido ascórbico a 0,05 por cento. A técnica apontada consiste, em tomar 20 ml de solução extractiva da borracha (água destilada que esteve em contacto com a borracha), adicionar a 5 cm<sup>3</sup> de uma solução aquosa de ácido 1-ascórbico contendo 12,5 mg, num balão de Erlenmeyer de vidro hidroliticamente resistente. Dosear o teor de ácido ascórbico (com o 2,6-diclorofenol-isofenol) em paralelo com um doseamento praticado numa prova a branco. A diferença entre as duas provas não deve ser superior a  $\pm 20$  por cento.

Em regra, na prova propriamente dita, nota-se um efeito estabilizante, em relação à prova a branco, devido a substâncias redutoras geralmente cedidas à água.

STEIGER e DOLDER<sup>(44)</sup> analisaram também aldeídos, cetonas, aminas e compostos sulfurados orgânicos, determinações sem significado de maior.

KRESS e MEES<sup>(28)</sup> apresentaram um método, este físico-químico, para identificação (que também pode ser utilizado quantitativamente) de compostos aceleradores da vulcanização (aplicado a tiazóis, tiuram, tiocarbamatos, aminas, guanidinas), por meio de curvas de absorção na região de 220 a 380 m $\mu$  em extractos aquosos, alcalinos ou ácidos.

(\*) RUOSS<sup>(40)</sup> estabeleceu que 20 ml de autoclavado (20 minutos a 120°; 200 ml de água) devem consumir no máximo 5 ml de solução de  $\text{KMnO}_4$  0,01 N por 100 cm<sup>2</sup> de superfície de borracha.

## Provas biológicas (\*)

### Pesquisa de pirogénios (\*\*)

O ensaio de pesquisa de pirogénios tem um valor muito limitado, dado que a pirogenicidade das rolhas actuais de borracha é praticamente de excluir.

RUOSS (10) jamais encontrou um só caso positivo nos ensaios de pesquisa de pirogénios praticados, incluindo vários tipos de borracha. KESSLER (7) que, de um modo muito particular, se dedicou à pesquisa de pirogénios em rolhas de borracha de diferentes proveniências (no seu trabalho pormenorizou o protocolo de 22 ensaios), jamais encontrou uma reacção de pirogénios positiva. O próprio CHRISTIANSEN (11) considera as reacções pirogéticas que encontrou (35 por cento das provas) como devidas a presença de produtos diferentes das substâncias pirogénicas bacterianas.

O ensaio pratica-se segundo as normas clássicas desta prova (vide local correspondente), injectando o autoclavado na veia marginal da orelha do coelho 5-10 ml por Kg de peso de animal.

A reacção deve ser negativa.

### PROVA DE COMPATIBILIDADE COM O PRÓPRIO LÍQUIDO INJECTÁVEL

Não se deve perder de vista que verdadeiramente significativa só é, em geral, a prova de apreciação do comportamento consequente ao contacto directo com o próprio líquido que vier encher os frascos que as rolhas hão-de opercular. Esta prova consiste, como é óbvio, nas suas linhas gerais, em mergulhar as rolhas no líquido injectável, por tempo mais ou menos longo, a temperatura mais ou menos elevada (em regra o ensaio é conduzido a mais de uma temperatura: a 25°, a 37°, etc.) e, findo certo tempo ou, preferentemente, após períodos determinados de tempo de contacto (o ensaio pode ir até vários meses), apreciar se ocorreram alterações no líquido (na cor, limpidez, actividade, toxicidade, etc.) ou na rolha (amolecimento, intumescimento, coloração, etc.).

Encarando a necessidade de se proceder a provas de comportamento em presença dos próprios líquidos injectáveis com que as rolhas hão-de contactar, têm sido preconizadas técnicas de apreciação da compatibilidade com esses líquidos (8, 37).

A *British Standards Institution* (8, 37) descreveu um ensaio de compatibilidade que consiste em encher frascos com as soluções em exame, e fechá-los perfeitamente com as rolhas em prova. Os frascos são submetidos a temperaturas variáveis (4° a 50° ou mais elevadas (\*\*\*) durante períodos de tempo

(\*) Podem-se, também, praticar provas de avaliação de toxicidade. Estas, porém, encontram maior justificação usando como líquido de ataque o próprio líquido injectável com o qual as rolhas se destinem a contactar, apreciando, por exemplo, a eventual redução da DL50 do mesmo líquido injectável após a passagem para o seu seio de componentes extraídos pelo contacto, mais ou menos prolongado, com as rolhas.

(\*\*) Para JOHANN KESSLER (7), mais significativo para afirmar a boa qualidade das rolhas do que as provas analíticas físicas e químicas da borracha, seria o ensaio de pirogénios da água de extracção. Evidentemente que tal critério só é razoável se (como, aliás, foi o objectivo do autor) se se pretender saber se tais rolhas poderão transmitir substâncias às soluções injectáveis que possam determinar acidentes, quando injectadas aquelas por perfusão.

(\*\*\*) O B. S. 3263: 1960 indica 4° (refrigerador), 25°, 38°, 38° por 16 horas e 4° por 8 horas alternadamente, a 90-100 por cento de humidade relativa, 50° ou outra temperatura mais elevada conveniente.

(de 3 a 12 meses), sendo metade da quantidade dos frascos mantidos em posição invertida para forçar o contacto.

É utilizado simultaneamente um padrão constituído por frascos contendo a mesma solução em frascos operculados com rolhas que em ensaio prévio haviam mostrado satisfazer.

O número de amostras e de controlos usados para cada temperatura recomendada é, em geral, 8.

Os frascos são inspeccionados (sob condições de iluminação adequada) em períodos diversos (ao fim de 1, 3, 6, 9, 12 meses) para se apreciar, por exame visual, não só a presença de materiais estranhos insolúveis, opalescência e desenvolvimento de cor, como avaliação da actividade, toxicidade, etc.

Qualquer destas condições deve ser considerada como evidenciadora de incompatibilidade.

No caso das rolhas se destinarem a opercular frascos contendo drogas sólidas destinadas à obtenção extemporânea das preparações, estas devem ser elaboradas com um solvente, habitualmente a água, a intervalos regulares e examinadas as soluções ou suspensões resultantes.

Se os discos ou rolhas de borracha apresentarem coloração após o contacto com o líquido, devem ser abandonados, durante uma noite para secarem, e serem novamente examinados.

Os discos e rolhas devem também ser ensaiados no que se refere a penetrabilidade, poder de vedação e fragmentação segundo as técnicas anteriormente descritas e devem satisfazer.

PAUL PORTNER<sup>(37)</sup> referiu uma prova idêntica com tempo de contacto mais reduzido. As rolhas do lote em apreciação depois de lavadas e esterilizadas, como correntemente para serem usadas, são introduzidas em tubos de tampa de rosca contendo as soluções farmacêuticas. Os tubos são mantidos durante 7 dias às temperaturas de 5°, 25° e 37°. Ao fim deste tempo, praticar um exame que inclui observações de mudança de cor, limpidez, precipitado, teor de bacteriostático e alterações que possam ocorrer na superfície da rolha, tais como amolecimento, coloração, etc.

## Centro de Documentação Farmacêutica

### BIBLIOGRAFIA

## da Ordem dos Farmacêuticos

- (<sup>1</sup>) ARNBORGER, K., *Farmac. Revy*, **56**, 637; 657 (1957).
- (<sup>2</sup>) AULTAN, J. e DOHORDA, C. N., *Am. J. Hosp. Pharm.*, **16**, 176 (1959).
- (<sup>3</sup>) BELLAMY, L. J. e WATT, C. H., *Chem. & Ind.*, **68**, 19 (1949).
- (<sup>4</sup>) BERRY, H., *Public Pharmacy*, **1**, 21 (1941).
- (<sup>5</sup>) BERRY, H., *J. Pharm. Pharmacol.*, **5**, 1014 (1953).
- (<sup>6</sup>) BOGGS, C. R. e BLAKE, J. T., *Ind. Eng. Chem.*, **18**, 224 (1926).
- (<sup>7</sup>) BRINK, A., *Dansk. Tidsskr. Farm.*, **32**, 109 (1958).
- (<sup>8</sup>) British Standards Institution. British Standard for Rubber Closures for Parenteral Products. Ref.: RUC/13/1-(29 de Maio de 1959).
- (<sup>9</sup>) British Standards Institution. British Standard 3263: 1960. Specification for Rubber for Injectable Products.
- (<sup>10</sup>) BROLLO, F., ANGELIS, E. e NOVACIC, L., *Il Farmaco*, Ed. Pr., **10**, 411 (1955).
- (<sup>11</sup>) BURREL, V. W., *J. Pharm. Pharmacol.*, **5**, 1019 (1953).
- (<sup>12</sup>) CHRISTIANSEN, E., *Medd. Norsk. Farmaceutisk Selskap*, **13**, 121 (1951).
- (<sup>13</sup>) CN (ISO) 8609 de 22-2-1952; CN (ISO) 8672 de 26-2-1952.
- (<sup>14</sup>) COWAN, S. T., *Lancet*, **1**, 178 (1945).
- (<sup>15</sup>) FOSTER, G. E., McDONALD, J. e WITTET, T. D., *J. Pharm. Pharmacol.*, **2**, 673 (1950).
- (<sup>16</sup>) HAWORTH, J., *J. Pharm. Pharmacol.*, **5**, 990 (1953).

- (<sup>10</sup>) HAWORTH, J. e PRYER, W. R., *Trans. Inst. Rubber Ind.*, **25**, 265 (1949).
- (<sup>11</sup>) HEJGARD, J. J., *Farm. Tidsskr.*, **66**, 291 (1956).
- (<sup>12</sup>) HICKS, R. e DRAKELEY, I. J., *Trans. Inst. Rubber Ind.*, **18**, 231 (1943).
- (<sup>13</sup>) HOPKINS, G. H., *Technical Report N.º 9*, The West Company, Phoenixville, Pa., October 15, 1958; *Bull. Parenteral Drug Assoc.*, **13**, 17 (1959).
- (<sup>14</sup>) HUELSEBUSH, *Science*, **104**, 479 (1946).
- (<sup>15</sup>) KEMP, A. R., *Ind. Eng. Chem.*, **29**, 643 (1937).
- (<sup>16</sup>) KESSLER, J., *Pharm. Acta Helv.*, **30**, 93 (1955).
- (<sup>17</sup>) KREBS, K. G., e WETZEL, W., *Dtsch. Apoth. Ztg.*, **97**, 510 (1957).
- (<sup>18</sup>) KRESS, K. E. e MEES, F. G. S., *Anal. Chem.*, **27**, 528 (1955).
- (<sup>19</sup>) LEWTY, H., *Pharm. J.*, **II**, 107 (1960).
- (<sup>20</sup>) LINDENMEYER, R. S., *Technical Report 101*, Manufacturing Process Laboratories, Inc., Chicago, Ill., presented to the Parenteral Drug Association, Inc. April 17, 1959.
- (<sup>21</sup>) LOWRY, H. H. e KOHMAN, G. T., *J. Phys. Chem.*, **31**, 23 (1927).
- (<sup>22</sup>) MAGUIRE G. e FALK K. G., *J. Lab. Clin. Med.*, **22**, 641 (1937).
- (<sup>23</sup>) MILOSOVICH, G. e MATTOKS, A. M., *J. Am. Pharm. Assoc.*, Sci. ed., **45**, 758 (1956).
- (<sup>24</sup>) MILOSOVICH, G. e MATTOKS, A. M., *J. Am. Pharm. Assoc.*, Sci. ed., **46**, 350 (1957).
- (<sup>25</sup>) MILOSOVICH, G. e MATTOKS, A. M., *J. Am. Pharm. Assoc.*, Sci. ed., **46**, 355 (1957).
- (<sup>26</sup>) MORRISEY, JR., E. S., e HARTOP, JR., W. L., *Drug Standards*, **25**, 1 (1957).
- (<sup>27</sup>) MYERS, J. A., *Pharm. J.*, **II**, 18 (1960).
- (<sup>28</sup>) NIELSEN, A. B., *Dansk. Tidsskr. Farm.*, **32**, 109 (1958).
- (<sup>29</sup>) PADGETT, W., *Pharm. J.*, **I**, 471 (1960).
- (<sup>30</sup>) PICKLES, S. S., *Trans. Inst. Rubber Ind.*, **27**, 148 (1951).
- (<sup>31</sup>) PORTNER, P. E., *Bull. Parenteral Drug Assoc.*, **14**, 17 (1960).
- (<sup>32</sup>) REZNEK, S., *J. Am. Pharm. Assoc.*, Sci. ed., **42**, 288 (1953).
- (<sup>33</sup>) ROYCE, A. e SYKES, G., *J. Pharm. Pharmacol.*, **9**, 814 (1957).
- (<sup>34</sup>) RUOSS, L., *Pharm. Acta Helv.*, **31**, 25; 73 (1956).
- (<sup>35</sup>) SELLÉS FLORES, E. e SELLÉS, E., *Galenica Acta*, **11**, 7 (1958).
- (<sup>36</sup>) SKINNER, S. J. e DRAKELEY, T. J., *Trans. Inst. Rubber Ind.*, **8**, 117 (1932).
- (<sup>37</sup>) STEIGER, K., *Pharm. J.*, **II**, 282 (1955).
- (<sup>38</sup>) STEIGER, K. e DOLDER, R., *Pharm. Acta Helv.*, **29**, 311; 341 (1954).
- (<sup>39</sup>) SYKES, G., *J. Pharm. Pharmacol.*, **5**, 1018 (1953).
- (<sup>40</sup>) SYKES, G., *J. Pharm. Pharmacol.*, **10**, 40T (1958).
- (<sup>41</sup>) SYKES, G., *J. Pharm. Pharmacol.*, **10**, Supplement, 46T (1958).
- (<sup>42</sup>) TAYLOR, R. L. e KEMP, A. R., *Ind. Eng. Chem.*, **30**, 409 (1938).
- (<sup>43</sup>) WEST, G. B. e WHITTET, T. D., *Quart. J. Pharm. Pharmacol.*, **21**, 225 (1948).
- (<sup>44</sup>) WHITTET, T. D., *Quart. J. Pharm. Pharmacol.*, **19**, 393 (1946).
- (<sup>45</sup>) WHITTET, T. D., *J. Pharm. Pharmacol.*, **9**, 823 (1957).
- (<sup>46</sup>) WIENER, S., *J. Pharm. Pharmacol.*, **7**, 118 (1955).
- (<sup>47</sup>) WING, T., *J. Pharm. Pharmacol.*, **5**, 648 (1955).
- (<sup>48</sup>) WING, W. T., *J. Pharm. Pharmacol.*, **8**, 734 (1956).
- (<sup>49</sup>) WING, W. T., *J. Pharm. Pharmacol.*, **8**, 738 (1956).
- (<sup>50</sup>) WINKELMANN, H. A. e CROAKMAN, E. G., *Ind. Eng. Chem.*, **22**, 1367 (1930).

da Ordem dos Farmacêuticos

## VERIFICAÇÃO DE COMPRIMIDOS (\*)

MARIA BEATRIZ RAMOS LOPES

Chefe de serviço dos Serviços Farmacêuticos dos H. C. L.

### INTRODUÇÃO

Pode-se dizer que, praticamente, hoje se comprime toda a espécie de produtos, desde organismos vivos (bactérias, leveduras), extractos opoterápicos, pós vegetais, insecticidas, ingredientes para confecção de bebidas refrescantes, a princípios químicos simples e bem definidos, pelas vantagens que todo o mundo conhece e aproveita, tanto no campo terapêutico e higiénico, como no bromatológico e industrial.

Da complexidade dos elementos a comprimir deriva, à priori, uma imensa variedade de problemas de ordem química, físico-química e biológica postos na verificação dos comprimidos obtidos, quanto à integridade dos elementos cuja actividade se pretende utilizar, e ao modo como esta se manifestará.

Dado que os processos de compressão são relativamente recentes, o empirismo que ainda os rodeia complica, extraordinariamente, uma solução de encontro entre os vários códigos oficiais quanto às determinações físicas a incluir e ao modo como estas se devem realizar.

Assim, os testes oficiais de variação de peso e desagregação variam, largamente, de país para país.

Testes para a verificação da resistência mecânica do comprimido, resistência ao choque e a influências externas várias, garantindo uma constância de aspecto e características que lhe permitam vencer condições adversas de embalagem, transporte e conservação, não são considerados pela quase totalidade das Farmacopeias, mesmo as mais evoluídas.

Entre os códigos por nós consultados a uniformidade de diâmetro dos comprimidos iguais só é exigida pela *British Pharmacopeia* de 1958 e foi, recentemente, proposta para o próxima Farmacopeia alemã (\*).

Restringindo-nos, apenas, ao campo terapêutico, vamos considerar os vários problemas que se põem na verificação de comprimidos, alguns ainda em estado evolutivo e dispersos por trabalhos individuais e para os quais ainda não se encontrou, talvez, a solução mais razoável.

Vamos procurar resumir o assunto e fazer ressaltar o que é mais importante.

### HISTÓRIA

Os comprimidos, como forma de administração terapêutica das drogas, já seriam usados, segundo alguns afirmam, na antiga civilização romana. No

---

(\*) Lição proferida no Sindicato Nacional dos Farmacêuticos (Fevereiro, 1960).

entanto, eles caíram no esquecimento durante muitos séculos e só reapareceram, há pouco mais de cem anos, na Inglaterra, inventados por Brockedon (1843), começando a ser largamente usados durante a guerra de 1914-18.

A 7.<sup>a</sup> adenda da Farmacopeia inglesa de 1932, publicada em 1945, impôs pela primeira vez, testes para uniformidade de peso, exactidão de dosagem e, em alguns casos, limites para o tempo de desagregação dos comprimidos.

O problema da verificação dos comprimidos é, pois, relativamente recente, embora o seu desenvolvimento se venha fazendo com extraordinária rapidez, acompanhando, aliás, o progresso das ciências farmacêuticas.

## FASES DA VERIFICAÇÃO

A verificação dos comprimidos durante o fabrico, terminada a preparação e durante o armazenamento consiste, dum modo geral, na aplicação dos mesmos ensaios e, por isso, os vamos referir em conjunto, entendendo por comprimido a forma nua ou com revestimento.

Durante o fabrico, antes da compressão, faz-se o doseamento dos princípios activos no granulado, para verificação de uniformidade de distribuição dos mesmos.

No início da compressão deve fazer-se ensaios prévios de peso médio, dureza, friabilidade, desagregação até afinação da máquina.

Afinada esta, os mesmos ensaios devem repetir-se, a intervalos regulares, para verificação da constância de características e uniformidade do lote.

Um dos ensaios mais importantes é o da variação de peso do comprimido.

A dosagem do princípio activo, logicamente, deve ser-lhe proporcional. No entanto, dado que, diferentes densidades dos pós misturados podem provocar, por gravitação, durante o trabalho da máquina, uma distribuição não uniforme do princípio activo, deve, ao estudar-se uma nova fórmula verificar-se, a intervalos regulares, a variação de peso dos comprimidos e o doseamento do princípio activo nos mesmos, tomos individualmente.

Terminada a preparação, e, antes do acondicionamento final, ou do início das operações de revestimento dos comprimidos, estes são novamente sujeitos a testes completos de verificação que ficarão a constar de um boletim de análise, garantindo-se a boa qualidade e constância de características de dada preparação de lote para lote.

Durante o armazenamento, ao estudar-se uma nova fórmula, para fixar a sua conservação e possível limite de validade, há que realizar ensaios regulares para verificação da boa conservação dos princípios activos, do aspecto normal do comprimido, do tempo de desagregação, dureza e friabilidade. Segundo alguns autores, o tempo de desagregação dos comprimidos, revestidos ou não, aumentaria com o tempo de armazenamento.

Ensaio de alteração acelerada também são úteis para se poder avaliar, rapidamente, da conservação dos comprimidos.

Assim, eles são introduzidos numa atmosfera húmida (por exemplo, dentro dum exsiccador em que se substituiu a substância exsiccante por água) e a temperatura elevada, durante tempo variável com a finalidade do estudo em vista.



## ENSAIOS OFICIAIS

### A) Físicos

#### 1.º — *Varição de peso.*

Os ensaios de variação de peso só se aplicam aos comprimidos não revestidos.

Se queremos utilizar as vantagens do cálculo estatístico (2º) aplicado ao controle da variação de peso dos comprimidos durante o fabrico, construímos um diagrama de pesos médios e um diagrama de amplitudes dos mesmos, marcando, no mesmo papel os limites de segurança e de controle dos pesos médios e das amplitudes (gráfico de controle estatístico).

Estes limites são calculados em tabelas em que entramos com o número de comprimidos de que nos servimos para calcular o peso médio e a amplitude e, ainda, com estes valores.

A amplitude, que se designa com a letra grega ómega  $\omega$  é o desvio entre o valor mínimo e o valor máximo de pesagem efectuada sobre o lote analisado.

O diagrama dos pesos médios e das amplitudes poderá construir-se, segundo BUISSOU (3), pesando, individualmente, de hora a hora, dez comprimidos. Em abscissas marcam-se os intervalos de tempo (hora a hora) e em ordenadas os pesos médios e as amplitudes, aqueles para um e outro lado duma linha média que corresponde ao peso médio encontrado previamente, como se diz a seguir.

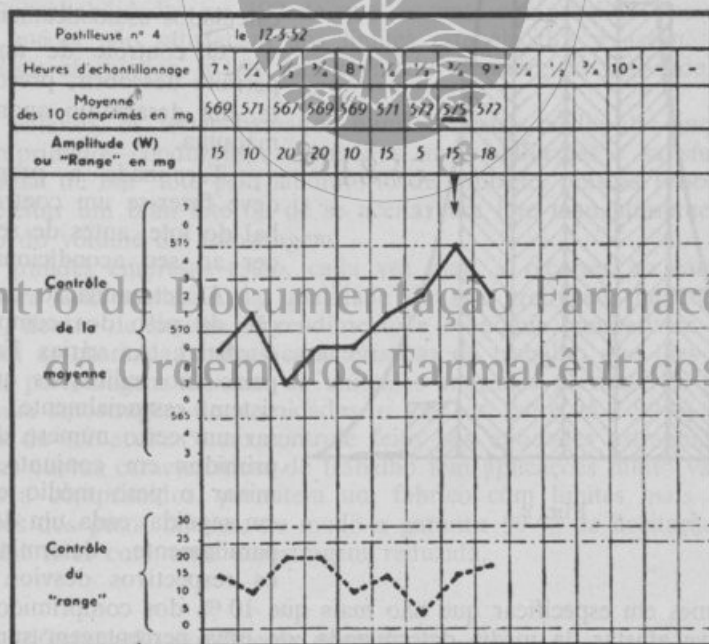


Fig. 1

Duas linhas paralelas a esta linha média marcam os limites que o cálculo estatístico demarca para os valores a encontrar.

A figura 1 representa um diagrama de pesos médios e de amplitudes.

Ainda segundo BUISSOU, calcula-se inicialmente o peso médio sobre 1000 comprimidos. Os pesos individuais destes permitem-nos traçar o correspondente histograma que deve demarcar uma curva de Gauss, indicando assim, que a operação de compressão está a seguir normal e lhe podemos aplicar o cálculo estatístico.

Estes pesos dão-nos, ainda, o peso médio do comprimido e a amplitude respectiva.

A figura 2 representa um histograma de pesos de 1000 comprimidos, demarcando uma curva de Gauss (forma de sino, correspondente a uma distribuição normal).

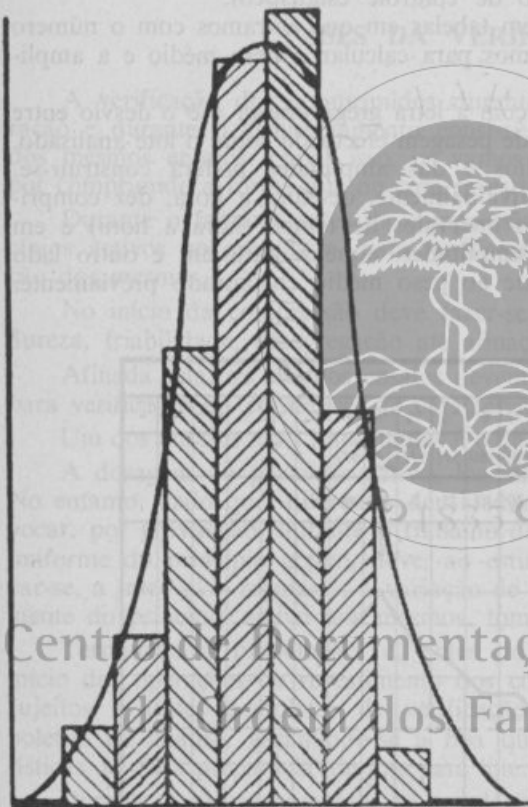


Fig. 2

As vantagens que o controle estatístico nos oferece neste campo, são as seguintes:

O controle do peso médio permite verificar o bom funcionamento da máquina de comprimir e evita regulagens desnecessárias quando se mantém dentro dos limites de segurança calculados estatisticamente.

O controle de amplitude permite descobrir, precocemente, um desarranjo anormal da máquina.

Terminada a preparação, deve fazer-se um controle global do lote, antes de se proceder ao seu acondicionamento.

A determinação da variação de peso dos comprimidos é oficial. As várias Farmacopeias dão indicações que consistem, essencialmente, em pesar um certo número de comprimidos em conjunto, determinar o peso médio e pesar, em seguida, cada um deles, separadamente, determinando-se os respectivos desvios. Todas

são unânimes em especificar que não mais que 10 % dos comprimidos pesados se deve afastar da média determinada, de uma percentagem superior à que se indica e que varia, geralmente, com o peso dos comprimidos, aumentando com a diminuição deste, e que nenhum se deve afastar mais do que o dobro dessa quantidade.

O projecto de Adenda da Farmacopeia Portuguesa apresenta as seguintes tolerâncias permitidas:

Peso médio	Diferença
até 0,25 g .....	10 %
de 0,25 g a 0,50 g .....	8 %
mais de 0,50 g .....	5 %

A monografia sobre comprimidos, a incluir na próxima Adenda da Farmacopeia Portuguesa que nos foi facultada por um dos membros da Comissão da Farmacopeia, está a par, neste ponto, como aliás nos seguintes, que vamos abordar, com as modernas Farmacopeias, o que constitui uma notável evolução em relação à última edição da Farmacopeia Portuguesa.

As Farmacopeias em geral, diferem no valor do desvio permitido e, principalmente, no número de comprimidos que constitui a amostra média a analisar. Assim, indicam vinte comprimidos a Adenda da F. P., Farmacopeia Inglesa de 1958, Farmacopeia Americana de 1955. Fixa cinquenta comprimidos a Farmacopeia Finlandesa e prescrevem cem as Farmacopeias Dinamarquesa, Norueguesa e Suíça<sup>(4)</sup>.

Verificou-se, aplicando também, a este caso, o cálculo estatístico que uma amostragem de vinte comprimidos é insuficiente<sup>(5)</sup>, para garantia das prescrições oficiais; assim, um lote com 10 % de comprimidos excedendo o quantitativo de variação permitido, isto é, dentro do máximo de tolerância admitido pela Farmacopeia Inglesa, tem 68 % de probabilidades de passar no teste de variação de peso e 32 % de probabilidades de ser rejeitado. Isto é, há 32 probabilidades em 100 de que os vinte comprimidos pesados como amostra média não satisfaçam aos limites estabelecidos e assim, em 32 % das análises efectuadas, o lote será rejeitado, quando, na realidade, seria de aceitar.

No entanto, os testes baseados numa amostra média de cinquenta ou cem comprimidos conduzem a resultados mais uniformes e satisfatórios na análise final de um lote pelo laboratório de controle, pois as probabilidades de se rejeitar um bom lote ou de se aceitar um lote mau, diminuem com o aumento do volume da amostragem.

As grandes empresas estão, cada vez mais a recorrer ao cálculo estatístico para uma melhoria da qualidade da sua produção, mantendo-a, no entanto, dentro de limites de rendimento e economia compatíveis. E assim, constroem as chamadas curvas características de trabalho que lhes dão indicação da percentagem máxima de unidades anormais permissíveis para, mediante uma amostragem de  $n$  unidades, o lote ter, entre 95 e 99 % de probabilidades de ser aceite<sup>(6)</sup> no controle feito por entidades estranhas.

Estas curvas características de trabalho têm aplicações muito vastas mas, referidas a comprimidos, permitem um fabrico com limites mais apertados de desvios dos pesos médios, de modo a garantir 99 % de aceitação na análise oficial feita com uma amostragem reduzida.

## 2.º — Verificação do aspecto normal.

### a) Exame da superfície.

A superfície do comprimido nu ou revestido deve ser lisa e brilhante, sem estrias laterais e sem qualquer cheiro estranho.

O exame minucioso pode fazer-se com uma lupa para verificação da uniformidade de superfície e detecção, no caso das drageias, de qualquer fenda, sinal de princípio de alteração ou de revestimento menos resistente.

#### b) Cor.

Se o comprimido é corado, a coloração da sua superfície deve ser uniformemente distribuída.

De lote para lote, a tonalidade e intensidade de coloração da mesma preparação devem manter-se constantes.

Durante o armazenamento a coloração não deve modificar-se, sendo a comparação feita com um padrão artificial, como seja uma pintura em cartão, de cor igual à dos comprimidos no momento da preparação.

Nas monografias oficiais não encontramos quaisquer ensaios relativos aos corantes em comprimidos.

A U. S. P. XV autoriza a adição de corantes a comprimidos e drageias, sem fixar quais os permitidos, nem indicar, portanto processos de controle.

A B. P. 1958 não permite os corantes a não ser por indicação expressa na monografia.

A Adenda da F. P. consente os permitidos oficialmente para produtos alimentares.

Este assunto de corantes, só por si, daria matéria para uma lição, dada a vastidão de interesse que ele encerra e a profundidade com que tem sido, ultimamente estudado.

Tem-se verificado que o uso de muitos corantes é de desaconselhar dada a sua toxicidade e, por vezes, acção cancerígena.

Mas, desde que há estudos provando a inocuidade de alguns corantes e também, para estes, os processos de identificação se podem realizar com relativa facilidade, seria de aconselhar a oficialização de um certo número de corantes, poucos, fixando-se os ensaios correspondentes para a sua separação e identificação.

#### c) Medição dos comprimidos

A medição do diâmetro dos comprimidos e da sua espessura no centro e nos bordos pode fazer-se com uma craveira.

Dos códigos oficiais consultados apenas a Farmacopeia Inglesa ed. 1958 estabelece normas quanto ao diâmetro dos comprimidos fixando a sua uniformidade para uma dada preparação e uma determinada dose de princípio activo.

A B. P. 1958, como inovação em relação à edição anterior dá uma lista com os comprimidos inscritos, as várias dosagens oficiais para cada um e o diâmetro correspondente (para comprimidos não revestidos). Estabelece-se, ainda, os desvios permitidos.

A fixação de iguais dimensões para comprimidos iguais tem a importância de evitar possíveis dúvidas no paciente quanto à dose e identidade do comprimido a tomar.

Durante o armazenamento, o controle do diâmetro dos comprimidos permite detectar qualquer alteração; por exemplo o aumento de diâmetro nos comprimidos efervescentes é indicação de princípio de alteração.

## 3.º — Desagregação.

## a) Definição.

A desagregação dos comprimidos consiste no seu esboroamento, mais ou menos rápido, quando imersos em líquidos aquosos in vivo ou in vitro, com o retorno ao pó ou mistura de pós de que provieram ou a partículas do tamanho médio dos grânulos que serviram para a compressão, por vezes formando aglomerados moles.

Se o comprimido é completamente solúvel na água, caso dos comprimidos hipodérmicos, e dos chamados comprimidos solúveis (ex. de cloramina) temos uma dissolução na água e não desagregação.

Dos comprimidos para implantação pretende-se uma dissolução completa nos tecidos subcutâneos.

Os comprimidos chamados «dulciblettae» na Farmacopeia Dinamarquesa adenda de 1948, são para mastigar e engolir e não apresentam problemas de dissolução ou de desagregação.

Portanto, a definição de desagregação abrange os comprimidos orais, destinados a ser engolidos com o auxílio de um líquido, e os comprimidos bucais (orabilettae), sub-linguais e vaginais destinados a absorção lenta por mucosas sem intervenção do tracto gastro-intestinal.

Reportando-nos, apenas, aos comprimidos orais, pretendemos verificar que eles libertam os princípios medicamentosos que incluem na sua massa, no local que se pretende, estômago ou intestino, e no tempo desejado.

Assim, normalmente, a desagregação deve realizar-se durante o tempo normal da digestão. Recentemente, o problema começa a ser posto ao contrário e, embora não se pretenda o retorno às pílulas perpétuas (estibiadas), para muitos medicamentos há toda a vantagem em se conseguir, com um só comprimido ou cápsula, uma absorção progressiva no tracto gastro intestinal prolongando-se por várias horas o efeito terapêutico desejado, com constância de níveis sanguíneos óptimos (acção prolongada); no caso dos comprimidos de acção repetida pretende-se uma repetição da acção a intervalos regulares com a ingestão de um único comprimido (camadas múltiplas isoladas). Este assunto aliás foi aqui brilhantemente desenvolvido, há poucos dias, pelo dr. Silva Carvalho.

Vamos procurar resumir o que há de mais importante sobre a desagregação, começando por referir não esta mas a dissolução propriamente dita; em seguida versaremos a desagregação in vitro, depois in vivo e, finalmente, faremos apenas ligeira referência à desagregação de comprimidos e cápsulas de acção prolongada, já oficializados na II adenda (1959) à Farmacopeia Americana XV.

## b) Equação de Higuchi.

Quanto a estudos teóricos sobre problemas fisico-químicos envolvidos no processo da desagregação há a equação de Higuchi (?)

$$D = \frac{V}{KA}$$

que relaciona o diâmetro médio dos poros,  $D$ , directamente com a *percentagem de espaço vazio*  $V$ , no comprimido e inversamente com a *superfície específica*  $A$  da massa comprimida (razão da superfície para o volume).

$V$ , percentagem de espaço vazio é a diferença entre o volume específico do comprimido e o volume específico dos componentes.

$K$  é uma constante, igual a 3, supondo os poros esféricos.

Para a execução destas medições são necessários aparelhos especiais.

O tempo de desagregação depende, pois, da porosidade ou percentagem de espaço vazio do comprimido, grandeza determinável e regulável.

c) Ensaio de solubilidade para comprimidos hipodérmicos. Método da U. S. P. XV.

Parte-se de uma amostra de seis comprimidos, cada um dos quais se introduz num tubo com determinadas dimensões e certo volume de água purificada. Agita-se dois minutos, ao fim dos quais se deve ter obtido a dissolução completa dos comprimidos, sem efervescência, sendo o soluto límpido e sem partículas não dissolvidas.

d) Ensaio de desagregação para comprimidos bucais e sub-linguais U. S. P. 1955.

Adopta-se o processo indicado para comprimidos não revestidos. As monografias individuais indicam tempos mínimo e máximo de desagregação; ao tempo mínimo, os comprimidos devem apresentar, apenas, um começo de desgaste da superfície; ao tempo máximo a desagregação é completa.

e) Desagregação de comprimidos orais.

*Ensaio in vitro.* As condições de execução dos testes de desagregação são padronizadas na maioria das Farmacopeias, em que se nota, de edição para edição, uma tendência para fornecimento de maior número de pormenores, o que uniformiza o processo de trabalho oficial e evita causas de erro.

Na desagregação de comprimidos a variável a determinar é o *Tempo de Desagregação* que é o tempo que medeia entre a colocação do comprimido no dispositivo de controle pronto a funcionar e o momento em que a última partícula se desagrega até às dimensões previstas. Isto para todos os comprimidos, revestidos ou não revestidos com excepção dos comprimidos de acção prolongada.

O teste de desagregação ideal seria aquele que reproduzisse as influências que o comprimido sofre no tracto gastro-intestinal.

Vários autores têm relatado encontrarem desagregação rápida em ensaios in vivo, quando, in vitro a desagregação era lenta, e vice-versa, grandes discrepâncias entre o que se passa no laboratório e no organismo humano.

Procura-se reproduzir, nos testes propostos, o maior número possível de elementos que, in vivo, possam influenciar a desagregação e fixar todos os pormenores que possam constituir outras tantas variáveis da marcha da operação.

Assim, o tipo de agitação pendular seria o mais aconselhado, a cadência dos movimentos, a sua amplitude, o peso aplicado sobre o comprimido outros

tantos factores a procurar aproximar o mais possível do que se verifica no organismo humano.

Vários códigos têm fixado estes pormenores, assim, quanto à agitação verifica-se o seguinte:

Farmacopeia francesa — manual descontínua.

Farmacopeia russa — manual contínua.

B. P. 58 — manual ou mecânica vertical contínua.

U. S. P. XV — mecânica vertical contínua.

Adenda F. P. — mecânica vertical contínua.

Aparelho Erwecka — mecânica pendular contínua.

Para a cadência dos movimentos notamos o seguinte:

Farmacopeia francesa — não definida.

Farmacopeia russa — um a dois movimentos por segundo.

B. P. — trinta movimentos por minuto.

Adenda F. P. — sessenta movimentos por minuto.

U. S. P. — trinta movimentos em dois minutos.

Aparelho Erwecka — cinquenta e quatro movimentos por minuto.

Sobre a amplitude de movimentos verifica-se:

Farmacopeia francesa — não definida.

Farmacopeia russa — não definida.

B. P. — de 7,5 cm.

U. S. P. — 5 a 6 cm.

Aparelho Erwecka — 8 movimentos de 4 mm seguidos de 1 de 20 mm.

Quanto ao peso aplicado sobre os comprimidos estabeleceu-se, ainda:

Farmacopeia francesa — bola de vidro.

Farmacopeia russa — nada.

B. P. — nada ou 2 gramas.

U. S. P. — nada ou 3,35 gramas.

Aparelho Erwecka — 10 g.

A agitação permite verificar com exactidão o tempo da desagregação e assim obter resultados constantes.

Quanto ao meio líquido em que se introduzem os comprimidos ele é, dum modo geral, a água destilada, geralmente a 37° excepto na Farmacopeia francesa que indica 20° e a Farmacopeia neerlandesa em que o meio é constituído por CIH 0,04 N, além dos meios gástrico e entérico artificiais para os casos especificados. Naturalmente o aumento da temperatura favorece a desagregação. Quanto à natureza do meio, MÜNDEL não encontra diferenças apreciáveis; estas seriam apenas de assinalar nos casos em que a acidez pudesse influenciar os fenómenos de infiltração aquosa no comprimido, ou desse lugar a reacções químicas com o mesmo.

Há ainda, normalmente, a introdução no teste de um tamiz de malhas, geralmente com 2 mm de abertura, que demarca as dimensões máximas dos grânulos obtidos por desagregação. Assim, encontramos as seguintes indicações:

Farmacopeia francesa — 2 mm.

Farmacopeia russa — não inclui tamiz.

B. P. — 1,67 mm.

Adenda F. P. — 2 mm.

U. S. P. — 2 mm.

Aparelho Erwecka — 2 mm.

O tempo máximo de desagregação fixado é, geralmente de 10 minutos, 15 minutos (Adenda da F. P. e B. P.), trinta minutos (Farmacopeia internacional), para os comprimidos não revestidos, à excepção da Farmacopeia Americana que indica nas monografias individuais o tempo que, geralmente, é de um mínimo de 30 minutos, muitas vezes 1 hora e 2 horas, chegando a 4 horas (decavitaminas).

Finalmente, todas as características do dispositivo usado na determinação do tempo da desagregação influem neste e devem ser padronizadas.

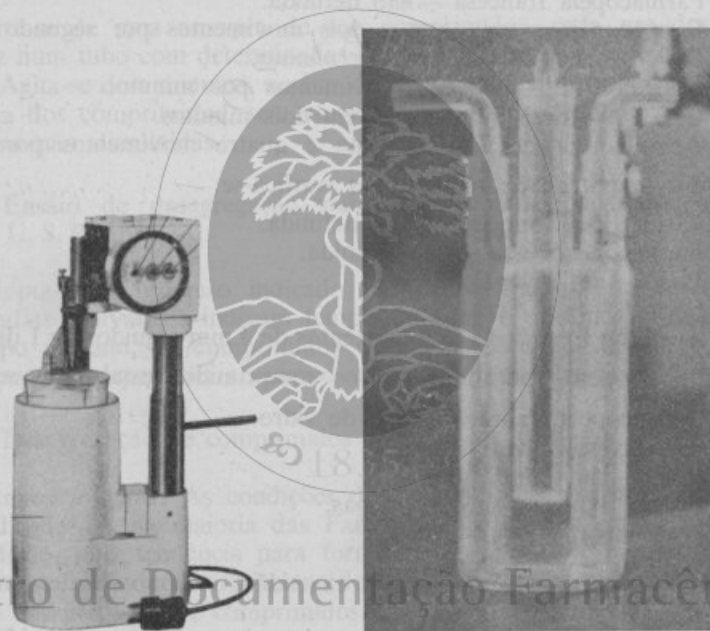


Fig. 3

Fig. 4

Muitos aparelhos têm sido apresentados por numerosos autores (8 a 16), entre os quais destacamos um, de autor português, o professor Sousa Dias, descrito na sua Tese para professor agregado da Escola Superior de Farmácia de Lisboa (17).

Nos Serviços Farmacêuticos dos Hospitais Cíveis de Lisboa utilizamos o aparelho Erwecka que constitui uma engenhosa solução para o problema da desagregação, imitando o mais próximo possível as condições que o comprimido vai encontrar no tubo digestivo do homem (figura 3).

Como exemplo de dispositivo simples e satisfatório citamos o de Casadio (18) modificado por ALUÍSIO MARQUES LEAL, um frasco de 2 tubuladuras, com um tubo central perfurado, dispositivo todo em vidro (figura 4) que substitui vantajosamente o modelo original que era um gobelet de vidro



sem bico, tapado com rolha de cortiça atravessada por três tubos, tendo o central uma rede.

Colocam-se os comprimidos no tubo central, introduz-se água no frasco até tapar a tubuladura em comunicação com o ar atmosférico, liga-se a outra a uma trompa de água. Regula-se a aspiração de modo que o ar atmosférico borbulhe na média de 120 bolhas por minuto. Esta corrente de ar através a água provoca uma agitação uniforme e bem regulável.

O *Aparelho da Farmacopeia Americana* compreende seis tubos de vidro de determinadas dimensões dispostos, verticalmente em torno dum eixo. No fundo de cada tubo está uma tela metálica de malhas de 2 mm de abertura.

Em cada tubo, deslocando-se sobre os comprimidos há um disco de plástico (plexiglass) com 5 furos de 2 mm de diâmetro. Estes discos, inovação introduzida na adenda de 1959 à U. S. P. XV permitem apreciar melhor o termo da desagregação.

O conjunto pode deslocar-se com um movimento de vaivém vertical, num recipiente com água a 35-39°.

A desagregação terminou quando, sobre o tamiz não resta mais comprimido a não ser sob a forma de massa mole, sem forma.

#### *Ensaio da U. S. P. XV, 2.º suplemento (1959) para os comprimidos orais:*

Tanto para os comprimidos não revestidos, como para os revestidos, com revestimento simples ou gastro resistente, toma-se sempre uma amostra média de seis comprimidos que se introduzem em cada um de seis tubos de vidro de dimensões padronizadas. Se um ou dois dos comprimidos não se desagrega no tempo estabelecido na respectiva monografia repete-se o ensaio com mais doze comprimidos.

Dos 18 comprimidos submetidos ao teste de desagregação, 16 devem desagregar-se normalmente.

#### *Comprimidos com revestimento.*

1.º — Mergulhar os tubos, com uma drageia cada, cinco minutos em água à temperatura ambiente.

2.º — Introduzir os discos nos tubos contendo as drageias e mergulhá-los 30 minutos em meio gástrico artificial, e, finalmente, em meio entérico artificial.

As drageias devem desagregar-se no tempo indicado para os correspondentes comprimidos sem revestimento, acrescido de 30 minutos.

#### *Comprimidos com revestimento gastro-resistente.*

Colocar uma drageia em cada um dos seis tubos, mergulhá-los em água à temperatura ordinária, durante cinco minutos, e, em seguida, uma hora em líquido gástrico artificial a  $37^{\circ} \pm 2^{\circ}$ .

As drageias devem permanecer intactas.

Introduz-se um disco em cada tubo e mergulham-se estes em meio entérico artificial a  $37^{\circ} \pm 2^{\circ}$  durante o tempo prescrito na monografia para o comprimido correspondente e mais duas horas.

Quanto aos meios gástrico e entérico artificiais, tanto a Adenda da F. P. como a U. S. P. XV apresentam soluções do mesmo tipo e que são para o meio

gástrico uma solução clorídrica de pepsina e para o meio entérico uma solução alcalina de pancreatina.

*Ensaio in vivo.* Este ensaios são realizados, de preferência, no homem, ou em animais de laboratório. São de importância fundamental ao fazer-se o estudo de uma nova fórmula ou novo tipo de fórmulas.

Comparando os resultados assim obtidos com outros, que testes *in vitro*, feitos simultaneamente, nos fornecem, estes passarão na rotina laboratorial, a dar-nos informações satisfatórias sobre a boa desagregação de determinado produto.

Podemos considerar vários tipos de testes *in vivo*.

a) Exames radiológicos. — Um processo de ensaiar determinado revestimento entérico<sup>(19)</sup> é aplicá-lo ao revestimento de comprimidos de sulfato de bário ou de qualquer composto iodado orgânico, radiologicamente opaco, e seguir o processo da desagregação, a intervalos regulares, por radioscopia ou radiografia.

Logo que o revestimento se dissolve, a imagem bem delimitada do comprimido é substituída por pontuações dispersas.

b) Dosagem dos teores sanguíneos. — Do princípio activo que se comprimiu ou de uma substância que se escolheu pela sua cómoda avaliação, como é o exemplo das sulfamidas, sobre as quais há estudos completos de absorção e eliminação e cujos níveis sanguíneos são facilmente determináveis.

No primeiro caso os resultados obtidos satisfazem integralmente mas, a segunda alternativa é criticável, principalmente porque o princípio medicamentoso a incluir em vez da sulfamida pode comportar-se de modo diverso na sua influência sobre o processo da desagregação.

c) Dosagem na urina. — Como no caso anterior, estas dosagens podem incidir sobre o princípio medicamentoso, de preferência, se ele for eliminável pela urina e for possível a sua avaliação nesta, com conhecimento do modo como se faz, normalmente, essa eliminação.

Um produto que se presta, especialmente, ao estudo da desagregação de comprimidos pela sua dosagem na urina, à medida que vai sendo eliminado, é a vitamina B<sub>2</sub><sup>(20)</sup>. Recentemente<sup>(21)</sup> também a fluoresceína foi estudada com sucesso, para o mesmo fim na verificação de comprimidos e cápsulas de acção prolongada.

d) Marcação com elementos radioactivos e administração do comprimido a animais. — A administração pode fazer-se a ratos e seguir-se a marcha da desagregação com um contador do tipo Geiger-Müller. O produto administrado é em geral o cloreto de sódio marcado com sódio (Na<sup>24</sup>)<sup>(22)</sup>.

Este processo tem o inconveniente das dúvidas que se levantam sobre as diferenças de comportamento do comprimido no tubo digestivo dos animais e no tubo digestivo do homem.

e) Verificação da acção farmacológica do princípio activo (anti-histamínicos, sulfato de anfetamina, etc.).

### *Desagregação de comprimidos de acção prolongada.*

Neste caso, dada a complexidade das técnicas preparativas, é fundamental, quando da elaboração de nova fórmula, acompanhá-la de ensaios *in vivo* (23), que seriam feitos em animais ou no homem, seguindo-se as linhas gerais dos ensaios *in vivo* citados atrás.

Paralelamente, tem de se delinear testes *in vitro*, especialmente adaptados ao tipo de técnica usada e adjuvantes incorporados para retardar a libertação do medicamento. Estes testes são empregados, posteriormente, no controle de rotina da desagregação destas fórmulas. Os dados que eles nos fornecem só têm um valor relativo mas que é satisfatório dado que foi aferido em relação ao teste «*in vivo*».

Geralmente, pretende-se uma acção prolongada até um máximo de 12 horas.

### *Tempo de desagregação.*

É, neste caso, determinado fazendo-se doseamentos a intervalos regulares, geralmente até um máximo de sete a doze horas, quer no líquido desagregante, quer no resíduo não desagregado, do princípio medicamentoso, até libertação completa deste. No primeiro caso o líquido retirado para nele se efectuar a dosagem é substituído por igual quantidade de líquido da mesma composição.

A primeira modalidade corresponderia, mais de perto, ao mecanismo fisiológico, mas a segunda permite doseamentos mais correctos, porque não prejudicados pela composição do meio desagregante.

O aparelho usado para a execução dos ensaios *in vitro* pode ser o descrito na U. S. P. XV adenda de 1959, substituindo-se o tamis por outro de malhas mais apertadas, com 0,42 mm de largura de malha.

*Líquido desagregante* — É variável, com os casos, podendo ser quer a água destilada, líquido gástrico ou líquido entérico, quer sucessivamente dois ou três destes meios citados usados isoladamente, ou misturados em proporções variáveis, procurando-se, por vezes, criar um meio fisiológico artificial, que corresponda, o mais correctamente possível, às condições que a preparação vai encontrar no organismo humano.

da Ordem dos Farmacêuticos

### **B) Ensaio químicos, físicos, fisico-químicos, biológicos e microbiológicos**

Nestes ensaios incluímos a identificação dos princípios activos, seu doseamento e pesquisa de alterações.

Um controle completo de todas estas características é indispensável ao fazer-se a aquisição no mercado de um lote de comprimidos ou, terminada uma preparação na Secção de Produção, antes do seu acondicionamento final.

Neste caso é a Secção de Verificação da mesma empresa que fará a análise correspondente, arquivando-se o respectivo boletim analítico.

Nos Serviços Farmacêuticos dos H. C. L., por iniciativa do director, dr. Augusto Albuquerque da Fonseca, faz-se, há já alguns anos, regularmente, um controle desta natureza, além dos principais ensaios gerais atrás citados, seguindo-se as monografias oficiais da U. S. P. e B. P., sempre que possível,

tendo nós, em muitos casos, realizado um trabalho preliminar de adaptação e fixação de técnicas para fórmulas nossas, já porque não são oficiais, já porque incluem misturas não solucionáveis com facilidade.

*Durante a preparação* dos comprimidos é aconselhável um doseamento dos princípios activos no granulado, antes da compressão, para verificação da uniformidade de distribuição dos mesmos. Também se impõe, nesta fase, verificar que não se deu qualquer possível alteração.

*Durante o armazenamento* há que realizar ensaios regulares para verificação da boa conservação dos princípios activos. Este controle impõe-se, principalmente, quando da elaboração duma nova fórmula para fixação do seu tempo médio de conservação e possível limitação do tempo de validade.

Das três categorias de ensaios citados, identificação, doseamento, pesquisa de alterações é, certamente, o doseamento dos princípios activos que levanta maior número de problemas e a ele teremos de dar maior relevo.

1.º — A *identificação de princípios activos* em comprimidos faz-se por métodos físicos (observação microscópica do pó de comprimidos de levedura de cerveja, bacilos lácticos), químicos, físico-químicos, biológicos ou microbiológicos, directamente no pó resultante da pulverização dos mesmos, ou após extracção por processos vários.

Há que ressaltar a grande importância que resulta da possibilidade de uma rápida identificação de comprimidos iguais, em casos de suspeita de troca ou em casos de intoxicações graves, em que há urgência de ministrar um antídoto ou tratamento especial.

*Chaves dicotómicas* para uma rápida identificação de comprimidos em uso corrente nos Estados Unidos, foram publicadas recentemente por J. J. HEFFERREN<sup>(24)</sup>.

COOPER<sup>(25)</sup> apresentou um quadro simples, utilizando cinco reacções, permitindo um diagnóstico rápido de qualquer produto, corrente em comprimidos, possível causa de intoxicação.

2.º — Quanto a *pesquisa de alterações* é raro uma monografia de comprimidos incluir ensaios desta natureza. Posso, no entanto, apresentar alguns exemplos:

- ensaio limite do ião férrico nos comprimidos de gluconato ferroso.
- ensaio limite do ácido salicílico nos comprimidos de aspirina.
- determinação da humidade nos comprimidos de tetraciclina fixando-se um teor máximo compatível com uma boa conservação.

3.º — *Doseamento dos princípios activos.*

a) Amostragem.

As Farmacopeias Inglesa de 1958 e Americana de 1955 estipulam uma amostragem média de vinte comprimidos, dez comprimidos ou um mínimo de cinco em casos excepcionais, e a Adenda da F. P. um mínimo de dez, para o doseamento do princípio activo.

Esta opinião é, de certo, a solução mais prática e razoável como intermédia entre o rigor de trabalho e as possibilidades reais. No entanto é criticável.

Nós sabemos que, durante o trabalho da máquina de comprimir, é possível, embora se tome um máximo de cuidados, que os pós se separem, mais ou menos, por razões de gravitação e diferenças de densidade e assim, o peso de princípio activo em vinte comprimidos doseados um por um, e satisfazendo aos limites de variação de peso admitidos, pode afastar-se bastante do valor encontrado triturando os vinte juntamente e tomando uma amostra média.

E assim, o doseamento do princípio activo durante a fase de estudo, em rigor, devia ser feito sobre cada comprimido isoladamente. Quanto ao número de comprimidos a dosear, para se obter um resultado seguro, o cálculo estatístico dá-nos a resposta exacta para o grau de exactidão que se pretende. Assim, para um coeficiente de segurança de 0,99, a fórmula a aplicar para já executados  $N_1$  doseamentos se saber quantos mais devemos praticar, é a seguinte:

$$N = \left( \frac{2,6\sigma}{\sigma m} \right)^2$$

$$\sigma^2 = \frac{z(X - \bar{X})^2}{N_1 - 1}$$

$\bar{X}$  é a média aritmética dos resultados individuais  $X_i$  encontrados.

$\sigma m$  é o limite de tolerância; se queremos conhecer os resultados a 2%, será:

$$\sigma m = \frac{2 \times X}{100}$$

#### b) Preparação prévia da amostra.

A remoção do revestimento dos comprimidos é a operação que precede a sua análise.

Um processo prático consiste em colocar as drageias sobre uma rede metálica e lavá-las com água corrente tépida.

Retirado o revestimento, os comprimidos são passados rapidamente, com álcool forte e secos numa corrente de ar quente.

Este processo dá bons resultados mas não é aplicável quando os comprimidos têm núcleo não isolado por um verniz e no caso em que o núcleo tem produtos muito solúveis ou higroscópicos.

Outro processo consiste em tratar as drageias primeiro com álcool isopropílico a 40%, e em seguida a 90%. Continua-se até desaparecimento da massa viscosa e seca-se ao ar quente.

#### c) Modernos tipos de doseamento.

Aos comprimidos aplicam-se todos os tipos de doseamento usados para as drogas que eles contêm, físicos, químicos, físico-químicos, biológicos (ensaio dos comprimidos de dedaleira segundo a B. P. 1958) ou microbiológicos (titulação de antibióticos, vitaminas, etc.).

Não havendo substâncias interferentes, (adjuvantes ou outros princípios activos) a análise pode executar-se, facilmente, sobre o pó decorrente da trituração dos comprimidos sem qualquer operação prévia. Em caso contrário, há que proceder à separação do princípio activo a dosear, pelos métodos clássicos da análise química ou por técnicas modernas de separação cromatográfica e electrofonética nas suas várias modalidades.

Por saírem fora da rotina clássica e pelas possibilidades que oferecem de maiores facilidades de trabalho e rigor de resultados obtidos, vamos referir algumas técnicas modernas, de doseamento ou separação, aplicadas aos comprimidos medicamentosos.

1 — *Análise complexométrica.* — A Farmacopeia Inglesa de 1958 doseia o lactato de cálcio nos comprimidos respectivos usando como titulante o agente complexométrico, edetato de sódio (etilenediaminatetracetato de sódio), e como indicador de viragem o negro de eriocromo que dá uma coloração vermelha com o cálcio, magnésio, zinco e muitos outros iões metálicos. Quando os iões metálicos estão ausentes, por exemplo na presença de um excesso de edetato de sódio a solução é azul.

Esta é uma titulação volumétrica de fácil e rápida execução, que vem substituir as técnicas clássicas morosas e com maior número de causas de erro, de precipitação, calcinação e pesagem ou volumetria ou precipitação seguida de recolha do precipitado, sua dissolução e titulação com permanganato de potássio.

2 — *Espectrofotometria no ultra-violete.* — Consideramos as colorimetrias várias e a nefelometria, turbidimetria (aplicada aos antibióticos), fluorometria (aplicável às vitaminas B<sub>1</sub> e B<sub>2</sub>) como já clássicas e a espectrofotometria no infra vermelho como muito prometedora mas ainda não acessível na prática laboratorial corrente, de modo que nos vamos referir, apenas, à espectrofotometria no U. V.

A U. S. P. XV doseia por espectrofotometria no U. V. os princípios activos dos comprimidos de cloridrato de antazolina, cloridrato de clorciclizina, citrato de cloroteno, máleato de clorofeniramina, decavítamina (para a vitamina A a 310, 325 e 334 m $\mu$  em solução de álcool isopropílico) succinato de doxilamina, etc. etc. muitos outros exemplos poderíamos citar, geralmente em solução alcoólica e nos comprimentos de onda adequados para cada caso.

3 — *Separação cromatográfica.* — A U. S. P. XV para o doseamento da digitoxina (a nossa digitalina) em comprimidos faz a sua separação prévia por cromatografia em coluna de terra silícica purificada, seguida de eluição com a mistura solvente clorofórmio-benzeno e subsequente evaporação do veículo, dissolução em álcool o doseamento espectrofotométrico.

Nos comprimidos de trisulfapirimidinas o mesmo código oficial separa as sulfonamidas por cromatografia em papel. Cortado o papel para isolar as manchas separadas, estas são submetidas a extracção com ácido clorídrico e, na solução clorídrica de cada sulfonamida procede-se a reacções de diazotação e copulação, fazendo-se, finalmente, o doseamento espectrofotométrico.

As técnicas de separação por electroforese, electroreoforese, electrocromatografia ainda não são oficiais mas oferecem-nos, igualmente, a solução de muitos problemas neste campo.

Ainda, as *resinas trocadoras de iões* utilizadas em coluna cromatográfica, são auxiliares preciosos na extracção de princípios activos ionizáveis, de drogas ou de preparados galénicos.

Assim, nos comprimidos de papaverina e codeína<sup>(26)</sup> a fixação destes alcaloides num permutador de catiões fraco, sob a forma salificada, Amberlite I. R. 50, por exemplo, seguida de duas eluções, uma primeira com um solvente pouco ionizante como o álcool metílico que arrasta a papaverina (base muito fraca) e a segunda com ácido clorídrico diluído que separa a codeína (base mais forte que a papaverina), resolve o nosso problema de separação dos dois alcaloides, permitindo os seus doseamentos por espectrofotometria no U. V., o que não teria sido possível se eles permanecessem em mistura devido à sobreposição das suas zonas de absorção.

4—*Titulações em meio não aquoso.*— Como se sabe, estes métodos de titulação baseiam-se no facto de que alguns produtos que na água mostram características ácidas ou básicas demasiado fracas para poderem ser titulados, ou que são insolúveis na água, em meio não aquoso exaltam a sua natureza ácida ou básica a ponto de consentirem, facilmente, uma dosagem potenciométrica ou com indicadores; ainda os ácidos podem ser titulados como bases e vice-versa, nos mais variados solventes.

É muitas vezes possível titular a porção de um composto que é fisiologicamente activa, por selecção apropriada do solvente e titulante.

Titulam-se, assim, substâncias de carácter ácido como as sulfonamidas, de carácter básico como os compostos de azoto heterocíclico, narcóticos, anti-histamínicos, oxazolidinas, pirazolonas e compostos redutíveis a ácidos ou a bases.

Na aplicação destes métodos aos comprimidos, se estes não contêm substâncias interferentes, pode-se proceder à titulação directa do princípio activo no produto pulverizado.

A presença de ácido esteárico exalta as titulações acidimétricas; deve-se, pois, extraí-lo com éter de petróleo.

Nas titulações de compostos básicos sob a forma de halogenetos, a presença de estearato de magnésio interfere. Evita-se essa interferência do seguinte modo: o pó é aquecido com ácido acético glacial e titulado com ácido perclórico (titulação do excipiente básico). Em seguida, adiciona-se soluto de acetato de mercúrio e continua-se a titulação (titulação da basicidade total). A diferença dos dois ensaios dá a quantidade consumida pelo ingrediente activo.

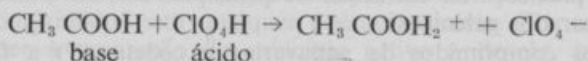
Na presença de adjuvantes interferentes, extrai-se o princípio activo e titula-se separadamente.

A U. S. P. XV titula o *sulfisoxazol* (*gantrisina*) nos respectivos comprimidos por dissolução em piridina diluída com benzeno, sendo titulante o metóxido de sódio e indicador o azul de timol.

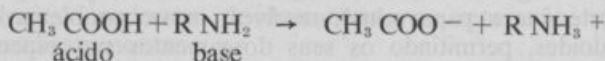
A B. P. de 1958 titula o *cloridrato de efedrina* nos respectivos comprimidos por dissolução em ácido acético, titulação com ácido perclórico, sendo indicador de viragem o violeta de genciana (que vira de violeta para azul) e estando presente acetato de mercúrio.

Vamos apresentar a interpretação das reacções que tem lugar neste doseamento.

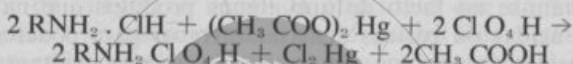
A protólise do ácido perclórico no dissolvente, forma os seguintes iões:



A base a titular, base fraca, será fortemente básica no ácido acético, por ser este dissolvente mais forte, como ácido, do que a água,



Adiciona-se acetato de mercúrio aos cloridratos para prevenir, pela formação de  $\text{Cl}_2 \text{Hg}$  não ionizado, a interferência do ácido clorídrico. A reacção será:



Uma gota em excesso de ácido perclórico provoca a viragem. Está claro que o meio deve ser completamente anidro, pois a água, comporta-se neste exemplo como base, interferindo, portanto como impureza causa de erro.

#### *Peso de droga nos comprimidos*

Feito o doseamento, o nosso resultado não será, decerto, de 100 % em substância activa. Se seguimos um código oficial vamos situá-lo dentro das tolerâncias admitidas e que são, normalmente, um somatório das seguintes tolerâncias (<sup>27</sup>)

- a tolerância de preparação, verificada na variação encontrada em fabricos muito cuidadosos e que é de  $\pm 5 \%$ .
- a tolerância que a monografia do princípio activo determina o erro inerente do doseamento, devido quer à muito pequena quantidade de substância activa presente em cada comprimido, quer às causas de erro do próprio método de doseamento.

A B. P. (1958) apresenta um quadro, aplicável aos comprimidos cuja monografia permite limites de 90 a 110 % no peso de droga por comprimido, em que se indicam desvios admissíveis além destes limites e dependentes do peso de princípio activo no comprimido e do número de comprimidos de que se partiu para o doseamento.

Para limites inferiores a 90 % ou superiores a 110 %, permitem-se desvios proporcionalmente maiores.

Se o método usado no doseamento é uma adaptação ou estudo nosso, teremos que encarar estas mesmas tolerâncias e fixar, para a nossa boa rotina de trabalho, os limites permissíveis em cada preparação a dosear.



## ENSAIOS NÃO OFICIAIS

### A) Análise bacteriológica. Esterilidade

Nas Farmacopeias consultadas não encontramos qualquer teste de esterilidade referente aos comprimidos medicamentosos, mesmo aos destinados a injeções hipodérmicas ou para implantação.

No entanto, é lógico que estes últimos sejam preparados em condições de assepsia e neles se proceda a testes de esterilidade pelos processos vulgares de pulverização, cultura em meio sólido e repicagem para meio líquido.

Quanto aos outros comprimidos em geral, estudos feitos por LAMBIN<sup>(28)</sup> levaram à conclusão de que eles não são portadores de germens patogénicos e de que o seu teor em microorganismos é, qualitativa e quantitativamente comparável ao que se encontra, vulgarmente, nos alimentos expostos ao ar.

Não sendo, de maneira nenhuma, satisfatória esta presença de microorganismos nos comprimidos farmacêuticos ela, no entanto, pode considerar-se admissível e não parece justificável a inclusão nos códigos oficiais de testes de esterilidade para estes produtos, a excepção dos que se destinam a injeção hipodérmica e implantação, como já referimos.

### B) Ensaios mecânicos

Em nenhum código oficial, à excepção da Adenda da F. P., encontramos referência a determinações de dureza ou de friabilidade, tão importantes para se avaliar da resistência mecânica do comprimido não revestido, durante as operações de embalagem e transporte, por vezes, bastante adversas.

A adenda à F. P. não estabelece os ensaios a executar mas exige que os comprimidos se apresentem com resistência suficiente de modo a permitir o seu acondicionamento em boas condições deixando ao critério do analista os ensaios a efectuar.

É prática generalizada, e que nós utilizamos, a execução dos seguintes testes empíricos:

- Segurando o comprimido entre o 2.º e 3.º dedos, ele deve partir-se em duas metades, por compressão do polegar, sem grande esforço, nem muito facilmente.
- Deixando cair o comprimido da altura de um metro sobre uma superfície de madeira ele não se deve partir.

O primeiro teste é a chamada «regra do polegar» e que *Remington's*<sup>(6)</sup> cita como determinação empírica da dureza dos comprimidos.

O segundo teste é referido já por GORIS ET LIOT<sup>(29)</sup> embora sem referência à natureza da superfície sobre que cai o comprimido, o que, aliás, é omissão importante. GORIS distingue dois conceitos de resistência dos comprimidos a influências externas, a dureza e a resistência ao choque, a segunda determinável como referimos.

Vários autores se têm referido a determinações várias deste tipo, sem se ter chegado a acordo sobre conceitos e determinações a fazer, de modo a obter-se uma medida avaliadora de qualidade relativa.

Assim, MONTENEGRO, na sua tese sobre Estudo comparativo de aglutinantes na farmacotecnia dos comprimidos<sup>(30)</sup> define *dureza* dos comprimidos como sendo «o grau de coesão da sua massa que lhes permite resistir aos atritos naturais de embalagem e transporte (choque e esmigalhamento) sem perda da forma e consistência». E haveria duas espécies de dureza, uma que se media pela resistência ao esmagamento e outra pela resistência ao choque, ambas determináveis quantitativamente em dispositivos que descreve. Aliás, nós não concordamos com esta separação de conceitos que, afinal, se nos apresentam como um só, como adiante esclarecemos ao referirmos os dispositivos que MONTENEGRO empregou.

Da bibliografia consultada, e que foi bastante vasta, tirámos a seguinte ilacção em que nos pareceu reunir a maior concordância de pontos de vista dos vários autores e a maior lógica de sentido e de arrumação:

Há que considerar, apenas, duas características distintas da resistência mecânica dos comprimidos a acções adversas, a *dureza* e a *friabilidade*.

Assim, *Dureza* é a resistência do comprimido ao esmagamento ou penetração, sob compressão axial ou radial.

Esta característica pode ser expressa em quilogramas, referindo-se o dispositivo empregado para a determinar e o tipo de compressão exercida.

A compressão axial é a exercida sobre a superfície correspondente ao diâmetro maior do comprimido (comprimido em posição horizontal e a radial a correspondente à altura do comprimido e que se exerce, portanto, estando o comprimido apoiado sobre os bordos (posição vertical).

Nós chamamos *Friabilidade* ao grau de resistência mecânica do comprimido a acções externas várias e que se determina pela percentagem de detritos (pó mais ou menos granuloso ou fragmentos) que se separam do comprimido, sujeito a uma influência externa padronizada.

SPENGLER, em 1945, no seu trabalho fundamental, realizado no Laboratório da Farmácia Militar (Suíça)<sup>(31, 32)</sup> com fins de utilidade imediata no transporte de comprimidos pelo exército, apresentou numerosos testes de resistência dos comprimidos a influências externas adversas e engenhosos dispositivos permitindo a obtenção de resultados quantitativos.

Parte desses dispositivos não são mais do que adaptações de aparelhagem corrente para análogas determinações mecânicas em metais. Outros são de sua autoria, especialmente estudados para os comprimidos.

Assim, Spengler distingue as seguintes formas de resistência dos comprimidos:

- ao choque;
- ao atrito;
- à flexão;
- ao rolamento
- à agitação.

A execução de todas estas provas, simultaneamente, só tem interesse em estudos de iniciação, para se verificar qual a forma, diâmetro e grau de coesão do comprimido que melhor satisfazem para o fim a que se destina. Assente uma determinada fórmula de trabalho, para a verificação de rotina no contróle dos comprimidos são de maior importância e suficientes, as provas de resistência à agitação e de resistência ao rolamento.

Referiremos, em seguida, alguns aparelhos destinados a determinações de dureza e friabilidade dos comprimidos.

### *Aparelhos para determinações de dureza*

Vamos classificar os aparelhos para determinações de dureza em 3 grupos:

1.º grupo—O comprimido é apertado entre um suporte e uma parte móvel, até esmagamento. O grau de aperto é dado por uma força ou peso, que se regulam, sendo a medição feita em quilos.

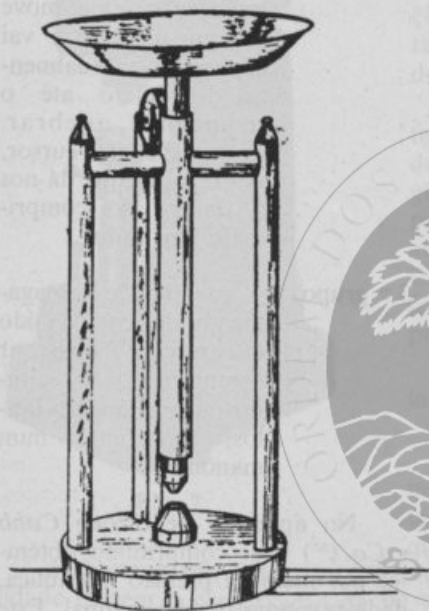


Fig. 5

a) A força é constituída por pesos marcados que se colocam num prato e a compressão é radial.

Está dentro deste tipo o dispositivo descrito por MONTENEGRO<sup>(30)</sup> para determinação da resistência do comprimido à pressão continuada. Este dispositivo é da autoria do farmacêutico brasileiro JOSÉ SÍLVIO CIMINO, director dos Serviços Farmacêuticos do Hospital das Clínicas, em São Paulo.

É um dispositivo simples, de fácil construção. O comprimido é colocado em posição vertical e sobre os seus bordos é aplicado, o vértice de um cone ligado a uma espécie de prato de balança onde se colocam pesos, sucessivamente crescentes até que o comprimido quebra. O peso que o quebrou dá a medida da sua dureza (fig. 5).

b) A força é constituída por pesos mais a aceleração da gravidade exercendo-se compressão axial sobre o comprimido até o seu esmagamento.

O dispositivo deste tipo, descrito por MONTENEGRO, e que é da autoria de PAMPLONA MONTEIRO consiste numa peça que se deixa cair sobre o comprimido colocado em posição horizontal. A essa peça se aplicam pesos sucessivamente maiores até esmagamento do comprimido. Muda-se de comprimido a cada tentativa até se estabelecer o peso que o quebrou. A soma do peso do dispositivo mais o peso aplicado dá a força que quebrou o comprimido.

c) A força é exercida por uma mola que se vai apertando, rodando um parafuso até que o comprimido se parte; lê-se numa escala a força em quilos.

É exemplo deste tipo o dispositivo da *Monsanto Chemical Company*, de *St. Louis*. Este equipamento é pequeno e portátil (<sup>33, 34</sup>) (fig. 6).

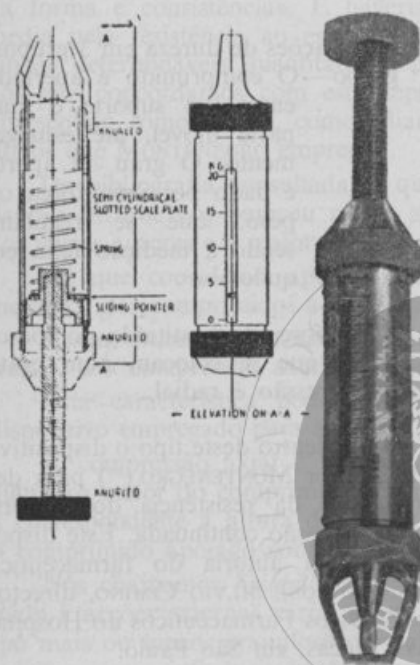


Fig. 6

2.º grupo—O comprimido é apertado numa alavanca, junto do fulcro. O braço móvel da alavanca é graduado em quilos e nele se move um cursor que se vai afastando gradualmente do fulcro até o comprimido quebrar. A posição do cursor, nesse momento dá-nos a dureza do comprimido em quilos.

3.º grupo—A pressão de esmagamento do comprimido é exercida pelo ar comprimido. As leituras da pressão, em quilos, são feitas num manómetro.

No aparelho de *Strong Cobb e Co.* (<sup>35</sup>) o ar comprimido obtém-se por meio de pressão hidráulica, dada por uma bomba manual. Este tipo é laboratorial e não portátil.

4.º grupo—O comprimido é submetido a um teste de penetração, análogo aos usados para verificar a dureza dos metais.

São máquinas deste tipo o escleroscópio de *Shor*, o esclerógrafo, o diamante *Vickers* (<sup>36</sup>) e um aparelho fabricado pela casa *Hauser* (Suíça) e que está representado na figura 7.

#### *Aparelhos para determinação da friabilidade*

1.º grupo—Resistência à agitação.

O aparelho descrito por *NUTTER* (<sup>37</sup>) consiste num agitador que se move à velocidade de 250 movimentos por minuto, num espaço de 10 cm; os comprimidos estão contidos em frascos de boca larga, nos compartimentos de uma caixa de cartão que é submetida a 3750 movimentos de vai e vem em 15 minutos. O pó e detritos que se separam não devem exceder 10% do peso inicial dos comprimidos.

## 2.º grupo — Resistência ao rolamento.

O aparelho descrito por SPENGLER<sup>(31)</sup> para estas determinações consiste num mostrador, móvel em volta dum eixo horizontal, com cavidades contendo frascos de vidro de boca larga onde se introduzem os comprimidos (fig. 8). Este mostrador é sujeito a um movimento de rotação de 145 voltas por minuto. Submetem-se os comprimidos a 10 000 rotações. O peso do pó e detritos que se separam não deve ser superior a 10 % do peso dos comprimidos de que se partiu.



Fig. 7

Há ainda outros dispositivos com interesse, para determinação da friabilidade, descritos por vários autores<sup>(38, 39, 40)</sup>. Nalguns o pó é retirado à medida que se separa o que, na realidade, faz com que o atrito seja o mesmo durante todo o ensaio. Claro que no exemplo descrito o pó que se forma vai amortecendo o choque dos comprimidos em agitação.

Finalmente, apresentamos algumas tentativas de sistematização neste campo:

a) *Remington's* refere que um comprimido com um diâmetro de 12,5 mm deve ter uma dureza de não menos do que cinco quilos.

b) NUTTER<sup>(6)</sup>, SPENGLER<sup>(31)</sup> e MÜNDEL<sup>(39)</sup> em diferentes testes de friabilidade exigem a conservação de 90 % do peso original do comprimido, após execução do teste em condições padronizadas.

## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos



Fig. 8

## BIBLIOGRAFIA

- (<sup>1</sup>) BIEDEBACH, F.: *Pharm. Zeit.* **102**, 1043 (1957).  
 (<sup>2</sup>) *Mathematics and Statistics*: SAUNDERS, L. e FLEMING, R.: Londres (1957).  
 (<sup>3</sup>) BOUISSOU, P.: *Tecn. Pharmac.* **3**, (1956).  
 (<sup>4</sup>) DUNNETT, C. W. e CRISAPIO, R.: *J. Pharm. Pharmacol.* **7**, 314 (1955).  
 (<sup>5</sup>) EVERS, N.: *Pharm. J.* **144**, (1952).  
 (<sup>6</sup>) *Remington's Practice of Pharmacy* (1956).  
 (<sup>7</sup>) *Journées Pharmaceutiques Françaises* (1958).  
 (<sup>8</sup>) TERSHBERG, S. e STOLL, F. D.: *Am. Pharm. Assoc.* **35**, 284 (1946).  
 (<sup>9</sup>) PRANCE, H. P. e colab.: *Quart. J. Pharm. Pharmacol.* **19**, 286 (1946).  
 (<sup>10</sup>) FIED, W. E.: *J. Pharm. Pharmacol.* **6**, 495 (1954).  
 (<sup>11</sup>) HOYLE, H.: *Quart. J. Pharm. Pharmacol.* **19**, 279 (1946).  
 (<sup>12</sup>) PRANCE, H. P. e colab.: *Pharm. J.* **157**, 86 (1946).  
 (<sup>13</sup>) GIALDI, F. e NASCIBENE, R.: *Farmaco* **3**, 470 (1948).  
 (<sup>14</sup>) SPERANDIO, Q. J. e colab.: *J. Am. Pharm. Assoc.* **37**, 71 (1948).  
 (<sup>15</sup>) POECKEL, K.: *Deut. Apoth. Zig.* **59**, 39 (1944); *Apud. Prod. Pharm.* **1**, 189 (1946).  
 (<sup>16</sup>) ANON.: *J. Am. Pharm. Assoc.* (Ed. Pr.) **10**, 12 (1951).  
 (<sup>17</sup>) DIAS, L. S.: *Revestimentos gastro-insolúveis de formas farmacêuticas* — Lisboa (1953).  
 (<sup>18</sup>) CASADIO, S.: *Boll. Chim. Farm.* **92**, 49 (1953).  
 (<sup>19</sup>) BURLINSON, H.: *J. Pharm. Pharmacol.* **6**, 1065 (1954).  
 (<sup>20</sup>) CHAPMAN, D. G. e colab.: *J. Am. Pharm. Assoc.* (Sc. Ed.) **43**, 297 (1954).  
 (<sup>21</sup>) FAILLA L. e MAGNI G. C.: *Farmaco (Ed. Pr.)* **14**, 752 (1959).  
 (<sup>22</sup>) PETERSON, C. F.: *J. Am. Pharm. Assoc.* **39**, 607 (1950).  
 (<sup>23</sup>) BLYTHE, R. H.: *Drug. Standards* **26**, 1 (1958).  
 (<sup>24</sup>) HEFFERREN, J.: *J. Am. Med. Assoc.* **169**, 479 (1959).  
 (<sup>25</sup>) COOPER, P.: *Pharm. J.* **173**, 481 (1954).  
 (<sup>26</sup>) *Techn. Pharmac.* **3**, n.º 8 (1956).  
 (<sup>27</sup>) DEUSTON, T. C.: *J. Pharm. Pharmacol.* **6**, 1067 (1954).  
 (<sup>28</sup>) LAMBIN, S. e colab.: *Ann. pharm. franç.* **11**, 620 (1953).  
 (<sup>29</sup>) GORIS, A. e LIOT, A.: *Pharmacie Galénique*, Paris (1949).  
 (<sup>30</sup>) MONTENEGRO, F. J. S.: *Tese* — Recife (1954).  
 (<sup>31</sup>) SPENGLER, H. e KAELIN, A.: *Pharm. Acta Helv.* **20**, 219 e 239 (1945).  
 (<sup>32</sup>) *Ref. Prod. Pharm.* **1**, 294 (1946).  
 (<sup>33</sup>) SMITH, A. N.: *Pharm. J.* **163**, 227 (1949).  
 (<sup>34</sup>) *Ref. Boll. Chim. Farm.* **93**, 417 (1954).  
 (<sup>35</sup>) *Ref. Farmacêutico* **6**, 28 (1955).  
 (<sup>36</sup>) SMITH, A. N.: *Pharm. J.* **164**, 73 (1950).  
 (<sup>37</sup>) SMITH, A. N.: *Pharm. J.* **163**, 194 (1949).  
 (<sup>38</sup>) SHAFER, E. G. E. e colab.: *J. Am. Pharm. Assoc.* (Sc. Ed.) **45**, 114 (1956).  
 (<sup>39</sup>) MÜNZZEL, K. e KÄGI, W.: *Pharm. Acta Helv.* **32**, 305 (1957).  
 (<sup>40</sup>) WEBSTER, A. R. e ABLE, N. G. VAN: *J. Pharm. Pharmacol.* **7**, 882 (1955).  
 (<sup>41</sup>) MÜNZZEL — BÜCHI — SCHULTZ: *Der Galenischen Pharmazie* — Stuttgart (1959).  
 (<sup>42</sup>) *Pharmacopée Française* (1949).  
 (<sup>43</sup>) *British Pharmacopoeia* (1958).  
 (<sup>44</sup>) *The Pharmacopoeia of the United States of America* (1955).  
 (<sup>45</sup>) *Pharmacopoea Internationalis*, vol. II (Genève) (1955).  
 (<sup>46</sup>) *The Dispensatory of the United States of America* — Philadelphia, Montreal (1955).

# RESUMOS

## QUÍMICA FARMACÊUTICA

### DETERMINAÇÃO QUANTITATIVA DE «SPANS» PELO MÉTODO DO ÁCIDO CROMOTRÓPICO

GATEWOOD, L. e GRAHAM, H. D.: *J. Am. Pharm. Assoc. (Sc. Ed.)* 49, 678 (1960)

O método proposto inclui uma saponificação do «Span» para libertar o sorbitol, uma subsequente oxidação deste polialcool com periodato de potássio e copulação do aldeído fórmico produzido com ácido cromotrópico.

A coloração obtida apresenta um máximo de absorção em 570 m $\mu$ .

#### *Aparelhos e reagentes:*

Soluto de hidróxido de potássio	0,5 M.
Soluto de periodato de potássio	0,0075 M.
Soluto de cloreto estanososo	0,0035 M.

Reagente de ácido cromotrópico, sal dissódico, «Eastman Kodak Co».

Todos estes reagentes devem ser diariamente preparados, de acordo com as indicações de West e Rapoport (*Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 70,141 (1949)).

Os A.A. utilizaram um espectrofotómetro Universal Coleman, mod. 14.

#### *Técnica:*

Um grama da amostra é tratado a banho de água fervente com 50 cm<sup>3</sup> de soluto de hidróxido de potássio, durante 30 minutos e, após arrefecimento, diluído com água destilada até se obter uma concentração de 300 a 500 mcg do «Span», por cm<sup>3</sup>.

Medir 1 cm<sup>3</sup> desta diluição para cada um de dois tubos de ensaio com rolha, de 20 cm<sup>3</sup>, adicionar a cada um deles 0,5 cm<sup>3</sup> de soluto de periodato, agitar e deixar em repouso à temperatura ambiente (28°  $\pm$  1°) durante 8 minutos. Seguidamente adicionar 0,5 cm<sup>3</sup> de soluto de cloreto estanososo, agitar de novo e arrefecer em água fria. Finalmente, ajuntar 6 cm<sup>3</sup> de reagente de ácido cromotrópico e 2 cm<sup>3</sup> de água destilada e mergulhar os tubos num banho de água fervente durante 30 minutos.

Depois de arrefecimento, medir a intensidade da coloração em 570 m $\mu$  em relação a um «branco» preparado pela mesma técnica, mas substituindo a diluição do produto saponificado por igual volume de água destilada.

A quantidade de «Span» presente na amostra é determinada pela média dos dois ensaios em relação a uma curva padrão preparada com o respectivo «Span», segundo o mesmo método, ou calculada a partir de uma curva obtida com formaldeído por igual técnica, mas omitindo a saponificação.

Os A.A. dão conta dos resultados obtidos em misturas de «Spans» com outros agentes tensoactivos, concluindo desses ensaios que o método é igualmente satisfatório em presença de tensoactivos aniónicos, mas não pode ser utilizado quando estão presentes tensoactivos catiónicos.

J. B.

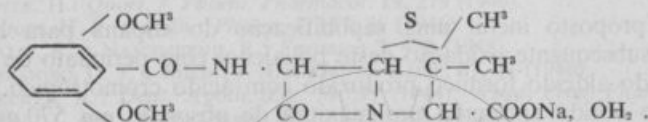
## PENICILINA QUÍMICA B. R. L. 1241

ROBINSON, G. N. e colab.: *Lancet*, 2, 564 (1960)

Trata-se de uma nova penicilina preparada a partir do ácido 6-amino-penicilânico.

Difere da penicilina G e V, por ser estável à penicilinase estafilocócica, e activa frente aos estafilococos penicilino-resistentes.

O composto é o penicilinato de 6-(2:6-dimetoxibenzamida), sal sódico monohidratado.



Pó branco cristalino, muito solúvel em água do que resulta uma solução límpida e nentra.

À temperatura ambiente e em solução neutra, há uma perda de actividade de cerca de 50 %, ao fim de 5 dias; no frigorífico a 5° C a perda nas mesmas condições, é, somente de 20 %.

Em meio ácido, a sua destruição é muito rápida.

As vantagens sobre as outras penicilinas, poderiam resumir-se como se segue:

— B. R. L. 1241 é uma nova penicilina sintética, estável à penicilinase estafilocócica e activa perante os estafilococos penicilino-resistentes.

— Todas as culturas de *Staphylococcus pyogenes* ensaiadas, se mostraram sensíveis à B. R. L. 1241 em concentrações de 1,25-2,5 mcg/ml, independentemente da sua resistência à penicilina G e outros antibióticos.

— Também é activa frente a outros cocos piogénicos gram-positivos, incluindo o B-hemolytic streptocóccí, *Streptococcus viridans* e *Diplococcus pneumoniae*.

— É bactericida em concentrações muito pouco acima das concentrações mínimas inibidoras, e a sua actividade não seria afectada pela presença de soro.

Finalmente a actividade frente ao estafilococo, é independente da sua resistência à penicilina G; estirpes altamente resistentes mostraram o mesmo grau de sensibilidade à B. R. L. 1241, que as estirpes penicilino-sensíveis.

A. M

## FARMÁCIA GALÉNICA

## SOBRE A ESTABILIDADE DE UM XAROPE DE VITAMINA C

FRANQUEZA, R.: *Gal. Acta* 13, 153 (1960)

Refere-se o A. aos vários factores que influem na decomposição da vitamina C em xarope. No seu estudo experimental sobre a conservação da referida vitamina, operou na presença do oxigénio e na ausência do mesmo



adicionando como estabilizante a etilenadiazina tetracetato de sódio e a glicerina separadas e em associação. Fez determinações da vitamina C após a preparação e em seguida com intervalos de 5 dias, mantendo o xarope em frascos abertos à temperatura ambiente. Concluiu o A. que a associação dos estabilizantes apresentava vantagens.

Em estudos de estabilidade acelerada o xarope de vitamina C foi adicionado da mesma associação estabilizante às temperaturas de 50°, 60° e 70° na ausência do oxigénio.

A degradação K da vitamina C foi determinada segundo a fórmula  $\log Ct = \log Co - Kt$  na qual Ct e Co representam respectivamente as quantidades de vitamina C, presentes em 1 grs de xarope ao fim do tempo t e no início do ensaio.

A partir destes valores determinou a velocidade específica de degradação de vit C a 20° tendo por cálculo e gráficamente encontrado que, após um ano de conservação, se perdia aproximadamente 7% da quantidade inicial de vitamina C.

O A. apresenta vários gráficos elucidativos dos resultados que obteve.

A. V.

#### CÁPSULAS DE GELATINA PARA USO RECTAL

WIDMANN, A: *Drugs made in Germany* 3, 167 (1960)

O autor inicia o trabalho por uma revisão histórica da forma «sупositório» referindo-se à sua antiguidade e ao seu desenvolvimento actual.

Apresenta em seguida as características do considerado «sупositório ideal» e baseando-se nelas, cita as vantagens do emprego de «cápsulas de gelatina para uso rectal»: possibilidade de dosagem exacta do conteúdo das cápsulas (erros de  $\pm 1\%$  do teórico), estabilidade, tolerância local e absorção.

Os valores obtidos dos tempos de desintegração de sупositórios com vários excipientes e das cápsulas de gelatina ensaiadas, encontram-se comparados num gráfico, em que se verifica que a velocidade de desintegração é maior nas cápsulas, obtendo-se deste modo, cifras sanguíneas mais rápidas e mais elevadas; no exemplo citado pelo autor — cápsulas e sупositórios de p. acetaminafenol — verificou-se pela dosagem na urina que ao fim de 24 h. se absorvia 70% da substância activa, no caso das cápsulas, enquanto que nos sупositórios apenas se absorvia 58% da mesma.

Estas cápsulas que têm forma de torpedo podem destinar-se tanto a medicamentos líquidos como pastosos ou sólidos, e apresentam ainda a vantagem de serem bastante estáveis em climas tropicais, podendo ser embaladas da maneira habitual, em recipientes à prova de humidade.

Quanto à sua produção apresentam o inconveniente de necessitarem de aparelhagem especial, cara e de tipo industrial o que só tem interesse prático para grandes quantidades.

M. M. L. I.

# BIBLIOGRAFIA

## LIVROS PUBLICADOS

PRAXIS DER AMPULLIERUNG, por H. KUNTSCHER & W. FAHRIG, 1 vol. enc. 196 pgs., 47 fig., Editio Cantor, Aulendorf i. Württ., pr. 250/DM.

Neste pequeno livro apresentam os Autores as ideias gerais necessárias para a manipulação dos medicamentos injectáveis.

Os assuntos são expostos segundo a forma habitual de tratar esta matéria; apresentam-se as vantagens da via parentérica e as circunstâncias em que deve ser utilizada e definem-se os princípios a que deve obedecer a preparação dos medicamentos aplicados por aquela via, insistindo-se, especialmente, nos cuidados de assépsia.

A ordenação das matérias, segue, também, o método clássico.

Nota-se que os Autores não quiseram deixar de considerar pormenorizadamente na sua obra as bases daquele ramo da Farmácia, tendo, talvez, em vista a sua utilização com fins didáticos.

Tal preocupação não os impediu, porém, de tratar com o máximo de profundidade dois aspectos importantes: as aquisições mais recentes e a realização de medicamentos injectáveis em escala industrial.

No primeiro aspecto referem-se à normalização dos recipientes, às características das rolhas de borracha, ao emprego dos silicões, ao condicionamento do ar, aos modernos solventes, ao pirogénio, aos bacteriostáticos e fungistáticos e ao controle dos produtos acabados.

No segundo aspecto apresentam as máquinas mais modernas e eficientes e esquemas de instalação de fabrico.

A obra distingue-se, por conseguinte, por ser muito completa e actualizada.

O leitor que precisar de desenvolver as noções adquiridas dispõe de 223 citações bibliográficas.

A. Mourato

$\alpha$ -AMINOALKYLIERUNG, por H. HELLMAN & G. OPITZ, 1 vol. enc. XI+336 pgs., 1 fig., 112 tab., Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr.; 1960, pr. 36 DM.

Em boa hora a «Verlag Chemie» tornou possível o livro acima referido convidando os seus autores a escrever uma monografia

sobre a Reacção de Mannich, reacção que consiste fundamentalmente num processo de aminometilação.

Resolveram, porém, os autores alargar o âmbito do seu trabalho a todas as reacções de  $\alpha$ -aminoalquilação de que a Reacção de Mannich é caso particular.

Deste modo, na obra em apreciação, são consideradas todas as reacções de condensação que se passam entre compostos com H-ácido, compostos carbonílicos (formaldeído e outros) e aminas (incluindo o amónio).

Uma vez que o trabalho se destina, em primeiro lugar, a mostrar as potencialidades deste método de síntese,—que tantas aplicações tem encontrado já na preparação de medicamentos,—as referências bibliográficas são abundantes e correspondem, praticamente, a tudo o que está publicado até fins de 1958.

A obra divide-se em duas partes. A primeira, que agrupa 14 capítulos, diz respeito às reacções de  $\alpha$ -aminoalquilação, propriamente ditas; a segunda, que se divide em 19 capítulos, trata das reacções dos compostos aminometílicos e dos seus sais de amónio.

A frequência com que na síntese de medicamentos são utilizadas as reacções de aminoalquilação, aliada à autoridade dos autores, alicerçada em muitos anos de experiência de tais condensações, tornam este livro de grande utilidade para todos os que se dediquem à síntese de compostos orgânicos —terapêuticamente activos.

A. Ralha

UNITY AND DIVERSITY IN BIOCHEMISTRY, por M. FLORKIN, 1 vol. enc. 397 pgs Pergamon Press-Headington Hill Hall, Oxford, 1960 pr...

Os problemas de Bioquímica ventilados neste livro do Professor FLORKIN giram à volta (como o seu título de resto claramente indica) do conceito a que os últimos progressos desta ciência têm conduzido da «unidade do plano bioquímico». Dentro da diversidade que existe, na exteriorização do seu desenvolvimento específico, quando os problemas bioquímicos são observados na

escala celular, essa unidade, esse plano comum de organização, é, como o autor diz no seu prefácio, «o menor denominador comum» de todos os organismos que constituem a sua Biosfera.

Sem a preocupação de apresentar um tratado de Bioquímica geral ou mesmo de Bioquímica comparada, desejou o autor apenas apresentar algumas ideias respeitantes a essa unidade basilar da organização e da diversidade do desabrochar dos diferentes organismos, nos aspectos químicos. Não se dirige ao leitor já perfeitamente instruído sobre os problemas basilares da Bioquímica moderna.

Todo o primeiro capítulo é, na verdade, uma revisão dessas bases químicas tendo especial interesse o que expõe sobre as estruturas das macromoléculas e, particularmente, no que diz respeito às proteínas.

Nos dois capítulos seguintes aborda os problemas fundamentais da enzimologia e energética.

A 3.<sup>a</sup> parte do livro indica os fundamentos da metodologia moderna da Química Biológica e expõe as principais reacções tanto do catabolismo como do anabolismo. Estes problemas metabólicos são postos numa maneira genérica sem portanto os limitar a determinadas células de determinados seres vivos.

A 4.<sup>a</sup> parte aborda a Topoquímica celular, discutindo no aspecto químico, a organização celular, as forças químicas em jogo e a constituição dos seus elementos organizados.

A 5.<sup>a</sup> parte é consagrada às diversidades bioquímicas nos diferentes seres vivos apontando vários exemplos dessa diversidade e da sua evolução bioquímica.

A última parte do livro é dedicada pelo Professor Florin a uma visão de conjunto a que designa «Metabolismo da Biosfera».

Todos os assuntos são tratados numa forma muito sucinta mas com extrema clareza o que torna a leitura muito atraente

F. Guerra

THE USE OF ORGANIC REAGENTS IN INORGANIC ANALYSIS, por A. BUSEV & N. POLIANSKII, 1 vol. br. 76 pgs., Pergamon Press, Headington Hill Hall, Oxford. 1960. pr. 21s.

Nestes últimos 70 anos, desde que se descreveu pela primeira vez um método de doseamento do cobalto por meio do  $\alpha$ -nitroso- $\beta$ -naftol, alguns milhares de trabalhos se têm publicado sobre a aplicação de reagentes orgânicos em análise inorgânica.

De facto, a fraca solubilidade e peso

molecular elevado de muitos destes compostos metálicos permite a sua utilização frequente em análise gravimétrica; por outro lado, a obtenção de muitos compostos dotados de coloração intensa tornam os reagentes orgânicos insubstituíveis no doseamento de pequenas quantidades de metais, por fotometria.

Assim se explica que se tenham publicado sobre esta matéria cerca de 2000 trabalhos, só entre os anos de 1953 e 1955.

O livro dos Autores russos, traduzido para inglês por J. GREAVES, é sem dúvida a revisão mais completa e actualizada sobre este assunto de Análise Química, apresentando cerca de 470 referências bibliográficas.

O primeiro capítulo (que ocupa cerca de 20 pgs.) é uma revisão do problema geral da aplicação dos reagentes orgânicos em análise mineral. Entre os vários grupos analíticos funcionais citam-se as tioamidas, hidroxiquinolinas, fenantrolinas, complexonas, óximas, tetrafenilboratos, etc.

O segundo capítulo trata da revisão dos métodos mais importantes para identificação e doseamento de cada um dos cátions, separados pelos respectivos grupos analíticos, desde o grupo I ao grupo VIII.

Pelo seu maior interesse farmacêutico citamos, em especial, os seguintes reagentes:

- tetrafenilborato de sódio, no doseamento ponderal do  $K^+$ ;
- guaiacol, na determinação colorimétrica do  $Cu^{++}$ ;
- negro de eriocromo T, na fotometria do  $Mg^{++}$ ;
- murexida, no fotometria do  $Ca^{++}$ ;
- hidroxiquinolina, no doseamento ponderal do  $Al^{+++}$ ;
- ditizona, na determinação colorimétrica do  $Pb^{++}$ ;
- tioureia, na espectrofotometria do do  $Bi^{+++}$ ;
- penicilina, na gravimetria do  $Fe^{+++}$ ;

A. Marques Leal

BOTANY, 3<sup>rd</sup> ed, por I. HILL, L. OVERHOLTS, H. POPP & A. GROVE JR, 1 vol. enc. 571 pgs., num. grav., McGraw-Hill Publishing Company Limited, 95 Farringdon Street, London EC4, pr. 69/6.

Neste livro para estudantes universitários, o panorama botânico surge de maneira simples e agradável, através de descrições objectivas, com ordenação um tanto diversa daquela que geralmente encontramos nas obras clássicas desta matéria.

Os textos são profusamente ilustrados

com fotografias, muitas das quais nos apresentam as espécies no seu *habitat* próprio, integradas, por vezes, em belas paisagens; outras mostram-nos pequenos pormenores das estruturas celulares.

No primeiro capítulo que, por assim dizer, serve de introdução, é apresentado o reino vegetal e referida a importância das plantas. O segundo ocupa-se da célula. Nos seguintes são estudados os pigmentos e a morfologia, anatomia e fisiologia dos diferentes órgãos (folha, raiz, caule, flor, fruto e semente). Todavia, intercalados nos estudos destes últimos, aparecem capítulos dedicados a matérias intimamente relacionadas com eles. Assim, após o estudo da folha, encontramos o anabolismo; ao estudo da raiz segue-se o da absorção da água e das substâncias inorgânicas; depois do estudo do caule, vem o do crescimento e movimento; imediatamente ao estudo das sementes e da germinação, achamos o do catabolismo, da digestão, respiração e fermentação. Topamos seguidamente com a Hereditariedade, a Taxonomia e o estudo sumário de algas, bactérias, vírus, actinomicetas, mixomicetas, fungos, briófitas e plantas vasculares.

A obra inclui um vocabulário dos mais importantes termos científicos deste domínio biológico.

Em suma, é um livro interessante, algo diferente do vulgar.

A. Pereira

**SANIDADE VETERINÁRIA — VACINAÇÕES OBRIGATORIAS** — Ministério da Economia — Secretaria do Estado da Agricultura — Direcção-Geral dos Serviços Pecuários, 1960.

**ANGIOPNEUMOGRAFIA** — 2 vol. por LOPO DE CARVALHO & AYRES DE SOUSA — Academia das Ciências de Lisboa — Biblioteca de Altos Estudos, 1960.

**URGENTES MÉDICALES** — Documents Midy — Services d'études et de recherches des Laboratoires Midy — Paris, 1960.

**DISCURSO CORRESPONDIENTE A LA SOLEMNE APERTURA DEL CURSO ACADEMICO 1960-1961** por P. CARDA, 1 vol. br. 67 pgs. publ. Estades Artes Graficas Madrid, 1960.

**BIOLOGIE — PRÉLÈVEMENTS ET TRANSMISSION DE ANALYSES** — 1 vol. br. 42 pgs. S. U. T. I. P. 175, rue du Foubourg-Poissonnière, Paris (9<sup>e</sup>). 1960.

**RELATÓRIO E PARECER DA COMISSÃO REVISORA DE CONTAS** — Fundação Calouste Gulbenkian — referente ao ano de 1959. 1960.

## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

# SECCÃO PROFISSIONAL

## DOCTRINA

### SECCÃO DE FARMACÊUTICOS HOSPITALARES

No dia onze de Janeiro de 1958 foram inauguradas as reuniões mensais de Farmacêuticos Hospitalares.

Na sessão de abertura o Doutor Aluísio Leal expôs o objectivo dessas reuniões que ficou assim esquematizado:

1.º Estabelecer um maior contacto entre os Farmacêuticos Hospitalares de Lisboa.

2.º Levantar problemas de coordenação e normalização sobre a) administração farmacêutica hospitalar; b) rotina de produção de medicamentos; c) novos medicamentos e novos métodos de análise; d) dificuldades analíticas ou de tecnologia surgidas durante o mês.

3.º Efectuar pequenos colóquios de aperfeiçoamento e actualização de conhecimentos.

4.º Garantir uma colaboração na revista «Hospitais Portugueses».

As reuniões destinadas aos Farmacêuticos Hospitalares da cidade de Lisboa, desde directores a internos ou estagiários, trabalhando em organismos de Assistência, dependentes ou não do Ministério da Saúde e Assistência, têm sido por vezes frequentadas por Farmacêuticos Hospitalares de outras cidades, em visita accidental ou por convite feito para participação activa.

Os assuntos a tratar nas reuniões são distribuídos no início do ano e constituem matéria de estudo individual ou colectivo.

Foram já tratados problemas de Instalação, Armazenamento e Distribuição, Produção, Aquisição de drogas, Conservação de medicamentos, Pessoal, Formulário, Verificação, Serviço de urgência, Internato, etc.

Nestas reuniões tem-se procurado elevar o nível técnico e intelectual do Farmacêutico Hospitalar e delas saíram as duas exposições apresentadas a sua Excelência o Ministro da Saúde. Mercê da confiança ganha, foi-nos pedida por Sua Excelência, a elaboração dum Estatuto Nacional de Farmácia Hospitalar. A elaboração desse estatuto chama a atenção de todos os Farmacêuticos Hospitalares do País. Na impossibilidade de se ouvir a opinião de todos, foram solicitadas reuniões no Porto e em Coimbra para apreciação das «Bases do Estatuto» já elaboradas, e a proposta de emenda ou alteração antes de se darem por concluídas.

A criação da Secção de Farmacêuticos Hospitalares dentro do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, por iniciativa da Direcção agora em actividade, tem por objectivo aproximar e esclarecer os elementos que virão a beneficiar dum «Estatuto» no domínio nacional.

A concordância da doutrina de coordenação e reorganização dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares só poderá effectivar-se pelo esforço comum e a colaboração de todos os elementos. Esperamos essa colaboração.

M. R. O.

## PERGUNTAS E RESPOSTAS

224) Pergunta — Peço o favor de me esclarecerem como manipular sem reacção, a seguinte fórmula:

Glicerina . . . . .	20 g
Borato de sódio . . . . .	
Bicarbonato de sódio . . . . .	
	ãã 5 g

C. A. B.

*Resposta*— É impossível evitar a incompatibilidade verificada quando se executa esta fórmula. Da mistura da glicerina com o borato de sódio resulta ácido glicerbórico que reage com os carbonatos e bicarbonatos alcalinos com libertação de anidrido carbónico. Ao acondicionar o medicamento em frasco, só deve rolar-se este, depois da completa libertação de gás.— S. D.

**225) Pergunta**— Solicito o favor de me descreverem uma fórmula e técnica de preparação dos sais de frutos.— M. A.

*Resposta*— No Formulário dos Medicamentos para os Hospitais Cívicos de Lisboa encontra-se a seguinte fórmula:

Ácido cítrico . . . . .	7 g
Ácido tartárico . . . . .	5 g
Bicarbonato de sódio . . . . .	14 g
Tartarato de potássio e sódio . . . . .	14 g
Essência de limão . . . . .	0,4 g

Os produtos especializados não contêm, actualmente, ácido cítrico porque, sendo este mais higroscópico que o ácido tartárico, podia absorver humidade que originava a decomposição parcial dos Sais de frutos quando a embalagem não for hermética. As fórmulas do mercado são muito diversas entre si, mas podemos admitir que basicamente são misturas, em partes iguais, de ácidos tartárico e de bicarbonato de sódio devidamente aromatizadas. Uma fórmula típica é representada pela seguinte composição:

Ácido tartárico . . . . .	40 %
Bicarbonato de sódio . . . . .	50 %
Tartarato de potássio e sódio . . . . .	10 %
Aromatizante . . . . .	Q. S.

Os componentes devem ser anidros e de granulometria uniforme de modo a obter misturas homogéneas. Os fabricantes destes produtos podem fornecê-los pulverizados ou na forma de pó cristalino muito fino, sendo este o preferível, porque permite obter misturas que se conservam melhor. Os componentes devem secar-se, separadamente, em camada fina numa estufa, à temperatura de 50-55° por 2 horas. A essência aromatizante, diluída num pequeno volume de álcool, junta-se ao bicarbonato de sódio e continua-se aquecendo-o durante o tempo necessário para evaporar o álcool. Misturam-se, então, todos os produtos, rapidamente, ao abrigo da humidade e aquece-se a mistura por mais 30 minutos. Guarda-se em frascos bem rolhados.— S. D.

**226) Pergunta**— Pedia que na Secção de Perguntas e Respostas o Sr. M. T. me informe:

1. Se existe na lei algum artigo que claramente proíba fazer descontos nos preços dos medicamentos.

2. Se, como no meu caso, houver quem tenha um amigo ou amigos em Sociedades e que mandem os seus empregados e operários aviar na minha farmácia e se eu aviar isso constitui falta punível.

3. Qual foi a primeira farmácia que na «baixa» começou a fazer descontos.— J. Lopes

*Resposta*— Respondemos às perguntas do consulente pela ordem em que são apresentadas.

1. Conhecemos duas disposições legais que proibem a concessão de descontos não autorizados nos preços dos medicamentos.

A primeira está contida no n.º 1 das Disposições Gerais do Regimento dos Preços dos Medicamentos e Manipulações aprovado pela Portaria n.º 14 064, de 26 de Agosto de 1952.

A segunda é constituída pelo Art. 9.º do Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados aprovado por despacho do Ministro da Economia de 15 de Abril de 1941 e que diz:

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

2. Nas condições expostas é de presumir a concessão de descontos ilegais.

Tanto a Comissão Reguladora como o Grémio Nacional das Farmácias podem instaurar processos com o fim de apurar se sim ou não são concedidos descontos ilegais.

Caso seja provada a concessão destes descontos a penalidade respectiva pode ir ao encerramento definitivo da farmácia que os conceder (Art. 48.º do Dec. n.º 41 204).

3. Não sabemos responder à esta pergunta e não sabemos mesmo se alguém o poderá fazer com absoluta segurança. — M. T.

**227) Pergunta**—Agradeço o favor de esclarecerem por intermédio da Revista Portuguesa de Farmácia se devo aviar uma receita duma parteira pedindo:

Sulfato de quinino — trinta centigramas. Numa hóstia n.º 3.

Julgo não me enganar supondo pretenderem fins abortivos, ao fazerem este pedido, e por isso não tenho aviado, ficando no entanto os clientes muito admirados com a recusa. Como devo proceder? — R. M. G.

**Resposta**— O art. 14.º do Decreto-Lei n.º 32 171 (pág. 773 da Farm. Port.) diz que: «praticam actos estranhos à sua competência profissional, as parteiras que... prescrevam ou administrem por sua iniciativa qualquer medicação de uso interno...»

Nos casos de urgência não podem receitar o Sulfato de Quinina porque esta substância faz parte da lista a que o mesmo artigo se refere.

Como deve proceder? Mantendo a sua atitude, não aviando. — M. T.

**228) Pergunta**—Agradeço a V. Ex.ª o favor de me indicar o que é preciso fazer para pôr à venda uma loção capilar.

Só ao farmacêutico é permitido pô-la à venda ou qualquer pessoa alheia à Farmácia o pode fazer? — F. C. R.

**Resposta**— Veja resposta à pergunta n.º 179 publicada nesta Revista, n.º 1, de 1958 (vol. VIII).

Se o produto que pretende vender não for considerado um medicamento, ele pode ser preparado e apresentado por qualquer pessoa alheia à Farmácia. — M. T.



## NOTICIÁRIO

### II CURSO PRÁTICO DE FARMÁCIA GALÉNICA EM COIMBRA

Foi inaugurado no dia 25 de Outubro último o II Curso Prático de Farmácia Galénica, promovido pelo Centro de Estudos Bio-Galénicos da Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra.

O Sr. Prof. Dr. RAMOS BANDEIRA proferiu uma alocução, em que expôs as vantagens dos Cursos Práticos de Aperfeiçoamento, não só como reflexo para a cultura do farmacêutico mas também para benefício da Saúde Pública. Elogiou a grande actividade da Associação dos Farmacêuticos Belgas e da Associação dos Farmacêuticos rurais de França, que tanto têm propugnado pela defesa das prerrogativas da pequena Farmácia nos referidos países. Aí, disse, têm aparecido valiosos estudos para elevação do nível da Farmácia rural. Referiu que na Dinamarca, país de 4,5 milhões de habitantes existem 2000 farmacêuticos, trabalhando 1100 nas 355 farmácias de oficina e 900 na Indústria, serviços públicos e ensino. Desta forma, em cada farmácia existem, obrigatoriamente, pelo menos dois farmacêuticos sendo a oficina assistida permanentemente pelo farmacêutico. A Farmácia Dinamarquesa atingiu tal nível que a exportação de medicamentos passou de 8,2 milhões de coroas, em 1946, para 138,9 milhões em 1959: antibióticos, insulina, soros, vacinas, vitaminas, sulfamidas, alcalóides, glicosidos, etc. Exteriorizou a sua mágoa por se assistir à estagnação da Farmácia Portuguesa perdendo-se a oportunidade de revalorização de mais um sector da vida nacional, apesar de na preparação de medicamentos no País e a sua importação e exportação se movimentarem centenas de milhares de contos.

Concluindo, o Sr. Prof. RAMOS BANDEIRA fez votos por que no Sindicato se representassem todas as Carreiras Farmacêuticas e que cada sector fornecesse os seus elementos de estudo dos problemas que afligem a profissão, não se descurando a farmácia

de oficina. Recordou que um ministro francês dizia que os farmacêuticos eram indispensáveis para o engrandecimento da França e para defesa da Saúde Pública. Finalmente agradeceu a todos os colaboradores o seu concurso numa obra do maior alcance.

Seguidamente a Sr.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> D. MARIA SERPA DOS SANTOS proferiu a sua lição sobre: «Liofilização», que começou por umas breves generalidades relativas à evolução dos métodos de conservação dos produtos biológicos, com referência aos trabalhos de D'ARSOVAL e BORDAS e de SHACKELL, os precursores do método de liofilização.

Focaram-se seguidamente os aspectos mais importantes da nova técnica, tais como: princípio, fases essenciais, soluções práticas, etc. Deste modo estudou-se com algum desenvolvimento o fenómeno da congelação da água, soluções de cristalóides e soluções coloidais; citaram-se as condições de sublimação do gelo e necessidade de remoção do vapor de água formado, sobretudo a sua recongelação.

Quanto às soluções técnicas, indicaram-se os principais tipos de aparelhos de liofilização, os processos de produção do frio e das baixas pressões e respectivos aparelhos de medida.

Enumeraram-se, por fim, as vantagens principais da liofilização e suas aplicações mais importantes.

Finalmente a Dr.<sup>a</sup> D. MARIA SERPA DOS SANTOS fez a aplicação do método de liofilização a produtos farmacêuticos, utilizando um aparelho de demonstração, que a Escola de Farmácia dispõe para o ensino.

Nos dias seguintes, teve lugar, na parte da manhã, a Sessão orientada pelo Sr. Dr. A. PROENÇA DA CUNHA, Assistente da Escola de Farmácia. Na sua Lição, sob o tema «Notas práticas sobre dentífricos modernos» focou em primeiro lugar a história das preparações, seguindo-se o exame dos componentes básicos dos dentífricos. Fez seguidamente a análise de variadas fórmulas e seu modo operatório. Referiu-se em especial à preparação de pastas dentífricas medicinais — amoniacaes, com clorofila hidrossolúvel, com antibióticos e com inibidores anti-enzimáticos.

Seguiu-se a execução de trabalhos práticos preparando-se diversas fórmulas de pastas dentífricas medicinais, satisfazendo cabalmente o fim desejado, e não apresentando qualquer nocividade para o organismo.

Na Sessão da tarde o Sr. Dr. GASTÃO LARISCH proferiu uma Lição sob o título «Considerações gerais sobre cremes não oleosos».

Expôs que desde os tempos das civilizações remotas se conhecem o unguentos e as pomadas, mas os «cremes» são de data relativamente recente. Enquanto que os unguentos e as pomadas são simples misturas de gorduras de origem vegetal ou animal, ceras e emplastros, os cremes constituem emulsões do tipo água em óleo ou óleo em água.

Tem-se observado um aumento do consumo dos cremes não oleosos, em parte por o doente os preferir, pois não sujam a roupa, em parte por o farmacêutico cónscio do seu dever profissional ter verificado uma absorção quase total do creme aplicado e, desta forma, das substâncias medicamentosas nele contidas.

O conferente deu uma resenha das substâncias utilizadas na preparação destes cremes desde as mais primitivas até as mais modernas. Focou os problemas da absorção pela epiderme, tomando em consideração a sua reacção ácida ou alcalina e subsequente escolha das bases do creme. Também explicou umas novas técnicas de fórmulas antigas.

Depois orientou a preparação de diversas fórmulas de produtos de dermofarmácia, bem como 4 fórmulas de especialidades farmacêuticas tipo Stada, da organização alemã deste nome, e com a qual a Farmácia deste País conseguiu defender-se da situação criada pelos medicamentos acondicionados.

O Curso prosseguiu nos dias imediatos.

O Sr. Dr. J. NOGUEIRA SOARES tratou de «Intermédios modernos para comprimidos», tendo focado em especial os aglutinantes, desintegrantes e lubrificantes de maior interesse e actualidade. Fez referência a diferentes problemas ligados à conservação e estabilidade dos comprimidos, bem assim como o solucionar esses inconvenientes.

A cargo do citado conferente ensaiaram-se várias fórmulas de preparação de comprimidos de «Ácido-L-glutâmico».

Seguidamente, os alunos inscritos no Curso passaram a executar diversas fórmulas de comprimidos, preparados com intermédios modernos satisfazendo inteiramente as exigências de novos medicamentos.

Em seguida executaram-se diversas preparações líquidas de poli-vitaminas, tendo em vista as prescrições mais correntes desta especialidade e que figuram nos Formulários Hospitalares, nomeadamente no da Misericórdia, de publicações recentes.

O Sr. Prof. Dr. RAMOS BANDEIRA encerrando o Curso, chamou a atenção para as enormes vantagens que adviriam para a Nação se as Escolas de Farmácia dispusessem



de uma Farmácia Modelo onde se preparassem medicamentos para um serviço de Estado.

Disse que os Professores estariam, assim, permanentemente em contacto com a vida prática, e os alunos teriam uma forma eficiente de fazer um estágio sobremaneira proveitoso. desta forma, os Professores de Farmácia estudariam, e facultariam aos alunos as fórmulas modernas indispensáveis para o serviço do Estado para que trabalhariam.

Afirmou ainda: um antigo Professor Universitário, que mais tarde foi Ministro na actual Situação Política, advogou as Escolas de Ensaio, antes de fazer uma Reforma definitiva; porque não criar, para já, a Faculdade de Farmácia de Coimbra e conceder-lhe a possibilidade de ter a sua Farmácia Modelo para esta ideia?

No cumprimento do programa, o Dr. J. NOGUEIRA VIEGAS falou ainda de diferentes tipos de lubrificantes, tendo projectado vários diapositivos com gráficos que demonstraram o valor relativo dos lubrificantes mais usuais.

O Sr. Dr. GASTÃO LARISCH, na sexta-feira, dirigiu conclusões dos trabalhos tipo STADA, iniciados anteriormente e que os alunos executaram com o maior interesse, aproveitando os pequenos maquinismos Erweka, usados na Alemanha para as fórmulas STADA e que a Escola de Farmácia de Coimbra hoje dispõe para treino dos seus alunos.

Seguiram-se os trabalhos sobre «Identificação de Tinturas» orientados pelos Srs. Prof. Dr. J. CARDOSO DO VALE e Dr. A. PROENÇA DA CUNHA.

A parte prática consistiu na apresentação de uma marcha geral de identificações de tinturas de maior interesse farmacêutico. Concomitantemente praticaram-se ensaios de Capilografia e Cromatografia em papel visando a identificação rápida dos componentes activos das tinturas.

Os trabalhos terminaram sábado com a sessão dirigida pelo Sr. Dr. A. PINHO DE BROJO, assistente da Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra. Na Lição: «Dificuldades na formulação de vitaminas», começou por expor o interesse de algumas das vitaminas em terapêutica, referiu os sais mais utilizados sobretudo a sua estabilidade, discutindo a influência da humidade e de pH, natureza do vidro, presença de diversas substâncias de natureza química, meio inerte, temperatura de esterilização, conservadores, incompatibilidades.

A Lição foi acompanhada de quadros esquematizando as considerações proferidas, terminando pela crítica de algumas fórmulas.

Seguidamente fez votos por que estes Cursos Práticos despertem a consciência do farmacêutico, atirando-o para o estudo dos seus problemas profissionais, de forma a conseguir no nosso País uma adaptação da organização alemã STADA ou mesmo a possibilidade de um Formulário Nacional com produtos pré-fabricados.

Terminou, afirmando que a Farmácia de Oficina precisa de quem lhe acuda, nas esferas superiores, mas o farmacêutico tem de tomar a iniciativa do estudo dos seus problemas, adaptado à evolução da Farmácia, pois passou a época da tisana.

Um jantar de confraternização coroou esta excelente jornada de cultura técnico-profissional que, num louvável esforço de dignificação da Farmácia, a Escola de Coimbra acaba de realizar.

## ASSOCIAÇÃO DOS ESTUDANTES DA FACULDADE DE FARMÁCIA DO PORTO

Realizou-se a eleição dos corpos gerentes desta colectividade, para o ano lectivo de 1960-1961, os quais ficaram assim constituídos:

### ASSEMBLEIA GERAL

Presidente — *António Herculano da Paixão Melo*  
 Vice-Presidente — *Emanuel do Nascimento Ferreira*  
 Secretário — *Maria Armada Boím Limão Ribeiro*

## CONSELHO FISCAL

Presidente — *João Duarte Rosa*  
 Vice-Presidente — *José Manuel Chau*  
 Relator — *João Lamartine*

## DIRECÇÃO

Presidente — *Albano Morgado*  
 Vice-Presidente — *Julietta de Sousa Correia*  
 Tesoureiro — *Antónia Teresa Gonçalves*  
 1.º Secretário — *Artur Jaime Ferreira de Castro Rodrigues*  
 2.º Secretário — *Manule Maria Gonçalves*  
 1.º Vogal — *Maria Odete dos Santos da Isabel*  
 2.º Vogal — *Manuel Pinto Nogueira*

## III CICLO DE CONFERÊNCIAS E LIÇÕES NO SINDICATO

Incumbida a Secção de Formação Profissional, dirigida pelo colega Dr. Carlos Silveira, de organizar o III Ciclo de Conferências e Lições a promover na sede do Sindicato na época de 1960-1961, o respectivo programa ficou assim elaborado:

*Novembro* — Lição do Sr. Dr. António Proença da Cunha.

*Dezembro* — Lições dos Srs. Dr. Luís Duarte Rodrigues e Prof. Dr. Luís Nogueira Prista.

*Janeiro* — Lições das Srs.ª Dr.ª D. Marília Graça de Oliveira e Dr.ª D. Maria Margarida Braga.

*Fevereiro* — Lições dos Srs. Dr. A. Paílla Carreiro e Dr.ª D. Maria Avelina Rodrigues Filipe.

*Março* — Lições dos Srs. Prof. Dr. Albano Pereira e Prof. Dr. Malafaya Baptista.

*Abril* — Lições dos Srs. Dr.ª D. Adriana de Figueiredo e Dr. José Joaquim Imaginário Monteiro.

A primeira lição, efectuada no dia 21 de Novembro do ano em curso, foi proferida pelo colega Sr. Dr. António Proença da Cunha, assistente da Escola de Farmácia de Coimbra que, versando o tema: «Alguns aspectos na preparação de emulsões para uso interno», começou por focar as condições gerais de preparação de emulsões para uso interno, e os agentes emulsivos mais usuais. Com a projecção de numerosos diapositivos indicou o equipamento de maior interesse para a preparação desta forma farmacêutica, terminando com considerações sobre estabilidade e conservação.

A segunda lição foi realizada no dia 2 de Dezembro pelo colega Sr. Dr. Luís Duarte Rodrigues, antigo assistente da Escola de Farmácia de Coimbra e director da Secção Distrital do Porto do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos. Tratou de «Intermédios para supositórios», historiando o uso da forma farmacêutica supositórios desde a antiguidade até aos nossos dias e a evolução dos intermédios utilizados para a sua preparação.

Depois de pôr em evidência as vantagens dos supositórios em relação aos medicamentos administrados por outras vias, aludiu à classificação dos intermédios. Destes descreveu em pormenor os de maior interesse, indicando a sua composição, tolerância e as vantagens e inconvenientes do uso de cada um de'es, especialmnte no que se refere à difusão dos princípios activos e sua consequente absorção, tendo posto

em evidência as características fundamentais a exigir na Farmacopeia Portuguesa para os intermédios lipossolúveis. Por fim o conferencista aconselhou que, antes de elaborar uma fórmula, sejam feitos ensaios «in vitro» e «in vivo» a fim de se tirar o maior rendimento terapêutico desta forma farmacêutica — dada a grande diversidade dos resultados obtidos pelos diferentes autores sobre as vantagens e inconvenientes dos diferentes intermédios.

No dia 14 de Dezembro, proferiu a terceira lição o Sr. Prof. Luís Nogueira Prista, da Faculdade de Farmácia do Porto, que versou o tema: «Algumas considerações sobre pomadas». Princiando por definir a forma farmacêutica pomada, indicou as suas diversas finalidades, estudando os factores que intervêm no seu grau de penetração através da pele. Em seguida descreveu os principais excipientes de que actualmente dispõe o prático, mencionando as vantagens e inconvenientes de cada um. Depois, indicou os processos gerais da preparação de pomadas, dedicando especial atenção às pomadas do tipo emulsão.

Mencionou alguns processos de verificação e ensaio das pomadas, discriminando por fim a determinação do pH, consistência e difusibilidade.

### NOTAS DA SECRETARIA

#### • Mudanças de Direcção-Técnica

Os sócios que deixem a direcção-técnica de qualquer farmácia (ou laboratório), devem:

- 1) Participar o facto ao Ex.<sup>o</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) ..... 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) ..... sítio 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.

### REGISTOS DIVERSOS

- ★ A actual proprietária da *Farmácia Medicinal*, de Viseu é a sr.<sup>a</sup> D. Maria da Conceição Oliveira Ferreira, viúva do sr. António Luís Ferreira (com. da D. G. S. — of. 2807, de 11-10-960).
- ★ A Farmácia Leitão, Suc., de Vila Nova de Ourém, passou a denominar-se «*Farmácia Verdasca*» (of. 3219 da D. G. S., de 8-11-960).
- ★ Encontra-se encerrada ao público a *Farmácia Teixeira*, de Alte (Loulé) — (of. 3252 da D. G. S., de 11-11-960).

## CASA DOS FARMACÊUTICOS

A Comissão que angariou fundos para a construção de «Casas dos Farmacêuticos» a integrar no Património dos Pobres, Obra do Padre Américo, ao dar por finda a sua missão, vem dar contas a todos aqueles Colegas que generosamente contribuíram inscrevendo-se neste meritório movimento.

## Receita

Quotizações .....	130.469\$00	
Juros .....	363\$14	
Total .....		130.832\$14

## Despesas

Cobrança .....	7.721\$50	
Outras .....	1.270\$50	
Total .....		8.992\$00

Resto ..... 121.840\$14

Transferências do Banco Espírito Santo, onde o dinheiro era sucessivamente depositado, para o Património dos Pobres

(quantias e datas):

Em 16- 1-1958 .....	60.000\$00	
Em 14-12-1959 .....	54.053\$24	
Em 22- 7-1960 .....	6.609\$90	
Em 6- 1-1961 .....	1.177\$00	
Total .....		121.840\$14

Os documentos e respectivas contas encontram-se patentes a quem deseja consultá-las, na Secretaria do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos.

Temos a satisfação de informar que neste momento se encontram inauguradas, tendo afixado uma placa com os dizeres «Casa dos Farmacêuticos», oito casas, nos seguintes locais: Cascais, Medelim, Mirandela, Murtosa, Pias, Póvoa de Varzim, Praia do Ribatejo e Redondo (Esta notícia vem reproduzida in «O Gaiato» de 24-12-1960).

A Comissão aproveita a oportunidade para renovar os seus sentidos agradecimentos a todos os Colegas que responderam ao apelo que lhe dirigimos no sentido de colaborarem nesta obra humanitária a que ligámos o nome do Farmacêutico.

Deseja ainda agradecer igualmente a três ou quatro Colegas sobre os quais incidiu o total esforço desta realização, sendo justo destacar o nome da Colega D. Maria da Piedade Rio Tinto que se desempenhou do trabalho de Tesouraria.

A COMISSÃO

## DIRECÇÕES TÉCNICAS DE FARMÁCIAS

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

Nomes	Farmácias e Localidades
Maria de Fátima Guerreiro Sequeira .....	<i>Teixeira</i> — Cercal do Alentejo
Maria de Jesus F. L. Sousa Oliveira .....	<i>Moderna</i> — Souto (Abrantes)
Maria Joaquina L. S. I. Morgado .....	<i>Leitão</i> — Odivelas
Maria M. Ataíde Fonseca Andrade .....	<i>Moderna</i> — Sobral de Monte Agraço
Maria M. L. Santos Luxo .....	<i>Miranda</i> — Mealhada
José Martins Costa .....	<i>Do Arquinho</i> — Amarante
Hermínio dos Santos Martins .....	<i>Deolindo Ferreira</i> — Felgueiras
Maria dos Anjos P. Brito Lima .....	<i>S. Domingos</i> — S. Domingos da Serra

## LICENCIAMENTO DE FARMÁCIAS

Pela Direcção-Geral de Saúde — Serviços Técnicos do Exército de Farmácia e Comprovação de Medicamentos — foram expedidos os alvarás de licenciamento das seguintes farmácias:

N.º e data do alvará	Farmácia e Localidade	Proprietário
921 — 3-10-960	<i>Serpa Pinto</i> — Porto .....	Irene Antunes Guimarães
922 — 10-10-960	<i>Do Arquinho</i> — Amarante .....	Maria Alexandra F. P. Barreira
923 — 11-10-960	<i>Saúde</i> — Buarcos .....	Mário Fernando Canelas de Figueiredo
924 — 28-10-960	<i>Universal</i> — Prado .....	Geraldo Almeida Coelho
925 — 16-11-960	<i>Simões Lopes</i> — Queluz .....	Maria Manuela Simões Lopes
926 — 16-11-960	<i>Da Igreja</i> — Amadora .....	Maria Eduarda C. G. Sá Pereira Pinto
927 — 16-11-960	<i>Lisboa</i> — Benfca-Lisboa .....	Francisca M. Ramos Lopes
928 — 16-11-960	<i>Correia Mendes</i> — Caldas da Rainha .....	Duarte Correia Mendes, Lda.
929 — 25-11-960	<i>Moderna</i> — Oliveira de Azemeis ...	Otilia Rodrigues Patrício
930 — 24-11-960	<i>Laranjeira</i> — S. João da Madeira ...	Alberto Resende Martins
931 — 29-11-960	<i>Do Povo</i> — Pedroso (Guimarães) ...	Maria C. Silva Araújo
932 — 2-12-960	<i>Do Mindelo</i> — Mindelo .....	João Baptista C. Pelayo
933 — 2-12-960	<i>S. Tiago da Cruz</i> — Ribeira (V. N. Famalicão) .....	Maria H. Abrantes Amaral
934 — 13-12-960	<i>Moderna</i> — Freches (Trancoso) ....	Maria Lucília B. Castro
935 — 21-12-960	<i>Infante de Sagres</i> — Sarzedas .....	Marília Leonor C. Vasconcelos

## ANALISTA

ANALISTA, Licenciada em Farmácia, com prática de bons estágios, incluso num laboratório universitário, oferece-se para trabalho compatível. Informa a Secretária do S. N. F.

## ERRATAS

Estudo sumário do pigmento antociânico característico de uma possível nova  
raça química de *Ammi visnaga* L. (Lam.)

Publicado no Vol. X, N.º 1, de Janeiro-Março de 1960

- Pág. 5 sob o gráfico n.º 2 deve-se ler: *Número de grupos metílicos.*  
 Pág. 6 1.ª linha deve-se ler: *antocianina* e não *antocianidina.*  
 Pág. 7 linhas 19 e 21 em vez de: *glucido Ammi Visnaga*, deve-se ler:  
*ose isolada por hidrólise da antocianina em estudo.*  
 Pág. 8 linhas 9 e 11 em vez de: *glucido Ammi Visnaga*, deve-se ler:  
*ose isolada por hidrólise da antocianina em estudo.*  
 Pág. 8 12 linha leia-se: *rámnose* e não *raninose.*  
 Pág. 9 4.ª linha leia-se: *oses* em vez de *açúcares.*  
 Pág. 9 10.ª linha leia-se: *aglícona* em vez de *genina.*  
 Pág. 9 19.ª linha leia-se: *aglycone* em vez de *genine.*

## COLEÇÕES DA «REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA»

Encontrando-se esgotados alguns números da «Revista Portuguesa de Farmácia» e incompletas as coleções de reserva referentes também a alguns anos, a Direcção solicita dos colegas que não colecionem ou possuam exemplares a mais deste nosso órgão oficial, a fineza de fazerem a sua cedência. A respectiva importância do custo (Preço avulso) e do porte de correio, ser-lhes-á creditada.

Os números em falta são os seguintes:

Anos	Nas coleções de reserva	Esgotados
1951	1, 2, 3 e 4	—
1952	1 e 2	—
1953	1 e 3	—
1954	3 e 4	—
1955	1 e 3	—
1956	3	1
1957	—	4

## UM CURSO DO «BRITISH COUNCIL»

Organizado pelo «British Council» realiza-se na Inglaterra o curso «Desenvolvimento e Dosagem das Drogas em Medicina», de 30 de Maio a 13 de Junho próximos. O curso destina-se a investigadores, fisiologistas e farmacologistas que possuam um conhecimento de inglês suficiente para acompanhar as exposições e tomar parte nos debates.

Para informações: Instituto Britânico em Portugal.

# INDICE

## Volume X (1960)

### 1) ASSUNTOS:

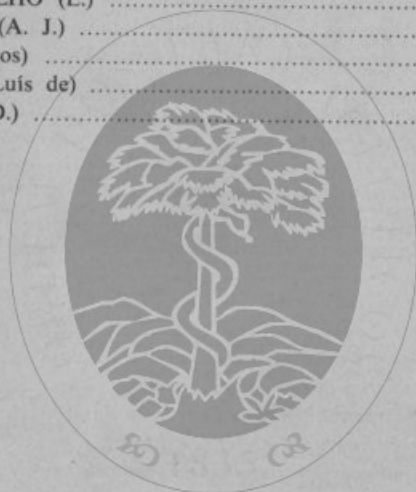
<i>Aminofilina por espectrofotometria no U. V. (Doseamento da)</i> .....	141
<i>Ammi Visnaga L. (Lam.) (Estudo sumário do pigmento antociânico característico de uma possível nova raça química de)</i> .....	1
<i>Antidiabéticos orais-Sulfonilureias e fenformina (Estudo analítico de)</i> .....	197
<i>Bibliografia</i> .....	67, 128, 181 e 270
<i>Colírios (Verificação do projecto da monografia da Adenda da Farmacopeia Portuguesa)</i> .....	10
<i>Comprimidos (Preparação Industrial de)</i> .....	105
<i>Comprimidos (Verificação de)</i> .....	243
<i>Conferências e lições no Sindicato Nacional dos Farmacêuticos</i> .....	80, 134 e 278
<i>Congresso (XX) Internacional das Ciências Farmacêuticas</i> .....	78
<i>Congresso (XXV) Luso-Espanhol para o Progresso das Ciências</i> .....	137
<i>Escola de Farmácia de Coimbra (Actividades da)</i> .....	135 e 275
<i>Estatutos (Novos) do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos</i> .....	72
<i>Farmacêuticos Hospitalares (Secção de)</i> .....	273
<i>Farmacopeia Portuguesa (Verificação da monografia da Adenda da... sobre Colírios)</i> .....	
<i>Fenformina (Estudo analítico de alguns antidiabéticos orais)</i> .....	197
<i>Injectáveis (A borracha e as preparações)</i> .....	209
<i>Injectáveis (O vidro e as preparações)</i> .....	146
<i>Injectáveis (Veículos dos medicamentos)</i> .....	28
<i>Perguntas e Respostas</i> .....	72, 132, 186 e 273
<i>Pharmacy in the British National Health Service</i> .....	96
<i>Pigmento antociânico característico de uma possível nova raça química de Ammi Visnaga L. (Lam.) (Estudo Sumário do)</i> .....	1
<i>Propriedade de Farmácia (O farmacêutico—único proprietário por direito próprio, das oficinas de farmácia)</i> .....	165
<i>Regulamento económico do Grémio Nacional das Farmácias</i> .....	72

### Resumos:

<i>Farmácia Galénica</i> .....	64, 178 e 268
<i>Química Farmacêutica</i> .....	62, 124, 178 e 267
<i>Reunião (III) dos Farmacêuticos Portugueses</i> .....	134 e 187
<i>Rolhas de Borracha em contacto com produtos destinados a serem injectados</i> .....	81
<i>Sulfonilureias (Estudo analítico de alguns antidiabéticos orais)</i> .....	197

## 2) AUTORES:

ALVES DA SILVA (João) .....	10
ANDRADE (Maria Amélia) .....	141
CORREIA RALHA (A. J.) .....	1
FALCÃO DA FONSECA (L.) .....	1
LEITE INÁCIO (Maria Manuela) .....	141
MARQUES LEAL (Aluísio) .....	197
MONTEIRO (José Joaquim Imaginário) .....	105
NOGUEIRA PRISTA (L.) .....	10
PEREIRA (Albano) .....	165
RAMOS LOPES (Maria Beatriz) .....	197 e 243
SILVA CARVALHO (L.) .....	146 e 209
SILVA COSTA (A. J.) .....	10
SILVEIRA (Carlos) .....	81
SOUSA DIAS (Luís de) .....	28
WHITETT (T. D.) .....	96



Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos





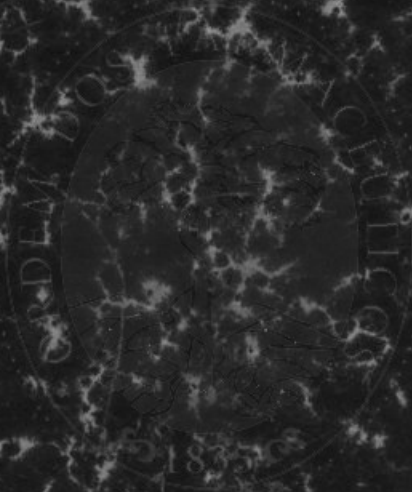
Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos



Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos



Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos



Centrul de Documentare Farmaceutică  
București, România

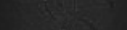


REVISTA

DA  
PORTUGUESA

DE

FARMÁCIA



1835

VOL X

1960

S. N. F.