



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>(1)</sup>. Estão neste caso os pigmentos antociânicos, os quais parecem estar intimamente ligados com a fisiologia da reprodução<sup>(2)</sup> e com os processos redox<sup>(3)</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.

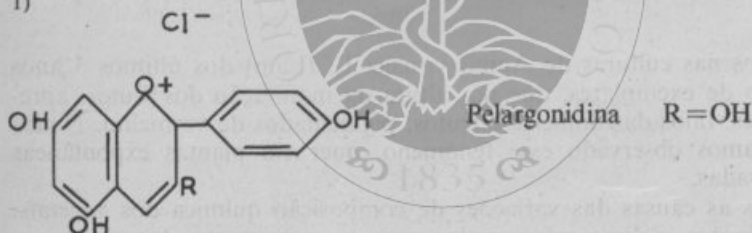
As antocianinas podem dividir-se em 5 grupos:

- 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).

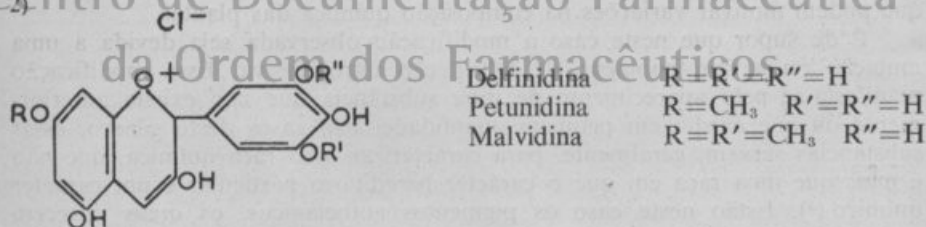
As mais importantes antocianidinas conhecidas podem agrupar-se em 3 tipos principais:

1)

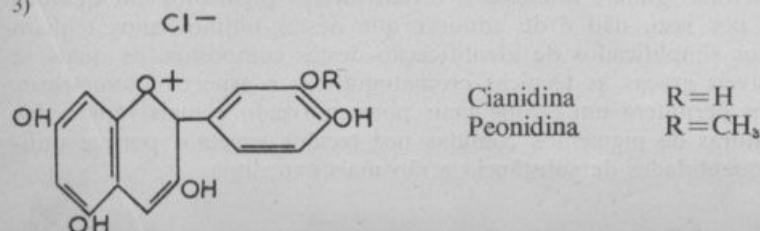


Centro de Documentação Farmacêutica

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

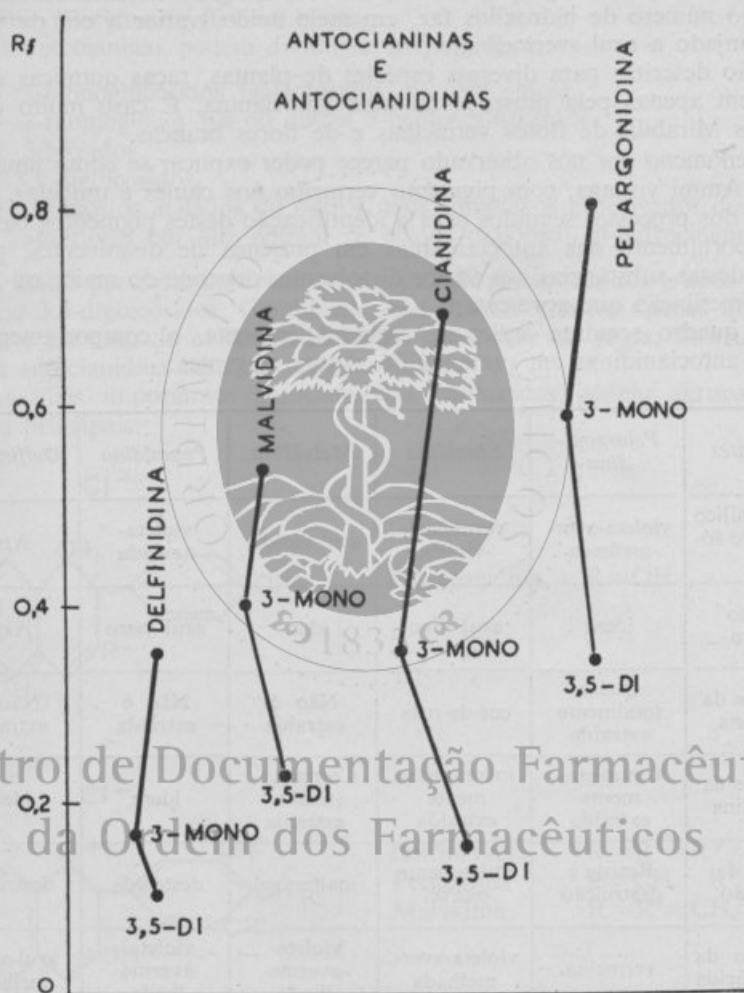


GRÁFICO N.º 1

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:

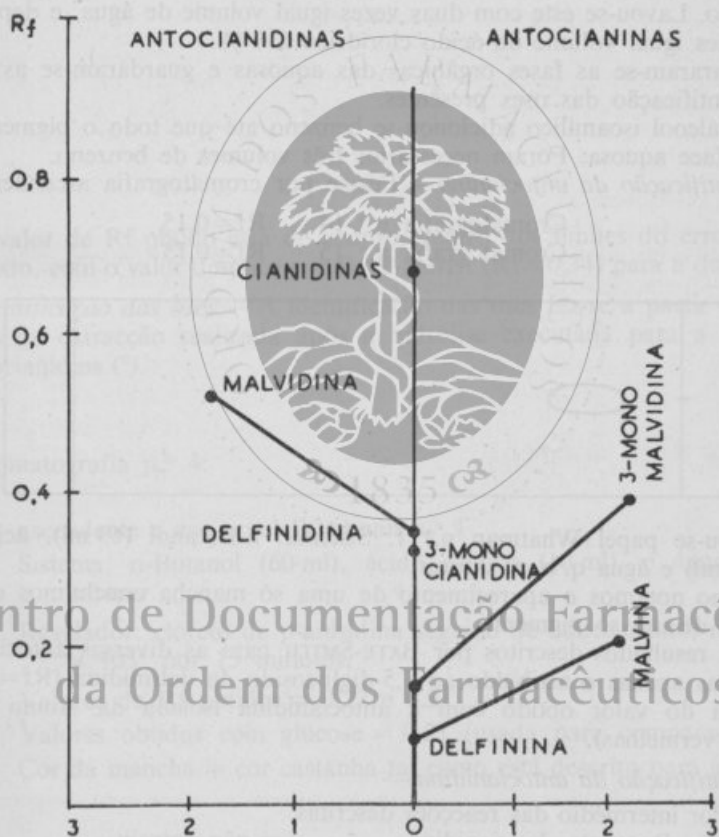


GRÁFICO N.º 2

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

## PARTE EXPERIMENTAL

**Extracção da antocianidina**—Raspavam-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.

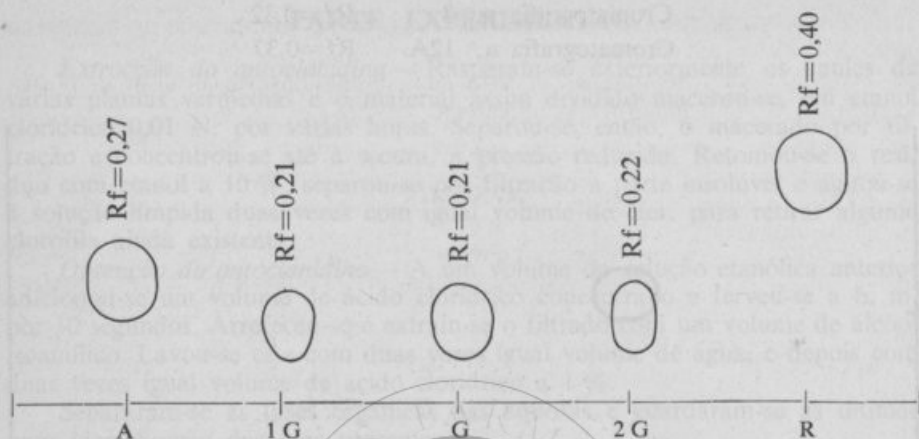
Revelador: cloreto de p-anisidina seguido de aquecimento, na estufa, a 105° por 15 minutos.

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:

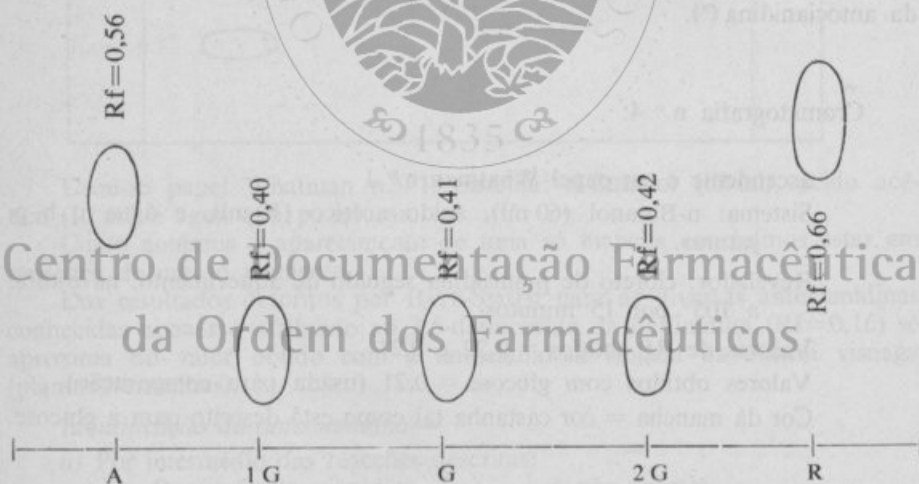
ascendente em papel Whatman n.º 1

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.



Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

	encontrados	
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

estabelecidos

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>) DILLEMAN, 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 levorrenina	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 pH = 6), dada a natural causticidade do colírio.

O valor encontrado com o colírio de fisostigmina (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 (pH = 6,32) em que julgamos 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°. 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° para abaixamento crioscópico. Depois dos estudos de SWAN (7) e de HIND e GOYAN (8) 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. (9) 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°,70
Colírio de adrenalina .....	0°,76
Colírio de cocaína .....	0°,69
Colírio de atropina .....	0°,57
Colírio de sulfato de zinco .....	0°,66
Colírio de pilocarpina .....	0°,61
Colírio de fenilefrina .....	0°,88
Colírio de efedrina .....	0°,65
Colírio de escopolamina .....	0°,64
Colírio de sulfacetamida .....	< 2°
Colírio de fisostigmina .....	0°,61
Colírio de homotropina .....	0°,59
Colírio de tetracaína .....	0°,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 (10) 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.

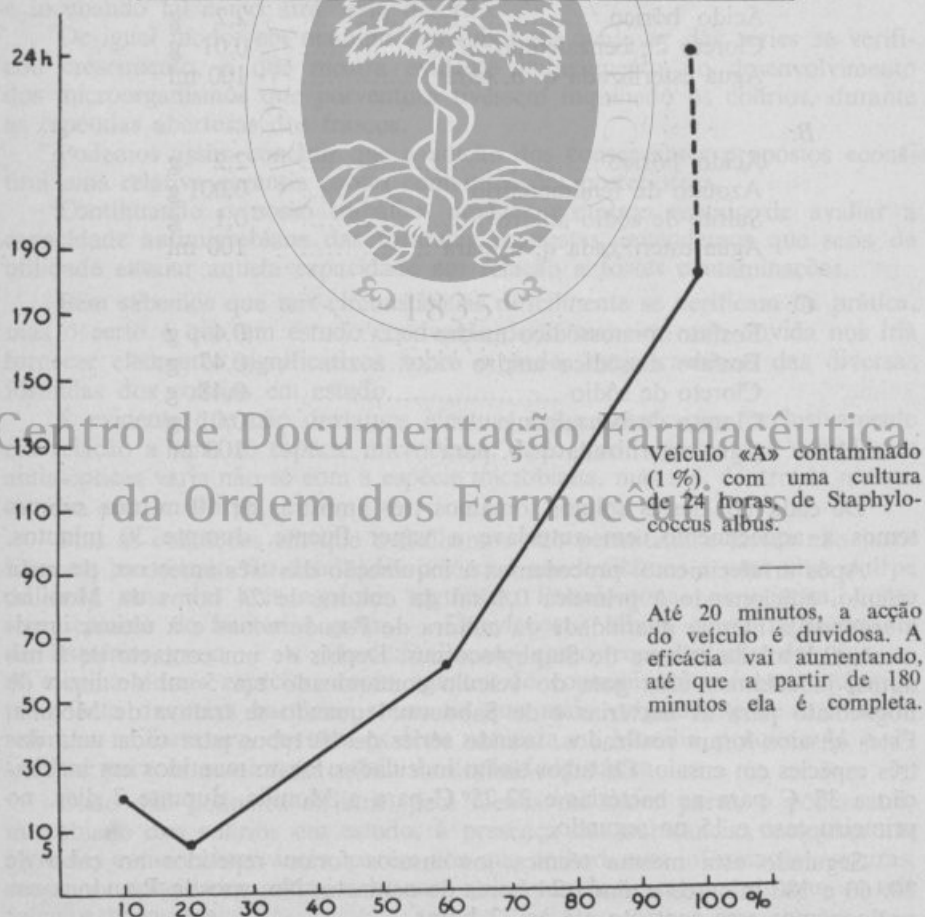
Seguindo esta mesma técnica, os ensaios foram repetidos ao cabo de 20, 60 e 180 minutos e ainda 24 horas de contacto. No caso da *Pseudomonas* prolongámos esse contacto até às 72 horas.

Apresentamos nos quadros seguintes os resultados obtidos:

QUADRO 1

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

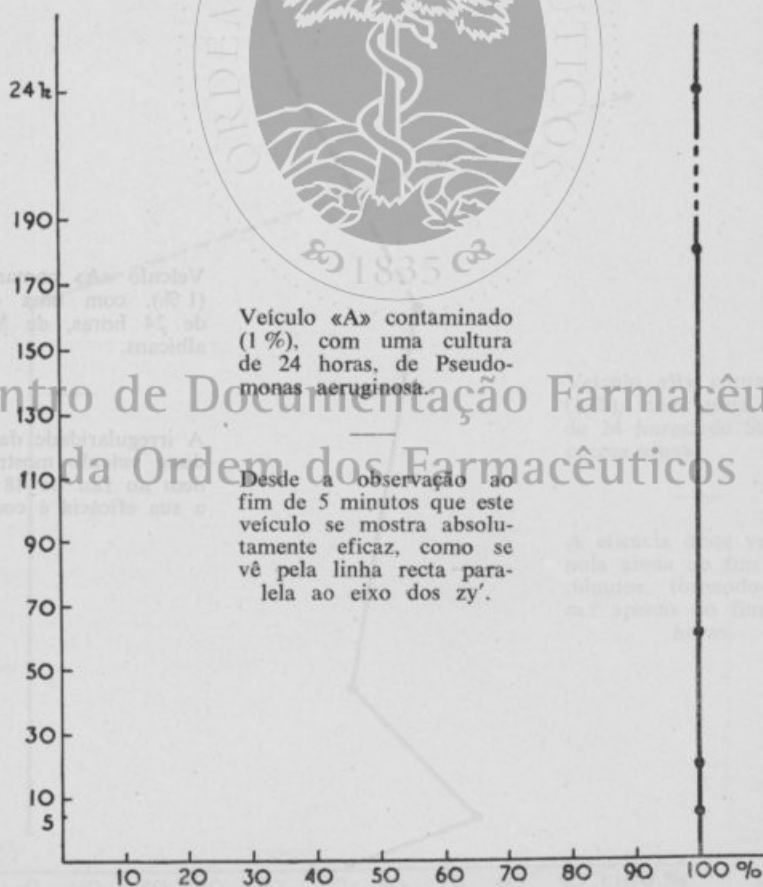
	Tempos de contacto:				
	5 m	20 m	60 m	180 m	24 horas
Resultados das culturas:	—	—	—	—	—
	—	+	—	—	—
	+	+	—	—	—
	+	+	—	—	—
	+	+	—	—	—
	+	+	—	—	—
	+	+	+	—	—
	+	+	+	—	—
	+	+	+	—	—
	+	+	+	—	—



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:	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—

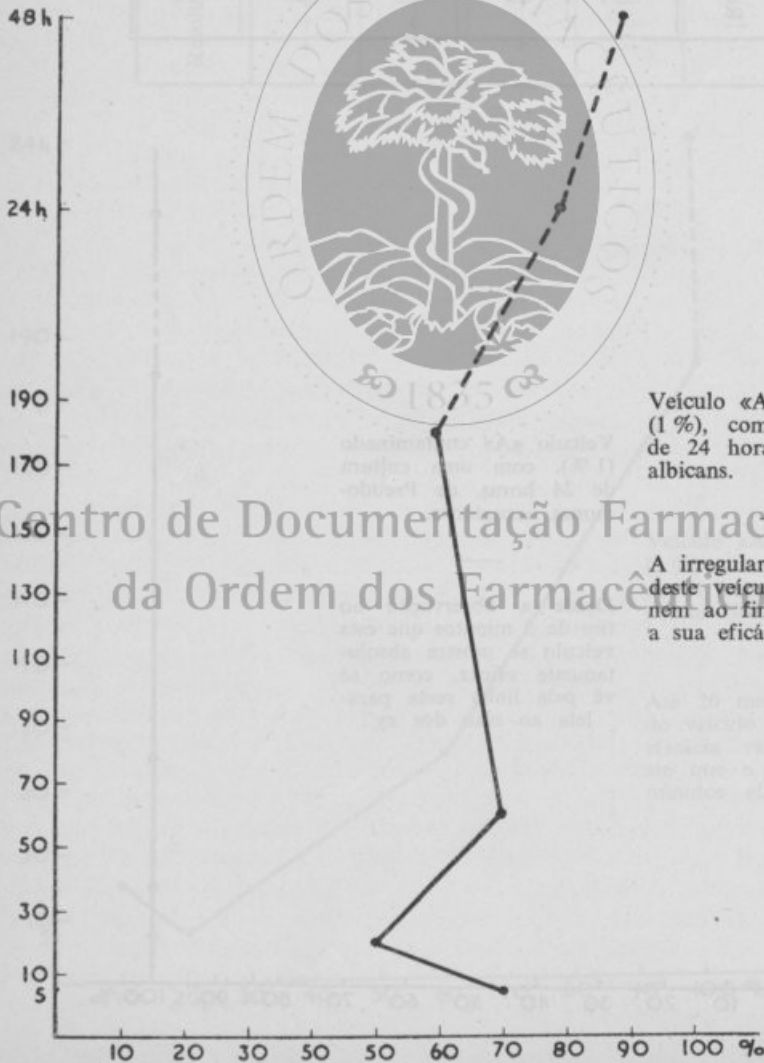


Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

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:	+	+	+	+	+	+
	+	+	+	+	+	—
	+	+	+	+	—	—
	—	+	—	+	—	—
	—	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—



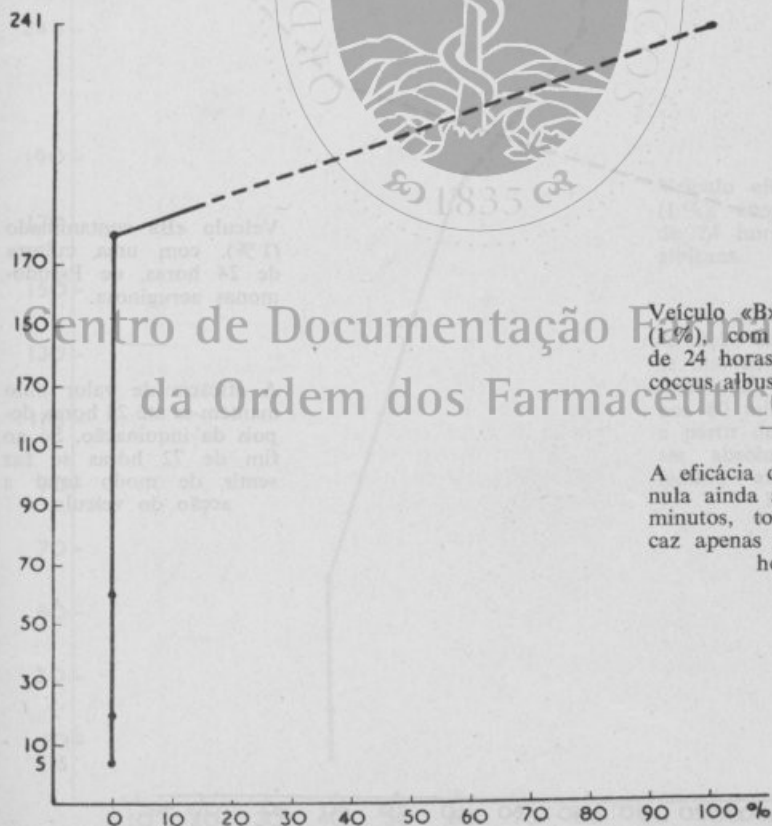
Veículo «A» contaminado (1%), com uma cultura de 24 horas, de *Monilia albicans*.

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

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*.

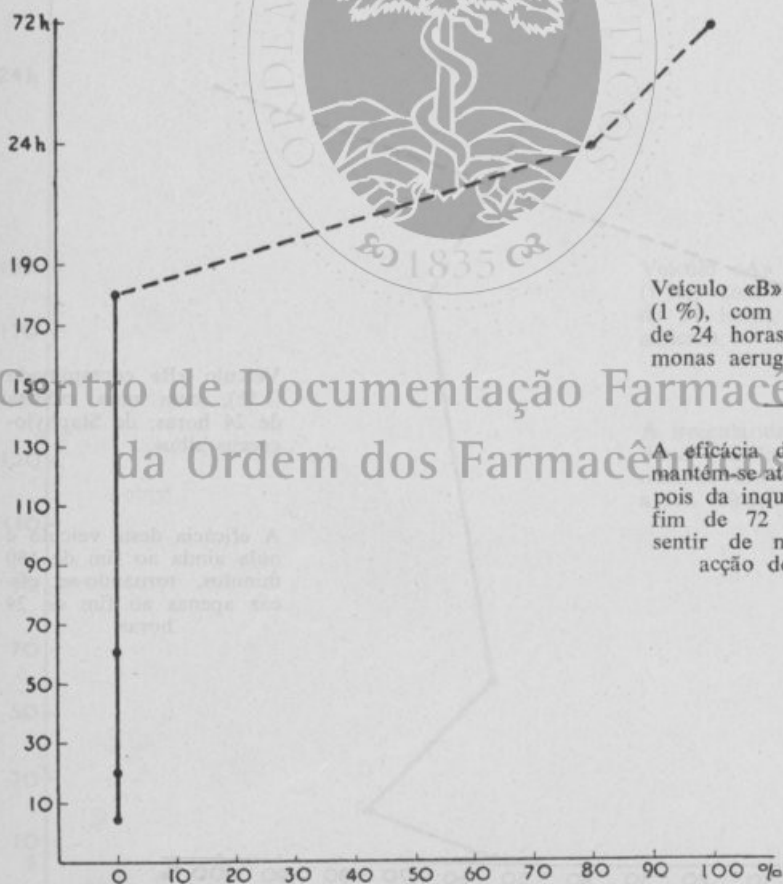
Centro de Documentação Farmacéutica da Ordem dos Farmacêuticos

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

## 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:	+	+	+	+	+	—
	+	+	+	+	+	—
	+	+	+	+	—	—
	+	+	+	+	—	—
	+	+	+	+	—	—
	+	+	+	+	—	—
	+	+	+	+	—	—
	+	+	+	+	—	—
	+	+	+	+	—	—
	+	+	+	+	—	—



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

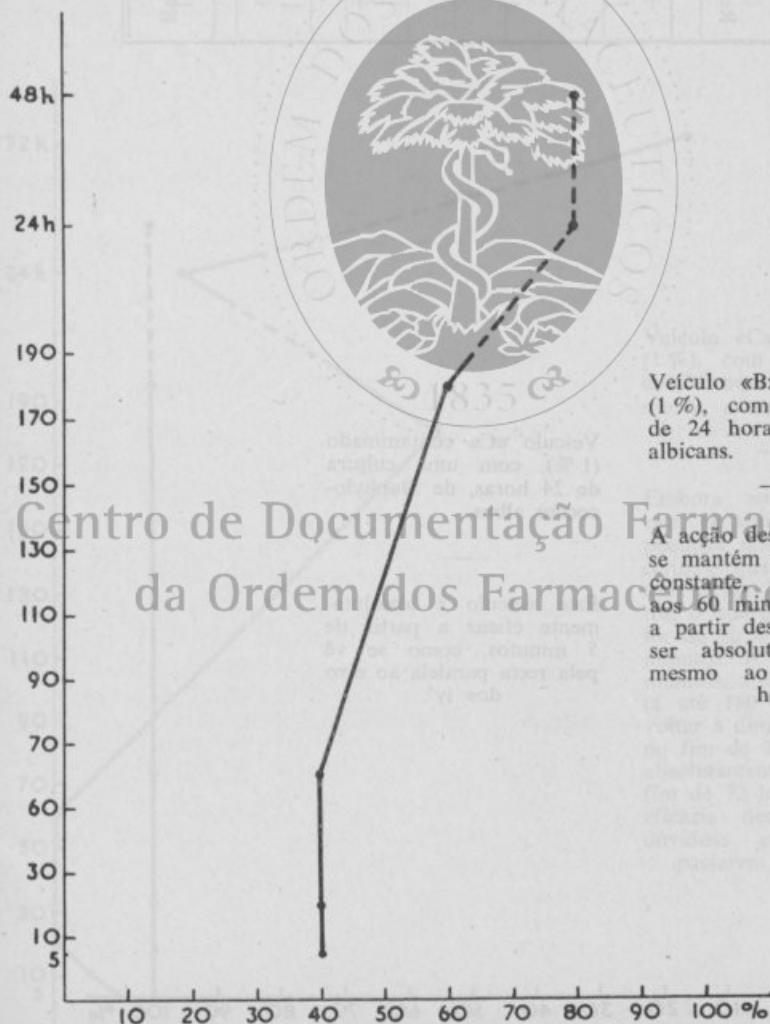
A eficácia de valor nulo mantém-se até 24 horas depois da inquinação. Só ao fim de 72 horas se faz sentir de modo total a acção do veículo.



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*.

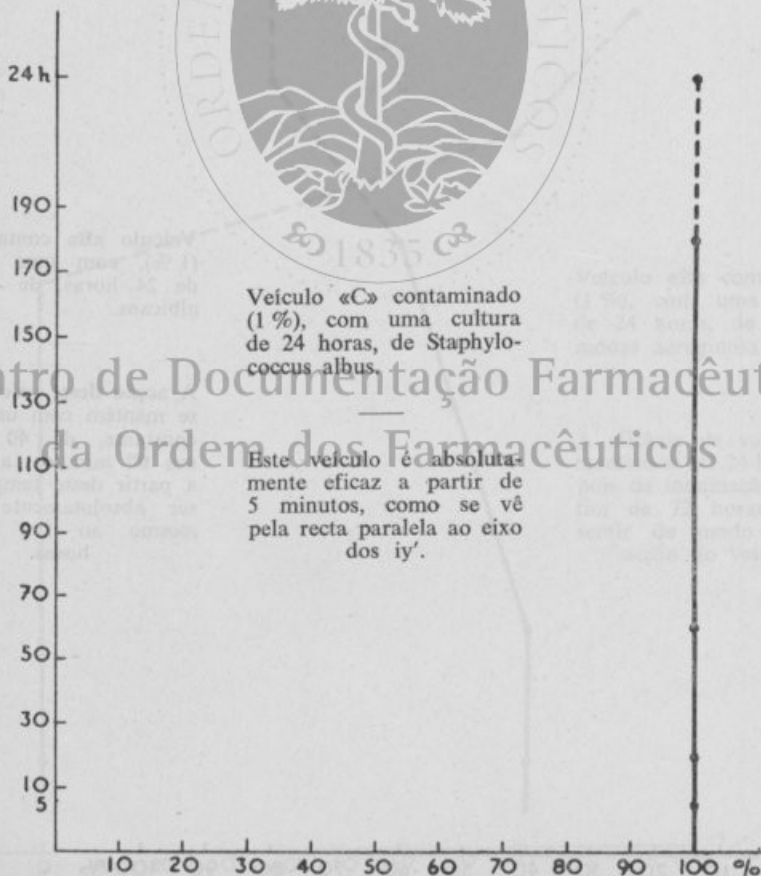
A acção deste veículo que se mantém com um valor constante de 40%, até aos 60 minutos, aumenta, a partir deste tempo, sem ser absolutamente eficaz mesmo ao fim de 48 horas.

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

## QUADRO 7

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

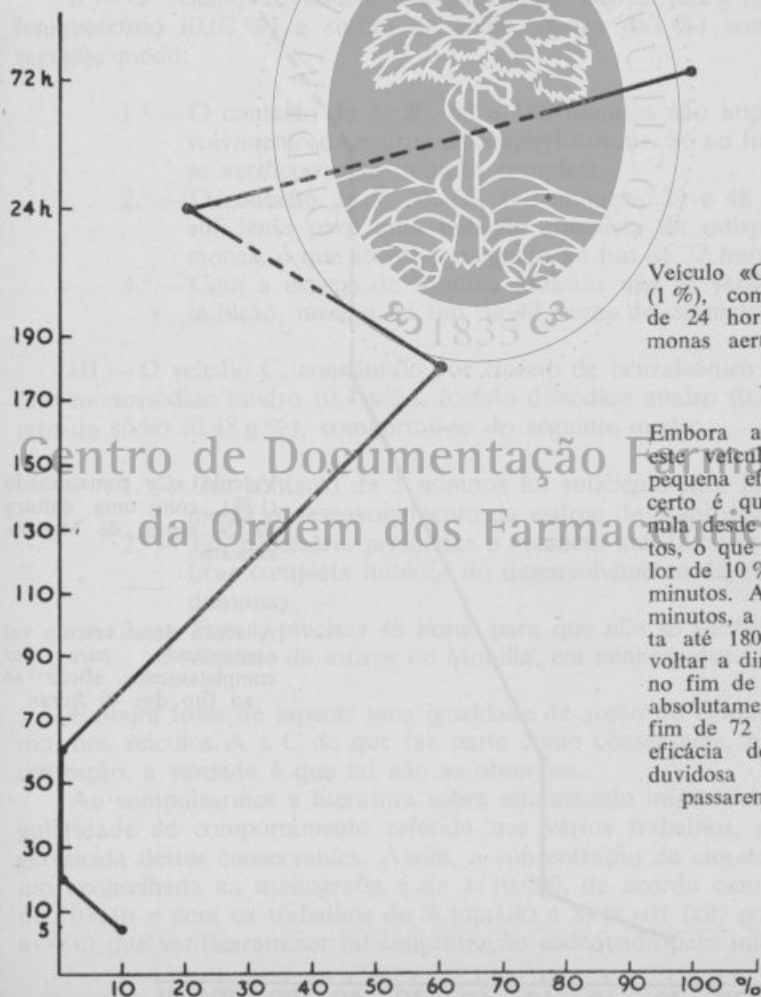
	Tempos de contacto:				
	5 m	20 m	60 m	180 m	24 horas
Resultados das culturas:	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—



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:	—	+	+	+	—	—
	+	+	+	+	—	—
	+	+	+	+	+	—
	+	+	+	+	+	—
	+	+	+	—	+	—
	+	+	+	—	+	—
	+	+	+	—	+	—
	+	+	+	—	+	—
	+	+	+	—	+	—
	+	+	+	—	+	—



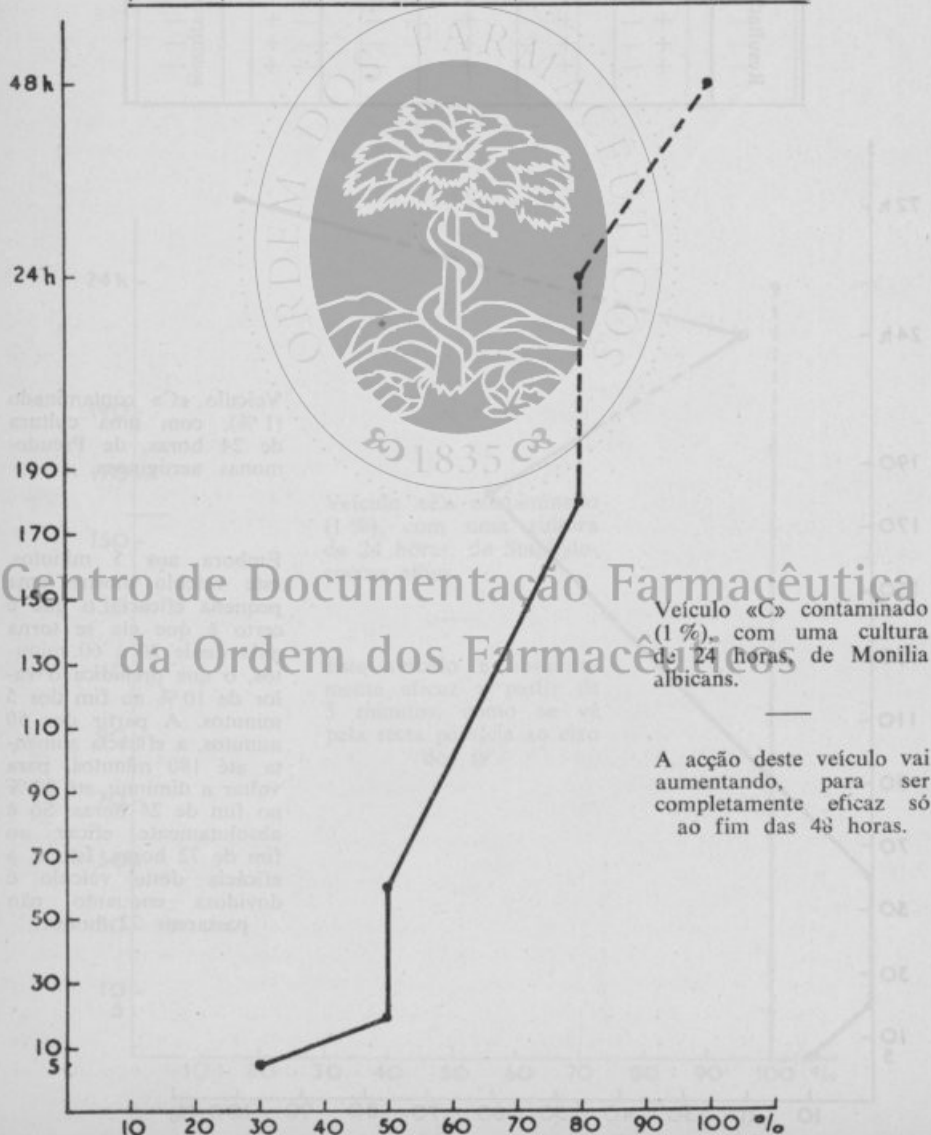
Veículo «C» contaminado (1%), com uma cultura de 24 horas, de *Pseudomonas aeruginosa*.

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 (47). 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 (48). 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 (49). 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 dibenziletilenadamina; 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.) (73). 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. (35).

Um veículo aquoso contendo sorbitol, polisorbato 80 e álcool benzílico está descrito particularmente para suspensões de Progesterona e de Hidrocortisona (28).

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 electrosmose. 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>47</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 fluído. 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	$CH_3-O-CH_2-CH_2 \begin{array}{l} \diagup \\ O \\ \diagdown \end{array}$
	$HO.H_2C-H_2C \begin{array}{l} \diagup \\ O \\ \diagdown \end{array}$
Éter monoetílico do Dietilenoglicol (Carbitol)	$C_2H_5-O-CH_2-CH_2 \begin{array}{l} \diagup \\ O \\ \diagdown \end{array}$
	$HO.H_2C-H_2C \begin{array}{l} \diagup \\ O \\ \diagdown \end{array}$
Éter monobutílico do Dietilenoglicol (Butyl «Carbitol»)	$C_4H_9-O-CH_2-CH_2 \begin{array}{l} \diagup \\ O \\ \diagdown \end{array}$
	$HO.H_2C-H_2C \begin{array}{l} \diagup \\ O \\ \diagdown \end{array}$
Trietilenoglicol	$HO-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2 \begin{array}{l} \diagup \\ O \\ \diagdown \end{array}$
	$HO.H_2C-H_2C \begin{array}{l} \diagup \\ O \\ \diagdown \end{array}$
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.  
 Hidroxietilteofilina <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 injecções. Na parte final do século passado, citaram-se muitos casos da chamada «febre de injecção».

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 injecção 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 (84), 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 PIROGENIOS

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 (10), elemento de partida, até certo ponto, necessário para estudos sobre estes agentes hipertermizantes.

(\*\*) BENNETT e CLUFF (9) 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>(36-38)</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>(50)</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>(60)</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>46</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>46</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 (<sup>75</sup>), 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.* (<sup>10</sup>), 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 (iões 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 (<sup>6</sup>), 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 (<sup>60</sup>), 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 (<sup>75</sup>) 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 (68).

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 (80) apontaram uma técnica de despirogenação (processo, que já, aliás, anteriormente havia sido referido (13)), cuja validade prática foi confirmada por MENCZEL (64). 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 (12) 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 (28), 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, 60)</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>(60)</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 injeccção 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°, o produto é tido como apirogénico; se ultrapassa 2,65°, 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°, ultrapassam 4,30° 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°, 5,95°; 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° (\*).

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 mg/Kg pode descer a temperatura do corpo do coelho à volta de 1° 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° C (de 0°,24 a 1°,97 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° em relação à temperatura obtida dentro de 30 minutos antes da injeção, ou se a soma das subidas nos 3 animais ultrapassou 2°,10. O ensaio é considerado duvidoso se apenas 1 ou 2 dos coelhos mostraram subida de 0,6° ou se a soma das 3 subidas nos 3 animais excedeu 1,4°. 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° ou se a soma das 8 subidas individuais excedeu 3,7°.

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

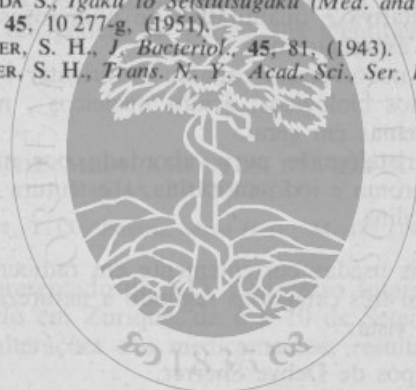
- (1) ALLPORT, N. L., *Quart. J. Pharm. and Pharmacol.*, **19**, 408, (1946).  
 (2) ANDERSON, W e TODD, J. P., *J. Pharm. Pharmacol.*, **6**, 962, (1954).  
 (3) BANDELIN, F. J., *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **34**, 48, (1945).  
 (4) BEESON, P. B., *J. Exp. Med.*, **86**, 29, (1947).  
 (5) BENNETT, 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. Apotheke 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>106</sup>) WHITTET, T. D., HUTCHISON, W. P., *J. Pharm. Pharmacol.*, **9**, 950, (1957).
- (<sup>107</sup>) WILKE, H., *Pharm. Ind.*, **15**, 224, (1953).
- (<sup>108</sup>) WILKE, H. e VOSS, H. E., *Arzneimittel Forsch.*, **4**, 8, (1954).
- (<sup>109</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>110</sup>) WYLIE, D. W. e TODD, J. P., *J. Pharm. Pharmacol.*, **1**, 818, (1949).
- (<sup>111</sup>) WYLIE, D. W. e TODD, J. P., *Quart. J. Pharm. and Pharmacol.*, **21**, 240, (1948).
- (<sup>112</sup>) YOUNG, E. C. e RICE, F. A., *J. Lab. Clin. Med.*, **29**, 725, (1944).
- (<sup>113</sup>) YUKIMURA, T., TAKEDA S., *Igaku to Seistususugaku (Med. and Biol.)*, **19**, 187, (1951), apud *Chem. Abstr.*, **45**, 10 277-g, (1951).
- (<sup>114</sup>) ZAHL, P. A. e HUTNER, S. H., *J. Bacteriol.*, **45**, 81, (1943).
- (<sup>115</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. GÉRARD, foca o tratamento com hormonas corticosteróides 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 NIALLAMIDA — 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 exhaustiva, 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 FARMACÉUTICAS 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 Farmacéuticas 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.

Centro de Documentação Farmacéutica da Ordem dos Farmacêuticos

# 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 pensamos 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 apêrefeçoamentos 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 .....	} aa
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 magistrals. 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 — Solutivo 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 Salgado.

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 do Orden 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 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. 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 farmacêutico-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

seleccionem 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.

Vejam os 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 Vogelii 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 extração, 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 alumínio, 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 homogêneo 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 (mercaptop- 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 detergente, 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 APRECIÇÃO 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-mos 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 pirogénicas 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 pirogénicas, 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 GEE-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 reductoras 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 reductoras 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).

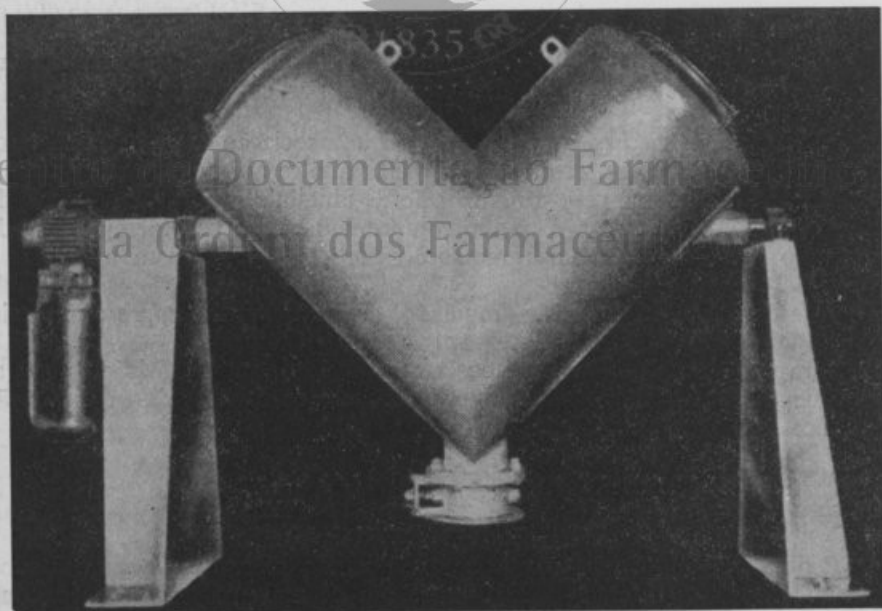


FIG 1

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.

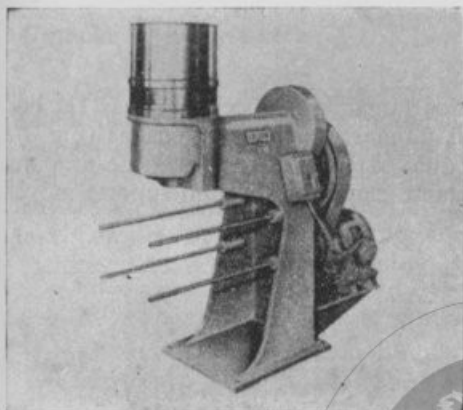


FIG. 2 (a)

### 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.

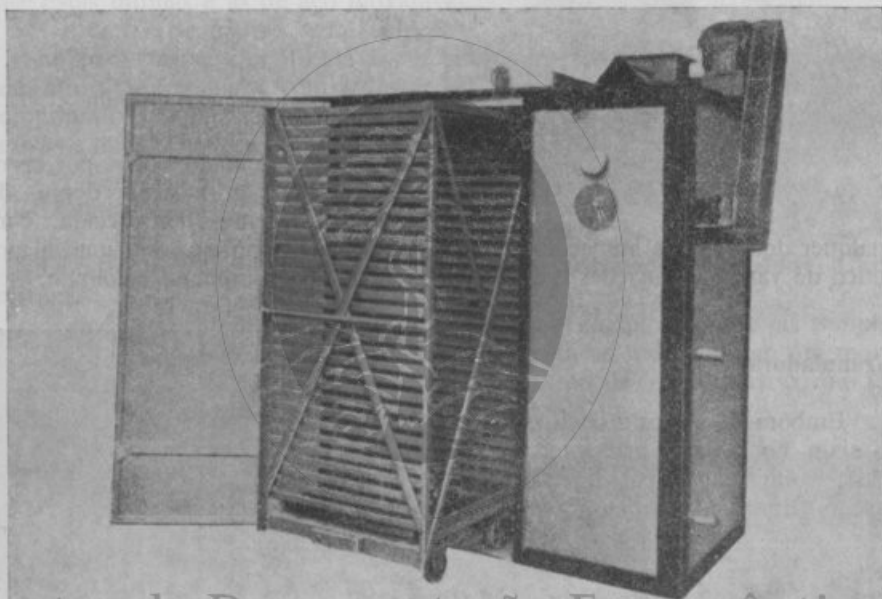


FIG. 3

## 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 granulada 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.

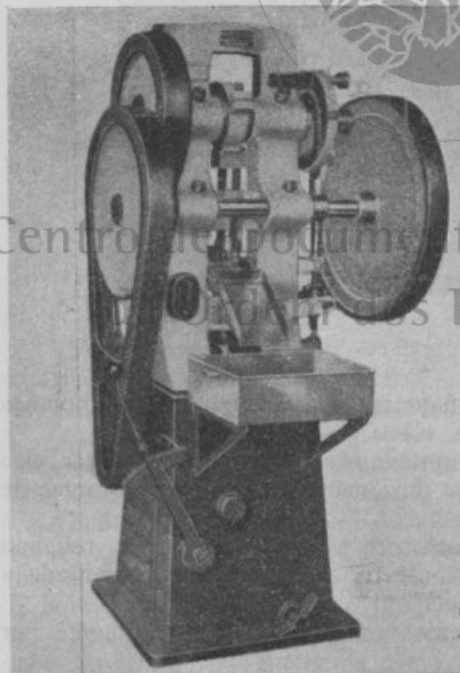


FIG. 5



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 contrôle 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 (41)**

Destinam-se à preparação extemporânea de solutos injectáveis.

Foram introduzidos por Fuller em 1878 (42).

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 (43)**

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 (44) 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.

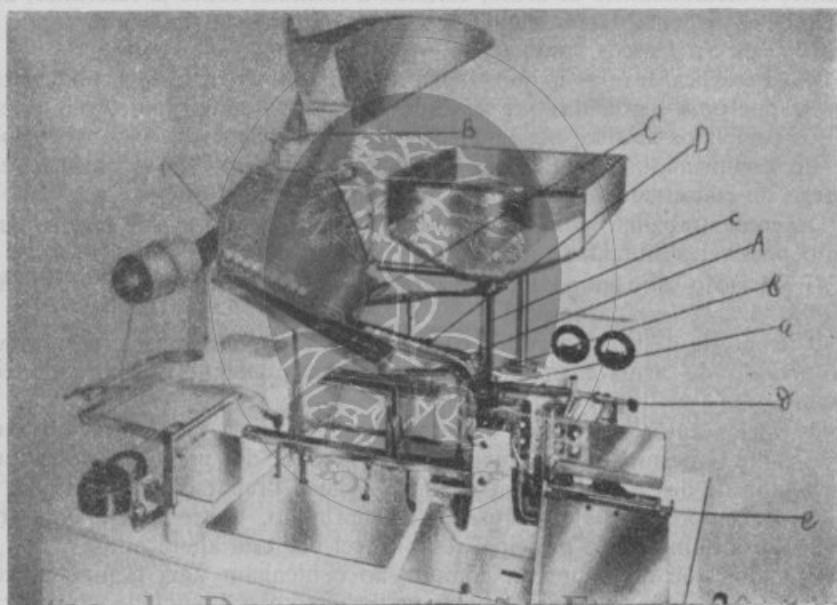


FIG. 7

## Centro de Documentação Farmacéutica 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.

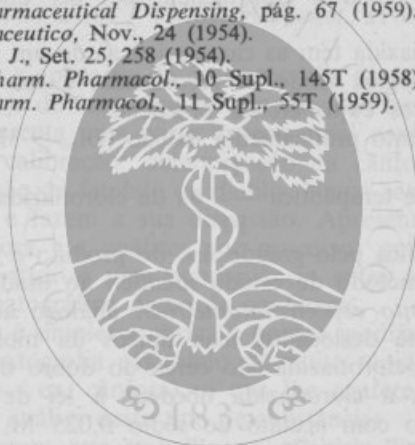
A tremonha permite separar dos comprimidos, pó e partículas dos mesmos que serão recolhidas num reservatório colocado debaixo da mesma.

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.