

Refere ainda as características electroforéticas: substância na concentração de 10-50 γ , voltagem não elevada (210 V), mA 16-24 por 4 tiras, tempo 5 a 6 horas e usando como tampão solução a 0,5 M de fosfato dissódico levado ao pH desejado com ácido fosfórico. Recortar o electroferograma cada 0,5-1 cm, eluir com tampão fosfático deixando em repouso uma noite. Obtém-se assim nítida separação quantitativa.

E o artigo termina com a referência dos aparelhos e reagentes usados e pela citação da bibliografia.

M. A. S. N.

A CROMATOGRAFIA GÁS-SÓLIDO NA ANÁLISE FARMACÊUTICA DE ROTINA

BAINES, C. B. e PROCTOR, K. A.: *J. Pharm. Pharmacol.*, 11 suppl., 230T (1959)

Os AA. descrevem a aplicação da cromatografia gás-sólido à determinação dos constituintes voláteis de uma série de preparações farmacêuticas.

Este trabalho apresenta uma parte experimental com indicações práticas sobre equipamento e calibração; determinação da cânfora, mentol e várias essências, e determinação de fatalato de dietilo. Numa segunda parte, os AA. indicam os resultados e fazem a sua discussão. Apresentam num quadro as concentrações da cânfora nas análises por processos químicos, e os obtidos por cromatografia. Verifica-se uma concordância entre os resultados, o que torna o processo cromatográfico digno de confiança.

O método descrito é simples e obriga a poucas modificações nos processos convencionais de cromatografia gás-sólido. É muito rápido (cada ensaio dura cerca de 20 minutos — ex. cânfora), o que lhe confere vantagens sobre os habituais processos de análise deste tipo de substâncias.

Os AA. apresentaram este trabalho na «British Pharmaceutical Conference», que se realizou em Bournemouth em 1959.

M. T. S. G.

ALGUMAS PROPRIEDADES FARMACÊUTICAS DA NOVOBIOCINA

MULLINS, J. D. e MACEK, T. J.: *J. Am. Pharm. Assoc. (Sc. Ed.)* 49, 245 (1960)

Descrevem os AA. algumas propriedades da novobiocina, antibiótico produzido pelo streptomyces spheroides. Administrada por via oral ou parenteral, actua sobre o staphylococcus, streptococcus, Proteus, Diplococcus Pasturella sendo os streptococcus penicilino-resistentes e os staphylococcus, particularmente sensíveis. Trata-se dum ácido dibásico que se apresenta como sólido amorfo, branco ou levemente corado, ou sólido cristalino, amarelo pálido.

É solúvel em metanol, butanol, ácido acético e dioxano mas insolúvel ou fracamente solúvel em éter, benzeno, tetracloreto de carbono e clorofórmio. A novobiocina ácida é insolúvel na água sendo, porém, os seus sais mono e dissódicos, muito solúveis.

As soluções monossódicas, que são alcalinas, são incompatíveis com os

ácidos formando também sais insolúveis com iões de metais pesados, amins e antibióticos básicos. Foi experimentalmente, demonstrado que existem duas formas deste antibiótico, a amorfa e a cristalina, apresentando propriedades diferentes. Forma-se a primeira, quando uma solução aquosa dum sal sódico é acidificada pela novobiocina ácida convertendo-se porém, na forma cristalina, mais ou menos rapidamente, segundo a temperatura. Verificou-se que a forma amorfa tem maior estabilidade.

Administrada por via oral, terá mais fácil absorção pela sua maior solubilidade no meio ácido do estômago. A instabilidade da novobiocina amorfa foi perfeitamente observada ao microscópio, em suspensão aquosa. As suas partículas sofrem transformações sucessivas, atingindo um diâmetro máximo de 30 μ , aproximadamente, o que os AA. ilustram com várias microfotografias. Este processo de cristalização é irreversível. Foram ainda estudados vários processos de estabilização das suspensões de novobiocina amorfa tendo-se revelado melhores agentes estabilizantes a metil-celulose e alguns derivados do ácido alginico.

M. G.

DOSEAMENTO DO ETANOL EM PRODUTOS FARMACÊUTICOS POR CROMATOGRAFIA-GASOSA

HAROLD J. WESSELMAN; *J. Am. Pharm. Assoc. (Sc. Ed.)* 49, 320 (1960)

Dada a existência de muitas preparações farmacêuticas contendo etanol, torna-se necessário um método para o seu doseamento, que seja simultaneamente rápido e exacto.

O método da destilação presentemente usado e descrito na U. S. P. XV, além de moroso — dispõe pelo menos uma hora — é muitas vezes complicado pela formação de espuma durante a destilação. Além disso, quando em presença de glicerina, iodo, óleos voláteis, solventes ou amónia, requer um tratamento especial antes da destilação.

O método da cromatografia-gasosa, aplicado ao doseamento do etanol, oferece uma solução ideal para os problemas atrás mencionados, comportando pequeno ou nenhum tratamento prévio da amostra a analisar e oferecendo a mesma ou maior precisão, apresentando ainda a vantagem de poder ser efectuado em menos de metade do tempo. A amostra a ser ensaiada deve ser diluída com uma quantidade conhecida de acetona antes de ser injectada no cromatógrafo.

Método do ensaio:

Para cada amostra a ser ensaiada são preparadas soluções-padrão contendo acetona e uma quantidade conveniente de etanol.

A amostra é diluída com a mesma quantidade de acetona contida no padrão.

Os padrões e as amostras são então cromatografados sob as seguintes condições: instrumento, Podbielniak Chromacon N.º 9475 - 3 V; coluna de

cobre (6 pés \times $\frac{1}{4}$ polegada) cheia com polietilenoglicol 400 (p/p), Chromosorb 30-60 e trabalhar a 100°; introduzir a amostra aquecida, temperatura mantida a 300°; «carrier gas», hélio à pressão interior de 15 pounds/polegada quadrada e no exterior pressão atmosférica, velocidade da corrente 75 ml/min.

Os máximos da acetona e etanol são medidos com precisão e a proporção calculada e relacionados em gráfico com a concentração de etanol. É determinada, a partir do padrão, a concentração do etanol na amostra diluída.

Este valor, calculando a diluição com acetona, dá a quantidade de etanol presente na amostra original.

M. A. C.



Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

BIBLIOGRAFIA

LIVROS PUBLICADOS

NEW AND NONOFFICIAL DRUGS 1960,
1 vol. enc. 768 pgs., J. B. Lippincott Com-
pany, Philadelphia, pr.

A presente edição do NND aparece com o mesmo aspecto e estrutura das anteriores.

Esta utilíssima publicação anual continua a apresentar os modernos meios terapêuticos (fármacos não incluídos ou incluídos há menos de 20 anos nos livros oficiais americanos) segundo um método que se nos afigura perfeitamente adequado para obter a informação essencial a respeito dos referidos fármacos nos seus aspectos químico ou biológico, farmacológico, terapêutico, etc.

Actualizada tanto quanto é possível, a presente edição traz 45 novas monografias tendo suprimido 21 da edição de 1959.

As principais características desta obra continuam a ser a informação fácil e completa, a objectividade na apreciação do valor dos fármacos e a actualização.

O NND é, pois, livro que não deve ser desconhecido de nenhum farmacêutico português.

A. Mourato

THE MERCK INDEX OF CHEMICALS
AND DRUGS, 7th ed, *1 vol. enc. 1641 pgs.*,
Merck & C^o, Inc., Publication Department,
Rahway, New Jersey, U. S. A., 1960,
pr. \$12.00.

A primeira edição do INDEX MERCK apareceu em 1889 e foi seguida por novas edições em 1896, 1907, 1930, 1940 e 1952. Esta sétima edição, preparada como as anteriores sem fins lucrativos, apresenta-se consideravelmente melhorada e mais completa sob diversos aspectos.

Antes de mais convém frisar que nos oito anos que decorreram entre a 6.^a e 7.^a edição se deram progressos notáveis na química e, em particular, na química dos produtos usados como medicamentos. Esse acréscimo de dados novos foi amplamente aproveitado na nova edição que inclui indicações sobre 10 000 produtos diferentes, sem contar com derivados destes.

Cerca de um terço das monografias apresentadas agora, não vinham incluídas na edição anterior.

Outras melhorias são ainda de assinalar como: referências mais completas sobre as aplicações médicas e veterinárias e, ainda, um índice cruzado de títulos para facilitar a localização das monografias através dos diversos sinónimos.

A obra inclui ainda muitas tabelas úteis, descrição das reacções mais importantes usadas em síntese orgânica, etc., etc.

Em todos os casos as fontes de informação básicas são sempre indicadas através de referências bibliográficas convenientes.

Por todas as razões esta nova edição do Index Merck, que mantém as tradições das anteriores, está destinada a prestar valiosos serviços a todos os que, directa ou indirectamente tenham que se ocupar com o estudo dos compostos químicos terapêuticamente activos.

A. Ralha

PHARMACOPEIA INTERNATIONALIS,
ed. 1.^a, Supl., *1 vol. enc. 229 pgs.*, O. M.
S. Genebra, 1959.

A primeira edição da PHARMACOPEIA INTERNACIONAL (Vol. I e II, de 1951 a 1955) acaba de ser completada com o seu primeiro suplemento, agora publicado em língua francesa e inglesa.

Este volume inclui 94 monografias novas e 17 apêndices.

Das monografias, 10 são de medicamentos injectáveis, 24 de comprimidos e as restantes de fármacos, a grande maioria já inscritos nas Farmacopeias Americana e Britânica e alguns até usados correntemente entre nós e oficiais na Farmacopeia Portuguesa, há já bastantes anos (como o ácido bórico, o ácido salicílico, o óxido de zinco, o sulfato de zinco, etc.).

Digna de menção especial é a inclusão da «Água desmineralizada» com uma monografia independente da água destilada e a indicação de não ser utilizada em injectáveis — facto já hoje contestado por alguns autores.

Os apêndices incluem: reagentes, tampões e determinação do pH, ensaios dos recipientes de vidro, etc., (sensivelmente análogos aos de outras farmacopeias modernas), tabelas de doses máximas para adultos e crian-

ças, ensaios biológicos diversos, padrões internacionais de certos medicamentos e tabelas para preparação de soluções isotónicas. Estas tabelas, do tipo das inscritas na Farmacopeia Dinamarquesa, têm um interesse prático apreciável, especialmente por incluírem alguns fármacos novos (como o cloridrato de clorpromazina, sulfato de cloroquina, sulfato de dihidroestreptomicina, hialuronidase, sulfato de polimixina), que constituem excepções quanto ao seu comportamento perante a pressão osmótica e sua relação com a concentração.

A Farmacopeia Internacional — que não se destina a ser farmacopeia legal de nenhum país — constitui, sem dúvida, com a adição deste suplemento, uma fonte de consulta valiosa, sobretudo como base de trabalho para as Comissões das Farmacopeias dos diferentes países e para as secções de verificação dos Laboratórios de Indústria Farmacêutica e das Farmácias Hospitalares.

A. Marques Leal

PRÉCIS DE CHIMIE GÉNÉRALE ET DE CHIMIE MINÉRALE, por L. DOMANGE, vol. 2.º enc. 318 pgs., 64 figs., Masson et Cie Ed., 120 bld. S. Germain, Paris 6.º, pr. 27 NF.

O 2.º vol. do livro do Prof. DOMANGE tal como o 1.º, ao qual já tivemos ocasião de nos referir neste Jornal, apresenta os assuntos nele tratados duma maneira acessível e com acentuado carácter didáctico.

Depois de introduzir algumas noções de Química Geral (Termoquímica, Equilíbrios químicos, etc.) o autor estuda os metais e seus compostos, sendo esse estudo bastante completo atendendo à finalidade do livro.

Julgamos que este «Précis», com os seus dois volumes, atinge plenamente a finalidade indicada pelo Prof. Janot no prefácio do 1.º volume.

Almeida Ribeiro

BIOCHEMISTRY OF LIPIDS, dir. p. G. POPJÁK, 1 vol. enc. 228 pgs., Pergamon Press, 4 & 5 Fitzroy Square, London W. I., 1960, pr.

Este volume reúne as comunicações mais importantes apresentadas à 18.ª Secção do 4.º Congresso Internacional de Bioquímica, realizado em Viena em Setembro de 1958. Muitas outras estão resumidas e, sempre que possível, acompanhadas por referências bi-

bliográficas que permitem a sua consulta integral.

Continua-se, deste modo, a publicação dos temas apresentados nos Colóquios Internacionais sobre Problemas de Bioquímica dos Lípidos, sob a presidência do Prof. R. Ruysen.

É bastante vasto o campo coberto pelos artigos agora publicados que se ocupam da metodologia, enzimologia, propriedades físico-químicas e metabolismo dos lípidos e nos dão um conhecimento actualizado das pesquisas que, nestes domínios se estão realizando em todo o mundo.

L. Godinho

A LABORATORY MANUAL OF ANALYTICAL METHODS OF PROTEIN CHEMISTRY (INCLUDING POLYPEPTIDES), Vol. 1.º, THE SEPARATION AND ISOLATION OF PROTEINS, dir. por P. ALEXANDER & R. BLOCK, 254 pgs., Pergamon Press, 4 & 5 Fitzroy Square, London, W. I. 1960, pr. 50 s.

Este é o primeiro de três volumes destinados a constituir um manual sobre métodos de análise química de proteínas. Neste volume, sobre métodos de separação e isolamento, estão agrupados os seguintes artigos:

— Separação de proteínas — S. KELLER & R. BLOCK.

— Isolamento de proteínas com actividade biológica — K. OKUNUKI.

— Fraccionamento de proteínas por adsorção e troca iónica — S. KELLER, R. BLOCK, E. PETERSON & H. SOBER.

— Fraccionamento e caracterização por diálise — L. CRAIG.

— Partilha — L. CRAIG.

— Electrodecaçãoção por multi-membrana — A. POLSON & J. LARGIER.

— Electroforese em zonas de gradiente de densidade — H. SVENSSON.

Estes capítulos estão tratados por forma a dispensar, tanto quanto possível, o recurso a outras publicações, incluindo cada um delas uma breve introdução teórica de modo a permitir uma apreciação das possibilidades e limitações do método e a interpretação dos resultados.

O facto de as diversas técnicas serem apresentadas por autores com ampla experiência pessoal justifica o elevado número de pormenores com que se descreve a sua execução.

O segundo e terceiro volumes serão dedicados aos métodos de estudo da composição, estrutura, reactividade e propriedades físicas das proteínas.

Creemos, pois, que este manual será da maior utilidade a quantos se dedicam à análise macro-molecular.

L. Godinho

DERMOPHARMACIE — JOURNÉES NATIONALES LYON 1957, 1 vol. br., 126 pgs., U. T. I. P., Boué (Aisne).

Oito especialistas em cosmética tratam resumidamente em outros tantos artigos, distribuídos em três partes, interessantes aspectos que tanto respeitam a preparados cosméticos como farmacêuticos. Na parte de generalidades ocupa-se VALETTE da Higiene e Beleza. Progressos consideráveis têm sido assinalados nos últimos trinta anos com produtos inteligentemente fabricados e sensatamente usados, sendo possível retardar notavelmente o envelhecimento precoce dos tecidos dérmicos. Refere-se o autor aos tratamentos locais, assinalando o «imenso problema das intolerâncias cutâneas». PARESSANT examina o aspecto legal da preparação dos produtos cosméticos, sob o ponto de vista do Direito Farmacêutico. No artigo de matérias primas dermofarmacêuticas reconhece-se que o excipiente desempenha um papel importante na actividade dos produtos cosméticos e, muitas vezes, até decisivo das suas propriedades. Os supositórios e as pomadas de uso farmacêutico foram favorecidos com o emprego de novos excipientes que, além das vantagens práticas que oferecem à fabricação, possuem distintas qualidades de tolerância, penetração, estabilidade, etc. Este capítulo é desenvolvido por COTTE que, em seguida a breves considerações sobre as preparações cosméticas e farmacêuticas e suas matérias primas, refere os excipientes cutâneos principais (primários) e seus empregos. O problema da estabilidade dos produtos cosméticos é tratado por GATTEFOSSE, considerando factores influentes internos e externos, relacionando estes com os diversos tipos de embalagem. O emprego dos agentes conservadores, antifúngicos, antissépticos e anti-oxidantes é discutido por MARILLIER. STANKOFF expõe o problema da limpeza da pele, acentua que a acção do sabão se limita apenas a uma acção de superfície, referindo-se depois aos chamados leites de beleza. A terceira parte, finalmente, inclui trabalhos de LACHARTRE e VIDAL, respectivamente, sobre afecções do couro cabeludo e cirurgia estética. Esta publicação da «Union Technique Intersyndicale Pharmaceutique», apesar do reduzido número de páginas, é de evidente interesse farmacêutico.

L. Sousa Dias

COLLECTANEA PHARMACEUTICA SUECICA, Vol. XIV, 1959 — Stockholm, 1960.

O presente volume reúne 15 artigos, escritos em sueco, alemão e principalmente em inglês, extraídos de várias revistas, em especial *Svensk Farmaceutisk Tidskrift* e *Farmaceutisk Revy*. A obra é uma edição da biblioteca do KUNGL. FARMACEUTISKA INSTITUTETS de Stockholm, tendo sido neste instituto realizada a maior parte dos trabalhos publicados (todos de investigadores suecos), e dos quais destacamos os seguintes:

— Estudos acerca da estabilidade das soluções de morfina em «ampins» e em ampolas (BARKMAN e ÖRTENGREN).

— Espectro infravermelho de barbituratos N-substituídos e N-N'-disubstituídos (B. DANIELSSON & coll.).

— Produção de pílulas e comprimidos pelo método da gota. 5. O polietilenoglicol como base.

— Preparações de acção retardada para uso oral (SJÖGREN & coll.).

— Estabilização de soluções de succinato ferroso (SJÖGREN & coll.).

M.^a Arm.^a Constantino

PROBLEMAS DE ORGANIZACIÓN INDUSTRIAL FARMACÉUTICA, 1 vol. br. 56 pgs., Barcelona, 1959.

Série de 5 conferências realizadas por iniciativa do Prof. DEL POZO sobre assuntos relativos à Indústria Farmacêutica e destinados a um Curso de Tecnologia Galénica.

Os autores são pessoas que trabalham na Indústria (Bayer, Leti-Uguifa e Carlo Erba) portanto de inegável competência para versar aqueles assuntos que abrangem os aspectos de planificação económica, controle e publicidade.

A. Mourato

CATALOGUE GÉNÉRAL DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE 1959, 1 vol. enc. 490 pgs. E. D. I. 9, rue Clichy, Paris (9^e).

Este catálogo destina-se a fornecer a informação que interessa a todos os que se dedicam às actividades farmacêuticas em especial à indústria.

De aspecto muito atraente é notável o método com que está elaborado.

A. Mourato

DIVERSAS PUBLICAÇÕES RECEBIDAS

- GUIA DE LA UNIVERSIDADE DE MADRID, 1960, 1 vol. br. 233 pgs.
- FACULTAD DE FARMACIA, ANUARIO 1958-59, 1 vol. br. 54 pgs., Nucleo Universitario de Pedralbes, Av. Gen. Franco s/n., Barcelona 1959.
- THE LONDON APOTHECARIES, THEIR SOCIETY AND THEIR HALL (por C. WALL,

1 vol. br. 27 pág. The Apothecaries Hall, Black Friars Lane, Blackfriars, London, E. C. 4.

- GRÊMIO NACIONAL DAS FARMÁCIAS, RELATÓRIO 1959.

- MALADIES DE LA CIRCULATION DE RETOUR, 1 vol. br. 52 pgs., Midy,



Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

SECÇÃO PROFISSIONAL

EDITORIAL

Facto de relevo que não deve passar sem a devida menção, foram as reuniões que os professores dos 3 estabelecimentos de ensino farmacêutico do País fizeram em Lisboa e Coimbra.

Sem que isso signifique qualquer ligação com o «Editorial» publicado no número anterior desta Revista — a 1.ª reunião efectuou-se antes da Revista sair — regosijamo-nos, no entanto, por vermos assim concretizados os nossos pontos de vista. Reunindo-se e procurando em conjunto qual a melhor solução para o problema do ensino farmacêutico, os professores mostraram a perfeita uniformidade dos seus pontos de vista, chegando facilmente a uma unanimidade de opiniões que permitiu, desde logo, que os 3 Directores fossem avistar-se com Sua Excelência o Ministro da Educação Nacional para exporem a sua pretensão, que é a de toda a classe — reforma do ensino farmacêutico.

Desfeitas assim quaisquer dúvidas sobre a existência na classe farmacêutica de dissidências quanto ao ponto fundamental que representa a futura preparação de farmacêuticos — e é-o fundamental na medida em que o País não pode pensar em desenvolvimentos industriais sem também cuidar da preparação de técnicos — aguardamos que Sua Excelência o Ministro da Educação Nacional encare o assunto com aquela decisão que ele merece.

PERGUNTAS E RESPOSTAS

218) *Pergunta* — «... Assim (porque é realidade que isto se passa em Portugal) como se explica que:

1) uma farmácia esteja sob a direcção técnica da sua proprietária e esta viva a 19 ou 20 km dela e apenas a visite, com o fim de «fazer contas» com o ajudante, de 8 em 8 dias;

2) que abra às 9 h. e feche às 12 h.; reabra às 13 ou 14 h. e feche às 20 h. e após de ter fechado não atenda mais ninguém, mesmo em caso de urgência, quer se toque à campainha quer se tente o telefone, que não atende (Note-se que é na localidade a única farmácia e o ajudante vive nela com a esposa e filhos);

3) que nessa farmácia se vendam embora camufladamente, abortivos;

4) que o mesmo ajudante tenha o seu ajudante que o substitui quando vai em «serviço» de todo e qualquer género de enfermagem, desde o dar injeções endovenosas e intramusculares passando por ortopedista, indo até parteiro — altura em que sabe ministrar injectáveis que talvez tenha visto empregar pelo médico, em casos idênticos;

5) que se aconselhe a substituição de medicamentos pelo simples facto de não ter o medicamento que o médico pede na receita.

Isto são perguntas sobre o que se passa numa aldeia onde o público sofre feliz e resignado todas as infracções, com a cumplicidade duma farmacêutica que vive longe da sua farmácia.

Numa altura em que os nossos problemas tanto nos afligem e afligem os dirigentes dos Organismos que conosco contactam é de lamentar que coisas como estas se dêem e que de 470 visitas de fiscalização efectuadas em 1959 no Norte, ainda não se tenha encontrado esta farmácia que envergonha a Classe Farmacêutica, e até o Sindicato Nacional dos Farmacêuticos — I. C.

Resposta — As indicações e considerações que nos faz acerca de determinada farmácia que não identifica não nos surpreendem desde que, infelizmente, existem inúmeros casos semelhantes e outros que se revestem talvez de maior gravidade.

Tal estado de coisas é, em nossa opinião, devido, principalmente a duas deficiências fundamentais:

- Falta de inspecções frequentes por parte da Direcção Geral de Saúde que possui um único inspector para todo o País.
- Carência por parte do Sindicato duns Estatutos que lhe permitam a aplicação de sanções disciplinares aos seus associados.

Quanto à primeira, julgamos que este Sindicato, uma vez devidamente organizada a sua própria informação, poderá fornecer dados concretos e de conjunto ao Ministério da Saúde, demonstrando a necessidade duma actuação eficiente — no interesse do doente — dos Serviços affectos à fiscalização e moralização deste importante aspecto do problema da Saúde.

No que diz respeito à segunda deficiência, este Sindicato procura afincadamente obter a aprovação duns novos Estatutos tipo ordem (cujo projecto já está entregue oficialmente) que lhe permitam também actuação repressiva das ilegalidades e ao mesmo tempo construtiva duma consciência profissional que cada vez mais vai faltando e que só uma minoria consegue ainda manter. — M. T.

219) Pergunta — Recebi do S. N. dos Ajudantes de Farmácia e Offícios Correlativos do Distrito do Porto uma circular na qual se faz referência ao Decreto-Lei n.º 29 931 e, em conformidade com essa citação, determina que a partir do corrente ano as quotas do pessoal representado pelo referido Sindicato deverão ser pagas por meio de guias, à responsabilidade da entidade patronal.

Rogo a V. me esclareça devidamente até que ponto é legal (já não digo justa...) tal determinação — G. S. V.

Resposta — A exigência do S. N. dos Ajudantes de Farmácia e Of. Correlativos do Distrito do Porto é legal, porquanto o art. 5.º do Decreto-Lei n.º 29 931 reza o seguinte:

«O não cumprimento por parte das entidades patronais dos despachos exarados nos termos do disposto no parágrafo único do artigo 2.º do mesmo decreto (que declara obrigatório o pagamento de quotas e estabelece que este seja fiscalizado ou efectuado pelas entidades patronais) será punido com a multa de 20 escudos a 100 escudos por cada trabalhador, em relação ao qual se verificar a infracção». — M. T.

220) Pergunta — Porque será que, existindo um Sindicato Nacional dos Farmacêuticos e um Grémio Nacional das Farmácias e outro dos Industriais de Especialidades Farmacêuticas, ainda não existe um Contrato Colectivo de Trabalho para os Farmacêuticos Portugueses? — J. B. M.

Resposta — Julgamos que não terá havido nenhuma Direcção deste Organismo que se não tenha debruçado sobre o problema a que se refere.

Até hoje nenhuma delas concluiu pela vantagem da celebração dum Contrato Colectivo de Trabalho para os farmacêuticos que trabalham por conta de outrem e as razões devem poder-se resumir no seguinte:

«Se bem que um Contrato Colectivo viesse a beneficiar economicamente alguns farmacêuticos, a sua celebração não estaria de acordo com o carácter liberal da profissão que nos esforçamos por manter e defender».

De facto o farmacêutico deve fazer-se pagar caso o seu trabalho seja útil, produtivo e necessário. Quando assim não suceda («testas de ferro», por ex.) não será a existência dum Contrato Colectivo que obrigará, por razões óbvias, a entidade patronal a remunerar, melhor e de facto, o farmacêutico. — M. T.

NOTICIÁRIO

III REUNIÃO DOS FARMACÊUTICOS PORTUGUESES

A data da distribuição do presente tomo da nossa Revista já terá ocorrido, porventura, mais uma grande reunião de convívio da classe — a III Reunião dos Farmacêuticos — este ano realizada em Coimbra.

Marcada para 2 e 3 de Julho, foi o respectivo programa cuidadosamente elaborado, ficando a sua execução a cargo de um grupo de colegas daquela cidade composto pela Sr.^a D. Maria Lucília Pimentel e pelos Srs. Drs. Fernando Salvador Rodrigues, Nogueira Viegas, Simões Martinho e António Duarte Coelho.

Damos seguidamente nota do programa:

DIA 2 (Sábado):

- 15 horas: Sessão Inaugural:
Alocução: J. Nogueira Viegas.
Conferência: Novos rumos da Farmácia Portuguesa — Prof. Dr. Ramos Bandeira.
- 16 horas: Conferência: Deveres e Direitos dos Farmacêuticos — Dr. D. Silvina Fontoura de Carvalho.
- 17 horas: Conferência: A elevada missão da Inspeção de Exercício Farmacêutico — Simões Martinho.

DIA 3 (Domingo):

- 9 horas: Visita ao Portugal dos Pequenos.
- 11 ½ horas: Conferência: Sobre a propriedade de Farmácia — Prof. Dr. Albano Pereira.
- 13 horas: Almoço no Salão de Festas da FNAT.
- 15 horas: Música de dança pela Orquestra Casino, da Figueira da Foz.

Esperamos que esta Reunião atinja um nível honroso para os Farmacêuticos, dada a categoria dos conferentes e a organização meticulosa do programa.

No próximo Número desta Revista será feito relato desenvolvido do acontecimento, cujo êxito muito contribuirá para o estreitamento das relações entre todos os sectores da Farmácia Portuguesa.

CONFERÊNCIAS E LIÇÕES NA SECÇÃO DO SINDICATO DO PORTO

Na sede da Secção Distrital do Porto do nosso Sindicato realizaram-se este ano algumas sessões culturais de que seguidamente damos um resumo:

★ 28 de Março — Sessão consagrada à Cromatografia, que constou, em primeiro lugar, da projecção de um filme cedido por gentileza da firma Jaime Alves Barata, Lda., de Lisboa. Seguidamente o Sr. Prof. Vale Serrano fez largas considerações sobre as análises cromatográficas, dissertando sobre os princípios teóricos e práticos da cromatografia-coluna e cromatografia-papel e citando exemplos da sua aplicação prática no campo farmacêutico.

Durante a sua exposição, foram apresentados vários cromatogramas referentes a trabalhos em curso e outros publicados, sobre a separação de flavonas e heterosídeos em extractos de plantas (*Prof. Nogueira Prista e Dr. Correia Alves*), corantes alimentares (*Prof. Nunes de Oliveira e Dr. Alves da Silva*) e vitaminas de complexo B em produtos farmacêuticos e amino-ácidos no sangue (*Drs. Alves da Silva e Duarte Rodrigues*), que serviram para demonstrar claramente o interesse destes métodos de análise em todos os campos da Farmácia.

★ 9 de Maio — Lição pelo Sr. Dr. Luís Duarte Rodrigues versando o tema:

«Intermédio para Supositórios», em que foram focados: a história da forma medicamentosa «Supositórios»; as vantagens da administração dos medicamentos por

via rectal em comparação com as vias oral e parenteral; o interesse da escolha dos intermédios para se obter uma melhor e mais rápida reabsorção dos princípios activos. Fez o estudo dos vários produtos até agora utilizados para este fim, destacou as características a que devem satisfazer os intermédios e terminou por focar alguns exemplos de fórmulas para as quais foi aconselhado o intermédio mais conveniente.

★ 20 de Junho — Lição proferida pelo Prof. Nogueira Prista, versando o tema «Alguas considerações sobre pomadas», dissertando sobre características, preparação, conservação, etc., destes preparados.

ACTIVIDADES DA ESCOLA DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

• Conferências no Centro de Estudos Bio-Galénicos

Com a realização de sessões semanais tem o Centro de Estudos Bio-Galénicos da Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra desenvolvido no ano corrente uma notável actividade cultural digna de regista e que muito nos apraz assinalar, pelo alto contributo que constitui para a elevação da Profissão — tarefa a que a Direcção do nosso Sindicato também se vem dedicando com particular afincio.

Nessas sessões semanais foram proferidas, nestes últimos meses, várias conferências de que damos seguidamente nota:

— «A condições requeridas em França para a preparação e venda em quantidade de medicamentos», pelo Dr. Henrique Pires;

— «Análise de aminoácidos em líquidos biológicos», pela Dr.^a D. Odete Roque Proença da Cunha;

— «Conceito de Medicamento, especialidade farmacêutica e armazenista-distribuidor de medicamentos», pelo Dr. Luís Garcia Rodrigues;

— «O que a Farmácia Hospitalar exige do Farmacêutico», pela Dr.^a D. Maria do Céu Nunes Granado;

— «Rádio-isótopos em Farmácia», pelo Dr. Gastão Larisch;

— «Alguns aspectos da Legislação farmacêutica francesa», pelo Dr. Fernando Salvador Rodrigues;

— «Alguns aspectos da correcção do gosto dos medicamentos», pelo Prof. Dr. José B. Cardoso do Vale.

— «Nova legislação farmacêutica em França», pelo Dr. Garcia Rodrigues.

— «Organização farmacêutica alemã: STADA», pelo Dr. Gastão Larisch.

• II Curso Prático de Análises de Aplicação à Clínica

Foi já elaborado o programa do II Curso Prático de Análises de Aplicação à Clínica, que se realiza no Centro de Estudos Bio-Galénicos de 26 de Setembro a 1 de Outubro próximos. O respectivo programa é o seguinte:

DIA 26 (2.^a feira):

15 horas: Inauguração do Curso.

Alocação: Prof. Dr. J. Ramos Bandeira.

Conferência: Reacções de diagnóstico da poliartrite crónica evolutiva — Dr.^a D. Maria Serpa dos Santos.

16 horas — Determinação da Proteína C reactiva e título anti-estreptolisínico-O — Dr.^a D. Maria Serpa dos Santos.

DIA 27 (3.^a feira):

10 horas: Reacções de *Waller-Rose* e de *floculação do Latex* — Dr.^a D. Maria Serpa dos Santos.

15 horas: Reacções para diagnóstico precoce da aterosclerose:

Reacção fenólica de *Kunkel* e dosagem do colesterol — Dr. Garcia Rodrigues.

Reacção de *Burstein* — Prof. Dr. J. Ramos Bandeira.

Lipidograma — Dr. A. Pinho de Brójo.

DIA 28 (4.ª feira):

10 horas: Determinação de aminoácidos na urina — Dr.ª D. Odete Roque Proença da Cunha e Dr. A. Proença da Cunha.

14 horas: Princípios e aplicação da imuno-electroforese — Dr. Jorge Branco da Cunha.

15 horas: Lição: Fam. *Enterobacteriaceae* — Dr.ª D. Adriana Figueiredo.

16 horas: Trabalhos Práticos: Isolamento de *Enterobacteriaceae* — Dr.ª D. Adriana Figueiredo.

DIA 29 (5.ª feira):

9,30 horas: Lição: Bacteriologia do gén. *Salmonella* — Dr.ª D. Adriana Figueiredo.

10,30 horas: Continuação dos trabalhos práticos pendentes — Dr.ª D. Adriana Figueiredo.

15 horas: Lição: Diagnóstico laboratorial de Salmoneloses — Dr.ª D. Adriana de Figueiredo.

16 horas: Trabalhos Práticos: Diagnóstico serológico de Salmoneloses. Classificação bioquímica de *Enterobacteriaceae* — Dr.ª D. Adriana Figueiredo.

DIA 30 (6.ª feira):

9,30 horas: Lição: Bacteriologia do gén. *Shigella*; diagnóstico laboratorial de Shigeloses — Dr.ª D. Adriana Figueiredo.

10,30 horas: Continuação dos trabalhos pendentes. — Dr.ª D. Adriana Figueiredo.

15 horas: Trabalhos Práticos: Classificação serológica de *Salmonella*. Identificação de *E. coli* enteropatogénico — Dr.ª D. Adriana Figueiredo.

DIA 1 (Outubro - Sábado):

9,30 horas: Trabalhos Práticos: Conclusão dos trabalhos práticos pendentes — Dr.ª D. Adriana Figueiredo.

11 horas: Colóquio: sobre *Enterogacteriaceae* — Dr.ª D. Adriana Figueiredo.

13 horas: Almoço de Confraternização.

INDICAÇÕES DIVERSAS:

1) A inscrição no Curso Prático de Análises de Aplicação à Clínica da Escola de Farmácia Coimbra efectua-se até ao dia 10 de Setembro no *Laboratório de Criptogamia e Fermentações* e *Centro de Estudos Bio-Galénicos*, no Edifício do Museu — Couraça dos Apóstolos, 51, r/c. E.

2) Todos os esclarecimentos inerentes a este Curso devem pedir-se aos colaboradores do mesmo.

A inscrição é de 300\$00 a título de indemnização pelos reagentes utilizados.

3) O número de lugares é limitado a 25.

4) Podem fornecer-se quaisquer esclarecimentos sobre alojamento e pensão.

5) Mediante a importância de 50\$00, os alunos podem adquirir o Diploma do Curso Prático de Análises de Aplicação à Clínica.

CONGRESSOS

• XXV Congresso Luso-Espanhol para o Progresso das Ciências

Promovido pela Associação Espanhola para o Progresso das Ciências e com a cooperação da Associação Portuguesa, realizar-se-á em Sevilha, de 23 a 26 de Novembro do ano corrente, o XXV Congresso Luso-Espanhol para o Progresso das Ciências. Consta este Congresso das seguintes secções:

- 1.ª — Matemáticas.
- 2.ª — Astronomia, Geodésica e Geofísica.
- 3.ª — Física.
- 4.ª — Geologia.
- 5.ª — Ciências Sociais.
- 6.ª — Teologia, Filosofia e Pedagogia.
- 7.ª — História e Arqueologia.
- 8.ª — Medicina e Cirurgia.
- 9.ª — Engenharia e Arquitectura.
- 10.ª — Geografia.
- 11.ª — Química.
- 12.ª — Biologia.
- 13.ª — Filologia e Literatura.
- 14.ª — Ciências Agronómicas.

Ainda não está elaborado o programa definitivo deste Congresso, o qual será distribuído logo que o esteja. As pessoas interessadas, podem, porém, dirigir-se à sede da Associação Portuguesa para o Progresso das Ciências — Praça do Príncipe Real, 14-2.º, em Lisboa — que prestará todas as informações.

• «XI Journées Pharmaceutiques Françaises»

De 26 a 30 de Setembro próximo, realizar-se-ão em Paris as «XI JOURNÉES PHARMACEUTIQUES FRANÇAISES», sob a presidência de honra do Ministro da Saúde Pública da França. Haverá uma exposição, visitas aos Laboratórios da Indústria Farmacêutica e diversas conferências, soirée no Teatro dos Campos Elísios e noite de gala no «Lido». As sessões de demonstrações práticas e de trabalhos terão lugar na sede de vários organismos e sociedades profissionais.

As inscrições são feitas na Faculdade de Farmácia de Paris — Avenue de l'Observatoire, 4 — Paris.

UMA NOVA FÁBRICA MERCK, NA INGLATERRA

Uma nova fábrica de produtos farmacêuticos de Merck Sharp & Dohme, Ltd. acaba de ser inaugurada em Hoddesden, na Inglaterra, pelo ilustre homem de ciência norte-americano, dr. Vannevar Bush. Assistiram à cerimónia representantes do Governo britânico e altas individualidades das classes médica e farmacêutica.

No seu discurso inaugural, o dr. Vannevar Bush salientou que, em regime de livre iniciativa, a indústria farmacêutica, com os seus extensos programas de investigação científica, tem nas últimas décadas dado a mais valiosa contribuição para a luta contra a doença.

«O grande problema de pôr melhores remédios e maior quantidade deles ao alcance dos que os necessitam, é essencialmente um problema de fabrico, distribuição e venda.

«Com efeito, os medicamentos precisam de ser fabricados e distribuídos segundo métodos eficientes que limitem tanto quanto possível o custo para o doente».

Essa teoria reflecte-se na nova fábrica de Hoddesden, construída para servir de protótipo a estabelecimentos similares em todo o Mundo. A sua concepção rigorosamente funcional permite que a produção decorra harmoniosamente, desde as fases iniciais no piso superior até à armazenagem e expedição ao nível da rua, constituindo assim um exemplo de eficiência industrial.

A nova fábrica incorpora o mais moderno equipamento da indústria farmacêutica. A secção de inspecção, muito vasta e aperfeiçoada, compreende laboratórios microbio-

lógicos, químicos e físicos e uma sala de pesagem dispondo de balanças sensíveis a variações de 1/200.000 de um grama.

As substâncias básicas para a preparação dos medicamentos na nova fábrica de Hoddesden são produzidas pela firma subsidiária, Thomas Morson & Sons, Ltd., de Ponders End.

A nova fábrica, que vem substituir antigas instalações, é o mais recente desenvolvimento de um programa de expansão mundial empreendido pela Divisão Internacional de Merck & Co., Inc., de Rahway, Estado de Nova Jersey. Além das suas instalações nos Estados Unidos, a companhia possui também fábricas na Holanda, no Canadá, na Argentina, no Brasil, na Colombia, no México, nas Bermudas, na Austrália, na Índia, no Japão, na Tailândia, nas Filipinas e na União Sul-Africana.

COLÉGIO QUÍMICO FARMACÊUTICO PARAGUAIO

Foi eleita a Comissão Directiva desta associação farmacêutica, de Assunção (Paraguai), cuja composição é a seguinte:

Presidente: *Dr. Ramón Codas*
 Vice-Presidente: *Dr. Rafael Camperchioli*
 Secretário: *Dr. José A. Bergues*
 Tesoureiro: *Dr. Luís Benitez Torres*
 Vogais: *Dr. Cesar Morinigo*
Dr. Rubén Buzarquis
Dr. Pedro Medina
Dr. Alfonso Ruiz Peralta
Dr. Luís Caballero B.
Dr. Luis Caballero B.

O respectivo mandato abrange os anos de 1960 e 1961.

Agradecemos as saudações que a nova Comissão Directiva nos endereçou e desejamos-lhe os maiores êxitos nas suas funções.

DIRECÇÕES TÉCNICAS DE FARMÁCIAS

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

Nomes	Farmácias e Localidades
Alípio Inácio Duarte	<i>Pereira — Sousel</i>
Eurico José Gomes de Figueiredo Pais	<i>Santa Cruz — Lisboa</i>
Maria Helena Dias de Matos	<i>Nobre Sobrinho — Alvito</i>
Serafim da Conceição Martins Vasco	<i>Central da Penha — Lisboa</i>
Maria Antónia Andrade Leitão	<i>Tagus — Lisboa</i>
Valeriano de Oliveira Horta Leite	<i>Leite — Pardelhas</i>
Alice Mendes Simões	<i>Vera Cruz — Lisboa</i>
Carlos Júlio Nunes da Fonseca	<i>Moderna — Frozeira (Ferr.º do Zêzere)</i>
Ataíde Bráulio Monteiro Portugal	<i>Portugal — Chança</i>
Maria Manuela Rodrigues Pires	<i>Gameiro — Alpiarça</i>
Cristóvão Menezes Leite	<i>Leitão — Alpiarça</i>
Maria Adelaide dos Santos Gentil	<i>Tilcor — S. Pedro de Alva</i>
Maria Lucília Gonçalves Magalhães	<i>Popular — Quintans (Gondomar)</i>
Jesuina da Conceição Fernandes	<i>Bocageana — Setúbal</i>
Alice Rosete da Cruz	<i>Higiene — Sabugal</i>
Mariana Rita Gonçalves Monteiro	<i>Portalegrense — Portalegre</i>
Henrique R. A. Teixeira Pinto	<i>Santa Teresa — Porto</i>
Áurea G. Teixeira de Magalhães	<i>Marques dos Santos — Valongo</i>
Adriano Venâncio Coelho	<i>Leão — Escoural</i>
Maria G. Sampaio da Fonseca e Castro	<i>Almeida, Suc. — Godim (Régua)</i>

LICENCIAMENTO DE FARMÁCIAS

Pela Direcção-Geral de Saúde—Serviços Técnicos do Exercício de Farmácia—foram expedidos os alvarás de licenciamento das seguintes farmácias:

N.º e data do alvará	Farmácia e Localidade	Proprietário
892 — 5-1-1960	<i>Manso Preto</i> — Grijó	Cesaltina Gonçalves Martins Manso Preto
893 — 5-1-1960	<i>São Cosme</i> — Covilhã	Emília Augusta Costa Cabral
894 — 5-1-1960	<i>Feliz</i> — Gouveia	Ilídio de Almeida Feliz
895 — 5-2-1960	<i>Moderna</i> — Relíquias (Odemira) ...	Maria de Fátima Rodrigues Pinto
896 — 25-2-1960	<i>Dos Combatentes</i> — Algés	Farmácia Combatentes, L. ^{da}
897 — 5-3-1960	<i>Assoc. S. M. Empreg.ºº dos Estado</i> — Lisboa	Associação de Socorros Mú- tuos dos Empregados do Estado
898 — 12-3-1960	<i>Primavera</i> — Murtal (Parede)	Cecília Brazão Antunes
899 — 4-4-1960	<i>Central</i> — Paio Pires	Maria Fernanda dos Santos Perestrelo
900 — 21-4-1960	<i>Farmácia Nova</i> — Loureiro de Sil- gueiros	Maria Alcina Nunes
901 — 21-4-1960	<i>Lis</i> — Gândara dos Olivais	José Nunes da Costa No- gueira
902 — 21-4-1960	<i>Moreira</i> — Carvalhos	António Luís Moreira
903 — 29-4-1960	<i>Caixa de Prev. P. da Empresa Car- bonífera do Douro</i> — Raiva (Cast.º de Paiva)	C. P. P. E. C. D.
904 — 29-4-1960	<i>Da Gândara</i> — S. Martinho da Gândara	António Ferreira de Sousa
905 — 29-4-1960	<i>Esperança</i> — V. Santa Cruz (Fun- chal)	Maria de Lourdes H. G. Garcia
906 — 10-5-1960	<i>Popular</i> — Armeiro das Milhari- ças	Maria S. Pontes da Piedade
907 — 14-5-1960	<i>S. Jorge</i> — Lisboa	Maria da Luz A. Valadares M. Boavida
908 — 30-5-1960	<i>Barradas</i> — S. Tiago do Cacém ...	Corte Real, Lda.
909 — 7-6-1960	<i>Leão, Lda.</i> — Sesimbra	Leão, Lda.

da Ordem dos Farmacêuticos

REGISTOS DIVERSOS

- ★ O farmacêutico Heliodoro Lopes Chitas, foi autorizado a instalar um posto de medicamentos de urgência em Ervedal (Avis).
- ★ A farmacêutica Maria Celina Pinto de Paiva cedeu ao farmacêutico Manuel António da Silva Ramos a totalidade da quota que possuía na *Farmácia Alírio Barros*, do Porto.
- ★ O farmacêutico Luís Roberto Heftlen cedeu à farmacêutica Maria Inácia Cerrado Toscano a quota que possuía na *Farmácia Flama*, da Amadora.
- ★ A *Farmácia Matilde Soares*, de Mira, passou a ser propriedade da lic. Maria Adélia de Almeida Beirão de Araújo e Sá.
- ★ Encontram-se encerradas, as seguintes farmácias: *Nova*, de Brinches; *Pinto*, de Rosmaninhal; *do Bairro de Almoinhas*, de Marrazes; *Macedo*, de Monforte; *Sepol*, de Lisboa; *de Padronelo*, de Padronelo (Amarante) e *Moderna*, de Souto (Abrantes)

- ★ O farmacêutico Feliciano José da Trindade Rabaça, foi autorizado a montar um posto de medicamentos de urgência em Brotas (Mora).
- ★ A *Farmácia Salutis*, de Tocha, passou a ser propriedade da lic. D. Maria Amélia Teixeira Alegre, conforme escritura de 2-5-1960.
- ★ Os farmacêuticos D. Maria Florência Simões Janeiro e Júlio da Conceição Moraes cederam as quotas que possuíam na *Farmácia Cruzeiro do Sul*, de Lisboa, respectivamente aos farmacêuticos Ildefonso Boaventura Molarinho Mendes e Fausto Rogério Giro Moreira.



Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

Director: M. MOURATO VERMELHO

PRESIDENTE DA DIRECÇÃO

EDIÇÃO E PROPRIEDADE DE

SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS

SOCIEDADE FARMACÊUTICA LUSITANA

(MEMBRO EBECTIVO DA «FÉDÉRATION INTERNATIONALE PHARMACEUTIQUE»)

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

CORPO REDACTORIAL:

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

VOL. X ✱ 1960

JULHO - SETEMBRO ✱ N.º 3

TRABALHOS ORIGINAIS

DOSEAMENTO DA AMINOFILINA POR ESPECTROFOTOMETRIA NO U. V.

MARIA AMÉLIA ANDRADE

Lic. em Farmácia

MARIA MANUELA LEITE INÁCIO

Lic. em Farmácia

No sentido de fixar uma técnica de doseamento das substâncias activas num comprimido contendo aminofilina, cloridrato de efedrina e fenobarbital, experimentámos, entre vários métodos descritos, a determinação do barbitúrico por espectrofotometria no U. V., em tampão de borato de pH = 9,5 a 240 m μ após separação da efedrina como fora descrito por MATTSON⁽¹⁾.

A observação de resultados anormais e elevados, levaram-nos a pensar na possível interferência da aminofilina; e como não tivéssemos encontrado na literatura qualquer citação sobre o espectro no U. V. deste derivado da teofilina, resolvemos estudar as possibilidades de aproveitamento da absorção máxima encontrada, na zona de 273-275 m μ , no doseamento dos preparados galénicos do composto.

Embora o método não pudesse ser usado na verificação analítica da associação medicamentosa referida, estudámo-lo com o fim de doseamento rápido dos preparados galénicos simples de aminofilina, assunto que constitui a parte experimental deste trabalho.

Quando os nossos ensaios estavam praticamente concluídos, publicaram COMMER e BOURNE⁽²⁾ um estudo analítico quantitativo numa associação de aminofilina, cloridrato de efedrina e amobarbital, em que os AA. referem, para a aminofilina, a espectrofotometria no U. V., em meio ácido (Cl H a 2%) a 270 m μ nada dizendo sobre o espectro do composto nem citando a extinção específica para esse comprimento de onda.

PARTE EXPERIMENTAL

1) Espectrofotometria da aminofilina no U. V.:

Para o estudo do espectro da aminofilina, preparámos uma solução de aminofilina a 1 mg % em água (pH±6) e paralelamente outra na mesma concentração em tampão de pH=9,5 contendo 0,309 g % de ácido bórico, 0,372 g % de cloreto de potássio e OH Na N/1 (± 4 ml %).

Determinámos as densidades ópticas desde 200 a 300 m μ , tendo verificado que os máximos e os mínimos, na água e no tampão, eram sensivelmente análogos, mas as extinções diferem um pouco: na água o mínimo corresponde à zona de 240 m μ ($E^{1\%}_{1\text{cm}} = 100$) e o máximo a 270-273 m μ ($E^{1\%}_{1\text{cm}} = 430$) enquanto que no tampão se acham localizados respectivamente a 243-245 m μ ($E^{1\%}_{1\text{cm}} = 170$) e 273-275 m μ ($E^{1\%}_{1\text{cm}} = 500$).

Para averiguar se na absorção da aminofilina eram responsáveis a teofilina e a etilenodiamina, traçámos o espectro de soluções no mesmo tampão contendo 0,8 mg % e 0,6 mg %, destes compostos respectivamente; essas concentrações equivalem a cerca de 1 mg % e 5 mg % de aminofilina.

Verificámos assim que para a teofilina, os máximos e os mínimos não coincidem exactamente com os da aminofilina, pois a teofilina tem dois máximos — um a 216-217 m μ ($E^{1\%}_{1\text{cm}} = 360$) e outro a 273-275 m μ ($E^{1\%}_{1\text{cm}} = 560$) — e um mínimo a 230-240 m μ ($E^{1\%}_{1\text{cm}} = 90$); para a etilenodiamina a absorção é praticamente nula. Concluimos assim, que na concentração equivalente a 1 mg % de aminofilina, a teofilina não dá as absorções correspondentes da aminofilina mesmo na zona de 273-275 m μ ; e que o espectro da aminofilina é característico e não depende da etilenodiamina que praticamente não absorve a luz no U. V.

Na figura 1 apresentamos conjuntamente os espectros dos três compostos nas concentrações atrás referidas.

Para a verificação da lei de Lambert-Beer preparámos uma solução aquosa de aminofilina a 100 mg % e a partir dela, por diluição com o tampão, soluções a 0,5 mg %, 0,7 mg %, 0,9 mg %, 1 mg %, 1,1 mg % e 1,2 mg %; com estas diferentes concentrações determinámos as densidades ópticas a 273-275 m μ e traçámos a linha de calibração (figura 2) que mostra que se podem efectuar doseamentos nesta zona.

2) Ensaio dos preparados galénicos:

Uma vez verificada a proporcionalidade, experimentámos esta técnica simples e rápida de doseamento, em preparados galénicos de aminofilina.

Para o ensaio do injectável endovenoso, que é uma solução a 2,4 %, misturámos o conteúdo de 5 ampolas, tomámos 1 ml e diluímos com água até 100 ml; desta diluição tomámos 2 ml que levámos a 50 ml com o tampão, obtendo assim uma solução final a 0,96 mg %.

De uma série de ensaios, efectuados em vários lotes dum produto por nós preparado, seleccionámos os resultados referidos no quadro I.

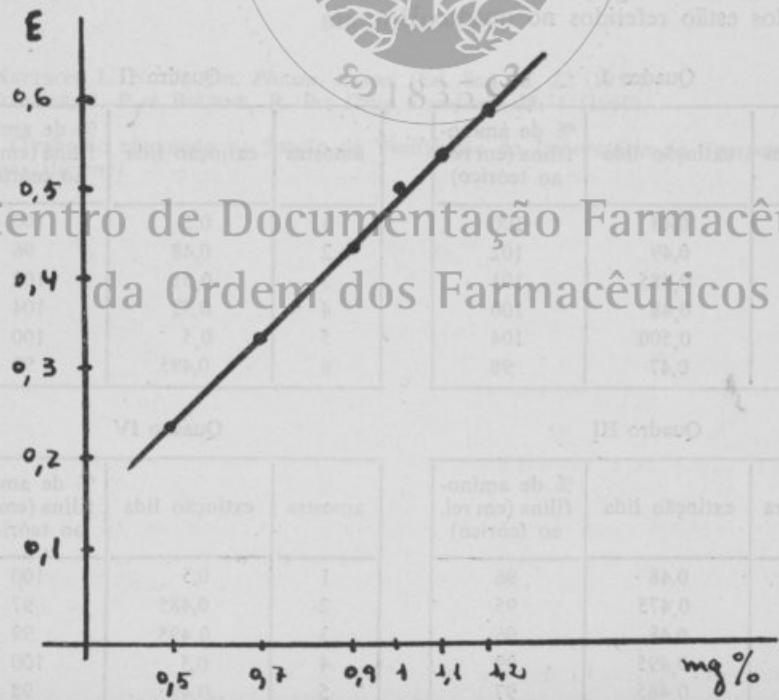
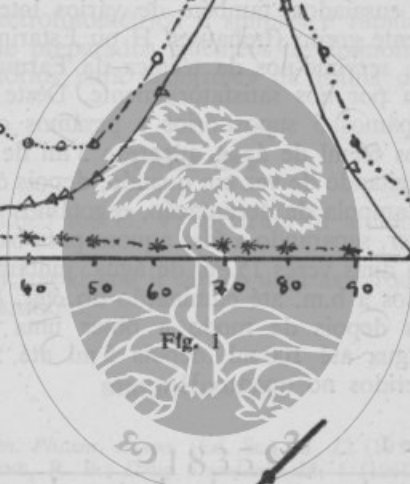
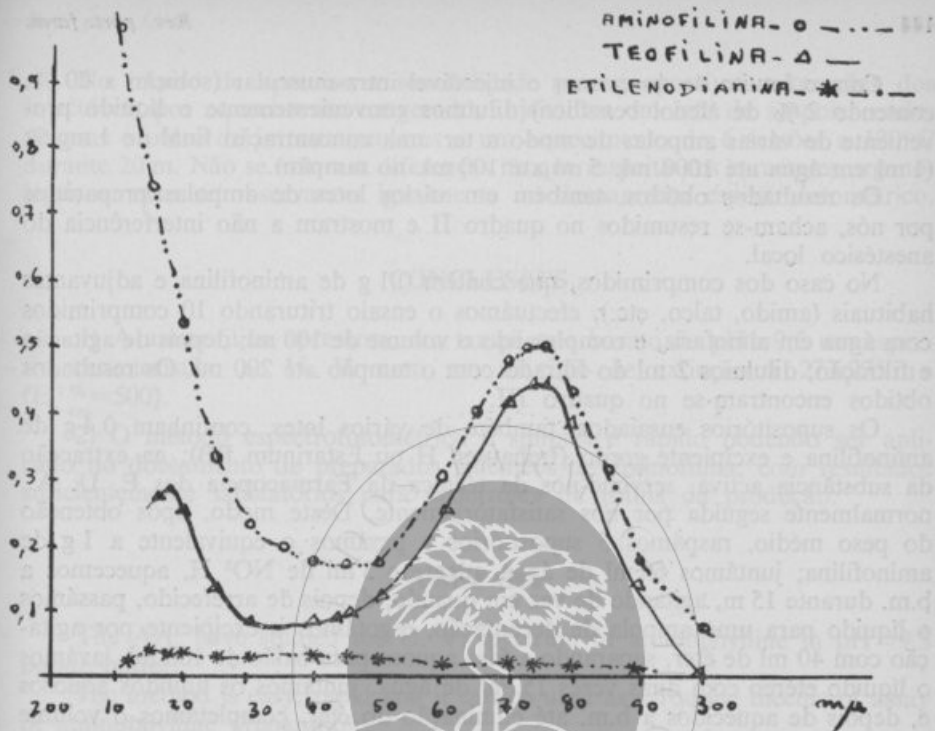


Fig. 2

Centro de Documentação Farmacêutica
 da Ordem dos Farmacêuticos

Com o intuito de dosearmos o injectável intra-muscular (solução a 20 %, contendo 2 % de álcool benzílico) diluímos convenientemente o líquido proveniente de várias ampolas de modo a ter uma concentração final de 1 mg % (1 ml em água até 1000 ml; 5 ml até 100 ml, no tampão).

Os resultados obtidos, também em vários lotes de ampolas preparados por nós, acham-se resumidos no quadro II e mostram a não interferência do anestésico local.

No caso dos comprimidos, que contêm 0,1 g de aminofilina e adjuvantes habituais (amido, talco, etc.), efectuámos o ensaio triturando 10 comprimidos com água em almofariz, e completando o volume de 100 ml; depois de agitação e filtração, diluímos 2 ml do filtrado com o tampão até 200 ml. Os resultados obtidos encontram-se no quadro III.

Os supositórios ensaiados, também de vários lotes, continham 0,4 g de aminofilina e excipiente gordo (Imhausen H ou Estarinum BB); na extracção da substância activa, servimo-nos da técnica da Farmacopeia dos E. U. A., normalmente seguida por nós satisfatoriamente. Deste modo, após obtenção do peso médio, raspámos 5 supositórios e pesámos o equivalente a 1 g de aminofilina; juntámos 60 ml de água quente e 3 ml de NO^3H , aquecemos a b.m. durante 15 m, agitando de vez em quando; depois de arrefecido, passámos o líquido para uma ampola de decantação, esgotámos o excipiente por agitação com 40 ml de éter, separando a fase aquosa para balão de 100 ml, lavámos o líquido etéreo com duas vezes 15 ml de água, juntámos os líquidos aquosos e, depois de aquecidos a b.m. até eliminação do éter, completámos o volume com água; diluímos depois de modo a obter uma concentração final de 1 mg % (1 ml em água até 100 ml, depois 5 ml até 50 ml no tampão). Os resultados estão referidos no quadro IV.

Quadro I

amostra	extinção lida	% de aminofilina (em rel. ao teórico)
1	0,48	100
2	0,49	102
3	0,485	101
4	0,48	100
5	0,500	104
6	0,47	98

Quadro II

amostra	extinção lida	% de aminofilina (em rel. ao teórico)
1	0,5	100
2	0,48	96
3	0,51	102
4	0,52	104
5	0,5	100
6	0,495	99

Quadro III

amostra	extinção lida	% de aminofilina (em rel. ao teórico)
1	0,48	96
2	0,475	95
3	0,48	96
4	0,495	99
5	0,485	97
6	—	—

Quadro IV

amostra	extinção lida	% de aminofilina (em rel. ao teórico)
1	0,5	100
2	0,485	97
3	0,495	99
4	0,5	100
5	0,49	98
6	0,495	99

No intuito de apreciar a sensibilidade perante possíveis alterações dos injectáveis por aquecimento exagerado, sujeitámos um lote de ampolas endovenosas e outro de intra-musculares a um aquecimento de 6 sessões a 120° C durante 20 m. Não se notaram diferenças no que respeita aos caracteres organolépticos, nem se observaram igualmente no doseamento espectrofotométrico.

CONCLUSÕES

1) A aminofilina apresenta, em tampão de borato de pH=9,5 um espectro característico no U. V. com um máximo de extinção a 273-275 m μ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}=500$).

2) O método espectrofotométrico é simples e rápido podendo ser aplicado no doseamento de preparados galénicos de aminofilina, com resultados suficientemente satisfatórios para «controle» de rotina da produção.

SUMMARY

The AA. have studied the U. V. spectrum of aminophylline in pH=9,5 borate buffer.

The method is easy, rapid and it can be used as a routine thecnic of assay of aminophylline preparations.

BIBLIOGRAFIA

- (¹) MATTSON, L. N.: *J. Am. Pharm. Assoc. (Ed. Sc.)* **18**, 22 (1954).
 (²) COMMER, J. P. e BOURNE, R. B.: *Drug Standards* **28**, 1 (1960).

(Trabalho efectuado na Secção de Verificação do Laboratório da Companhia Portuguesa Higiene).

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

REVISÕES DE CONJUNTO

O VIDRO E AS PREPARAÇÕES INJECTÁVEIS(*)

L. SILVA CARVALHO

CONSTITUIÇÃO DO VIDRO

O vidro dos recipientes destinados a conter os líquidos injectáveis deve ser de qualidade adequada; em particular, deve ser resistente à acção da água simples ou tendo em dissolução substâncias medicamentosas. Os recipientes não devem reagir com os líquidos injectáveis, modificando-lhe a concentração, qualidade ou pureza.

Os vidros de elevada resistência química, ou melhor de alta resistência hidrolítica, designam-se, correntemente, por vidros «duros» (**).

É altamente importante o problema do comportamento do vidro, já que a sua dissolução permite a passagem de certos componentes para o líquido injectável que podem reagir, prejudicialmente, sobre as substâncias medicamentosas — constituindo as variações de pH da preparação injectável o efeito mais corrente consequente a essa dissolução.

Como o comportamento do vidro, que interessa considerar, está inteiramente relacionado com a sua natureza, tornam-se de apontar certas noções, embora sumárias, sobre a estrutura do mesmo, para mais fácil compreensão do seu comportamento.

A maior porção das massas vítreas é constituída por anidrido silícico (sílica).

Depois dos trabalhos de B. E. WARREN e colab. de análise de difracção dos Raios X (1933-38) (2, 46-62), aceita-se que a estrutura do vidro é quase idêntica à estrutura cristalina (2, 7, 50, 51, 53) (***) (confirmando a teoria já anteriormente exposta por ZACHARIASEN (5)), faltando-lhe só regularidade (****); oferece o aspecto de uma rede, irregular, com os 4 átomos de oxigénio de SiO_4 envolvendo, em distribuição tetraédrica, o silício, unindo-se dado átomo de oxigénio a dois átomos de silício.

(*) Extraído do Capítulo «Preparações injectáveis», que o A. escreveu para o III vol. da obra, em composição, *Enciclopédia Farmacéutica*, Editorial Científico-Médica, Barcelona.

(**) A designação de vidros «neutros», pela qual, por vezes, também são designados, não é totalmente significativa, visto que cobre apenas a solubilidade dos elementos alcalinos do vidro, enquanto outros componentes de desintegração podem surgir pelo ataque da água ou das soluções medicamentosas.

(***) Em rigor, o vidro pode ser considerado um líquido sobrefundido.

(****) Ao contrário do que sucede numa rede cristalina, no vidro as distâncias entre os mesmos elementos constitutivos não são iguais em todo o edifício, nem os ângulos que os ligam são constantes. Em todo o caso, estudos mais recentes (6) têm levado a considerar que a rede vítrea não será tão desordenada como anteriormente se considerou.

O vidro pode ser constituído por naturezas químicas diversas, podendo nele figurar diversos iões constitutivos. Os diferentes iões mostram um comportamento distinto. Uns são de considerar como *formadores da rede*. Além do Si^{4+} , os principais são Al^{3+} e B^{3+} ; outros actuam como *alteradores da rede* (intercalam-se nos interstícios das malhas, quebrando algumas das suas uniões), como Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Ba^{2+} ; finalmente, um terceiro grupo tem uma acção intermediária, actuando simultâneamente como formadores e modificadores da rede, como o Mg^{2+} e o Zn^{2+} .

Esta verificada diferença de comportamento assenta, aliás, em dados de natureza teórica (7, 34, 35, 40).

A presença e as proporções destes diversos iões na rede vítrea modificam as suas propriedades, principalmente no que se reporta a hidrossolubilidade e fusibilidade.

Fundamentalmente, podem-se referir dois tipos de vidros: *vidros de borossilicato*, que são altamente resistentes ao ataque da água, e *vidros sodocálcicos* que são hidroliticamente menos resistentes.

A rigidez da rede, ou seja, a resistência à rotura e portanto ao ataque, é função das forças de ligação que unem os elementos que a compõe e que são estabelecíveis pela lei de Coulomb, que dá a força de atracção de um catião sobre um anião. Por outro lado, as ligações do oxigénio da rede vítrea com os diferentes elementos seriam predominantemente do tipo covalente, no caso dos elementos que dão resistência à rede (iões silício, bórico) e de natureza predominantemente iónica, no caso dos elementos alteradores da rede (iões sódico, cálcico) (34, 35).

Conjugando adequadamente estas forças de ligação, por escolha conveniente dos componentes e suas proporções ao estabelecer-se a fórmula de composição do vidro, consegue-se regular os seus graus de resistência química e de fusibilidade, propriedades, em grande parte, inversamente proporcionais.

Assim, os vidros alcalinos são exactamente muito pouco resistentes quimicamente por que a ligação Na-O é fraca (muito mais frouxa do que a ligação Si-O).

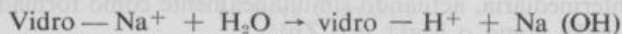
Os vidros que se devem utilizar no acondicionamento dos líquidos injectáveis, além de quimicamente «duros», devem permitir o processo de fecho corrente das ampolas, isto é, devem facultar uma fusão fácil e não recrystalizar a massa fundida.

Embora o vidro de sílica seja muito resistente ao ataque químico, o seu emprego é inexplorável pelo ponto de fusão muito elevado da sílica. A descida deste ponto de fusão faz-se à custa da inclusão de alcalinos na massa, principalmente, e de alcalinoterrosos, sob a forma de óxidos.

A introdução de alcalinos ou de alcalinoterrosos na massa silícia, na preparação do vidro, para a tornar fusível pelos meios correntes, leva a que esses iões se acomodem em espaços da rede oxigenião-silício. Ora a introdução de alcalinos tem como consequência a destruição, numa certa escala, do sistema contínuo de cadeias, isto é, algumas pontes de oxigénio encontram-se rotas: alguns átomos de oxigénio passam a ligar-se apenas a um silício em vez de a dois.

Estas roturas da malha da rede facilitam o ataque da água, por permitirem a sua penetração: os silicatos alcalinos, sendo hidrossolúveis, dissolvem-se na água (e, por hidrólise, libertam os álcalis, o que ocasiona uma elevação de valor de pH da água em contacto).

Tem sido aceite, mesmo, que os sodiões se encontrariam inseridos nos espaços da rede de iões Si^{4+} e O^{2-} (um sodião, em média, envolvido por 6 átomos de oxigénio), livres, sem se encontrarem sob a forma de silicatos (2, 12). Nestas condições, verificar-se-ia uma troca de iões Na^+ do vidro por iões H^+ da água regulável pela velocidade de difusão dos sodiões no reticulado vítreo, esquematizável pela reacção:



De um modo ou doutro, por hidrólise dos silicatos alcalinos ou por simples extracção de sodiões da massa vítrea, o líquido de ataque alcaliniza-se. Esta subida do valor de pH reveste-se de particular importância, quando a conservação das substâncias medicamentosas impõe a existência de um valor de pH bem determinado (além de que a remoção progressiva e profunda de elementos hidrossolubilizáveis do interior da rede vítrea pode acabar por aprofundar a corrosão, levando à desintegração de partículas sólidas do próprio edifício vítreo para o líquido injectável).

Para remediar este estado de coisas, uma vez que é necessário usar vidros silico-alcalinos para serem fusíveis, na sua composição incluem-se outros componentes susceptíveis de reduzir a sua facilidade em ser hidroliticamente atacados.

Neste sentido, um dos componentes de largo emprego é o *anidrido bórico*. A quantidade de B_2O_3 tem que ser criteriosamente estabelecida (*).

Em conveniente proporção, desempenha a função de fundente (o B^{3+} intercala-se na rede de SiO_2), ao mesmo tempo que parte entra na formação da rede funcionando como B^{4+} ; o silício impõe a sua coordenância ao boro.

Outros componentes figuram, muitas vezes, em certas proporções, nos vidros, pelo que sumariamente apontamos os seus efeitos.

O *óxido de cálcio* permite aumentar a resistência do vidro silico-alcalino, mas nos vidros resistentes a sua influência é pouco acentuada, sendo o seu teor desprezível nestes vidros.

O *óxido de magnésio* contribui para aumentar a resistência dos vidros, pois o magnésio pode participar na formação da rede vítrea, uma vez que pode apresentar a coordenância 4 (20), embora a faculdade de entrar na própria rede seja menos acentuada do que no borião ou no alumínio. Além deste papel de estabilização do vidro, o óxido de magnésio oferece, em relação ao óxido de cálcio, a vantagem de diminuir a tendência para a desvitrificação e reduzir a viscosidade do vidro.

O *óxido de bário* permite descer o ponto de fusão dos vidros neutros, o que se pode revestir de interesse, uma vez que estes vidros, por pobres em álcalis, tendem a apresentar pontos de amolecimento elevados.

O *óxido de zinco*, quando usado em conveniente proporção, tem interesse como agente aumentador da resistência hidrolítica do vidro, visto o zinquão, apresentando a coordenância 4, participar da própria rede vítrea. Se a proporção de óxido de zinco ultrapassa 10 por cento, a influência sobre a hidrossolubilidade do vidro inverte-se, tornando-o mais vulnerável ao ataque hidrolítico (20), pois o excesso de zinquão, por saturação da rede em tetraedros de ZnO_4 , passa a tomar a coordenância 6 e de ião estabilizador (interveniendo na formação da rede) passa a ião modificador da rede (intercalando-se na rede e impedindo o fechamento de malhas), semelhantemente ao

(*) É por esta razão que jamais se podem substituir totalmente os óxidos alcalinos por B_2O_3 . Quando a proporção deste no vidro sobe além de 12 por cento, o boro toma a sua coordenância normal 3, o que origina um enfraquecimento da rede, tornando-se o vidro hidrossolúvel (além de que vidros possuindo elevadas concentrações de B_2O_3 apresentam um fraco coeficiente de dilatação térmica).

que se passa com o anidrido bórico. Além disso, acima daquela proporção, o óxido de zinco eleva desvantajosamente o ponto de fusão e aumenta a tendência à desvitrificação.

Oxido de alumínio. Este componente figura sempre na composição do vidro, uma vez que a alumina entra, em alta proporção, nos blocos refractários onde o vidro é fundido e uma pequena porção dissolve-se, pelo contacto, no vidro.

Em certa proporção, dado que ião alumínico possui a coordenância 4, aumenta a resistência ao ataque hidrolítico do vidro, entrando na formação da própria rede (introdução de tetraedros AlO_4 no conjunto da rede de SiO_4). Mas acima de certa concentração, os iões alumínicos em excesso tomam a coordenância 6 e passam a destruir malhas da rede, ou seja, a tornar o vidro mais atacável.

A alumina, além de beneficiar a resistência química do vidro, melhora também a sua resistência mecânica, contraria a tendência à desvitrificação (os tetraedros de AlO_4 são um pouco maiores do que os tetraedros de SiO_4 , o que mais afasta o vidro que os inclui da regularidade da estrutura cristalina, reforçando o seu carácter vítreo), e reduz o seu coeficiente de dilatação.

Fluoretos. A sua introdução na composição de um vidro resistente pode ter interesse para o tornar fusível (os vidros duros fundem mais dificilmente, devido à fraca proporção de alcalinos). O facto deve-se a que os fluoretos são sempre mais fusíveis do que os óxidos dos respectivos cátions (pela lei de Coulomb, fàcilmente se reconhece que a força de ligação de um metal ao fluor é cerca de metade da força de ligação do mesmo metal ao oxigénio).

A inclusão de fluoretos na massa vítrea, por isso mesmo, tem de fazer-se em proporção bastante limitada, por levar à obtenção de vidros de menor resistência química. Por outro lado, se a proporção não for reduzida, o vidro apresentará certa opacidade.

RESISTÊNCIA HIDROLÍTICA DO VIDRO

A resistência do vidro ao ataque está, pois, imediatamente dependente da sua composição química.

Deve referir-se que outros factores além da composição química do vidro podem influenciar a sua resistência ao ataque hidrolítico. Contam-se, entre eles, como importante, o *cozimento do vidro*. Esta operação (a que o vidro se submete com o fim de eliminar tensões internas na massa vítrea, que o levaria a fracturar-se por efeito de variações térmicas), consistindo em reaquecê-lo até uma temperatura ligeiramente inferior ao seu ponto de amolecimento e arrefecê-lo em seguida muito lentamente, influencia as suas propriedades de resistência química.

As duas alterações que o vidro sofre, sob o ponto de vista da sua estrutura, por efeito do recozimento, são antagónicas no sentido em que influenciam o seu grau de resistência química. O recozimento do vidro origina uma emigração de alcalinos para a superfície (o que reduz a resistência química), ao mesmo tempo que promove um reforço das ligações químicas da rede vítrea, particularmente das ligações Na-O (o que aumenta a resistência química) ⁽⁵⁵⁾. Porque o primeiro efeito pode anular a acção benéfica do segundo, interessa que a operação de recozimento não seja mais prolongada do que o tempo estritamente necessário para supressão das tensões internas.

O *envelhecimento do vidro* pode também influenciar a sua resistência hidrolítica. Aliás, as simples condições de prolongada conservação podem modificá-la (*). É por isso que se torna recomendável (assim o faz, por exem-

(*) No caso, principalmente, dos vidros sodo-cálcicos, a simples humidade ambiente é suficiente para ocasionar um ataque que se pode traduzir numa profunda corrosão. O vidro, um tanto higroscópico, fixa a humidade à superfície que, penetrando no interior, dissolve os silicatos alcalinos os quais, hidrolisando-se, originam álcalis livres. Estes, emigrando para a superfície, transformam-se em carbonatos, por efeito do dióxido de carbono do ar. A presença de carbonatos alcalinos à superfície, acentua forte-

plo, a Farmacopeia Britânica) que o ensaio de avaliação de resistência química do vidro se faça não muito antes dos respectivos recipientes virem a ser utilizados.

O ataque do vidro por parte da água é influenciado por certos factores. Por outras palavras, a variação do pH da água de ataque é tanto mais marcada quanto maior for o tempo de contacto do vidro com a água ⁽¹²⁾ e quanto mais elevada for a temperatura em que ocorra esse contacto ⁽¹¹⁾.

As soluções aquosas, postas em contacto com a superfície do vidro, dissolvem fundamentalmente os alcalinos e libertam, em parte, os alcalinoterrosos, e, numa quantidade mínima, a própria rede (ou seja silício, boro e alumínio), ao mesmo tempo que se origina uma película à superfície, constituída por sílica hidratada. Esta película de gele de sílica protege o vidro do ulterior ataque, retardando a sua dissolução.

O grau de dissolução do vidro é função da sua resistência, por um lado, e da reactividade da solução que os recipientes de vidro vierem a conter, por outro.

Com soluções neutras ou ácidas, em vidros de dureza adequada, a continuidade do ataque é progressivamente retardada, pela formação, igualmente progressiva, da película superficial, hidrossolúvel, de sílica; o mesmo não sucede com soluções alcalinas que destroiem a própria estrutura retilar do vidro, progredindo o ataque em paralelo com o tempo e crescendo este ataque alcalino rapidamente com o aumento do valor de pH ⁽²⁸⁾. A justificação para esta circunstância assenta em que a película de sílica hidratada, que se forma no ataque pela água e protege a massa vítrea do prosseguimento da corrosão, é solúvel nos alcalis ⁽³⁴⁾. A sua dissolução permite a intensificação do efeito corrosivo do líquido contactante. No caso de ataque de soluções alcalinas, pode o vidro ceder a estas silicatos insolúveis ⁽⁴¹⁾.

A intensidade e continuidade do ataque por partes das soluções injectáveis é, pois, bastante variável, não só com a natureza do vidro como com a composição dessas mesmas soluções.

Há certas soluções injectáveis alcalinas que, só pela reacção que apresentam, mais facilmente atacam o vidro, levando ao aparecimento no seu seio de palhetas vítreas. Assim pode suceder com soluções de fosfatos, por exemplo. O facto reveste-se de tanto maior importância quanto é certo soluções desta natureza serem habitualmente para injectar por perfusão intravenosa.

O tratamento prévio dos recipientes de vidro com um ácido N/100 retarda o aparecimento dessas partículas de vidro ⁽⁴¹⁾. Outro tanto sucederia autoclavando com uma solução de metabissulfito sódico. Em certos casos, não é a reacção que é a determinante, mas verdadeiramente antes a natureza química da droga. É de referir a existência de soluções injectáveis que, pela natureza das drogas activas, podem ocasionar condições particulares de ataque, ou seja, em grau de intensidade muito mais elevado de que seria normal.

mente o processo de ataque, pois, sendo muito higroscópicos, fixam grande quantidade de água e o mecanismo de ataque desenvolve-se até certa profundidade do vidro. Por isso, embora muito relacionado com a natureza do vidro, é de considerar que as ampolas ou frascos se encontrem armazenadas em adequadas condições de conservação, isto é, com certo grau de preservação da humidade.

Estão nestas condições as soluções contendo os iões cítrico, glucónico, oxálico, tartárico, etc., muito principalmente o primeiro (*).

Estes iões formam com a sílica complexos marcadamente hidrossolúveis a pH neutro.

A solução do problema está em descer o pH dessas soluções, o que reduz o ataque às proporções habituais.

Consoante a composição das soluções injectáveis, pode mesmo acontecer que se inverta a habitual relação de resistência dos vidros. Assim, GONZÁLEZ CARRERO reconheceu que os vidros resistentes, de borossilicato, sofrem muito mais acentuada dissolução em presença de um diol do que o vidro sodo-cálcico, normalmente menos resistentes. Por este autor foi apontada a fraca resistência hidrolítica dos vidros de borossilicato em presença de soluções de gluconato de cálcio (**).

Depois de muitos anos de observações e estudo sobre o ataque hidrolítico do vidro, podem agrupar-se em três tipos os elementos que o vidro pode ceder à água (3):

a) Componentes do vidro que passam no estado de dissolução (não na relação em que figuram na massa vítrea, visto as suas solubilidades serem muito distintas, e em que o álcali do vidro se encontra representado na maior proporção).

b) Componentes hidrossolúveis do vidro, fundamentalmente constituídos por alcalinoterrosos, e que passam a apresentar-se na água sob a forma de uma suspensão constituída por partículas sólidas de muito reduzidas dimensões.

c) Palhetas íntegras de vidro, com a composição estrutural da massa vítrea, e sensivelmente a sua composição química, que se destacam da superfície em contacto com o líquido. Estas palhetas, cujo aparecimento aparente não se relacionaria com a quantidade de componentes solúveis e insolúveis cedidos à água e anteriormente referidos, apresentam dimensões muito variáveis: a partir de uma *micra* até muitas dezenas, sendo as maiores verdadeiros fragmentos de vidro, apresentando-se, por vezes, como películas muito finas mas de grandes dimensões, facilmente visíveis a olho nu por exame, após agitação do líquido, segundo um feixe luminoso, aparecendo então flutuando, brilhantes.

O aparecimento destas palhetas, é inconstante, mas relacionável, evidentemente, com a qualidade do vidro. Um meio alcalino, mesmo muito diluído, mostra favorecer, como já indicámos, esta desintegração (bem como uma temperatura elevada), pelo que o seu aparecimento poderia, só por si, eventualmente, e por forma indirecta, revelar que o vidro dos recipientes seria excessivamente alcalino.

Como é compreensível, reveste-se da maior importância o comportamento do vidro em presença dos líquidos injectáveis que os recipientes vierem a incluir: a presença das palhetas referidas na alínea c) leva, pura e simples-

(*) Uma solução de citrato de sódio a 4% e a pH 7 ataca 10 vezes mais o quartzo que a água.

(**) As soluções de gluconato de cálcio acondicionadas em vidro boro-silícico atacariam-no, levando a aparecer nessas soluções compostos de boro, com concomitante descida de pH, que contribuiriam para estabilizar as soluções de gluconato, embora sem proporcionalidade entre essa estabilidade e as proporções de teor em boro (4).

mente, à rejeição do emprego dos líquidos injectáveis. É evidente que a presença destas partículas reveste-se de particular significado quando as soluções sejam para injectar intravenosamente (1, 8, 41). As suspensões das partículas finas citadas na alínea b), além de possíveis efeitos alterantes nas soluções medicamentosas, são susceptíveis de ocasionar, pela injeção, importantes reacções. Os componentes do vidro que se dissolvem nos líquidos injectáveis podem reagir prejudicialmente com as substâncias medicamentosas; mesmo o simples álcali, componente constante da dissolução do vidro, pelas variações de pH dos líquidos que origina, constitui factor alterante de grande importância.

Uma prova de envelhecimento poderia servir para rejeitar certos vidros inadequados que, por vezes, podem desempenhar uma grande acção alterante sobre determinados produtos injectáveis (18) e podem ser a causa de acidentes terapêuticos devidos às injeções (18).

TIPOS DE VIDRO

Ao contrário do que antigamente se preconizava, vários factores resultantes da preparação actual de medicamentos injectáveis têm levado as actuais Comissões de Revisão das Farmacopeias a uma nítida tendência para estabelecer a aceitação de mais de um tipo de vidro para os recipientes acondicionadores das preparações injectáveis.

Em primeiro lugar, não se deve perder de vista que uma grande percentagem destas preparações são hoje apresentadas sob a forma de um pó seco para obtenção de uma solução ou suspensão extemporâneas. Um simples raciocínio e a experiência levam à convicção de que, neste caso, em que o injectável líquido se encontra em contacto com as paredes do recipiente durante escasso tempo, não se torna imprescindível elevado grau de resistência hidrolítica do vidro dos recipientes.

Concomitantemente, é de atentar que, em regra, as paredes dos frascos são revestidas de película de silicone, o que contribui ainda para o isolamento, evitando o contacto directo do vidro com o líquido injectável.

Por outro lado, a multiplicidade crescente de drogas entradas na terapêutica nos últimos tempos, e administráveis pela via parenteral, cada vez mais leva a reconhecer a lógica de se seleccionarem tipos fundamentais de vidro para recipientes acondicionadores de grupos de drogas (21), pois estas podem revelar comportamentos não só distintos como, porventura, inversos em presença de diversos tipos de vidro.

O conceito, pois, de adequadas exigências a requerer aos vidros dos recipientes acondicionadores de preparações injectáveis tem evoluído ultimamente. Os factores que para tal contribuíram assentam em modificações ocorridas nos tempos actuais na técnica preparatória das preparações injectáveis e que são, pois, consequentes de:

a) utilização, em elevada escala, de líquidos injectáveis de obtenção extemporânea; b) sujeição dos recipientes a temperaturas mais elevadas (esterilização e despirogenização a seco, siliconagem); c) a introdução contínua na terapêutica de novas substâncias.

Na verdade, tornou-se aceitável e compreensível que se exijam superfícies de vidro com graus de resistência química diferente, consoante o recipiente de vidro se destine a conter líquido injectável que se encontre definitiva-

mente preparado (e, por isso, com um carácter de permanente ataque hidrolítico durante todo o tempo de conservação antes do seu emprego) ou, ao contrário, o recipiente se destine a incluir um pó só transformável em solução ou suspensão no momento de ser injectado (e, por isso, com um contacto no estado líquido com as paredes do recipiente apenas por breves instantes). Daqui, a aceitação do emprego de diversos tipos de vidro sob o ponto de vista de resistência hidrolítica e, concomitantemente, o estabelecimento de diferentes padrões analíticos exigíveis.

Por outro lado, tornou-se de exigir ao vidro dos recipientes um novo grau de tolerância às elevações térmicas.

Em rigor, deve pois estabelecerem-se nas farmacopeias classes ou tipos de vidro e é esta a tendência moderna, denunciada, pelas últimas edições, bem como pelas mais recentes propostas (16, 20), a fim de o farmacêutico poder usar, para cada caso, o vidro mais adequado à melhor conservação do medicamento e nas condições mais económicas de custo.

Aliás, hoje, a indústria vidreira consegue preparar recipientes de vidro com comportamento diferente, favorável, da superfície, sem necessidade de toda a massa vítrea ser hidroliticamente resistente. Desta forma, dispõe-se de recipientes de vidro satisfazendo as necessidades farmacêuticas, sem o elevado custo dos vidros de massa boro-silica (*).

É chamado *vidro tratado* que não é mais do que um vidro que sofreu tratamento à superfície, já que, na verdade, é a natureza desta parte dos recipientes que interessa considerar, por ser ela que contacta com as preparações injectáveis.

Na realidade, a fabricação de recipientes farmacêuticos em «vidro tratado», data já de há muito (**). Nos últimos anos, porém, o seu uso está tomando uma generalização verdadeiramente notável, de modo a obrigatoriamente ser considerada a sua existência quando se trate de analisar o problema do vidro destinado a uso farmacêutico. Aliás, a Farmacopeia norte-americana já considera este tipo de vidro (vidros dos tipos H e IV) desde a sua XIII.^a edição, ou seja, desde 1950.

A massa vítrea é constituída por materiais dos vidros alcalinos, sódico-cálcicos, mas os recipientes são preparados segundo normas que levam à obtenção de superfícies não dissolvendo álcalis, posteriormente à lavagem praticada pelos laboratórios utentes.

A superfície do vidro dos recipientes preparados sofre, durante a têmpera de recozimento, a uma temperatura óptima, um tratamento que, em última análise, conduz à formação, à superfície da parede dos recipientes de uma película de vidro resistente à hidrólise. Os álcalis do vidro, são obrigados a reagir, em condições de perfeito contróle, em elaboração automatizada, com anidrido sulfuroso (resultante da combustão de enxofre na câmara de têmpera) e o oxigénio do ar, originando-se sulfato de sódio. Esta camada branca de sulfato de sódio, formada à superfície dos recipientes, dada a sua grande solubilidade, dissolve-se pela lavagem dos mesmos, antes do seu emprego.

(*) Várias circunstâncias contribuem para o encarecimento da fabricação do vidro boro-silico em relação aos vidros alcalinos: custo mais elevado dos materiais que entram na sua elaboração; necessidade de maior quantidade de combustível; produção menos rendosa, por menor facilidade em ser trabalhado.

(**) Data já de 1934 a introdução no mercado mundial, por parte da firma norte-americana *Owens Illinois Glass Co.*, de recipientes com a superfície do vidro tratada.

A estrutura microcristalina da massa vítrea à superfície sofreu uma modificação benéfica que se traduz, útilmente, numa neutralização e acréscimo de resistência ao ataque do vidro. À medida que iões de sódio vão sendo removidos da superfície pela transformação em sulfato de sódio, dá-se, à temperatura elevada em que o facto ocorre, uma migração de novos átomos para a superfície. Ao mesmo tempo, a remoção desses átomos na rede cristalina vítrea (que a forçavam a apresentar muitas malhas rotas), contribui para um rearranjo dessa rede no sentido de fechar malhas, fortalecendo-a, aproximando-se da estrutura da sílica. Por outras palavras, à superfície do vidro destes recipientes, forma-se uma película de sílica que é uma barreira ao ataque hidrolítico e impede a emigração futura de iões alcalinos para a superfície e, portanto, a sua passagem para as soluções injectáveis.

A película de sílica assim formada possui uma espessura de 0,1 a 0,2 μ ; a partir desta profundidade vai aumentando progressivamente a quantidade de sodiões até que a 0,5-1 μ a estrutura microcristalina do vidro já não foi alterada pelo tratamento, ou seja, mantém-se a do vidro sódico-cálcico usado na preparação dos recipientes.

É de notar que este tipo de vidro, se é bastante resistente ao ataque de líquidos aquosos neutros ou ácidos, não o é em contacto com soluções alcalinas, visto que estas destroem facilmente a camada de sílica superficial.

A resistência do «vidro tratado» a líquidos alcalinos é nitidamente inferior à do vidro neutro (boro-silício) e igual à do vidro sódico-cálcico.

Como revisões de conjunto sobre os problemas do vidro publicadas em revistas farmacêuticas podem-se referir, entre outros, os artigos correspondentes às citações bibliográficas n.ºs 9, 22, 24.

ENSAIOS

PROVAS SOBRE OS RECIPIENTES DE VIDRO

Os recipientes utilizados no acondicionamento de preparações injectáveis, ampolas ou frascos, e o seu vidro devem satisfazer a um certo número de provas (*).

Assim, as paredes dos recipientes devem apresentar uma espessura uniforme, sem o que sofrerá a sua resistência térmica (e mecânica se houver porções excessivamente finas). Além da avaliação da espessura do vidro do corpo e do fundo da ampola (o que se pratica usando um calibre), deve-se verificar as seguintes medidas: altura do corpo e altura total de ampola, diâmetro do corpo.

Para as ampolas, ainda é de avaliar o diâmetro interno do estrangulamento (existindo), o diâmetro do capilar do colo, a espessura do vidro do

(*) Como é óbvio, o número de peças a tomar para constituir a amostra a analisar, além de condicionado pela natureza da prova, deve ser colhido de modo a representar uma amostra média e a percentagem de unidades é relacionada com a quantidade total da partida em exame. Para um total de 1000 a 5000 peças, a amostra devia ser da grandeza de 3-4 %; para uma partida de 5000 a 20 000 peças, 1-2 %; para uma partida de 20 000 a 100 000 peças, 0,5 % e para um conjunto superior a 100 000 peças a amostra poderia ser apenas de 0,1 % (23).

capilar do colo e a espessura do vidro desta região. Para os frascos, devem determinar-se os diâmetros externo e interno do colo e altura do bordo (se existir).

A medição da capacidade dos recipientes é uma prova absolutamente recomendada, devendo ter um adequado excesso em relação ao valor nominal.

Nas ampolas, o eixo do capilar e o eixo do corpo devem encontrar-se sobre a mesma recta e atravessar o estrangulamento pelo seu centro, dentro de estreitos limites de tolerância.

PROVAS SOBRE O VIDRO DA PAREDE DOS RECIPIENTES

O vidro propriamente que constitui os recipientes deve satisfazer a provas de natureza física e ao ensaio de resistência hidrolítica.

Apreciação do grau de limpeza da superfície interna

A superfície do vidro das ampolas ou frasco deve apresentar-se transparente, isenta de bolhas de ar ou de outras alterações físicas; deve encontrar-se privada de fios, poeira, partículas de vidro e corpos estranhos.

A prova executa-se enchendo os recipientes (as ampolas ao serem abertas devem sê-lo com a ponta da haste voltada para baixo) com água destilada completamente isenta de fios ou outros corpos estranhos (filtrada por placa de vidro poroso). Depois de autoclavagem a 143° e de arrefecimento, examina-se, em boas condições de iluminação sobre fundo branco e sobre fundo negro. Não se devem observar, no líquido, partículas de vidro, corpos estranhos, etc., em mais de 5 por cento dos recipientes (para ampolas que são fornecidas fechadas).

Determinação da tensão interna

Durante a elaboração do vidro, podem produzir-se tensões internas que alteram a agregação molecular, o que determina redução de resistência térmica e mecânica. Estas tensões internas do vidro ocasionam uma certa polarização da luz, pelo que a sua apreciação se faz num polariscópio adaptado ao efeito (um polarizador e um analisador de extinção), de sensibilidade adequada. Se o vidro dos recipientes apresenta algumas zonas com tensão, o campo visual resulta desigualmente iluminado, por forma característica.

Devem-se examinar diversos recipientes em ensaio, tendo-os colocado inclinadamente, de modo a evidenciar ao máximo as possíveis zonas tensionadas, e o aparelho regulado para a máxima sensibilidade.

Os diversos recipientes não devem apresentar, se não raramente, alguma zona, muitíssimo limitada, onde se verifique ligeiro estado de tensão. Tal zona de tensão nunca deve extender-se em anel, quer paralelo ao fundo quer interessando toda a extensão do corpo da ampola, pois nestas condições ficam os recipientes sujeitos a facturarem pelo calor, por efeito da esterilização.

Avaliações do grau de resistência hidrolítica

O vidro dos recipientes pode ceder, em maior ou menor grau, aos líquidos que vierem a conter, os seus constituintes, seja por dissolução ou por solubilização.

Como muitos desses componentes podem constituir fonte de alterações dos líquidos injectáveis (ou mesmo serem tóxicos), são praticáveis várias provas pondo em evidência a facilidade com que um dado vidro cede às preparações injectáveis alguns constituintes.

Todas as diversas provas de avaliação da resistência hidrolítica da superfície interna consistem em encher os recipientes (depois de lavados com água destilada (*)) com um líquido de ataque, submeter a determinado tratamento autoclavante fechados ou simplesmente tapados (**), e proceder a doseamentos diversos nesse líquido de ataque. Este líquido foi antigamente apenas a água destilada ou a solução de cloreto de sódio a 9 por mil.

Em rigor, compreende-se, aceita-se e tem-se reconhecido que o ataque pode ser muito distinto consoante a natureza dos líquidos injectáveis que os recipientes vierem a conter (³, ⁵). Como na prática não é viável respeitar esse ideal de ensaiar o ataque hidrolítico precisamente com os líquidos injectáveis para os quais os recipientes vêm a ser utilizados, preconiza-se hoje que se pratiquem as diversas provas usando dois líquidos de ataque com valores de pH abaixo e acima da zona neutra, ou seja, recomenda-se que se operem os ensaios em duplicado, usando dois líquidos de ataque, por exemplo, soluções aquosas de ácido clorídrico e hidróxido de sódio centinormais (²⁵).

A resistência que o vidro oferece à acção atacante por parte de um agente com o qual se ponha em contacto é influenciada por uma série de factores: a) composição química, b) temperatura a que se realiza o ataque (⁴, ²⁹, ⁴²) (***), c) duração do período de contacto (¹², ²⁹, ⁴⁴) e d) história prévia do vidro (modo de produção, tratamentos especiais e conservação (⁶)).

No caso dos recipientes não serem fechados por fusão, a sua boca, uma vez cheios com o líquido de ataque, terá de ser perfeitamente vedada, justapondo uma placa de material não interferente nos resultados a obter, como uma folha de prata.

O líquido de ataque, depois de autoclavação dentro dos recipientes e arrefecido, e destinando-se a qualquer prova, deve, antes de mais, apresentar-se incolor, límpido e comumente isento de partículas vítreas ou outros corpúsculos estranhos.

A resistência hidrolítica do vidro é susceptível de ser apreciada através de determinações de natureza diversa, e, como é compreensível, dizem respeito a provas de pesquisa ou doseamento dos diversos componentes constitutivos do vidro.

(*) Os recipientes devem ser lavados, visto que não sendo utilizados sem previamente o serem, a determinação do teor de alcalinidade sem prévia lavagem pode levar a julgar incorrectamente a resistência do vidro, supondo-o menos resistente do que realmente se vem a comportar perante os líquidos injectáveis, visto por efeito da conservação à sua superfície se poder encontrar uma camada de carbonato alcalino, resultante de carbonatação de álcali emigrado para a superfície.

(**) Tem-se recomendado não fechar as ampolas por fusão, evitando erros consequentes do facto (¹⁰), pelo menos na avaliação do residuo seco, que pode apresentar-se acrescido por partículas resultantes do acto de abertura para recolha do líquido de ataque.

(***) O ataque do vidro é grandemente influenciado pela temperatura qualquer que seja o agente a que é exposto, sobretudo acima de 60° (⁴, ²⁹, ⁴²). Acima de 100°, este efeito é muito pronunciado, pelo que a autoclavação no ensaio do vidro tem de ser muito cuidadosamente vigiada.

Todas as farmacopeias referem as exigências a que o vidro deve satisfazer. Algumas delas incluem provas para pesquisa de chumbo, de cálcio, de arsénio, etc. Dado que o ataque do vidro se traduz, por uma forma constante, na dissolução de elementos hidrossolúveis, ou seja, álcalis incluídos na sua constituição, as provas mais generalizadas incidem sobre a apreciação da chamada alcalinidade do vidro.

Determinação da alcalinidade

Os métodos usados para avaliação da alcalinidade do vidro dos recipientes acondicionadores dos injectáveis são tanto de natureza qualitativa como quantitativa e podem incidir sobre a totalidade da massa vítrea (ensaio praticado sobre o vidro pulverizado) ou apreciarem apenas o comportamento da superfície interna dos recipientes, porção do vidro que contacta com o líquido injectável a conter.

Os ensaios qualitativos dividem-se em dois grupos:

a) Avaliação das alterações sofridas por soluções aquosas de certas substâncias funcionando como reagentes, depois de autoclavadas nos recipientes cujo vidro se aprecia (soluções de cloreto de mercúrio a 1 %, de cloridrato de morfina a 1-2 %, de azotato (ou sulfato) de estricnina a 0,5 % e de cloridrato de narcotina a 1 %. (Estes ensaios apresentam pouco valor, embora algumas farmacopeias os incluam. As provas com as duas últimas soluções são as mais sensíveis, particularmente a última).

b) Apreciação das modificações da cor de soluções de indicadores de pH, depois de autoclavadas nos recipientes em exame.

Os ensaios quantitativos resumem-se, em última análise, apenas na avaliação volumétrica do álcali cedido à água pelo vidro, pelo ataque desta (por vezes, esta avaliação reduz-se a um ensaio limite), já que na apreciação gravimétrica do resíduo cedido pelo vidro, pelo ataque de dado volume de água destilada, à autoclavação, pode pesar-se mais do que o álcali cedido à água, pois também os componentes hidroinsolúveis do vidro.

O essencial, em qualquer dos métodos, é estabelecerem-se pormenores rígidos da técnica a seguir e serem escrupulosamente respeitados (emprego de material em vidro de assegurada resistência química, cuidada lavagem do vidro a analisar, emprego de uma água redestilada especial, autoclavação em autoclave capaz de manter uma temperatura precisa, tempos de duração rigorosamente justos do tratamento autoclavante e do restabelecimento da pressão ordinária, uso de uma solução indicadora satisfazendo determinados requisitos de pureza e neutralidade, e, no caso de o ensaio incidir sobre o pó pulverizado, também o cuidado na precisão e uniformização do grau de divisão das partículas vítreas) (*).

(*) Para que os resultados analíticos destas determinações sejam reproduzíveis, torna-se necessário respeitar escrupulosamente um certo número de pormenores operatórios. Vem a propósito referir aqui que certas farmacopeias mandam na descrição das suas técnicas indiferentemente fechar por fusão os recipientes ou cobrir a sua abertura com placa de vidro quimicamente resistente. Ora as duas variantes podem nem sempre conduzir a iguais resultados. Certos vidros (principalmente os que contêm fluor) podem, ao serem fundidos ao fecharem-se os recipientes em ensaio, evolarem compostos ácidos que neutralizam parte do álcali que posteriormente, durante a autocla-

Como se referiu, a avaliação da alcalinidade cedida à água por auto-clavação pode considerar a devida apenas à *parede interna do recipiente* em contacto com o qual a água é autoclavada ou a originada pelo contacto de *toda a massa vítrea* constitutiva dos recipientes (vidro pulverizado).

De um modo geral, tem-se aceitado que, sob o ponto de vista farmacêutico de apreciação do vidro dos recipientes destinados ao acondicionamento dos líquidos injectáveis, é mais significativo o ensaio da alcalinidade operando apenas sobre a superfície interna do recipiente do que sobre o vidro pulverizado. Como vidros de igual composição podem, segundo o modo de fabricação do tubo da ampola, apresentar uma superfície de diferente resistência química, o ensaio praticado sobre a superfície teria, farmacêuticamente, maior interesse do que o executado sobre o pó. Verdadeiramente, este último tem interesse na indústria vidreira, visto dar o comportamento geral da massa vítrea; nos ensaios do vidro dos recipientes destinados a receber injectáveis, o que, fundamentalmente, interessaria avaliar seria a resistência química da superfície interna (visto ser esta que fica em contacto com o líquido injectável).

Estes raciocínios e estes princípios são correctos, mas certas circunstâncias que hoje começam a ser ponderadas vêm trazer valor ao ensaio incidente sobre a totalidade do vidro, mesmo quando se procure analisar o vidro de um recipiente sob o ponto de vista dos interesses farmacêuticos.

Embora seja verdade que a composição e, portanto, o comportamento da superfície das paredes dos recipientes sejam diferentes da composição e comportamento da massa vítrea interior, a verdade é que, muito habitualmente, o contacto do líquido medicamentoso pode vir a fazer-se com o próprio interior da parede do recipiente, facto que acarreta evidente importância ao ensaio sobre o vidro pulverizado. Os recipientes podem acabar por apresentar alterada a sua superfície (que constitui um revestimento protector) depois dos tratamentos de lavagem e esterilização (são hoje inúmeros os casos de frasquitos e frascos que são esterilizados a elevada temperatura antes do uso); por outro lado, a observação tem mostrado que certos líquidos medicamentosos destroem essa película protectora.

Inclusivamente, o chamado processo de «envelhecimento» do vidro, verificado por conservação prolongada, pode expulsar para a superfície, por reajustamento molecular dos componentes da rede a que atrás aludimos, os elementos alcalinos que nela se encontram aprisionados e que não podem compartilhar nesse processo de cristalização (*).

Numa palavra, circunstâncias, que podem considerar-se normais, levam a ficar em contacto a massa vítrea subjacente à camada superficial com os

vação, é cedida à água (**), apresentando-se, por fim, os recipientes menos alcalinos do que se houvessem sido apenas tapados e não fechados por fusão.

O rigor da temperatura autoclavante é muito importante. Variações mínimas de temperatura traduzem-se em diferenças muito sensíveis de álcali cedido ao líquido de ataque (**).

A influência do pH da água utilizada no ataque pode revestir-se de importância (**).

(*) É por esta razão que a farmacopeia britânica, anotando que recipientes que hajam satisfeito a exigência da prova analítica que descreve podem posteriormente deixar de satisfazer depois de certo tempo de armazenamento, recomenda que, sempre que seja possível, a prova de alcalissolubilidade do vidro não preceda em mais de 2 semanas o emprego dos recipientes analisados.

líquidos medicamentosos. Se essa massa vítrea não oferecer adequada resistência química, esses produtos podem sofrer alteração. Por esta razão, e apesar de todas as aparências em contrário, mostra-se de interesse e de alto significado que a totalidade da constituição do vidro, de que os recipientes para injectáveis são elaborados, seja de vidro resistente.

Por este motivo, se apresenta de interesse a prova complementar da apreciação da resistência química do vidro pulverizado. Exclui-se, evidentemente, o caso em que os recipientes são constituídos por «vidro tratado», pois nestas circunstâncias, por a parede dos recipientes não ser uniformemente constituída, o ensaio sobre o vidro pulverizado, compreendendo a totalidade da massa vítrea, não pode fornecer indicações proveitosas sobre o comportamento da superfície do vidro ao ataque hidrolítico.

Nos ensaios quantitativos de avaliação da alcalinidade do vidro, certas variantes de pormenor de técnica têm sido preconizadas por diferentes autores. Assim, entre outras variações:

a) O ataque pode ser feito pela simples água redestilada neutra (antigamente quase universalmente preferida), por solução ligeiramente ácida, sulfúrica (um dos ensaios da USP XV), por solução de cloreto de sódio, por solução de tampões (*).

b) Os indicadores preconizados têm sido diferentes: o vermelho de metilo (o mais recomendado de todos), a fenolftaleína, o azul de bromotimol, iodoeosina, alizarina sulfonato sódico, etc., etc.

c) A temperatura de ataque tem sido variável: a 80°, a 100°, a 121° (a mais recomendada) a 134°, a 144°, por períodos variáveis de tempo (na maior parte dos casos durante 1 hora).

Considerando os pormenores mais aceites (uso de vermelho de metilo como indicador, autoclavagem a 121°, por 1 hora), o consumo de ácido para reneutralizar 100 ml da água destilada neutra autoclavada nos recipientes em exame não deveria ultrapassar 0,5-1,0 ml de ácido centinormal; no caso do ensaio do vidro pulverizado, a quantidade de ácido para reneutralizar o álcali por 100 g de vidro a 121° por 1 hora, poderá ir até 5 ml de ácido de igual título (em todo o caso estreitamente dependente do grau de divisão do vidro)(**).

Dada a diferença de alteração e de poder de ataque dos diferentes líquidos injectáveis, em boa lógica não se deve estabelecer um limite rígido de resistência química para todos os casos. A farmacopeia norte-americana precisa 4 tipos de vidros e em cada monografia de injectável aponta o tipo de vidro que se mostra mais recomendável para acondicionar os respectivos injectáveis.

Alguns dos ensaios quantitativos são apenas *ensaios limites*. O princípio de tais determinações consiste em encher os recipientes com soluções

(*) O emprego de soluções tampões, por estes oferecerem resistência às variações de pH, fazem perder sensibilidade ao ensaio (°). Aliás, a utilização de tampões (por exemplo, de fosfatos a pH 7) em vez da água destilada, tem sido proposta por o valor de pH desta ser muito sensível a toda a acção exterior, o que poderia motivar uma causa de erro (°).

(**) Para um vidro «altamente resistente», a USP XV estabelece, no ensaio de vidro pulverizado, segundo a técnica que descreve, que se não deve gastar mais de 2 ml de ácido daquela normalidade.

de indicadores apropriados, ajustadas a determinados valores de pH, submetê-los a autoclavagem e apreciação da eventual mudança de cor ocorrida. Como a solução indicadora usada dispõe de uma concentração hidrogeniônica adequada a compensar o álcali cedido, a mudança para determinadas cores (correspondentes a certos valores de pH) revelará que o vidro cedeu álcali além do limite aceitável.

São desta natureza certos ensaios sugeridos por algumas farmacopeias, como, por exemplo, os citados pelas farmacopeias belga 4.^a ed., britânica, 1958, portuguesa IV e suíça V.

Em rigor, o significado a depreender destes ensaios, em que a alcalinidade é apenas apreciada por mudança de coloração de um corante tampão, pode ser distinto do que se pode atribuir quando a dosagem da alcalinidade cedida ao líquido de ataque é feita à custa de um ácido forte (clorídrico ou sulfúrico), como se tem preconizado.

Enquanto que um líquido corante tampão vira apenas por para ele haver passado álcali livre, no doseamento por um ácido forte, titula-se não só aquele álcali, como, por outro lado, os sais alcalinos e alcalinoterrosos igualmente cedidos pelo vidro.

O conjunto destas duas provas pode fornecer o seguinte esclarecimento: se não se observa viragem na prova com o corante tampão, mas se encontra uma marcada alcalinidade titulável por um ácido forte (e um extracto seco igualmente acentuado) significa que o vidro não cede álcali livre, mas sais alcalinos e/ou alcalinoterrosos (*).

Nos ensaios quantitativos, em vez de se dosear o álcali a *determinado volume de água* que foi autoclavada nos recipientes em exame, pode antes considerar-se o álcali cedido à água por *determinada superfície da parede interna dos recipientes*.

Tal pormenor torna o exame do vidro mais rigoroso (uma vez que não se verifica proporcionalidade entre as variações de volume e da superfície do recipiente) (*), mas, verdadeiramente sob o ponto de vista farmacêutico, o que interessa para o efeito de apreciar eventual alteração do álcali cedido sobre os líquidos injectáveis, é a quantidade de álcali por volume. Por isso, embora nos ensaios em que se doseia o álcali num dado volume, passem nessas provas vidros sucessivamente mais alcalinos à medida que sobe a capacidade dos recipientes, a verdade é que, farmacêuticamente, pela razão apontada, o facto é sem consequências. Deve ter sido pela ponderação desta circunstância que a farmacopeia britânica actualmente suprimiu a informação incluída noutras edições, de que o seu ensaio só seria válido para recipientes até à capacidade de 25 ml.

No ensaio que inclui a farmacopeia suíça (aliás, um ensaio limite) considera-se precisamente a superfície dos recipientes em contacto com a água de ataque para estabelecer a quantidade de álcali tolerado.

(*) A concentração de álcali cedido pelos recipientes, expressa pelo número de ml de ácido, de determinada normalidade, para neutralizar o álcali passado ao líquido de ataque, varia segundo $\frac{A}{V}$ (pois cada unidade de superfície de recipiente produz álcali e o volume dilui-o). Por esta relação, facilmente se chega à conclusão de que a concentração de álcali cedido é inversamente proporcional à raiz cúbica do volume do recipiente (**).

Por que o ataque do vidro é diferente conforme a reacção do líquido em contacto, e como alguns injectáveis podem apresentar reacção acentuadamente ácida, todas as vezes que os recipientes se destinem a incluir tais soluções, torna-se de recomendar proceder ao ensaio de ataque autoclavando não com água neutra mas sim com água acidulada. A farmacopeia norte-americana XV inclui, precisamente, uma prova desta natureza, mandando encher os recipientes com ácido sulfúrico $n/5000$ (ou $n/2000$, se se supõe ser o vidro mais alcalino) e titulando o ácido consumido multiplicando-o pelo factor 0,98 para corrigir a perda de ácido verificada durante o arrefecimento da autoclave.

Avaliação da acidez do vidro

Embora, correntemente, a alteração de pH da água em contacto com o vidro se faça alcalinizando-a, vidros podem haver que, ao contrário, a acidifiquem. Tal sucede quando na fabricação dos vidros se façam entrar componentes fluoríferos (fluoretos alumino-sódicos, feldspato, mistura deste com espatofluor).

A acidificação tem sido atribuída à formação de ácido fluorídrico ou compostos fluorados de carácter ácido, durante a preparação do vidro.

Poderá, pois, apresentar-se alguma vez interesse em praticar ensaio de dosagem de acidez de vidro. Esta pratica-se doseando o ácido cedido à água destilada neutra, mediante um indicador apropriado, tendo sido considerado como dos mais vantajosos o vermelho de metilo.

Avaliação do resíduo fixo

Certas farmacopeias, como a espanhola⁽¹³⁾ e francesa⁽²⁷⁾, mandam avaliar o resíduo seco obtido por evaporação de certo volume de água autoclavando em contacto com os recipientes, e recomendam que não deve ultrapassar certo valor: 2,5 mg por cento para a farmacopeia espanhola (autoclavação a 120°, durante 1 hora), 5 mg por cento, segundo o Codex (autoclavação a 144°, durante 1 hora).

Esta prova de apreciação da resistência hidrolítica do vidro dos recipientes, não daria conta apenas de ingredientes do vidro, que sofreram dissolução, mas também componentes insolúveis na água.

Como se referiu, estes componentes podem constituir suspensão coloidal ou serem mesmo palhetas vítreas de grandes dimensões. Ora certos vidros podem, pela sua natureza, pelo seu envelhecimento (mercê de um processo de cristalização), etc., terem tendência, pelo calor da autoclavação, a cederem estes componentes insolúveis aos líquidos que vierem a conter.

Por isso, a avaliação do resíduo seco, prova que não é incluída na maior parte das farmacopeias, reveste-se de certo interesse, como elemento capaz de levar à rejeição de certos vidros, não obstante não se lhe ser possível ligar um significado inteiramente preciso, visto o resíduo poder resultar de componentes alcalinos dissolvidos ou de partículas insolúveis mas que podem, pelas suas dimensões e natureza, terem um significado e uma importância distinta.

As suspensões coloidais das partículas a que nos temos referido podem

desempenhar um grande papel, tanto na alteração dos líquidos injectáveis como na tolerância dos mesmos.

Essas partículas insolúveis poderiam desencadear choques anafilactoides, podendo conduzir à própria morte, idênticos aos fenómenos já há muito descritos⁽²¹⁾ e ocasionados pela injeção intravenosa no animal, cão, de suspensões de precipitados (aliás, de substâncias que se podem destacar do vidro: sulfato de bário, silicatos alcalinoterrosos) e que, por si, seriam, porventura, susceptíveis de explicar uma série de acidentes provocados por injeções e cuja etiologia permaneceu obscura⁽¹⁹⁾.

A apreciação desta suspensão coloidal constituiria uma avaliação preconizada por STEIGER, sob a designação de prova da «alterabilidade», do vidro⁽³⁷⁾. Esta prova seria muito importante quando os recipientes se destinassem a conter líquidos medicamentosos a aplicar em cirurgia, dado que tais suspensões coloidais de vidro exerceriam, nestas circunstâncias, reacções altamente tóxicas⁽³⁸⁾.

A avaliação alcalimétrica, que representa a forma corrente de se avaliar a resistência hidrolítica do vidro, pode não dar totalmente conta do ataque que o vidro é susceptível de vir a sofrer. Por isso, é vantajoso completá-la, aliás, como o fazem as farmacopeias espanhola e francesa, com a prova de apreciação do resíduo seco, fixo, que, à luz das considerações feitas, assume real valor.

Doseamento de outros constituintes do vidro

Outros componentes do vidro podem ser doseados no líquido de ataque, no sentido de se apreciar o teor que passa aos líquidos injectáveis, após a sua autoclavagem e contacto prolongado de conservação.

Esses ensaios praticam-se procedendo aos respectivos doseamentos no líquido de ataque, depois de arrefecido (tanto na solução clorídrica como de hidróxido de sódio), com que os recipientes foram cheios e autoclavados, em regra, 121° durante 30 minutos.

Esses doseamentos dizem, principalmente, respeito à sílica, aos metais alcalinoterrosos, ao ferro, ao manganésio, ao cobre, ao arsénio.

A sílica é doseável, colorimetricamente, formando um complexo corado em azul com o molibdato de amónio em meio ácido e redutor.

O máximo de Si O₂ tolerado como cedência por parte da superfície interna dos recipientes é de 0,15, 0,3, 0,4, 0,75 e 1,0 mg, respectivamente para ampolas de 1, 2, 3, 5 e 10 ml.

Os metais alcalinoterrosos doseiam-se aproveitando a acção sequestrante do ácido etilendiaminotetracético sobre os iões cálcico e magnésico. A cedência máxima tolerável é de 1, 2 e 4 mcg para recipientes, respectivamente, de capacidade de 1 a 2, 3 a 5 ou 10 ml.

O ferro (como bivalente) é doseável, por método colorimétrico, por obtenção de cor vermelha intensa com o α - α' -dipiridilo. O ensaio é praticado, usando um padrão de concentração conhecida, por comparação colorimétrica ou espectrofotométrica determinando a densidade óptica no comprimento de onde de 522 m μ .

O valor máximo tolerado para o ferro é de 0,1, 0,3 e 0,5 mcg, respectivamente para recipientes de capacidade 1 a 3, 5 e 10 ml.

O *manganésio* é doseável, colorimètricamente, por transformação em ácido permangânico, de cor vermelha violeta, usando o periodato de potássio como oxidante.

O resultado pode ser determinado em confronto com uma solução padrão de concentração conhecida, num comparado ou por avaliação espectrofotométrica, apreciando a densidade óptica da solução em ensaio no comprimento de onda de 500 m μ .

A cedência de manganésio é praticamente inaceitável.

O *cobre* pode dosear-se por método colorimétrico aproveitando a sua acção catalisadora na oxidação da fenolftalina (isenta daquele metal), em mente para recipientes de 1 ou 2, 3, 5 e 10 ml de capacidade (*).

Os teores máximos de cobre são de 0,1, 0,2, 0,5 e 1,0 mcg, respectivamente para recipientes de 1 ou 2, 3, e 5 e 10 ml de capacidade (*).

O *arsénio* pode determinar-se colorimètricamente, em confronto com padrão, aproveitando a coloração variável do amarelo alaranjado ao castanho, segundo a quantidade presente, por acção do hidrogénio arsenical sobre o brometo de mercúrio.

A máxima cedência tolerada é de 0,5, 1,0 e 1,2 mcg respectivamente por recipientes de 1, 2 ou 3, 5 ou 10 ml de capacidade.

Em bibliografia de natureza farmacêutica, vêm pormenorizadamente descritas as técnicas destes doseamentos, por exemplo, num artigo de MECCARELLI e ROCCHI⁽²⁵⁾.

BIBLIOGRAFIA

- (¹) BERRY, H., *J. Pharm. Pharmacol.*, **5**, 1008 (1953)
- (²) BISCOE, J. e WARREN, B. E., *J. Am. Ceram. Soc.*, **21**, 259 (1938)
- (³) BREMOND, P., *Verre et Réfract.*, n.º 1, 15 (1958)
- (⁴) CAUWOOD, J. D., WAY, G. W. W. e TURNER, W. E. S., *J. Soc. Glass Technol.*, **1**, T 144 (1917)
- (⁵) CINI, M., *Boll. Farm.* 157 (1936); 555 (1937)
- (⁶) DAVIS, H., *J. Pharm. Pharmacol.*, **5**, 1018 (1953)
- (⁷) DIETZEL, A., *Naturwis.*, **29**, 539 (1941)
- (⁸) DIMBLEY, V., *J. Pharm. Pharmacol.*, **5**, 975 (1953)
- (⁹) DOMANGE, L., *Ann. Pharm. Franç.*, **7**, 259 (1949)
- (¹⁰) DOMANGE, L., *Ann. Pharm. Franç.*, **8**, 574 (1950)
- (¹¹) DOMANGE, L., *Journées Pharmaceutiques Françaises*, p. 52 (1951)
- (¹²) DOUGLAS, R. W. e ISARD, J. O., *J. Soc. Glass Technol.*, **33**, 289 (1949)
- (¹³) *Farmacopea Oficial Española*, 9.ª ed., vol. I, p. 596
- (¹⁴) GONZALÉZ CARRERÓ, J., *Pharm. Acta Helv.*, **30**, 81 (1955)
- (¹⁵) GONZALÉZ CARRERÓ, J., *Pharm. Acta Helv.*, **31**, 409 (1956)
- (¹⁶) GREENE, J. F., Present Status of U. S. P. - N. F. Glass Types, Apresentado em Meeting of Parenteral Drug Association, Filadélfia, 5 de Junho de 1959 (Special Suppl. to the Bull. Parenteral Drug Ass.)
- (¹⁷) HINSON, A. L., SMITH, D. C. e GREEN, J. F., *J. Am. Ceram. Soc.*, **30**, 211 (1947)
- (¹⁸) JEANSON, M., *Prod. Pharm.*, **3**, 13 (1948)
- (¹⁹) JEANSON, M., *France Pharmacie*, **3**, 19 (1950)
- (²⁰) KHAN, A. R. e SIMPSON, H. E., *Glass Ind.*, **31**, 407 (1950)

(*) CHOU⁽²²⁾ mostrou que vidros não resistentes podem apresentar um depósito de cobre sobre a sua superfície, mas neste caso é removível por lavagem.

- (21) LUMIÈRE, A., Les colloïdes et les Mycelloïdes, *Librarie Moloïne*, p. 292 (1933)
- (22) LUPATO, G., MECARELLI, E., NOVACIC, L. e PILIEGO, M., *Il Farmaco*, Ed. Pract., **9**, 131 (1954)
- (23) LUPATO, G., MECARELLI, E., NOVACIC, L., PILIEGO, M., *Il Farmaco*, Ed. Pract., **9**, 603 (1954)
- (24) MAYAUX, P., *J. Pharm. Belg.*, **15**, 79 (1960)
- (25) MECARELLI, E. e ROCCHI, B., *Boll. Chim. Farm.*, **96**, 561 (1957)
- (26) MECARELLI, E., ROCCHI, B., SCAGLIONI, O., *Il Farmaco*, Ed. Pract., **15**, 135 (1960)
- (27) *Pharmacopée Française*, 7.^a ed., p. 54
- (28) REHM, K., *Boll. Chim. Farm.*, **95**, 494 (1956)
- (29) REXER, E., *Keram. Rundschau*, **38**, 387 (1930)
- (30) ROY, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 3307 (1950)
- (31) SCAGLIONI, O. e VAIA, A., *Boll. Chim. Farm.*, **97**, 277 (1958)
- (32) SCHOU, S. A., *Dansk. Tidsskr. Farm.*, **29**, 202 (1955)
- (33) SMEKAL, A. G., *J. Soc. Glass Technol.*, **35**, 411 (1951)
- (34) SMITH, R. D. e CORBIN, P. E., *J. Am. Ceram. Soc.*, **32**, 195 (1949)
- (35) STANWORTH, J. E., *J. Soc. Glass Technol.*, **30**, 54 (1946)
- (36) STANWORTH, J. E., *J. Soc. Glass Technol.*, **32**, 366 (1948)
- (37) STEIGER, A., *Glass-Email-Keramo-Technol.*, **2**, 143 (1951)
- (38) STEIGER, A., *Glass-Email-Keramo-Technol.*, **2**, 187 (1951)
- (39) STEIGER, A., *Silic. Ind.*, **15**, 143 (1950)
- (40) STEVELS, J. M., Progress in theory of the physical properties of glass, *Elsevier Publishing Company Inc.*, 1948, New York.
- (41) SUBRAHMANYAM, S. V. e MAJESKE, J. E., *Am. J. Pharm.*, **129**, 222 (1957)
- (42) TAYLOR, W. C., *J. Soc. Glass Technol.*, **20**, T405 (1936)
- (43) TILTON, J., *Res. Nat. Bur. Stand.*, **59**, 139 (1957)
- (44) TURNER, W. E. S., DIMBLEY, V., GILL, H. S. Y., HOWES, H. W. e WARREN, W. J., *J. Soc. Glass Technol.*, **19**, T171 (1935)
- (45) VERRTRAETE, E., *J. Pharm. Belg.*, **5**, 129 (1950)
- (46) WARREN, B. E., *Zeit. Krist.*, **86**, 349 (1933)
- (47) WARREN, B. E., *Phys. Rev.*, **45**, 657 (1934)
- (48) WARREN, B. E., *J. Am. Ceram. Soc.*, **17**, 249 (1934)
- (49) WARREN, B. E. e BISCOE, J., *J. Am. Ceram. Soc.*, **21**, 49 (1938)
- (50) WARREN, B. E. e HILL, C. E., *Zeit. Krist.*, **89**, 481 (1934)
- (51) WARREN, B. E., KRUITES, H. e MORNINGTAR, O., *J. Am. Ceram. Soc.*, **19**, 202 (1936)
- (52) WARREN, B. E. e LORING, A. D., *J. Am. Ceram. Soc.*, **18**, 269 (1935)
- (53) WEYL, W. A., *J. Soc. Glass Technol.*, **35**, T421 (1951)
- (54) WILLIAMS, H. e WEYL, W., *Glass Ind.*, **26**, 275 (1945)
- (55) ZACHARIANSEN, W. H., *J. Am. Ceram. Soc.*, **54**, 3841 (1932)

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

O FARMACÊUTICO — ÚNICO PROPRIETÁRIO, POR DIREITO PRÓPRIO, DAS OFICINAS DE FARMÁCIA *

ALBANO PEREIRA

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

A digna Comissão Organizadora desta Reunião lembrou-se de mim para vir aqui dizer algumas palavras.

De início procurei escusar-me.

Como insistissem, aceitei; nem devia recusar. O devotamento à profissão impele-nos a todos à obediência e ao serviço, sempre que exigidos.

Sinto-me honrado em servir, embora desgostoso por a minha pobreza de dotes literários e oratórios não consentir que lhes diga algo com o brilho de um estilo superior, simultaneamente belo, leve, elevado e profundo, digno desta magna assembleia aqui reunida na nobre e espiritual Coimbra, de tão grandes tradições, herdeira da velha *Conimbriga* e descendente directa da romana *Aeminium*, detentora de tão bela, calma, doce e harmoniosa paisagem de sonho, emoldurada pelas águas do Mondego e pelos cumes de Santa Clara, da Lousã e do Buçaco, inspiradora de poetas, de prosadores, de artistas e de homens de acção.

Ainda há bem poucas semanas, nesta bela urbe, o Dr. Augusto de Castro, recordando os seus tempos estudantis, afirmou, num eloquente discurso, que Coimbra é a pátria da poesia, da literatura e da eloquência que, aqui, à sombra do Mondego, encontram as condições ecológicas próprias. Chega a massa ainda, pode dizer-se, informe e, neste ambiente propício, desenvolve-se, desabrocha e dá maravilhoso fruto.

Que desgosto eu sinto da minha fraca receptividade e de que seja tão breve o estágio nesta pátria da eloquência!

Terra de homens de acção, foi aqui que, em 1385, se reforçou a união e a consciência nacionais que, em Córtes, aclamaram rei ao Mestre de Aviz, salvando a independência Nacional.

Em 1640 foi Coimbra das primeiras a aclamar D. João IV e a constituir os batalhões para a defesa da pátria. Aqui se organizou, em 1808, o Corpo Voluntário Académico que lutou contra os invasores franceses. Nesta Universidade se formou e ensinou e daqui partiu o professor insigne que, servido por uma inteligência de génio e uma tenacidade sem limites, fazendo uma doação total de si mesmo, num momento cruciante da vida nacional, tomou as rédeas da governação com o propósito firme de congregar todos os portugueses, de fomentar a elevação do nível da vida nacional e restituir à Pátria o prestígio e a grandeza de que ora nos orgulhamos.

Que desta nossa reunião possamos nós também sair mais unidos, mais cónscios da nossa missão e dos nossos deveres e mais fortes para a defesa dos nossos direitos.

No ilustre Corpo docente da Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra e na digna Comissão Organizadora desta III Reunião, saúdo a

(*) Conferência proferida na III Reunião dos Farmacêuticos Portugueses (Coimbra, Julho de 1960).

Coimbra dos doutores, que, do mesmo modo que Lisboa, desde há muitos anos tem estado privada do ensino complementar de Farmácia!

Formulo ardentes votos para que o Governo, atendendo os anseios da Grei e o interesse da Nação, em breve promulgue a tão necessária reforma do ensino farmacêutico que dignifique as suas Escolas no âmbito universitário e possibilite a formação de profissionais com preparação integral para as tarefas do nosso tempo.

Para título desta palestra escolhi: — *O Farmacêutico — único proprietário, por direito próprio, das oficinas de farmácia.*

Julgo oportuno o tema, porquanto envolve uma questão vital para a profissão farmacêutica e, implicitamente, para a saúde pública. Ela foi intensamente agitada nos últimos tempos. Uma Comissão oficial estudou-a durante quase um ano, após o que entregou o resultado do seu trabalho a Sua Ex.^a o Ministro da Saúde e Assistência.

Escolhido pela Direcção do Grémio Nacional das Farmácias, honro-me de ter feito parte de tal Comissão, de que fui secretário.

Todos sabem que essa Comissão foi presidida pelo Ex.^{mo} Senhor Prof. Dr. Barros e Cunha, como representante do Ministério da Educação Nacional e que o Sindicato Nacional dos Farmacêuticos esteve representado pelo Ex.^{mo} Sr. Professor Dr. Mendes Ribeiro. A brilhante actuação destes dois ilustres professores foi posta em relevo na II reunião efectuada há um ano no Porto. Na verdade, ambos são credores da gratidão da Classe.

Poderia parecer que estudado o assunto por uma Comissão oficial, não haveria que falar dele aqui. Todavia, como aqueles que fizeram nascer a questão não têm desistido de, por todos os meios, conseguir a alteração da lei que, defendendo a saúde pública, dá ao farmacêutico o direito exclusivo da propriedade da oficina de Farmácia, torna-se imperioso que todos nós nos mantenhamos vigilantes, unidos e detentores de uma sólida consciência dos nossos direitos e das bases em que estes se alicerçam.

Centro de Documentação Farmacêutica

* * *

da Ordem dos Farmacêuticos

Muitas das ideias que vou expor foram por mim já defendidas nas sessões da Comissão a que aludi.

Desde que a Farmácia se constituiu sector diferenciado da arte de curar, exercida pelo profissional legalmente habilitado, por uma espécie de fatalidade histórica, em todos os tempos e lugares surgiram indivíduos estranhos a pretender exercê-la, a querer transformá-la num simples comércio, num mero «negócio» que poderia ser rendoso, pois a clientela é a fracção sofredora da humanidade!

Singular profissão a nossa que patenteia este paradoxal fenómeno: menosprezada por tantos, é frequentemente cobiçada por esses mesmos com o fim de, comercializando-a, auferirem grandes lucros!

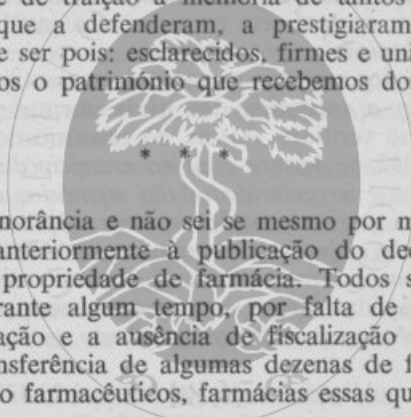
Nem sempre o público dispensa ao farmacêutico o respeito e a consideração a que tem jús, pelos altos serviços e sacrificios que rende à sociedade. Egoísmo e incompreensão, características do nosso tempo! Mas, não resta

dúvida que, infelizmente, como aqui já foi acentuado, também alguns farmacêuticos concorrem para isso.

O prestígio de uma profissão é a resultante de muitos factores convergentes: valor intelectual, profissional e social dos seus membros, existência de uma esclarecida e forte consciência profissional e sólida união entre todos. É inegável que estas duas últimas condições não se têm verificado em plenitude, com prejuízo para a nossa força profissional.

Em boa hora foram iniciadas estas reuniões que poderão criá-las, robustecê-las, ou seja enraizar a doutrina para criar a força capaz de fazer compreender o direito aos nossos direitos.

Na verdade a nossa profissão atingiu um período angustioso da sua história, verdadeira encruzilhada do seu destino que está nas mãos de todos nós: ou nos unimos e ela sobreviverá, rejuvenescida e, portanto, mais forte, ou não o fazemos e ela sucumbirá. Mas, neste último caso, cometeríamos um acto de cobardia e de traição à memória de tantos dos nossos ilustres colegas antepassados que a defenderam, a prestigiaram e a enobreceram. O nosso programa deve ser pois: esclarecidos, firmes e unidos para sobreviver e entregar aos vindouros o património que recebemos dos antepassados.



Certamente por ignorância e não sei se mesmo por má fé, há quem faça crer que, entre nós, anteriormente à publicação do decreto n.º 23 422, a lei reconhecia livre a propriedade de farmácia. Todos sabemos que nunca assim foi, embora durante algum tempo, por falta de diplomados, o não cumprimento da legislação e a ausência de fiscalização tenham sido elaboradas escrituras de transferência de algumas dezenas de farmácias para entidades ou indivíduos não farmacêuticos, farmácias essas que o aludido decreto legalizou.

Revedo a Legislação farmacêutica portuguesa, verifica-se que logo na primeira lei que regula o exercício da farmácia em Portugal (D. Afonso V, 1461) se estipula que *nas boticas dos boticários deve haver as mèsinhas necessárias para boa provisào das gentes quando quer que adoçam e que nenhuma outra pessoa possa vender mèsinhas ao povos*.

No reinado de D. Manuel I (1521) foi publicado o Regimento do Físico-Mor do Reino, onde se lê: «Que daqui em diante nenhum boticário, *nem pessoa outra em todos os nossos Reynos e Senhorios não possa assentar botica nem usar do officio de boticário sem que primeiro seja examinado pelo nosso Físico-Mor com os físicos da Côrte com que se há-de fazer a examinação dos físicos, como atrás é declarado... para poder assentar botica e usar do seu officio*».

Já no mesmo reinado, anteriormente (1515), tinha sido entregue a primeira *carta de boticário, diploma necessário para estabelecer botica*.

Mais tarde, em 1572, no Regimento dos Boticários de Lisboa, reformado por Duarte Nunes de Leão, diz-se: *Nenhuma pessoa poderá ser boticária, nem ter botica nesta cidade, sem ter carta do seu exame para o poder ser, a qual será registada na Câmara desta cidade, onde pedirá este regimento d'aquilo que é obrigado a fazer*.

A legislação manteve-se através dos diversos Reinados. Como, porém, se foram acentuando cada vez mais os abusos que atingiram alarmante

magnitude, uma ordem real datada de 1780, veio reprimi-los, condenando o procedimento dos droguistas abusivos, nestes termos precisos: «*com tal ignorância dos princípios físicos, em dano irreparável da saúde dos povos, e contra a mesma se têm armado outros indivíduos, abrindo lojas com drogas e denominando-se boticários, sem exame, sem princípios alguns, com uma crassa ignorância.*»

Quando a Côrte estava no Rio de Janeiro, após as invasões francesas, um Alvará Real, de 1810, no seu § VII, referindo-se ao cumprimento das leis que regulavam o funcionamento das boticas, diz: «*Achando-se alguma botica aberta sem ter boticário aprovado, o Físico-Mor mandará fechá-la. Quando suceda não se fechar a botica depois de feita a notificação para isso, o juiz comissário mandará pelo seu escrivão e oficiais remover todos os medicamentos para o Depósito Geral à custa do que estiver administrando a botica, formando auto de desobediência e remetendo-o, guardadas as solenidades acima referidas. A Botica depositada não sairá do depósito sem ordem do juízo e esta não se passará sem preceder uma justificação de que os medicamentos são para boticário aprovado.*»

É tal a atracção dos espíritos puramente mercantilistas para se imiscuírem no que eles chamam o «negócio» dos medicamentos que os atropelos à lei nunca deixaram de se verificar. Assim, no relatório do Decreto N.º 9431, de 6 de Fevereiro de 1942, se declara estar «*o exercício da profissão farmacêutica eivado de tais abusos e irregularidades tão atentórios da saúde pública como de interesses legítimos que reclamações instantes têm subido aos poderes públicos para que se ponha cobro aos desmandos cometidos.*»

Em face de tamanho mal, o referido decreto determinou que só seria permitida a laboração das farmácias que estivessem *permanentemente dirigidas por um farmacêutico legalmente habilitado, seu proprietário ou gerente técnico* (art.º 1.º).

Finalmente foi publicado o decreto-lei n.º 23 422 de cujo relatório se salienta»

«*Verifica-se, contudo, extraordinária dificuldade em vencer os recursos postos em prática para se iludir aquela obrigação imprescritível de ser assumida a gerência técnica com a mais escrupulosa assiduidade. Como, porém, está assente, segundo o resultado da aplicação das leis de certos países estrangeiros, que a maior garantia para essa assiduidade é o interesse directo do farmacêutico na propriedade da farmácia, não quer o Governo eximir-se a determinações orientadas nesse sentido. Desta forma fica sólida e estabelecida a orgânica apropriada à defesa da saúde do público e à moral da profissão farmacêutica...».*

No que respeita aos países estrangeiros, por uma resenha feita pelos colegas Drs. Carlos Silveira e M. Mourato Vermelho, recentemente publicada na Revista Portuguesa de Farmácia (9 (4), 320 (1959) verifica-se que, de um modo geral, a propriedade de farmácia é exclusiva do farmacêutico ou do Estado. Nos países com quem temos maiores afinidades ráticas, linguísticas, culturais e de padrão de vida (Espanha, França, Itália) a propriedade de farmácia sempre foi e continua a ser exclusiva do farmacêutico.

* * *

Aqueles que querem tirar ao farmacêutico o direito exclusivo à propriedade de farmácia, negam que este exerça uma profissão liberal e, pelo contrário,

afirmam que a farmácia é um simples estabelecimento comercial e que o comércio deve ser livre.

Tais conceitos são fáceis de rebater.

O farmacêutico, qualquer que seja a modalidade profissional a que se dedique, na pequena ou na grande oficina, por conta própria ou como assalariado, exerce uma profissão liberal porque para exercê-la tem de aplicar a sua inteligência e o saber adquirido durante o seu curso universitário e subordinar-se a normas deontológicas que exigem segredo profissional, uma sólida formação moral e grande espírito de abnegação.

Quanto à oficina farmacêutica, apesar da sua aparência e do modo como decorrem as suas relações com o público, não é um estabelecimento comercial. Do mesmo modo que, como um dia observou a colega Dr.^a D. Odete Proença da Cunha, não é estabelecimento comercial um Centro particular de transfusão de sangue, onde também se compra e vende o mesmo sangue.

É que não podemos julgar a farmácia pelo seu aspecto, mas sim pela sua essência e pela sua função.

Nem sequer poderemos considerá-la ou não estabelecimento comercial só por que alguém assim o convençione ou qualquer lei o determine.

O conceito de farmácia não pode ser simples convenção dos homens mas o resultado da sua própria natureza.

A farmácia tem um fim que a coloca em determinada categoria. Esse fim é a saúde pública, a cujo serviço se destina. Ora, as entidades destinadas à saúde pública nunca poderão ser consideradas estabelecimentos comerciais, mesmo que qualquer lei a eles as equipare, sob qualquer aspecto (certamente secundário ou accidental).

A farmácia, mesmo que se limitasse à aquisição e venda de medicamentos especializados, nunca deixaria de ser um estabelecimento ao serviço da saúde pública.

Por outro lado, os seus aspectos de semelhança com os estabelecimentos comerciais são meramente accidentais. Para lá da compra e venda de medicamentos, a farmácia conserva sempre a nota fundamental e sumamente característica de peça integrante da saúde pública. Por outras palavras, a farmácia não deve ser julgada pelo que poderá fazer o farmacêutico numa espécie de desvio do seu papel de zelador da saúde pública, mas pela função que desempenha dentro do conjunto de agentes da mesma saúde pública.

Mesmo que, por anomalia, se desse à farmácia missão diferente da que lhe marca e exige a saúde pública, ela nunca deixaria de ser o que o seu fim principal indica. Ora, o fim primário a que se destina a farmácia não é objecto de comércio, embora lá se pratiquem actos que, sob qualquer aspecto, se pareçam com os dos estabelecimentos comerciais.

O predomínio do espírito e da função social do farmacêutico ao serviço do bem comum, que o mesmo é dizer ao serviço dos outros, são evidentes através da sua profissão.

Pode comparar-se a missão do farmacêutico à de outros profissionais, como, por exemplo, à do médico. Se em qualquer aspecto do exercício da profissão intervier o carácter de lucro — elemento específico de troca comercial — nem por isso o elemento fundamental da farmácia deixa de ser de ordem não comercial. É por isso que a farmácia, comparada com os estabelecimentos comerciais — segundo o parecer da Procuradoria Geral da República, de 23 de Novembro de 1936 — nunca, sem desvio da sua finalidade própria, poderá ser um estabelecimento comercial.

Há quem alegue que é um estabelecimento comercial a cujos agentes se requer um diploma universitário. É subterfúgio sem fundamento, porquanto não é a condição do farmacêutico que está em jogo (ela é uma consequência e não a determinante), mas a essência da própria farmácia só determinável pela finalidade a que se destina: a saúde pública.

Não é de admitir a comparação entre a farmácia e, por exemplo, um estabelecimento de venda de máquinas onde um engenheiro, homem de profissão liberal, dá, ao serviço de um patrão, explicações científicas e técnicas, porquanto a farmácia, não pelo que possa fazer o farmacêutico, insistimos, mas pela sua natureza de peça integrante da saúde pública, nunca foi, no consenso unânime dos povos, desde a sua origem, considerada estabelecimento comercial. Seria o caso de se, por absurdo, equiparassem, para efeitos de contribuição ou outros, o consultório de um médico ou escritório de um advogado a um estabelecimento comercial; isso não mudaria a natureza dos mesmos, mas revelaria apenas alguns aspectos semelhantes ou iguais aos desses estabelecimentos (que nestes são específicos) e que, por isso, se sujeitariam à mesma legislação.

Deste modo, não se submete o escritório ou a farmácia à comparação, mas apenas algumas das suas operações (secundárias) que em nada modificam a sua natureza.

A saúde pública não pode, pois, ser determinante de comércio e, por consequência, a farmácia não é um estabelecimento comercial.

Todavia, para que a farmácia, mesmo no seu aspecto, se não possa confundir com os estabelecimentos comerciais, mas sim mantenha as suas características de estabelecimento de saúde pública, instrumento através do qual o farmacêutico exerce a sua função, torna-se necessário corrigir certos desvios que começam a acentuar-se, como, por exemplo, reclamos e letreiros exteriores com características idênticas aos que se vêm nas fachadas das pastelarias, leitarias, mercearias, etc.

Também seria de desejar que as farmácias se dedicassem apenas à sua função dispensadora de medicamentos e produtos de higiene, o que só será possível quando cesse a ilegal concorrência das várias entidades e organismos que, com graves riscos para os doentes, fazem profusa distribuição de medicamentos.

De quanto dissemos, conclui-se que o exercício de farmácia não é um comércio e que só poderá efectuar-se eficientemente em ambiente de plena liberdade, sem dependência monetária de qualquer pessoa não farmacêutico ou entidade comercial.

Se o responsável de uma determinada oficina farmacêutica não é seu proprietário, corre o risco de sofrer pressões de quem lhe paga e que pretende apenas recolher lucros substanciais como se de qualquer simples ramo de negócio se tratasse.

Em qualquer parte do mundo civilizado exige-se para ser farmacêutico um curso universitário, através do qual se recebe uma formação científica, técnica e deontológica.

Além disso, a ética é para o farmacêutico de tamanha importância, que por ela terá de pautar todos os seus actos profissionais. Com razão, pois, o farmacêutico, por mais classificado que seja na escola que o forme, só recebe a sua carta de curso se o certificado de registo criminal não acusar a mais leve mancha.

Só o farmacêutico que seja integral proprietário da sua oficina poderá

libertar-se de pressões que poderiam influenciar as suas isenção e integridade profissional. Mesmo que a solidez da sua formação moral lhe permitisse resistir a pressões desonestas, o simples facto de estar sujeito a sofrê-las constituiria um ultraje à sua dignidade. Se entre um farmacêutico e o seu «patrão» não farmacêutico, surgisse uma dissidência por questões de ética profissional, o farmacêutico consciente do seu dever e da sua dignidade teria um caminho: o abandono do cargo. Mas, quem acautelaria a saúde pública contra a substituição por outro de ânimo mais leve ou economicamente mais débil que acabasse por ceder à influência do «patrão»?

Alega-se que actualmente as farmácias se limitam a aviar receituário que apenas prescreve as chamadas especialidades farmacêuticas. Aparentemente assim é mas, de facto, há ainda muitas manipulações que requerem alta competência e honestidade profissionais.

Melhor do que ninguém o reconheceu o falecido Santo Padre Pio XII que, no seu discurso ao primeiro Congresso de Farmacêuticos Católicos, realizado em Roma em 2 de Setembro de 1950, entre outras coisas disse: «É preciso, não obstante reconhecer que grande número de entre vós contribuiu notavelmente para o descobrimento e aperfeiçoamento destas mesmas especialidades. Porém, o próprio domínio da vossa profissão passa além deste campo restrito. Apesar de tudo, as manipulações para a execução das receitas médicas não cederam todo o lugar às especialidades, precisamente nos casos mais delicados e em muitos outros, como por exemplo, nas graves operações cirúrgicas, além de que as preparações destinadas à assépsia à antissépsia, à narcose, à anestesia, requerem de vós um maior cuidado. *Basta pensar um instante nas consequências do mais pequeno erro não somente na substância, senão também na qualidade, na dose, no prazo de validade, para entrever a responsabilidade que vos incumbe.*

... Todavia, uma coisa torna esta responsabilidade mais pesada e é que a vossa atenção não pode desviar-se, por assim dizer, um instante — deve mesmo exercer-se para lá de todas as vossas acções — sobre as de todos os vossos colaboradores, preparadores, ajudantes, alunos, porque *se o farmacêutico pode fazer-se ajudar, não tem o direito de descansar em ninguém.*

Admitindo por absurdo, que a farmácia só avia especialidades, não devemos esquecer que muitas dessas são tóxicos, estupefacientes, abortivos e anti-genésicos. E, embora a lei determine que a cedência de tais medicamentos só deve fazer-se mediante receita médica, somente uma sólida formação ética que apenas o farmacêutico possui, poderá dar maior garantia do cumprimento da lei. Como poderá um simples director técnico, não proprietário, fiscalizar a cedência de medicamentos que certo público tantas vezes solicita para fins desonestos ou criminosos, quando tiver a pouca sorte de ser assalariado de um «patrão» pouco escrupuloso?

É este, ao fim e ao cabo, quem compra e quem vende; e é o mesmo que «controla» a existência da «sua casa». O diplomado é apenas o responsável perante a lei!...

Continuando ainda a admitir, sempre por absurdo, que na farmácia se dispensam ao público apenas medicamentos já confeccionados, qual o inconveniente em manter o exclusivo dessa actividade ao farmacêutico? Desse facto só resulta um benefício para a Nação que deve velar eficazmente pela saúde pública e evitar os graves prejuízos de ordem moral e material que adviriam se tal exclusivo lhe fosse retirado.

Mesmo tratando-se de medicamentos já confeccionados, não devem ser

manejados por qualquer profano nem submetidos às regras comuns das trocas comerciais.

Assim se pronunciou recentemente a Procuradoria Geral da República, a propósito de descontos no preço dos medicamentos: *«em atenção às razões especiais que concorrem para dar a este sector carácter próprio até porque ele visa a defender a vida humana, se procurou subtrair a fixação dos preços ao livre jogo da concorrência, ainda que se trate de medicamentos especializados»* («Diário do Governo» II série, de 10 de Dezembro de 1958).

A Nação só tem a lucrar com a elevação do nível científico, técnico e moral das diferentes profissões. Ora, se a propriedade de farmácia for concedida, no todo ou em parte, a não farmacêuticos, o nível e o prestígio da profissão farmacêutica sofrerão grandemente com isso.

Por outro lado, a verdadeira indústria farmacêutica nacional só poderá progredir se, ao lado de outras condições, houver técnicos à altura. E onde recrutar esses técnicos, se a profissão farmacêutica, desprestigiada, expoliada das suas prerrogativas e privilégios seculares, deixar de constituir um pequeno atractivo para a juventude que povoa as respectivas Escolas Superiores?

O que fica dito seria mais que suficiente para mostrar que a farmácia só deve ser propriedade do farmacêutico. No entanto, alguns, ingénua ou sofismadamente, jogam este argumento: «o direito de propriedade é um direito natural, comum a todo o homem».

Não o negamos, simplesmente o direito de propriedade da oficina farmacêutica, exclusivo do farmacêutico, não contradiz o direito natural de propriedade mas, bem pelo contrário, surge como consequência necessária da função social da propriedade.

Todo o homem tem na verdade, por natureza, o direito de propriedade privada. Este direito deriva da necessidade de prover à sua subsistência e à dos seus, ao mesmo tempo que garante efectivamente a missão providencial dos bens terrenos se destinarem às necessidades de toda a espécie humana.

Mas o direito natural da propriedade tem um duplo aspecto: um individual e privado, outro social e público. O primeiro insiste na posse de alguns bens, os indispensáveis à subsistência de cada homem. O outro reconhece as exigências do bem comum que comanda o exercício de certo género de apropriação de bens, como aqueles que se relacionam com a saúde pública. Apesar do direito natural de propriedade, ninguém dirá que todos os homens podem ter, por exemplo, consultório médico, banca de advogado, etc., exclusivo dos profissionais respectivos.

Não se pode confundir o direito com o seu uso. E assim a autoridade pública pode determinar, em razão do bem comum, à luz da lei natural e divina, o uso que os proprietários poderão ou não fazer dos seus bens, como limitar o acesso a certa espécie de propriedade. Nalguns casos poderá ir até à expoliação, garantindo embora a legítima indemnização.

É o caso da propriedade da farmácia.

Apesar de todos os homens terem direito de propriedade privada, nem todos possuem o direito concreto de ter farmácia, porque esta espécie de propriedade tem exigências de carácter social e público que só os farmacêuticos poderão desempenhar integralmente.

Sejam quais forem as objecções que se apresentem, não há dúvida que a farmácia se deve considerar peça integrante da saúde pública. Deste modo, sem negar o direito natural de propriedade, a sua limitação relativamente a esta espécie de propriedade, vem garantir a missão essencial da farmácia quanto ao bem público. O destino dos bens terrenos é que fixa e regula o exercício do direito da sua posse.

Só o farmacêutico pode assegurar o destino da farmácia e, por isso, só a ele se deve atribuir a sua posse efectiva.

Demonstrada a legitimidade da restrição do direito de propriedade da farmácia à face do direito natural, vejamos como tal restrição é igualmente legítima perante o direito constituído.

Os que pretendem destruir o nosso legítimo direito de propriedade afirmam que é uma violência obrigar os herdeiros não farmacêuticos de um farmacêutico a alienar a farmácia; esta deveria poder transmitir-se por herança e essa possibilidade, só por si, justificava a total liberalidade.

Consideremos a letra do artigo 2167 do Código Civil:

«Diz-se direito de propriedade a faculdade, que o homem tem, de aplicar à conservação da sua existência, e ao melhoramento da sua condição, tudo quanto para esse fim legitimamente adquiriu, e de que, portanto, pode dispôr livremente».

Na verdade, por um exame superficial, feito com espírito desprevenido, poderá impressionar a ideia de que um património criado, por vezes à custa de grandes esforços, deva, obrigatoriamente, passar para pessoas diferentes dos seus sucessores. É que, à face dos princípios de direito civil que regem a transmissão de bens para os herdeiros, dentre a totalidade dos direitos pertencentes a um indivíduo e que formam a sua esfera jurídica, nem todos esses direitos são transmissíveis. Com efeito, a esfera jurídica duma pessoa compreende os direitos de natureza pessoal, os direitos de família, os direitos públicos, os direitos de conteúdo económico, enfim, todo o poder ou faculdade que o indivíduo exerce ou pode exercer por força do direito objectivo. A dentro da esfera jurídica está com um âmbito restrito, mas com uma grande importância, o grupo de direitos patrimoniais a que se chama património, ou seja, segundo Ferrara (Tratado de Direito Civil, pág. 865), o conjunto de relações jurídicas avaliáveis em dinheiro, de que é titular um indivíduo. Nesta definição destaca-se um elemento económico e um elemento jurídico. O económico pode definir-se como um conjunto de bens ou de valores pertencentes a determinado indivíduo. O jurídico é o conjunto de direitos que esse indivíduo exerce sobre esses bens. Quere dizer, o património económico apresenta-se como objecto do património jurídico.

Portanto, sob o ponto de vista jurídico, o património é um complexo de direitos que tem sempre um valor económico, isto é, redutível a dinheiro. Contudo, há factos que, apesar de proporcionarem a um indivíduo certas vantagens, nem por isso entram no âmbito do património, porque não têm valor patrimonial, não são redutíveis a dinheiro. Assim, por exemplo, a força do trabalho, a inteligência, a competência profissional, etc., são qualidades do indivíduo e não uma parte do seu património, como o não são também o crédito da pessoa, as suas previsões, as suas expectativas. Nesta ordem de ideias, compreende-se perfeitamente que seria uma anomalia jurídica considerar, à face do direito vigente, sobretudo à face do artigo 1735 do citado

Código (*), a legitimidade da transmissão do direito de exercer a profissão farmacêutica a indivíduos não farmacêuticos que, por sucessão legítima ou testamentária, sucedessem a estes profissionais. Seria uma transmissão com objecto impossível. Os herdeiros sucedem, sim, no objecto do exercício da profissão farmacêutica, isto é, ficam os proprietários das coisas existentes na farmácia e que podem alienar. Mas não sucedem, nem podem suceder, no direito de exercer a profissão. Tal qual como os herdeiros de um médico ou de um advogado, adquirindo por sucessão os valores que recheiam o consultório, não adquirem o direito ao exercício da profissão.

Desta sorte, à face da lei vigente, nenhuma razão assiste àqueles que, sem título que a tal os habilite, pretendem exercer a profissão farmacêutica.

O que a lei estabelece quanto às viúvas, não é, propriamente, uma excepção as estes princípios. É apenas uma providência temporária, destinada a não obrigar à venda precipitada da farmácia, uma espécie de providência que deverá cessar logo que haja possibilidades de organizar, em termos gerais, a previdência dos farmacêuticos.

O facto da maior parte dos medicamentos serem hoje elaborados nos laboratórios de indústria farmacêutica, não invalida o que já se disse a favor da propriedade exclusiva da farmácia para o farmacêutico. A esses laboratórios, por isso mesmo, com mais forte razão, se devem aplicar os mesmos argumentos para que os nobres princípios deontológicos que devem imperar em tão importante sector da actividade humana não possam ser preteridos pela ânsia desmedida de lucros.

Quanto ao problema do investimento de enormes somas de capitais numa grande empresa industrial farmacêutica, poder-se-ia seguir o exemplo de França, onde já se reconheceu que a melhor maneira de acautelar a saúde pública é não consentir a intromissão de estranhos no exercício farmacêutico. Assim, foi ali legislado que, mesmo as grandes empresas que se destinem a preparar ou a vender por grosso, quer produtos químicos quer drogas simples destinadas à farmácia, quer composições farmacêuticas, *devem pertencer a farmacêuticos*. Embora nestes casos a lei francesa (artigo 29 da lei de 1941) consinta a constituição de sociedades em que entre capital estrangeiro, determina que nessas sociedades deve haver preponderância do elemento farmacêutico. Assim, devem ser profissionais inscritos na Ordem dos Farmacêuticos:

- a) nas sociedades anónimas — o presidente e metade mais um dos membros do Conselho de Administração.
- b) nas sociedades de responsabilidade limitada e nas sociedades em comandita — todos os gerentes.
- c) nas outras formas de sociedade — todos os associados.

(*) «Pode qualquer suceder, por morte de outrem, em todos os seus bens, ou em parte deles, tanto quando for por disposição da última vontade, como quando for em virtude da lei. No primeiro caso, dá-se a sucessão testamentária; no segundo, a sucessão legítima».

Por outro lado, estipula que nestas sociedades a maioria do capital deve pertencer a um ou vários farmacêuticos ou ao Estado.

* * *

Não quero deixar sem uma referência os ajudantes de farmácia que ultimamente muito se têm interessado por esta questão e chegaram mesmo a invocar pretensos direitos.

Eles são, sem dúvida, prestimosos trabalhadores na pequena oficina ou no grande laboratório farmacêutico. Mas, evidentemente, dentro da sua esfera de acção e da sua categoria que é a de auxiliares!

Normalmente, entram para o serviço de uma farmácia com exame de instrução primária e ali, em contacto com o farmacêutico, vão-se cultivando e aprendendo a executar algumas operações de manipulação de medicamentos.

O treino de longos anos pode dar-lhes uma certa prática, de que muitos directores técnicos, por vezes, abusam, mas nunca lhes será lícito reivindicar para si direitos iguais aos do seu Mestre, zelador da saúde pública, por direitos adquiridos à custa do seu curso superior e da competência que os seus estudos e o seu diploma lhe outorgam.

Numa sociedade civilizada que assenta na hierarquia de valores, essa reivindicação, se viesse a ser atendida, provocaria o desprestígio de milhares de farmacêuticos que servem com desvelo a sua profissão.

A concessão do direito de propriedade ou co-propriedade aos ajudantes de farmácia seria porta aberta aos comerciantes para se apossarem da farmácia, com as consequências já apontadas.

É sabido que muitos ajudantes de farmácia com prática registada não exercem actualmente a função de auxiliares de farmacêutico mas ocupam-se em várias actividades comerciais, nomeadamente o comércio droguista.

Regra geral, sendo raras as excepções, a maioria dos ajudantes também tem apenas em mira a exploração comercial da farmácia.

Assim, a saúde pública perderia imenso com a concessão do direito de propriedade de farmácia a ajudantes.

Todavia, os ajudantes que, como auxiliares do farmacêutico, sintam verdadeira vocação para exercer a profissão farmacêutica têm a possibilidade de alcançar esse objectivo através das facilidades que o Governo da Nação, numa atitude digna e no intuito de facilitar a instrução e a elevação de todas as classes, generosamente há muito lhes concedeu.

Poder-se-á talvez objectar que, embora a lei proporcione ao ajudante de farmácia a singular regalia de se fazer farmacêutico sem ir às Escolas de Farmácia mais que para fazer exames, ele sentiria certa dificuldade no estudo dos programas e na aprendizagem das técnicas que normalmente se não praticam na pequena oficina farmacêutica.

Não cremos que tal dificuldade seja insuperável. Mas para facilitar ainda mais a elevação social dos ajudantes de farmácia poderia ser instituído para eles um regime de bolsas de estudo, como recentemente o sugeriu o aluno da Escola de Farmácia desta Universidade, Henrique Pires. Poderia também o Governo da Nação, à semelhança do que acontece em muitas Universidades estrangeiras, criar cursos nocturnos teóricos e práticos, ou sòmente práticos, para que equeles nossos auxiliares o pudessem seguir e, através da competente preparação, usufruir dos direitos e regalias que só por esse título se lhes pode conceder.

* * *

Quando, a bem da Nação e da saúde pública, o farmacêutico for obrigado a exercer pessoalmente a sua profissão, o problema da propriedade de farmácia já não terá opositores de verdade por parte dos ajudantes do farmacêutico ou de quaisquer comerciantes.

A presença do farmacêutico na farmácia é de interesse público. Obriguem-se, pois, todos os farmacêuticos a permanecer na farmácia de que são responsáveis e não, como acontece nalgumas delas, a assumir somente uma hipotética responsabilidade do que nela se passa. Aos ajudantes só interessa a propriedade de farmácia desde que possam, eles próprios, substituir os farmacêuticos, como na prática, por vezes, infelizmente, acontece.

Torna-se, pois, imperioso o integral cumprimento das leis do exercício farmacêutico. Para o conseguir, haveria que ampliar o quadro de Inspectores e criar a Ordem dos Farmacêuticos ou, pelo menos, conceder ao Sindicato Nacional um estatuto deontológico que lhe dê poderes para fiscalizar e moralizar, pelos meios necessários, o exercício da profissão farmacêutica. Bastará que disponha de faculdades que se assemelhem às de que disfruta, por exemplo, a Ordem dos Farmacêuticos Franceses, instituída por decreto de 5 de Maio de 1945 e que no seu art.º 1.º indica os fins para que foi criada: «assegurar o respeito dos deveres profissionais e a defesa da honra e da independência da profissão».

Na Ordem dos Farmacêuticos Franceses devem estar inscritos todos os profissionais, qualquer que seja a modalidade da sua actividade profissional (com excepção dos farmacêuticos funcionários dos Ministérios da Saúde Pública, da Educação Nacional e da Defesa); ou seja:

- a) Os farmacêuticos da pequena oficina (farmácia).
- b) Os farmacêuticos proprietários, gerentes ou administradores dos estabelecimentos em que se fabricam medicamentos especializados.
- c) Os farmacêuticos armazenistas.
- d) Os farmacêuticos dos estabelecimentos hospitalares, os farmacêuticos biólogos, os farmacêuticos mutualistas, os farmacêuticos assalariados e, em geral, todos os farmacêuticos que não estejam incluídos em qualquer das secções precedentes.

Cada um destes agrupamentos constitui uma secção dentro da Ordem que tem a assisti-la Conselhos Regionais, Conselhos Centrais e o Conselho Nacional.

Os Conselhos Centrais compreendem o Conselho Central dos farmacêuticos da pequena oficina (farmácia), o Conselho Central dos farmacêuticos fabricantes de medicamentos especializados, o Conselho Central dos farmacêuticos armazenistas e o Conselho Central dos farmacêuticos que não são englobados em qualquer destas actividades.

Nos Conselhos Centrais dos farmacêuticos fabricantes de medicamentos especializados e no dos farmacêuticos armazenistas, tomam assento, ao lado dos delegados dos respectivos profissionais, professores ou assistentes das Faculdades de Farmácia, nomeados pelo Ministro da Saúde Pública, sob proposta do Ministro da Educação Nacional e um Inspector de Farmácia representante, a título consultivo, do Ministro da Saúde Pública.

A Cúpula da Ordem reside no seu Conselho Nacional de que fazem parte, além dos representantes das respectivas secções, três professores ou assistentes das Faculdades de Farmácia, nomeados também pelo Ministro da Saúde Pública, sob proposta do Ministro da Educação Nacional e um Inspector de Farmácia como representante, também a título consultivo, do Ministro da Saúde Pública.

Nas suas atribuições de defender a moralidade e a deontologia profissionais, os Conselhos da Ordem, desde que tenham conhecimento de uma infracção cometida por um farmacêutico, constituem-se em Câmara disciplinar, sob a presidência de um magistrado, em que o inculminado se poderá defender por si ou com a ajuda de um colega por ele escolhido ou de um advogado.

As penas aplicadas pela Câmara disciplinar, conforme a gravidade do delicto, vão desde a simples repreensão, passando pela repreensão registada e pela interdição temporária ou definitiva de poder efectuar fornecimentos de medicamentos aos estabelecimentos públicos, até à interdição de exercer a profissão por um período de um, dois, ou cinco anos, podendo chegar até à interdição definitiva do exercício profissional.

Minhas Senhoras e Meus Senhores:

Esta minha fastidiosa prelecção deve ter fatigado demasiadamente V. Ex.^{as}. Agradecendo a tão benevolente atenção que me prestaram, peço desculpa da sensoria. Mas, para terminar, devo dizer-lhes que o que pretendia concluir era:

— O farmacêutico, qualquer que seja a faceta da sua actividade, exerce uma profissão liberal.

— As oficinas de farmácia não são estabelecimentos comerciais.

— À face da razão, da moral, do direito natural e do direito constituído é legítima a restrição da propriedade de farmácia para os farmacêuticos, pelo que deve ser mantida a exclusividade desse direito.

— Deveria ser legislado no mesmo sentido em relação aos laboratórios de indústria farmacêutica ou, pelo menos, que a maioria do capital de tais empresas seja de farmacêuticos.

— Deveriam ser concedidas aos ajudantes de farmácia ainda mais facilidades do que as já consignadas na lei vigente, a fim de poderem alcançar o diploma de farmacêuticos.

— Deverá exigir-se a real assistência do farmacêutico na oficina de que é responsável para que a missão social da Farmácia seja mais eficiente.

Tudo isto, sendo para salvaguarda da saúde pública e da dignidade da profissão farmacêutica, será de interesse nacional.

RESUMOS

QUÍMICA

DOSEAMENTO BROMOMÉTRICO DO METOCARBAMOL

PARIKH, P. M. e MUKHERJI, S. P.: *Drug Standards*, 28, 48 (1960)

O método proposto pelos Autores, baseado na propriedade do metocarbamol, ou carbamato do 3-(o-metoxifenoxi)-2-hidroxi-1-propilo, formar derivados bromados, revelou-se eficiente para a análise quantitativa do produto quer como matéria prima quer como comprimidos. Os excipientes e lubrificantes vulgarmente usados nestes, não mostraram qualquer interferência no doseamento do metocarbamol.

Doseamento do metocarbamol:

Pesar rigorosamente cerca de 0,2 g de metocarbamol, em erlenmeyer com rolha de vidro, dissolver em 10 ml de álcool e juntar 65 ml de água. Juntar 20 ml de iodeto de potássio (10 % p/v em água) e 20 ml de cloro-15 minutos. Juntar 15 ml de ácido clorídrico diluído (10 % p/v em água). Manter no banho de gelo durante 15 minutos agitando de vez em quando. Juntar 20 ml de iodeto de potássio (10 % p/v em água) e 20 ml de cloro-fórmio. Agitar bem e depois de 5 minutos à temperatura ambiente titular com hipossulfito de sódio 0,1 N usando como indicador o cozimento de amido. Efectuar um ensaio a branco usando as mesmas quantidades de reagentes mas sem o metocarbamol. A diferença entre os dois ensaios representa a quantidade de soluto de bromo 0,1 N usada, correspondendo a cada ml 6,031 mg de metocarbamol.

Doseamento do metocarbamol em comprimidos:

Reduzir 10 comprimidos a pó fino. Pesar rigorosamente uma quantidade de pó equivalente a cerca de 400 mg de metocarbamol e transferir para um balão de 100 ml, com auxílio de 20 ml de álcool. Agitar bem para dissolver o metocarbamol e completar o volume com água. Agitar de novo por 5 minutos e filtrar por filtro de papel seco, rejeitando os primeiros 15 a 20 ml de filtrado. Medir 50 ml do filtrado restante para um erlenmeyer com rolha de vidro, levar a um volume de cerca de 75 ml com água e efectuar o ensaio indicado anteriormente para o metocarbamol começando onde diz «Juntar 50 ml de soluto de bromo 0,1 N (U. S. P.)».

A. P. T.

FARMÁCIA GALÉNICA

CONSIDERAÇÕES SOBRE A UTILIZAÇÃO DAS MATÉRIAS PLÁSTICAS NO ACONDICIONAMENTO DE SOLUÇÕES FARMACÊUTICAS

JAMINET, F., *Cercle Scientifique des Anciens Élèves de l'Institute A. Gilkinet*
— Conferências de 27 de Janeiro de 1960, Pág. 77.

Neste trabalho apresentado nas Jornadas Científicas de 20 de Março de 1960 o A. faz uma revisão de conjunto sobre o emprego das matérias plásticas nas soluções medicamentosas. Todos sabemos que as matérias plás-

ticas tendem a substituir os materiais clássicos empregados no acondicionamento, tais como o vidro, o cartão, o papel, e mesmo os metais.

Embora o A. se refira mais detalhadamente ao caso das soluções, não deixa de fazer notar o interesse do acondicionamento em recipientes plásticos das formas sólidas e semi-sólidas, como seja o caso das pomadas. Convém evidentemente conhecer as características e propriedades dos plásticos evitando por exemplo os que sejam permeáveis ao vapor de água que poderiam conduzir a uma desidratação importante da preparação, modificação da consistência inicial e a uma concentração do princípio activo. Também um grande número de matérias plásticas são facilmente atacáveis por solventes e óleos essenciais. Portanto deverá evitar-se o acondicionamento nestes plásticos de preparações dérmicas de benzoato de benzilo ou de supositórios à base de eucaliptol, cânfora, guaiacol, etc.

No que respeita às formas líquidas a maioria dos problemas parecem resolvidos, no caso de frascos flexíveis, para colírios, instilações nasais, sprays, etc, enquanto que nos recipientes destinados às soluções para injeção ou perfusão, as dificuldades são mais numerosas e complexas. Evidentemente que a utilização das matérias plásticas neste sector poderia baixar consideravelmente o preço de revenda dos injectáveis, revolucionando toda a técnica de fabrico.

O A. refere-se em seguida à estrutura propriamente dita da matéria plástica. Sabe-se que uma macromolécula é constituída por polímeros de peso molecular bem definido. No caso especial dos plásticos é necessário dispor de polímeros de igual composição, visto que um grande número de propriedades físicas e químicas das grandes moléculas estão estreitamente ligadas ao seu peso molecular. Na composição dos plásticos ao lado dos polímeros encontram-se uma série de adjuvantes cuja presença se justifica por diferentes razões: traços de catalizadores utilizados no decurso das sínteses, substâncias plastificantes que conferem a plasticidade indispensável ao uso, antioxidantes ou estabilizantes, que evitam a acção prejudicial de diferentes factores, como seja o oxigénio atmosférico, o calor e os raios ultra-violetas. Ao lado destes pode encontrar-se por vezes, substâncias fungicidas, substâncias corantes, etc.

O A. refere-se em seguida às propriedades exigidas aos plásticos para o seu uso nas soluções medicamentosas: Assim devem prestar-se facilmente à transformação em frascos, recipientes ou ampolas, devem ter perfeita resistência, ser de preferência transparentes, ter uma forte capacidade de resistência ao calor, em particular às temperaturas de esterilização. Devem ser impermeáveis à passagem de microorganismos e ao vapor de água, apresentar uma certa impermeabilidade aos gases, particularmente o oxigénio, não devem ceder quaisquer substâncias aos veículos utilizados nem reagir com estes últimos, quer às temperaturas ordinárias, quer às temperaturas de esterilização. Cada um destes capítulos é desenvolvido detalhadamente, citando-se em cada um dos casos os plásticos que obedecem a tais condições.

É curioso notar que no fim deste trabalho, com vista a ajudar o farmacêutico na escolha dos materiais plásticos apropriados cita-se numa série de anexos o comportamento das principais matérias plásticas utilizadas actualmente no acondicionamento em face de um número bastante importante de substâncias medicamentosas. Igualmente nestes anexos se faz referência a processos analíticos que permitem saber o tipo de plástico utilizado.

UM NOVO MÉTODO DE PREPARAÇÃO DE GRANULADOS PARA COMPRIMIDOS

TWERCK, P. A., WALTERS, E. L. e CARKHUFF, E. D. *J. Am. Pharm. Assoc. (Sc. Ed)* 49, 344 e 347 (1960)

Os AA. descrevem um novo método de granulação, com vantagens sobre os habituais e que foi experimentado tanto em pequena escala como em escala industrial. O método encontra-se dividido em dois processos: um para o caso em que a substância activa se emprega em concentração vizinha de um miligrama e que portanto a maior parte do granulado é constituída por adjuvantes (processo I); e outro em que, pelo contrário, o granulado é constituído na maior parte pela substância activa (processo II).

No processo I o método consiste essencialmente na pulverização da substância activa, introdução desta e dos adjuvantes numa drageificadora com velocidade regulável, onde primeiramente os pós são misturados, a velocidade relativamente alta, depois humedecidos com água (geralmente na proporção de 3 a 4 % e introduzida por meio de um nebulizador): formam-se assim pequenos grânulos, que são secos por meio de ar quente, à medida que a turbina roda a uma velocidade menor. Os AA. depois de decreverem o material usado tanto em escala experimental como na Indústria e as condições de trabalho, apresentam os resultados de oito experiências com diferentes placebos corados, comparando-os com outros de igual composição preparados pelo método habitual; verificaram que na maioria dos casos o método é vantajoso, pois as características de compressão são boas, apesar da elevada proporção de pó fino («fines»).

Também se encontram comparados num quadro os tempos de preparação de granulados de fenobarbital, tiamina e ácido ascórbico preparados pelo método habitual e por este novo método verificando-se que são muito menores neste último, não só pela menor duração das diversas fases do processo, mas também pela supressão de fases. Isto tudo leva pois a um menor custo de produção e à não necessidade de utilização de estufas.

No processo II usa-se como no anterior material estandardizado e o método apresenta diferenças nítidas sobretudo no que respeita ao líquido de granulação (que é formado «in situ») à temperatura do ar usado na secagem (mais elevada) e às rotações da turbina (que no caso mais geral de se usar o cozimento de amido são de uma rotação por minuto). Tudo isto se destina a diminuir o conteúdo de humidade do granulado, evitar a formação exagerada de «fines» e ainda no caso de granulados para comprimidos corados, conseguir uma maior uniformidade de cor.

Os resultados de ensaios com três granulados (acetofenetidina, sulfadiazina e ácido ascórbico) preparados por este método e pelo habitual são comparados, no que respeita à quantidade de líquidos de granulação usado, percentagem de humidade, tempo de secagem, percentagem de «fines», características da compressão, etc., concluindo-se que em todos os casos, este novo método apresenta vantagens sobre o processo convencional de granulação húmida, em especial no que diz respeito aos tempos de fabrico e secagem, tendo no entanto o inconveniente de requerer instalações de drageificação especiais.

BIBLIOGRAFIA

LIVROS PUBLICADOS

UNITED STATES PHARMACOPEIA, 16th Rev. (U. S. P. XVI), ed. UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION, INC., distr., Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, U. S. A., 1 vol. enc., 1.192 pgs., pr. \$10.00 net.

A nota dominante nesta nova edição da Farmacopeia Americana é a aplicação de novas técnicas, reflexo do progresso destes últimos anos no campo analítico. Assim, em maior número de casos ou pela primeira vez, emprega-se a titulação em meio não aquoso, a complexometria, a cromatografia de papel e de coluna, isótopos radioactivos, espectrofotometria no ultra-violeta e no infra-vermelho.

A XVI edição da U. S. P. inclui 908 monografias, das quais 225 são novas admissões, que abrangem toda uma série de novas drogas introduzidas na terapêutica desde 1955.

Da edição anterior retiraram-se 159 monografias.

Indica-se pela primeira vez, uma lista de 81 artigos, aprovados pela Comissão da Farmacopeia, cujas monografias não puderam ser publicadas ainda, mas que serão oficializadas nos suplementos.

As secções de «Determinações gerais, processos e aparelhos» e de «Reagentes, indicadores e soluções» estão impressas a duas colunas, ocupando 293 páginas. Esta economia de espaço torna a U. S. P. XVI menos volumosa do que a XV, apesar do seu conteúdo ser muito mais vasto.

A sua apresentação é excelente, de aspecto gráfico semelhante à anterior, continuando a verificar-se uma cuidada orientação na elaboração das monografias. A U. S. P. XVI é oficial desde 1 de Outubro de 1960.

M.^a T.^a Gonçalves

BRITISH PHARMACOPCEIA 1958 ADDENDUM 1960, 1 vol. enc., 83 pgs., ed. BRITISH PHARMACOPCEIA COMMISSION, 14 Hallam Street, London W. 1, publ. por The Pharmaceutical Press, 17 Bloomsbury Square, London W. C. 1, pr. 30 s. net.

O suplemento da B. P. 1958 inclui 49 novas monografias relacionadas com produtos imunológicos (vacinas de Difteria e Tétano,

Poliomielite, Tifoide-paratifoide A e B e Cólera), antibióticos (Novobiocina — sais de cálcio e de sódio, Fenoximetilpenicilina — sais de cálcio e de potássio) e drogas sintéticas (Clorotiazida, Citrato de Piperazina) e as suas formas farmacêuticas.

Nas alterações feitas à Farmacopeia estão incluídas, além de aditamentos às monografias já existentes, modificações na análise de alguns produtos. As referentes à Corticotropina são substituídas por monografias de Corticotropina, Corticotropina injectável, e preparações de acção prolongada — Corticotropina Gelatina injectável e Corticotropina Hidróxido de Zinco injectável. O apêndice XV — padrões e unidades de actividade das substâncias biológicas — foi modificado de acordo com as decisões da Organização Mundial de Saúde.

A Adenda de 1960 à B. P. 1958, elaborada pela Comissão da B. P. 1958-63 foi publicada em 3 de Outubro de 1960 e entrará em vigor a 1 de Março de 1961.

M.^a T.^a Gonçalves

BRITISH NATIONAL FORMULARY 1960, 1 vol. enc., 292 pgs., The Pharmaceutical Press, 17, Bloomsbury Square, London W. C. 1, 1960, pr. 8 s.

Com 70 novas preparações e com a exclusão de 27 artigos apareceu agora o Formulário Nacional Britânico referido a 1960. A ordenação do formulário é feita por grandes grupos terapêuticos, sendo cada grupo introduzido por breves notas suficientemente claras mas ao mesmo tempo devidamente sintetizadas. Seguem-se depois os vários medicamentos aprovados pela Comissão do Formulário com a designação da forma farmacêutica e respectiva dosagem e a posologia, além de quaisquer indicações particulares como as referentes à acção da luz, precauções especiais, etc.

O formulário foi impresso em formato próprio para ser transportado na algibeira do médico e do farmacêutico — a Comissão salienta-o no preâmbulo — não constituindo a inclusão ou exclusão de fórmulas mais do que mera indicação, pois de modo algum o médico fica obrigado a receitar ou deixar de receitar qualquer produto. Em todo o

caso, o cuidado que merece a escolha de produtos a incluir ou excluir justifica a popularidade realçada entre as classes farmacêutica e médica, da Grã-Bretanha, popularidade essa alcançada por sucessivas edições e que, segundo ouvimos recentemente no Congresso da Federação Internacional Farmacêutica teve forte influência numa inversão do receituário com benéfico resultado para a economia da Farmácia.

Sem que se possa considerar livro de texto — confessamo-nos partidários de notas explicativas um pouco mais desenvolvidas — não há dúvida, no entanto, que o formulário inclui um certo número de preciosas indicações complementares das encontradas na Farmacopeia e Codex.

Aconselhamos a sua aquisição como documento que é da orientação seguida pela farmácia da Grã-Bretanha, aliás na mesma linha da dos países nórdicos, e como auxiliar que pode ser das pequenas dúvidas sobre acções dos medicamentos e respectiva posologia que continuamente nos surgem.

C. Silveira

HILFSSTOFFE FÜR PHARMAZIE UND ANGRENZENDE GEBIETE, por H. VON CZETSCH-LINDENWALD & H. FIEDLER, 1 vol. enc. 198 pgs., Editio Cantor K. G., Aulendorf. i. Württ, 1960, Pr. 23 DM.

Constitui esta obra um índice muito completo dos produtos auxiliares que o farmacêutico utiliza para a elaboração de formas farmacêuticas e de todas as preparações que, não pertencendo a este grupo, a sua execução está, contudo, compreendida no seu âmbito profissional.

Nos últimos anos e, principalmente, no pós-guerra, a indústria química proporcionou à Farmácia um sem número de substitutos dos produtos naturais que, em alguns casos, apresentam sobre estes reais vantagens, quer sob o ponto de vista de economia como de estabilidade, facilitando manipulações e simplificando técnicas. Referimo-nos sobretudo, aos dissolventes orgânicos, agentes emulsivos e de suspensão, conservantes e antioxidantes, excipientes para pomadas e para supositórios, etc. Os nomes de fantasia multiplicam-se e, muitas vezes, aparecem no mercado estes produtos sem a designação química correspondente e necessária a uma verificação analítica conscienciosa. Alguns, dentre eles, foram introduzidos já nas farmacopeias modernas, porém, a bibliografia respeitante à maioria deles acha-se muito dispersa. Nesta obra, encontram-se esses produtos ordenados alfabeticamente pelos nomes registados e internacionais; a sua descrição química e física com informação

das suas características particulares e aplicações principais, e, ainda, indicação dos seus fornecedores ou fabricantes europeus e americanos.

É de assinalar, finalmente, o cuidado que os autores tiveram incluindo, em muitos artigos, uma citação bibliográfica acessível que auxiliará bastante o profissional que necessita prontamente de informes práticos.

L. Sousa Dias

PHARMACIA MEDITERRANEA, 2.º volume, br. 709 pgs., SESSÕES DA UNIÃO MÉDICA MEDITERRANEA, Pavia-Rapallo, 19-22 de Maio 1958, publ. Soc. Farm. Mediterraneo Latino, Pavia 1958, pr. 4.000 L.

Pela leitura dos trabalhos apresentados fácil será ajuizar do nível científico em que decorrem as reuniões da Sociedade, agora e em boa hora aberta a outros latinos não mediterrânicos, embora em número limitado.

Na 1.ª secção — Ciências físico-químicas e toxicologia — o tema oficial foi: «O controle analítico prático dos gases utilizados em terapêutica ou anestesiologia» tratado por M. CHAMBRON. Nesta secção foram apresentadas 27 comunicações. Na 2.ª parte — Ciências biológicas — o tema oficial foi «A Imunoterapia na era antibiótica» tratado por A. DE MARLIERI e foi de 25 o número de comunicações apresentadas. A 3.ª secção — Assuntos profissionais e industriais — «Passado, Presente e Aspiração para um futuro nobre da Farmácia nos países da Sociedade Farmacêutica do Mediterraneo Latino»; foram seus relatores J. MAGINÓ FIGUERAS & R. GAVALDA RIBAS. Nesta secção foram apresentadas 19 comunicações.

C. Silveira

LEHRBUCH DER ORGANISCHEN CHEMIE, 35.ª & 36.ª ed., por A. HOLLEMAN & F. RICHTER, 1 vol. enc. XII + 646 pgs., 113 fig., Walter de Gruyter & C., Genthiner Strasse, Berlin W 35, 1960, pr. 28 DM.

É este livro uma nova edição completamente atualizada do famoso tratado publicado pela primeira vez em 1896 por HOLLEMAN. De então para cá surgiram dezenas de novas edições à medida que os progressos da química as iam justificando.

Em 1930 FRIEDRICH RICHTER passou a colaborar na obra e, assim, surgiu a 19.ª edição.

A 35-36.ª edição é, como as anteriores, uma obra fundamentalmente didática.

Neste tratado, de tão grandes tradições entre os estudantes de língua alemã, encon-

tram-se bem doseados os aspectos formativos e os dados informativos também necessários na aprendizagem de uma ciência que está longe ainda de ser exacta.

Pela actualização com que são tratadas as diversas matérias e pela maneira agradável como são apresentadas, este livro é de aconselhar a todos os que estudem química orgânica e que dominem a língua alemã.

A. Ralha

PRÉCIS DE CHIMIE BIOLOGIQUE, por J. COURTOIS & R. PERLES, tomo II, 620 pgs. Masson et C^{ie}. Ed., 120 bld. S. Germain, Paris 6^e, pr. 46 NF

Foi agora publicado o tomo II desta magnífica obra que faz parte da colecção «PRÉCIS DE PHARMACIE» publicada sob a direcção de M. JANOT.

Este segundo volume trata dos Lipidos, dos Protidos e das provas de exploração funcional.

Na mesma linguagem clara e com a mesma perfeita actualização encontramos como subdivisões no caso dos Lipidos: constituição e propriedades; derivados esteroides; metabolismo; determinação analítica dos lipidos e substâncias relacionadas em análises clínicas; os ácidos biliare, as hormonas e os esteroides.

No caso dos Protidos os capítulos são os seguintes: os aminoácidos; os peptidos; os holoprotidos; métodos gerais de identificação e dosagem dos protidos e corpos seus derivados; metabolismo normal e patológico dos protidos animais; os núcleos protidos; os cromoprotidos.

Nas provas de exploração funcional tratam-se com certa minúcia: a exploração funcional do fígado; a exploração funcional do rim; os sedimentos e os cálculos urinários; a exploração funcional do tubo digestivo; as matérias fecais; as hormonas da tiroide e a exploração funcional da glândula tiroide; a coagulação sanguínea e sua exploração; as funções de reprodução; alterações humorais no decurso de estados infecciosos; o líquido céfalo-raquidiano; os exsudados.

Esta última parte, particularmente interessante para quem se dedique ao ramo das análises bioquímicas, reúne em 124 páginas as provas enunciadas, que são examinadas tanto sob o ponto de vista teórico como prático e acompanhadas ainda de valiosa biografia — 136 citações — o que permitirá o melhor apetrechamento para um trabalho consciente.

No seu conjunto a obra constitui a mais valiosa contribuição que conhecemos para

a biblioteca do farmacêutico no que diz respeito à química biológica e como tal a aconselhamos a todos os colegas.

C. Silveira

EINFACHE VERSUCHE AUF DEM GEBIETE DER ORGANISCHEN CHEMIE, 8.^a ed., por A. HOLLEMAN & L. SCHULLER 1 vol. cart. 172 pgs., Walter de Gruyter & C^o., Genthiner Strasse, Berlin W 35, 1960, pr. 18 DM

É uma nova edição do conhecido livro de trabalhos práticos de química orgânica. Uma característica digna de relevo especial é o método usado na apresentação dos assuntos e na ordenação das experiências.

O livro está dividido em 39 capítulos. O primeiro trata da identificação, nos compostos orgânicos, dos elementos mais importantes; os dois capítulos seguintes, são dedicados aos métodos de trabalho usados na química orgânica e às relações entre a estrutura química e a solubilidade e os pontos de fusão e de ebulição.

Os outros capítulos dizem respeito aos diversos tipos de compostos orgânicos agrupados, geralmente, pelos grupos funcionais presentes.

Ao contrário do que é mais usual, este livro de trabalhos práticos considera, com o mesmo relevo e interesse as experiências de síntese, os métodos analíticos e a demonstração das propriedades conferidas pelos grupos funcionais presentes nas moléculas.

No início da obra apresentam-se abundantes referências bibliográficas mas, no texto, cita-se sempre o LEHRBUCH DER ORGANISCHEN CHEMIE de HOLLEMAN-RICHTER, 35.^a e 36.^a ed. (1960), pois que o livro em apreciação foi concebido com o fim de demonstrar praticamente os assuntos versados no Tratado de Holleman-Richter.

A. Ralha

ANALYTISCHE TRENNUNG UND IDENTIFIZIERUNG ORGANISCHER SUBSTANZEN, por O. NEUHOFER, 1 vol. enc. 116 pgs., Walter de Gruyter & C^o., Genthiner Strasse, Berlin W 35, 1960, pr. 9.80 DM

Como o título indica, neste livro, o autor ocupa-se dos métodos de separação e de identificação dos compostos orgânicos.

A obra divide-se em quatro partes:

1.^a parte — «Considerações gerais». Dizem respeito aos métodos gerais de purifi-

cação, aos processos de detecção dos elementos e dos grupos funcionais, às relações entre a estrutura e as propriedades físicas e a reactividade e aos fundamentos teóricos dos processos usados nas separações e identificações.

Nas considerações gerais, o autor trata ainda da cromatografia de papel aplicada à separação e identificação de isómeros e homólogos e aborda a bibliografia da análise orgânica.

2.^a parte — «Marcha a usar nas separações». Consideram-se três grupos principais, a saber:

- I — Substâncias destiláveis à pressão normal.
- II — Substâncias destiláveis à pressão reduzida.
- III — Substâncias fixas.

Em segunda aproximação dividem-se os compostos orgânicos em:

a) compostos facilmente solúveis na água e dificilmente solúveis ou insolúveis no éter.

Consideram-se depois os compostos solúveis no éter. As suas soluções etéreas são agitadas com diversas soluções aquosas o que permite separá-los nos grupos:

- b) compostos solúveis em solução de bicarbonato de sódio.
- c) compostos solúveis em solução de soda.
- d) compostos solúveis nos ácidos diluídos.

Ficam no éter os

e) compostos neutros.

Por último, há ainda a considerar o grupo dos

f) compostos insolúveis na água e no éter.

3.^a parte — «Reacções de identificação» para os diversos grupos funcionais.

Inclui a preparação dos derivados com maior interesse na identificação.

4.^a parte — Tabelas.

A. Ralha

QUALITATIVE ANALYSE, por H. HOFMANN & G. JANDER, 1 vol. br. 308 pgs., Walter de Gruyter & Co., Genthiner Strasse, Berlin W 35, pr. 5.80 DM.

Este livro de análise qualitativa inorgânica está dividido em cinco partes: introdução, métodos gerais, catiões, aniões e marcha sistemática da análise qualitativa.

Os catiões e os aniões estão divididos em grupos (catiões-grupo solúvel, do carbonato de amónio, do sulfureto de amónio, da urotropina, do ácido sulfídrico, de redução e do ácido clorídrico; aniões-grupo do nitrato de cálcio, do nitrato de bário, do

nitrato de zinco, do nitrato de prata e grupo solúvel), indicando-se para cada um as suas características e reacções.

Na marcha geral da análise, antes da separação dos catiões e aniões, citam-se determinações prévias (ensaio à chama, análise espectral, ensaios por via seca).

No final existe uma tabela com as concentrações (em % e mol/litro) das soluções reagentes, e uma tabela de pesos atômicos.

No início os AA. fazem referência aos tratados de análise química que devem ser consultados pelo analista.

Este livro, publicado em 1960, está bastante actualizado e completo. Tem 308 páginas num papel fino e em formato reduzido, o que torna prática a sua utilização.

M.^a T.^a Gonçalves

SYMPOSIUM DER DEUTSCHEN ARBEITS GEMEINSCHAFT FÜR NEUROPSYCHOPHARMAKOLOGIE — NÜRNBERG 1960, MEDICINA EXPERIMENTALIS, vol. 2, n.^o 2-4, 1960, 173 pgs., 44 grav., S. Karger, Arnold Böckinstr. 23-25, Basel pr. 34 FS.

Três fascículos da nova revista internacional — Medicina Experimentalis — foram publicados em conjunto e consagrados exclusivamente ao simpósio organizado pela Sociedade Alemã de Neuropsicofarmacologia que teve lugar em Nürnberg em 30 de Abril e 1 de Maio de 1960.

Na introdução discutem-se vários aspectos de importância no ensaio clínico de fármacos psicotrópicos e aponta-se a necessidade de definir normas para a sua realização. As comunicações apresentadas, em número de 29, são todas de autores alemães, e, com raras excepções, de carácter clínico-experimental. Recorrendo aos testes mais variados (eletroencefalográficos, psicométricos, reflexográficos, bioquímicos, etc.) estudam-se numerosos fármacos, alguns já consagrados outros de introdução muito recente, comparam-se os seus efeitos, sugerem-se mecanismos de acção e definem-se as suas aplicações terapêuticas.

Nenhum outro sector da terapêutica tem levado, como a Psicofarmacologia, à realização de tão grande número de reuniões científicas. Justifica-o a rápida evolução de conceitos, acelerada pela contínua aquisição de novos fármacos dotados de propriedades muito particulares. É por isso de apreciar que, tal como agora se faz, as comunicações apresentadas sejam publicadas em conjunto para que se possa formar uma ideia da posição actual dos problemas em debate.

A. Pinto

THE ANNUAL OF CZECHOSLOVAK MEDICAL LITTERATURE 1957. 1 vol. br., 510 pgs.. National Medical Library, Praha, 1959.

Esta publicação iniciada com a literatura de 1956, portanto agora no segundo ano de existência, apresenta os títulos dos livros e artigos de Medicina e Ciências afins publicados em 1957 na Checoslováquia.

Numa primeira secção fornece uma lista das publicações periódicas checoslovacas.

Os títulos apresentam-se divididos em 4 partes reunindo a 1.ª os referentes a Ciências básicas e afins incluindo a Farmácia; a 2.ª parte compreende as diversas especialidades médicas; a 3.ª a Medicina Veterinária e a 4.ª Congressos, Reuniões e diversos.

Numa 5.ª parte apresentam-se os títulos dos livros estrangeiros adquiridos pelas bibliotecas do Estado e criticadas numa publicação oficial existente para esse efeito.

Uma 6.ª parte constitui um suplemento ao volume do ano anterior.

Finalmente contém um índice de assun-

tos, por ordem alfabética, com números remissivos da classificação decimal.

A. Mourato

ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA PARA O PROGRESSO DAS CIÊNCIAS — 23.º CONGRESSO LUSO-ESPANHOL, tomo 5.º, 2 vols., 528 & 176 pgs. & tomo 9.º, 1 vol., 648 pgs. br., Coimbra Editora, Ld.ª 1957.

Nestes 3 volumes encontram-se reunidas as comunicações apresentadas no Congresso realizado em Coimbra em 1956 pela 4.ª secção — CIÊNCIAS NATURAIS e 8.ª secção — CIÊNCIAS MÉDICAS E BIOLÓGICAS.

O tomo V referente à 4.ª secção apresenta 71 comunicações das 1.ª e 2.ª subsecções, respectivamente, MINERALOGIA E GEOLOGIA E BOTÂNICA, no 1.º volume e 31 comunicações da 3.ª subsecção, ZOOLOGIA E ANTROPOLOGIA no 2.º volume.

O tomo IX, referente à 8.ª secção CIÊNCIAS MÉDICAS E BIOLÓGICAS apresenta 115 comunicações.

A Mourato

DIVERSAS PUBLICAÇÕES RECEBIDAS

GRÊMIO NACIONAL DOS INDUSTRIAIS DE ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS — Relatório e Contas da Direcção, 1959.

PHYTOPHARMACIE LES CORBEAUX DE FRANCE, por A. CHAPPELLIER, 1 vol. br. 107 pgs., S.U.T.I.P., 175, rue Faubourg - Poissonnière, Paris. (9.º), 1959.

NEW ZEALAND INSTITUTE OF CHEMISTRY — List of Members 1960.

FURTHER OBSERVATIONS ON DISTRIBUTION OF PATTERNS OF COAGULATION OF THE HEMOLYMPH IN NEOTROPICAL INSECTS, CH. GRÉGOIRE, 1 vol. br. 23 pgs., publ. 4379 Smithsonian Institution, Washington, 1959.

THE ABUNDANCE OF THE CHEMICAL ELEMENTS, por H. SUESS, 1 vol. br., publ. 4359 Smithsonian Institution, Washington, 1959.

FRESH WATER FOR ARID LANDS, por D. JENKINS, 1 vol. br., publ. 4358, Smithsonian Institution, Washington, 1959.

THE SUN'S ENERGY, por F. DANIELS, 1 vol. br., publ. 4355, Smithsonian Institution, Washington, 1959.

COMISSÃO DE ESTUDOS DE ENERGIA NUCLEAR 1952-1959, INSTITUTO DE ALTA CULTURA, P.ª Príncipe Real, 14, Lisboa, 1960.

SECCÃO PROFISSIONAL

PERGUNTAS E RESPOSTAS

221) *Pergunta* — A minha farmácia é a única na vila. Eu não tenho empregado, visto o movimento não ser suficiente para lhe pagar. Assim, faço sôzinha o serviço da farmácia. Abro às 9 horas da manhã e fecho às 19, sem hora para almoço. Mantenho aberta a farmácia 10 horas consecutivas, e aos domingos, das 9 às 13 horas.

Sempre que vêm clientes depois da hora e mesmo durante a noite, eu avio, mas a certa altura é um abuso, pois muitas vezes me pedem apenas um comprimido, ou coisa no género, às 2 horas da manhã. Como a farmácia é única todos se convencem que sou obrigada a vir sempre que queiram e seja a que horas fôr.

Ora, desejo saber o seguinte: Posso cobrar taxa de reabertura, depois das 7 horas da tarde? Quais são as minhas horas consideradas extraordinárias? Aos domingos de tarde, sou obrigada a abrir a farmácia ou posso fechá-la? Neste caso quanto posso cobrar a mais por cada receita? — *M. C. C.*

Resposta — O número de horas normal de trabalho é de 8 por dia e em geral das 9 às 13 e das 15 às 19. Isto para os dias de semana.

Fora destes períodos e incluindo as 24 horas dos Domingos, o serviço é considerado extarordinário.

Durante os períodos de serviço extraordinário, os honorários das manipulações serão acrescidos de 50 % e das 0 horas às 9 poderá cobrar-se a mais a quantia de 5 escudos por cada chamada (Portaria n.º 11 547 de 28 de Outubro de 1946).

Os períodos de serviço extraordinário nos dias de semana serão portanto: das 13 às 15 (almoço) e das 19 às 9.

Aos Domingos o período de serviço extraordinário é das 9 até às 9 do dia seguinte. Como a farmácia é a única na localidade, considera-se de «serviço permanente».

Fora das horas de trabalho normal só é obrigada a aviar receituário médico (n.º 4 do Artigo 74.º do Decreto de 3 de Dezembro de 1868).

Aconselhamos a colocar na sua farmácia, quando encerrada, em local bem visível, um letreiro dizendo:

«Esta farmácia está de serviço permanente».

Poderá anunciar também e se assim o entender, outras indicações pertinentes como por exemplo:

«Só se atendem receitas médicas» e

«Cada chamada das 0 horas às 9 horas, 5 escudos».

Agora respondemos às perguntas concretas que nos faz:

— *Posso cobrar a taxa de reabertura depois das 7 horas da tarde?* — Não pode, a não ser das 0 às 9 horas.

— *Quais são as minhas horas consideradas extraordinárias?* — Todas, excepto as do horário normal (8 horas diárias).

— *Aos domingos de tarde sou obrigada, por lei, a abrir a farmácia ou posso fechá-la?* — Aos domingos, como todas as horas são de serviço extraordinário só é obrigada a aviar receituário médico e poderá ter a farmácia aberta ou fechada como mais lhe convier mas não poderá ausentar-se para longe para poder atender esse receituário com a necessária prontidão.

— *Neste caso quanto posso cobrar a mais por cada receita?* Se for manipulado tem que cobrar 50 % a mais do honorário das manipulações e das 0 às 9 horas poderá cobrar mais 5 escudos por cada chamada. — *M. T.*

222) Pergunta—Agradecia me informassem se é permitida a venda de detergentes nas Farmácias, como *Tide* e *Omo*. Em caso negativo, qual a lei que o proíbe? — *M. N. F.*

Resposta—O artigo 3.º do Decreto n.º 17 636 (pág. 744 da Farm. Port.), diz: «nas farmácias e suas dependências é proibido o exercício de qualquer ramo de negócio, com excepção do da venda de medicamentos e substâncias medicinais, acessórios de farmácia, produtos destinados à higiene, profilaxia e perfumaria».

Não nos parece ilegal, portanto, a venda de detergentes nas farmácias porque eles podem ser considerados produtos de higiene. Porém, tal como o sabão (azul e branco, amarelo, etc), que as farmácias dum modo geral não têm à venda, os detergentes também não deveriam, em nossa opinião, ser vendidos nas farmácias. — *M. T.*

223 Pergunta—Muito agradecia a V. o obséquio de me informarem se sou obrigada a possuir o «Boletim de Sanidade». O Subdelegado de Saúde desta localidade diz que sim. — *C. A. B.*

Resposta—O «Boletim de Sanidade» foi criado pela portaria n.º 13 412 de 6-1-1951. O Decreto-Lei n.º 42 850 de 16-2-1960, torna-o obrigatório e a portaria 17 512 de 29-12-1959 no seu artigo 1.º define concretamente quais os indivíduos que serão obrigatoriamente portadores desse boletim.

Nem os farmacêuticos nem o pessoal que trabalha ao seu serviço necessitam de possuir o «Boletim de Sanidade» em face das disposições legais apontadas. — *M. T.*



NOTICIÁRIO

III REUNIÃO DOS FARMACÊUTICOS PORTUGUESES

Este ano, a Reunião anual dos Farmacêuticos Portugueses — iniciativa do Sindicato — efectuou-se em Coimbra nos dias 2 e 3 de Julho tendo sido a respectiva organização confiada a uma comissão local composta pelos colegas Srs. D. Maria Lucília Pimentel, Fernando Salvador Rodrigues, José Nogueira Viegas, Ernesto Simões Martinho e António Duarte Coelho.

O programa, cuidadosamente elaborado de acordo com a Direcção do Sindicato, constou do seguinte:

DIA 2 (SÁBADO): 15 horas: Sessão Inaugural.

Alocução: J. Nogueira Viegas.

Conferências: Novos Rumos da Farmácia Portuguesa — Prof. Dr. Ramos Bandeira.

16 horas: Conferência: Deveres e Direitos dos Farmacêuticos — Dr.ª D. Silvina Fontoura de Carvalho.

17 horas: Conferência: A elevada missão da Inspeção do Exercício Farmacêutico — Simões Martinho.

DIA 3 (DOMINGO): 9 horas: Visita ao Portugal dos Pequenitos.

11,30 horas: Conferência: Sobre a propriedade de Farmácia — Prof. Dr. Albano Pereira.

13 horas: Almoço no Salão de Festas da FNAT.

15 horas: Música de dança pela Orquestra Casino, da Figueira da Foz.

BREVE RELATO DAS SESSÕES

A sessão inaugural e as conferências tiveram lugar no dia 2, à tarde, no anfiteatro da Faculdade de Letras. Presidiu à sessão o Sr. Prof. Dr. Albano Pereira, da Escola de Farmácia de Lisboa, que numa breve alocução salientou as vantagens destas reuniões de farmacêuticos, onde começam a ser discutidos com projecção os problemas de maior interesse para a classe.

Falou a seguir o Sr. Dr. Manuel Mourato Vermelho, presidente do nosso Sindicato, que se referiu ao êxito das anteriores Reuniões dos Farmacêuticos Portugueses realizadas em Lisboa e Porto, esperando que a deste ano em Coimbra constituísse também uma manifestação de nível igual. Afirmou ainda, que o Sindicato dava o seu inteiro apoio a estas manifestações, convencido de que alguma coisa de útil resultaria para classe.

Conforme estabelecia o programa o Sr. Dr. José Nogueira Viegas, membro da comissão executiva da III Reunião dos Farmacêuticos, saudou todos os presentes à sessão inaugural e, num discurso entusiástico teceu um hino a Coimbra, sua Terra Natal, e à sua Universidade que tantos homens ilustres tem dado ao País, para glória Nacional.

Descreveu, rapidamente, os propósitos da Comissão de Coimbra que embora por motivos estranhos à sua vontade não tivesse podido organizar uma reunião onde se discutissem as conclusões de trabalhos sobre a Reforma da Carreira Farmacêutica — não deixou, todavia, de procurar que fossem focados diversos problemas primaciais para a vida da profissão. Tal reunião seria certamente o prelúdio de outra organizada em moldes mais vastos.

Depois anunciou que ia ser concedida a palavra ao sr. Prof. Dr. Ramos Bandeira, que dispensava qualquer apresentação.

O Sr. Prof. Dr. Ramos Bandeira, proferindo a sua conferência, referiu-se ao vasto plano de actividades da Classe Farmacêutica nestes últimos anos, digno de



Aspecto de uma sessão no anfiteatro da Faculdade de Letras

menção especial, pois em todos os sectores se nota uma ânsia de estudo para melhoria dos problemas farmacêuticos. Assim, recordou a magnífica ideia das Reuniões de Estudantes de Farmácia realizadas em 1959 e 1960, respectivamente em Coimbra e Lisboa. Igualmente aludiu aos Convívios dos Estudantes de Farmácia do Porto. Desta forma a mocidade está a interessar-se pelos assuntos profissionais, já nos bancos da Universidade.

Salientou os ciclos de conferências, colóquios e lições realizados no Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, ou seja a antiga Sociedade Farmacêutica Lusitana; no Centro de Estudos Bio-Galénicos da Escola de Farmácia de Coimbra, na Faculdade de Farmácia do Porto, Escola de Farmácia de Lisboa e Delegação do Sindicato do Porto. Tudo isto vem referido no Boletim cultural em publicação pelo S. N. F., demonstrando que a Farmácia não desmerece das diferentes profissões, congéneres.

Formulando diversas considerações, inspiradas em certas medidas publicadas no estrangeiro, sobretudo na Imprensa Belga, Francesa, etc., o conferente advogou a necessidade imperiosa de adaptar algumas delas às nossas tradições, para afirmar, depois, que o papel do farmacêutico é cada vez mais delicado pois tem de possuir a cultura necessária para poder esclarecer o doente sobre o modo de administração dos medicamentos, como manda a boa doutrina. Tem de prestar assistência em casos urgentes até o médico chegar. Deve abrir as embalagens das especialidades farmacêuticas para



Participantes da III Reunião dos Farmacêuticos

observar o seu estado de conservação, pois não é o doente que sabe se o medicamento acondicionado está em bom ou mau estado.

As farmácias devem estar convenientemente distribuídas para se prestar uma assistência urgente e eficiente.

O País só se prestigia tendo profissionais cada vez com maior idoneidade no desempenho da sua missão.

Depois de muitas outras considerações sobre a vida farmacêutica apresentou as conclusões seguintes como indispensáveis para novos rumos da Farmácia Portuguesa:

1 — Propugnar pela criação da Ordem dos Farmacêuticos trazendo para a nossa profissão um Estatuto profissional no género do da Medicina.

2— Envidar todos os esforços pela publicação de um Formulário Nacional para maior assistência aos beneficiários de todas as Caixas de trabalhadores. Fórmulas que teriam preços especiais, como na Itália, e fornecimentos a fazer pela farmácia de escolha do doente.

3— Ainda como corolário do número anterior, na parte referente a preços especiais, o fornecimento de especialidades para as Caixas deveria ser inspirado no sistema Espanhol, em que o desconto incide sobre a farmácia, grossista e laboratório produtor.

4— Além de dois ou três Inspectores Farmacêuticos centrais, devia existir um por cada província, ou outro arranjo geográfico, para que a Inspeção possa exercer as suas funções com assiduidade.

5— Que seja revista a nossa posição perante o problema crucial das Marcas e Patentes, dando-se a nossa adesão sob reserva, como na Itália. Aqui cessa a adesão se, dentro de um ano, não for preparado, no País, o produto ou matéria prima.

6— Que se estude a melhor forma de garantir um sistema de Previdência ao farmacêutico e sua família, com um fundo especial para esse fim, como na Dinamarca. Neste País os farmacêuticos dispõem de Reforma, Cofres de Providência e Montepios, tal como os funcionários públicos portugueses.

7— Que todas as drogarias grossistas sejam dirigidas, permanentemente, por farmacêuticos.

8— Que se crie o Laboratório de controle dos Farmacêuticos (de preferência na sede da Sociedade Farmacêutica Lusitana), no género do que existe na Bélgica, e foi considerado na reunião de farmacêuticos do Mercado dos 6. Então, que se aponha o selo de garantia, depois do profissional, que desempenha permanentemente o acto farmacêutico, ter verificado o medicamento que vai ser entregue ao doente, e por ele consumido.

9— Que a Indústria ajude as nossas Escolas de Farmácia, de forma que estas possam manter bolseiros, permanentemente em actividade, em trabalhos de investigação. Bolseiros que amanhã seriam recrutados pela própria Indústria.

10— Que se realizem periodicamente Jornadas Farmacêuticas, tanto quanto possível anualmente, onde se apresentem Relatórios das Comissões delegadas pelo Sindicato, para estudo a actualização das diferentes Carreiras Farmacêuticas.

11— Que se solicite parecer a um Professor de Direito Corporativo, no sentido de esclarecer-se se a Farmácia tem de subordinar-se, simultaneamente, a um Sindicato e a um Grémio.

12— Que as Farmácias criem secções de óptica e acústica.

Em seguida a Sr.^a Dr.^a D. Silvina Fontoura de Carvalho tratou o tema «Direitos e Deveres dos Farmacêuticos». Começou por definir o que entende por Direito e Dever e aplicação dos referidos conceitos em Farmácia. Acentuou que as primeiras leis humanas sobre a arte de curar obedeciam a princípios de ordem moral e na crença em Deuses. Leu o clássico Juramento de Hipócrates, passando depois a tratar dos motivos que levaram à propriedade e limite de Farmácias.

Tratou ainda do corporativismo e cooperativismo em Farmácia, fazendo a apologia do primeiro.

Depois de várias considerações disse ser de justiça:

1.^o— Que se reafirme e mantenha o Direito de ser a Farmácia a única fornecedora do público, sem embargo do estabelecimento de acordos quando se trate de Organismos Corporativos ou de outros legalmente reconhecidos como Instituições de Previdência e de Assistência;

2.^o— Que, dentro deste critério, se estabeleça acordo entre a Federação das Caixas e o Grémio Nacional das Farmácias, em bases e serem estudadas entre os dois organismos;

3.^o— Que a todos os beneficiários, quer pela Federação das Caixas, quer por outras instituições de Previdência inclusivé Associações de Socorros Mútuos, oficiais ou particulares, seja dada a liberdade de escolha da farmácia em que desejem aviar as suas receitas;

4.^o— Que a existência de acordos secretos entre Empresas, Bancos e Companhias e determinadas farmácias para fornecimentos implique uma rigorosa punição;

5.º — Que se crie nos meios rurais e piscatórios, onde não haja farmácia, os partidos farmacêuticos, com a obrigação de manipular os medicamentos e de fornecer as especialidades às Casas do Povo e dos Pescadores, mediante percentagem a fixar;

6.º Que seja revista a Lei na parte que diz respeito a abertura de novas farmácias variando as distâncias que as devem separar consoante o número de habitações nessas distâncias compreendidas;



Um aspecto do almoço de confraternização

7.º — Que a Farmácia Central do Exército e a Farmácia do Hospital da Marinha sejam privadas de fornecer medicamentos contrariamente aos fins para que foram criadas.

da Ordem dos Farmacêuticos

Finalmente o sr. Dr. Ernesto Simões Martinho desenvolveu o tema: «O elevado papel da Inspeção do Exercício Farmacêutico».

Fez uma exaltação de quantos procuram estudar os problemas de exercício farmacêutico, e salientou o interesse que isso pode representar para a profissão.

Referiu-se a certas medidas, promulgadas em diversos Reinados, sobre a Farmácia e em defesa da Saúde Pública. E recordou certos períodos áureos da profissão. Esta, disse, tem procurado desempenhar a sua missão.

Mencionou alguns pormenores da Inspeção na França e Bélgica onde há, respectivamente meia centena e uma duzia de Inspectores.

Sobre a França citou vários passos do valioso trabalho de um Professor de Direito, em Bordéus. Este Professor dedicou um volume de muitas centenas de páginas ao estudo de problemas de Direito Farmacêutico.

Salientou o papel elevado da Inspeção que antes de aguardar denúncias deve procurar observar *in loco* as anomalias contrárias à legislação vigente, aconselhando, procurando persuadir, por meios suaves, da necessidade do fiel cumprimento dos preceitos oficiais. Deve prestar, mesmo, uma assistência profissional, ajudando a resolver certas dificuldades que aparecem, dia a dia, no exercício da farmácia.

Para tal missão é preciso dispor de muitos Inspectores, um por cada provincia ou outro arranjo, em função das condições geográficas e do número de farmácias por cada provincia.

Para essa grande obra de ressurgimento da Farmácia Portuguesa é necessário criar, com a maior brevidade, o quadro dos Sub-Inspectores de carácter provincial ou regional, que, como actualmente, será constituído por farmacêuticos de elite, de uma moralidade profissional impecável e mesmo com independência económica.

☆

No dia 3, pela 11,30 horas, no mesmo local do dia anterior, efectuou o Sr. Prof. Dr. Albano Pereira a conferência sobre «o Farmacêutico, único proprietário, por direito próprio, das oficinas da Farmácia» — trabalho que, por amável equiescência do seu autor, publicamos a páginas 165 do presente Número da «Revista Portuguesa de Farmácia».

Encerrou esta sessão o Sr. Prof. Dr. Correia da Silva — que presidira — tendo elogiado o magnífico trabalho do Prof. Dr. Albano Pereira e exortado os farmacêuticos a cumprirem escrupulosamente os princípios deontológicos, pois, assim, muitas anomalias cessariam, contribuindo para a elevação do prestígio da Farmácia Portuguesa.

NOTAS DIVERSAS

★ Às 9 horas da manhã, de domingo, cerca de 150 dos participantes da III Reunião dos Farmacêuticos visitaram o «Portugal dos Pequenitos», percorrendo demoradamente as secções metropolitana, insular e ultramarina, sendo chamada a atenção para as casas representativas de diversas provincias portuguesas, suas características fundamentais, o Padrão do Descobrimentos, Capela, Mosteiro, Mina, etc.

★ Pelas 13 horas, depois da sessão na Faculdade de Letras, foi servido no Salão de festas da FNAT um almoço, de cuja mesa de honra fizeram parte os Srs. Prof. Dr. Guilherme Barros e Cunha, Director da Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra; Dr.^a Silvina Fontoura de Carvalho, directora do «Eco Farmacêutico»; Prof. Dr. Correia da Silva, da Faculdade de Farmácia do Porto; Dr.^a Maria Serpa dos Santos, da Escola de Farmácia de Coimbra; Prof. Dr. Albano Pereira, da Escola de Farmácia de Lisboa; Dr.^a Maria Rosa Ornelas, Prof. Dr. Ramos Bandeira, Dr.^a Maria Lucília Pimentel, da Comissão de Coimbra; Dr. Mourato Vermelho, Presidente do Sindicato dos Farmacêuticos; Dr. Aluísio Marques Leal, Dr.^a Odete Proença da Cunha; Dr. Pinto Brojo, Dr. Nogueira Viegas, etc.

Aos brindes, usaram da palayra, em primeiro lugar a Sr.^a Dr.^a Lucília Pimentel, da Comissão de Coimbra, que em nome dos farmacêuticos desta cidade agradeceu a honra de nela se realizar a III Reunião dos Farmacêuticos Portugueses e estendeu os seus agradecimentos à Direcção da Faculdade de Letras, pela cedência das instalações, à Imprensa, à Rádio e à Televisão.

Seguiu-se o Sr. Prof. Dr. Ramos Bandeira que disse pouco mais poder acrescentar ao que disse na sua conferência sobre os novos rumos da farmácia, mas congratulou-se pela forma como decorreram os trabalhos da III Reunião dos Farmacêuticos, terminando por fazer uma análise às conferências proferidas.

Falaram depois os Srs. Drs. Adelino de Sousa, Maria Rosa Ornelas, Aluísio Marques Leal, Joaquim Torrinha e Mourato Vermelho, em nome do Sindicato, sendo depois aprovado o envio de telegramas de saudação aos Senhores Presidente da República, Presidente do Conselho, Ministros das Corporações, da Saúde e da Educação Nacional.

Por fim, a encerrar a série de brindes, o Sr. Prof. Dr. Guilherme Barros e Cunha principiou por dizer que desejava estar presente ali, como farmacêutico e não apenas como director da Escola de Farmácia. Alongou-se em várias considerações sobre o exercício farmacêutico, terminando por desejar os progressos da classe.

Findo o almoço, realizou-se um baile abrilhantado pela orquestra Casino da Figueira da Foz, que decorreu num ambiente de grande entusiasmo.

PROF. VALE SERRANO

No dia 17 de Dezembro de 1959 o Sr. Dr. Vale Serrano iniciou as suas provas de concurso para o lugar de professor catedrático do I grupo (Química) da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto.

O júri nomeado era constituído pelos Profs. Doutor Kurt Jacobsohn da Faculdade de Ciências de Lisboa, Doutor Andrade Gouveia e Doutor Pinto Coelho da Faculdade de Ciências de Coimbra e Doutores Lopes Rodrigues, Laroze Rocha e Correia da Silva, da Faculdade de Farmácia do Porto, sob a presidência do Vice-Reitor da Universidade do Porto Prof. Doutor Fernando Magano.

A primeira das provas dizia respeito à execução de trabalhos práticos.

No dia 14 de Janeiro proferiu uma notável lição sorteada entre 20, subordinada ao tema «Potencial Químico» tendo sido arguente nesta prova o Prof. Dr. Mendonça Monteiro. Depois, no dia seguinte a lição proposta pelo candidato intitulada «Algumas considerações sobre pH» que geralmente constitui, neste género de concursos, podemos dizer, a «pedra de toque», foi analisada e desenvolvida com uma precisão de conceitos e uma clareza de expressão pela qual o Prof. Vale Serrano evidenciou as suas notáveis qualidades intelectuais e de professor distinto. No dia 16 a última prova constou da discussão do «currículum vitae» do candidato e foram arguentes os Profs. Dr. Laroze Rocha e Correia da Silva.

Depois da reunião o júri deliberou a aprovação, por unanimidade, do candidato.

O Prof. Vale Serrano concluiu em 1934 a sua licenciatura em Farmácia com a alta classificação de 18 valores. Doutorou-se com 18 valores em 1946 com um trabalho intitulado «Titulações Potenciométricas» e em 1951 ascendeu a Professor extraordinário do I grupo (Química) após ter prestado provas de concurso com «O electrodo de jacto de mercúrio na polarografia das soluções muito diluídas».

Trabalhou com equiparação a bolseiro do I. A. C. no Laboratório de Electroquímica do Instituto Superior Técnico e como bolseiro no Instituto de Química-Física «A. de Gregório Rocaño» e na Faculdade de Farmácia de Madrid.

Tem publicados além dos mencionados, vários trabalhos.

Ao Prof. Vale Serrano, que ao nosso Sindicato tem dado a mais valiosa colaboração presidindo à direcção da Secção do Porto por diversas vezes, apresentamos cumprimentos por mais este êxito na sua brilhante carreira que nos parece promissora da maior fulgurância em vista da sua idade e das suas reais qualidades de inteligência.

Centro de Documentação Farmacêutica NOTAS DA SECRETARIA da Ordem dos Farmacêuticos

• Mudanças de Residência

Solicita-se a todos os sócios, que mudem de residência, o favor de comunicarem imediatamente a sua nova morada, a fim de que não sofra interrupção o serviço de expedição da Revista ou outra correspondência.

Igualmente devem avisar sempre que julguem haver motivo para o não pagamento de quotas ou alterações de escalão.

• Bilhete de Identidade

Sempre que haja necessidade de renovar o Bilhete de Identidade ou averbar nele a profissão de farmacêutico, pode enviar-se ao Sindicato o respectivo impresso do Arquivo de Identificação a fim de no verso do mesmo ser feita a competente declaração. A apresentação da Carteira Profissional, devidamente revalidada e acompanhada da quota do mês, supre aquela declaração.

• Reuniões da Direcção

As reuniões ordinárias da Direcção têm lugar todas as semanas, às 5.^{as} feiras, pelas 21,30 horas.

REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

Assinaturas:

CONTINENTE E ILHAS: Série de 4 Tomos (1 ano)	40\$00
Para estudantes (alunos de Farmácia) 25 % de desconto	
Ultramar Português, Brasil e Espanha, Série de 4 Tomos (1 ano) ...	50\$00
Demais países	60\$00
Preço avulso	10\$00

Anúncios:

No texto:

1 Pág.	400\$00
1/2 >	250\$00
1/4 >	150\$00
Na capa: Exterior 500\$00; Interior	450\$00

Descontos especiais para séries anuais e para anúncios permanentes.
Os preços líquidos são acrescidos de 3 % para o imposto do selo.

Distribuição gratuita aos Farmacêuticos do Continente, Ilhas e Ultramar (sócios), Laboratórios, Anunciantes, Casas de Saúde, Hospitais Cívicos e Militares, Faculdades e Escolas Superiores, Sociedades Científicas, principais Bibliotecas e Universidades de todo o Mundo.

COLEOCLINOL — GRANULADO

Estimulante Hepato-Biliar

COMPOSIÇÃO: — Princípio activo das folhas de kinkeliba — Ácido dehidrocólico Hexametileno-tetramina — Peptona de Witte — Sulfato de magnésio.

Colecistoquinético — Colagogo — Colofluidificante

BELAGASTRINA — PÓ

Hipercloridria — Gastralgias

COMPOSIÇÃO: — Salicilato de bismuto — Carbonato de cálcio — Óxido de magnésio — Hidrato alumínio coloidal — Bicarbonato de sódio — Extracto de beladonna.

Perturbações gastro-intestinais

FOSFOVITAM — INJECTÁVEL

Complexo fosforado + Vitamina C

COMPOSIÇÃO: — P - dimetilamino - O - tolúil - fosfinato sódico - Ácido l - ascórbico puro.

Estimulante geral do metabolismo

LABORATÓRIOS DE QUIMIATRIA **KEVEL**
EDUARDO DE ALMEIDA & C.^A
PORTO

SERVIÇOS DE FISCALIZAÇÃO

Por venda ilegal de medicamentos a Fiscalização privativa deste Sindicato autuou os seguintes estabelecimentos:

- Felismino & Sá Lda. (Drogaria) — Porto — (25-1-1960)
 Felismino & Sá Lda. (Drogaria) — Porto — (8-1-1969)
 Graciano Simões & C.^a, Lda. (Drogaria) — Porto — (11-3-1960)
 Moura Lda. (Drogaria) — Porto — (18-3-1960)
 Hermano da Costa — Lisboa — (28-3-1960)
 José Arnaldo C. Calheiros (Enfermeiro) — Porto — (27-4-1960)
 Felismino & Sá, Lda. (Drogaria) — Porto — (25-4-1960)
 Joaquim da Rocha (Enfermeiro) — Porto — (27-4-1960)
 Manuel Sousa Martins (Drogaria) — Barcelos — (30-4-1960)
 Carlos C. Pinto Rosa (Drogaria) — Barcelos — (30-4-1960)
 António Tavares Fernandes (Drogaria) — Barcelos — (30-4-1960)
 Vitorino Teixeira da Silva (Mercearia) — M. Canavezes — (29-4-1960)
 Trindade & C.^a (Drogaria) — Lisboa — (9-5-1960)
 António da Silva (Drogaria) — Febrés-Cantanhede — (10-5-1960)
 Silva & Neves & C.^a, Lda. (Drogaria) — Lisboa — (16-5-1960)
 Alvarez & C.^a Irmão (Drogaria) — Lisboa — (16-5-1960)
 Sociedade Produtos Farmacêuticos (Drogaria) — Lisboa — (24-5-1960)
 Lucinda Ribeiro Abreu (Leitaria) — Lisboa — (7-6-1960)
 José Pimenta do Vale (Drogaria) — Barcelos — (21-7-1960)
 Vasco Melo Fernandes (Drogaria) — Barcelos — (21-7-1960)

DIRECÇÕES TÉCNICAS DE FARMÁCIAS

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

Nomes	Farmácias e Localidades
João Ferreira Leite	Mota — Porto de Vale (Vila Verde)
Alda do Nascimento Godinho	Lemos — Damaia
Maria Júlia Leite L. D. Carrilho	Almeida, Suc. — Godim (Régua)
Élvio Francisco Nóbrega e Sousa	Moderna — Câmara dos Lobos (Funchal)
Maria Armanda M. C. Florido e Maria da Cruz B. Mouta	Ramos — Porto
Maria Aline M. Sousa Campos	S. Caetano — Rio Tinto
Maria Luisa Rocha Araujo	Castro — Peso da Régua
Maria da Graça Cunha Direito	Modelar — Teixoso (Covilhã)
Vera Maria Bruxelas Morais	Botânica — Lisboa
Maria José Folgado Ferreira	Moderna — Souto (Abrantes)
Joaquina M. Ramalho de Paiva	Sepol — Lisboa
Maria Adelina Ferreira Valente	Branquinho — Lagares da Beira
Maria Alcina Jerónimo Liberal	Trigo — Igreja (Baião)
Maria de Lourdes H. Gonçalves Garcia	Elsa — Estreito de Câmara dos Lobos
Maria Júlia Rodrigues da Nóbrega	Esperança — Santa Cruz (Funchal)
Armando Inácio de Faria	Martins — Eiras (Coimbra)
Alda Maria Bernardo Teixeira	Pinto — Porto de Mós

LICENCIAMENTO DE FARMÁCIAS

Pela Direcção-Geral de Saúde — Serviços Técnicos do Exército de Farmácia e Comprovação de Medicamentos — foram expedidos os alvarás de licenciamento das seguintes farmácias:

N.º e data do alvará	Farmácias e Localidades	Proprietário
910 — 2- 7-960	<i>Rainha</i> — Carrazeda de Anciães	Alexandrino Correia Rainha
911 — 22- 7-960	<i>De S. Romão</i> — S. Romão do Coronado	Maria Fernanda da Silva Abreu
912 — 22- 7-960	<i>Santo António</i> — Covas (Guimarães)	Maria do Céu A. Cabral Albuquerque
913 — 4- 8-960	<i>Andrade Ribeiro</i> — Lisboa	Agostinha do Céu A. Ribeiro
914 — 27- 8-960	<i>Do Monte</i> — Lisboa	Aline Fernandes S. Worm
915 — 1- 9-960	<i>Alter</i> — Alter do Chão	Fernanda Carrilho Velez
916 — 2- 9-960	<i>Teixeira</i> — Guarda	Maria Joaquina Monteiro S. Teixeira
917 — 6- 9-960	<i>Lopes Ribeiro</i> — Lisboa	Irene de Jesus L. Ribeiro
918 — 9- 9-960	<i>Agra</i> — Agra (Maia)	Maria Elza F. Corte Real V. Sousa
919 — 9- 9-960	<i>Santos</i> — Rossio ao Sul do Tejo	Lourença, Ofélia, Laura e Julieta Santos
920 — 26- 9-960	<i>Casa dos Pescadores</i> — Quarteira	Casa dos Pescadores de Faro

REGISTOS DIVERSOS

- ★ Por escritura de 14-6-1960, a *Farmácia Maldonado*, de Caldas da Rainha, passou a ser propriedade de: Artur Maldonado-Freitas, João Maldonado Freitas e Júlia Augusta da Fonseca Ruivo Martins.
- ★ Encontra-se encerrada ao público a *Farmácia de Padronelo*, de Padronelo (Amarante).
- ★ Foi autorizado o farmacêutico Teófilo Moreira Marques a montar um posto de medicamentos de urgência na Vila de Marvão.
- ★ Foi registada em nome de Leonilde da Silva Gomes, viúva do farmacêutico Cândido Epifâneo da Franca, a propriedade da *Farmácia Franca*, de Bombarral.
- ★ A propriedade da *Farmácia Santa Maria*, de Coimbra, foi transmitida da farmacêutica Maria Cidália da Costa Ferraz de Carvalho para a firma Henrique Silva, Lda.

REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

Director: M. MOURATO VERMELHO — Presidente da Direcção

Director-Adjunto: A. MARQUES LEAL

PRESIDENTE DA DIRECÇÃO

EDIÇÃO E PROPRIEDADE DE

SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS

SOCIEDADE FARMACÊUTICA LUSITANA

(MEMBRO EPECTIVO DA «FÉDÉRATION INTERNATIONALE PHARMACEUTIQUE»)

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

CORPO REDACTORIAL:

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

VOL. X ★ 1960

OUTUBRO - DEZEMBRO ★ N.º 4

TRABALHOS ORIGINAIS

ESTUDO ANALÍTICO DE ALGUNS ANTIDIABÉTICOS ORAIS — SULFONILUREIAS E FENFORMINA

ALUÍSIO MARQUES LEAL

Director dos Serviços Farmacêuticos
do Hospital Escolar de Lisboa

MARIA BEATRIZ RAMOS LOPES

Chefe de serviço dos Serviços Farma-
cêuticos dos Hospitais Cívicos de Lisboa

Centro de Documentação Farmacêutica

Foi JAMBON que, em 1942, pela primeira vez observou o efeito hipoglicémizante de compostos sulfamidicos⁽¹⁾. Seguiram-se os estudos de LOUBATIÈRES que preparou séries de compostos, os «corpos de Loubatières» ou para-sulfanilamidotiodiazóis.

Só mais tarde estes trabalhos foram retomados, surgindo, em 1955 o BZ-55⁽²⁾ e o D-860. Recentemente, foram anunciados outros antidiabéticos activos por os^(3, 4, 5, 6, 7).

Com a larga expansão no uso da carbutamida (BZ-55), tolbutamida (D-860), *Diaboral* (K-386) e cloropropamida (*Diabinese*) e a escassez de dados analíticos para a sua verificação, pôs-se-nos a actualidade do interesse do estudo deste grupo de fármacos com o fim da identificação diferencial dos respectivos comprimidos.

Alguns dados analíticos já foram publicados sobre a carbutamida e a tolbutamida. Assim, da carbutamida estão descritos os seus caracteres organolépticos^(8, 9, 10), ponto de fusão^(8, 9, 10, 11, 12), absorção no U. V.^(9, 11, 12),

espectro no I. V. ⁽¹³⁾, solubilidades ^(8, 10, 11), algumas reacções de caracterização ^(8, 9, 10, 12) e métodos de doseamento ^(9, 10, 12, 14, 15, 16, 17).

Também da tolbutamida há referência aos caracteres organolépticos ^(8, 18), ponto de fusão ⁽⁸⁾, solubilidades ^(8, 18), absorção no U. V. ⁽¹⁹⁾, espectro no I. V. ⁽¹³⁾, algumas reacções de identificação ^(8, 19) e métodos de doseamento ^(16, 17, 19, 20, 21, 22) *.

Para o *Diaboral* e cloropropamida os laboratórios preparadores dão ligeiras referências às suas características físico-químicas (ponto de fusão, solubilidade, espectro no U. V.).

O cloridrato de fenformina ou *D. B. I.* ^(23, 24, 25) foi estudado por alguns autores que descrevem a sua síntese ^(26, 27), algumas propriedades físicas e químicas ⁽²⁸⁾ e a formação de um complexo insolúvel com o cobre ⁽²⁸⁾. Não encontramos qualquer referência a reacções para a sua identificação ou métodos de doseamento.

Na parte experimental referiremos algumas reacções da carbutamida, tolbutamida, cloropropamida e *Diaboral* com o fim imediato da sua identificação diferencial em comprimidos; estudámos ainda as propriedades físico-químicas do cloridrato de fenformina e o ensaio da droga e seus preparados galénicos.

PARTE EXPERIMENTAL

Estudo analítico qualitativo das sulfonilureias antidiabéticas

A carbutamida (*p*-aminobenzeno-sulfonil-*n*-butilureia) com que trabalhamos tinha ponto de fusão ^(**) 139°-140°, era muito solúvel na acetona, insolúvel no éter e pouco solúvel no álcool. Trabalhamos com o produto recristalizado do álcool.

A tolbutamida (*p*-tolilsulfonil-*n*-butilureia) de ponto de fusão 123°-124° era muito solúvel na acetona, insolúvel no éter e pouco solúvel no álcool. Também a recristalizámos do álcool.

O *Diaboral* (*p*-tolilsulfonil-*n*-ciclo-hexilureia) ^(***) tinha ponto de fusão 172°-173° e foi recristalizado do álcool a 60°. Era muito solúvel na acetona, insolúvel no éter e solúvel no álcool.

A cloropropamida (*p*-clorobenzeno-sulfonil-*n*-propilureia) de ponto de fusão 127°-129° era muito solúvel na acetona, insolúvel no éter e muito solúvel no álcool. Foi recristalizada do álcool.

(*) A última edição da Farm. USA (XVI), agora publicada, inclui esta sulfonilureia referindo p.f. (126°-132) o espectro I. V., uma reacção corada com *p*. nitro-anilina após destilação em meio alcalino e um doseamento acidimétrico em meio hidro-alcoólico.

(**) Os pontos de fusão foram determinados num «Monoscop IV».

(***) Agradecemos ao Instituto Carlo Erba os comprimidos de *Diaboral* e pequena porção de produto com que trabalhamos.

Por não estarem descritos para a cloropropamida e *Diaboral* os respectivos espectros no I. V., obtivemos esses traçados (*) que se encontram representados nas figuras 1 e 2.

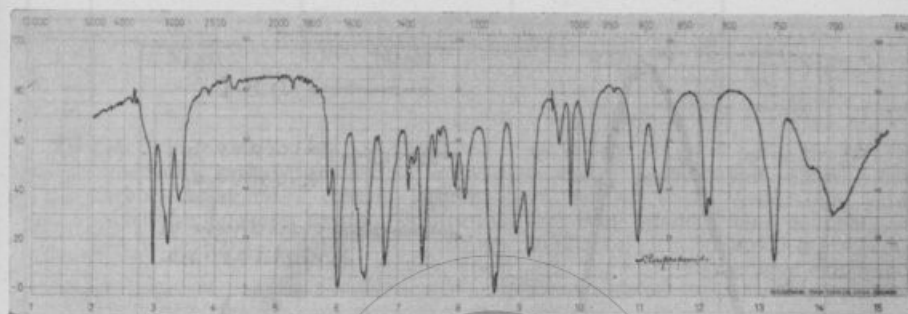


Fig. 1

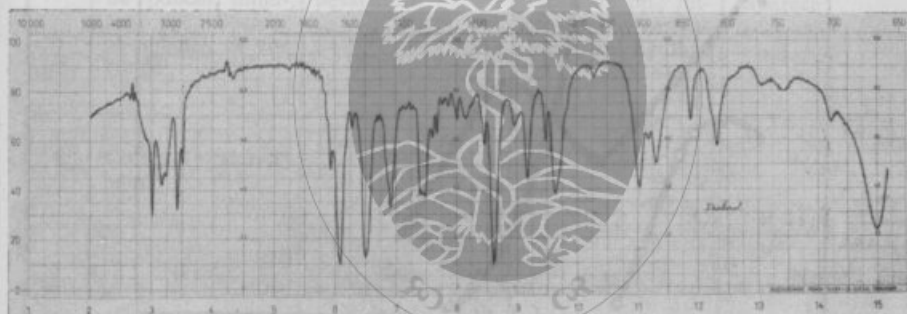


Fig. 2

Sobre os quatro antidiabéticos citados executamos uma série de reacções coradas e de precipitação, seguindo as directrizes de estudo já fixadas, em trabalhos anteriores, por um de nós (Leal)⁽³⁰⁾. Os compostos foram dissolvidos em água, a 0,5 %, com a adição de 1 ml % de OH Na a 10 % e as reacções efectuadas foram as seguintes:

1) *Reacção do reagente de Nessler* — 5 ml de solução de sulfonamida + 0,5 ml de solução de iodeto de potássio e mercúrio, alcalina (F. P.).

2) *Reacção do sulfato de cobre* — 5 ml de solução de sulfonamida + 0,5 ml de solução de SO_4Cu a 10 %.

3) *Reacção da água de bromo* — 5 ml de solução de sulfonamida + 2 ml de água de bromo (F. P.).

(*) Agradecemos ao Prof. Alberto Correia Ralha, Director do Laboratório da Polícia Científica, a obtenção destes espectros. A determinação foi efectuada num *Perkin-Elmer* modelo 21, com prisma de cloreto de sódio, sendo a diluição de 1:300 em brometo de potássio.

4) *Reacção do timol*—0,2 ml de solução de sulfamida + 9,8 ml de água destilada + X gotas de ClH a 10% + V gotas de NO_2Na a 0,1% + 1 ml de solução alcoólica de timol a 1% + 2 ml de OH Na a 10%.

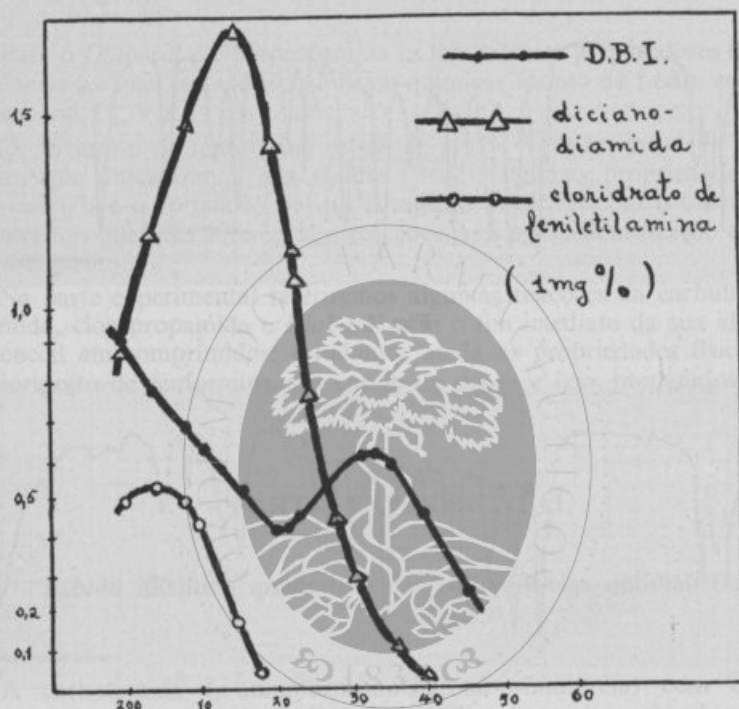


Fig. 3

Centro de Documentação Farmacêutica

5) *Reacção do ácido nítrico*—5 ml de solução de sulfamida + ClH conc. até desaparecimento do pp.; acidular com mais III gotas de ClH e, depois, juntar V gotas de nitrito de sódio a 0,1% (recente).

6) *Reacção da vanilina-clorídrica*—1 mg de sulfonamida + I gota de solução a 2% de vanilina, em álcool (3 p.) e ácido clorídrico (1 p.); observar ao microscópio.

7) *Reacção do nitrato de prata*—2 ml de solução de sulfamida + 2 ml de sol. de NO_3Ag a 5%.

8) *Reacção do azotato de mercúrio*—3 ml de solução da sulfonamida + V gotas de solução de NO_3Hg (F. P.).

Efectuámos ainda outras reacções que não mostraram qualquer interesse, entre as quais a descrita por DONALD⁽²⁰⁾, que se mostrou nem diferencial nem de resultados constantes.

Os resultados obtidos acham-se reunidos no quadro I.

QUADRO I

	Carbutamida	Tolbutamida	Diaboral	Cloropropamida
1	Negat.	Negat.	Negat.	Negat.
2	pp. azul claro, imediato; cristais arborescentes (visíveis com pequena ampliação)	pp. azul claro, imediato; micro-cristais arborescentes, contorno irregular, (visíveis com grande ampliação)	pp. azul claro, imediato; agulhas em feixes (visível com grande ampliação)	pp. azul claro, que se forma mais lentamente; maclas de crist. em roseta (visível com grande ampliação)
3	turvação amarela imediata; no fim de poucos minutos pp. flocoso, abundante, de cor creme	turvação amarela imediata, que desaparece	turvação am. imediata com separação de pp.; micro-cristais em rosetas de agulhas (p. f. 160-162)	turvação amarela imediata que desaparece
4	Coloração alaranjada	Negat.	Negat.	Negat.
5	Negat.	Negat.	Negat.	Negat.
6	cristais amarelos, maclas em rosetas irregulares, em ouriços ou alongados (gr. ampl.)	Negat.	Negat.	Negat.
7	pp. branco caseoso, imediato arborescente, irregular (peq. ampl.)	pp. branco, caseoso, imediato, rosado com o tempo; agulhas finas em ramos ou vassouras (gr. ampl.)	pp. branco, imediato; agulhas em estrelas de contornos irregulares (gr. ampl.)	pp. branco, imediato, caseoso; cristais muito diferentes (gr. ampl.)
8	pp. branco, imediato, amorfo, denso	pp. branco, imediato, que sobrenada	turvação branca imediata; leve pp. microcristalino, ao fim de alguns minutos	pp. branco caseoso, amorfo

A identificação dos comprimidos (*) destas quatro sulfas antidiabéticas pode efectuar-se facilmente do seguinte modo:

Reduzir a pó um comprimido e adicionar-lhe algumas gotas do reagente vanilínico, atrás referido; só a carbutamida cora de amarelo. Se a reacção for negativa, esgotar um comprimido com 50 ml de água alcalinizada com 0,5 ml de soda a 10 %; no filtrado efectuar a reacção do nitrato de prata (cristais de aspecto diferente) ou acidular o líquido, separar o pp., lavá-lo e determinar o ponto de fusão.

Estudo analítico qualitativo e quantitativo do cloridrato de fenformina

O cloridrato de fenformina ou cloridrato de fenetil-biguaneto, é um pó branco, cristalino, inodoro, amargo. É muito solúvel na água, menos no álcool, insolúvel na acetona, no clorofórmio e no éter. Funde entre 174° e 177°.

Trabalhámos com um produto recristalizado por nós do álcool fervente, ou álcool - éter.

Os espectros no U. V. foram estudados já por SEYMOUR⁽²⁸⁾ em água, metanol, solutos alcalinos e ácidos diluídos e os valores obtidos estão, na sua maioria, de acordo com os que observámos.

Em solução aquosa (1 mg %) verificámos um máximo de extinção em 233-234 μ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 600$) e um mínimo de 220-222 μ . Encontrámos uma relação constante $\frac{E_{\text{max.}}}{E_{\text{min.}}} = 1,5$ a 1,6, relação esta que constitui um critério de pureza, pois verificámos em certos produtos impuros (também de p.f. baixo) um aumento nítido do mínimo de absorção.

O espectro de absorção do *D. B. I.* no U. V., em solução na água, encontra-se na fig. 3, conjuntamente com o do cloridrato de feniletilamina e dicianodiamida, os dois compostos normalmente utilizados na sua síntese.

Para o cloridrato de fenformina obtivemos também a sua espectrografia no infra-vermelho (fig. 4).

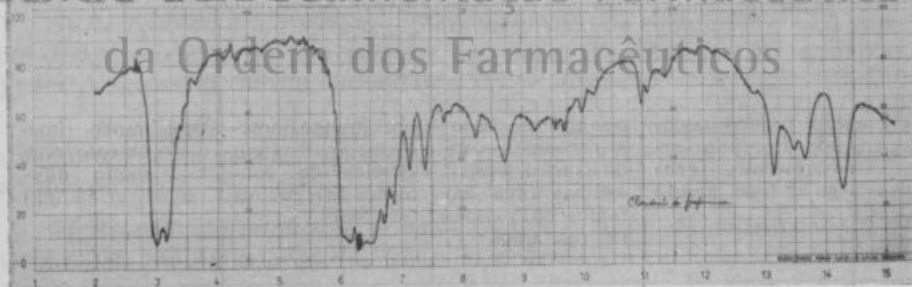


Fig. 4

(*) Agradecemos à Pfizer Portuguesa os comprimidos de *Diabinese* (cloropropamida) com que trabalhámos; os de carbutamida e tolbutamida foram preparados por nós no H. S. M.

O produto não cora pelo SO_4H_2 , nem pelo NO_3H ; o soluto aquoso não pp. pela amónia nem pelo Cl_2Hg , e turva pela soda; dá as reacções do ião Cl ; liberta amoníaco por aquecimento com soda e não dá a reacção do biureto.

Como reacções de identificação experimentámos as seguintes, com resultados satisfatórios:

1) *Reacção do sulfato de sobre* — Adicionar a 3 ml de solução aquosa de fenformina a 1%, 1 gota SO_4Cu a 10% → pp leve, azul-claro; juntar depois 1 gota OHNa a 30% → pp rosado, abundante, amorfo, flocoso (que sobrenada). Se adicionarmos a 3 ml de solução aquosa de D. B. I. a 1% 1 ml de solução SO_4Cu 10% obtém-se leve coloração azul-escura e, dentro de poucos minutos, leve pp. microcristalino; por agitação forma-se pp. abundante, azul-claro, micro-cristalino, visível com grande ampliação (agulhas direitas ou curvas, sem agrupamento especial).

A reacção ainda pode efectuar-se de outro modo: 3 ml de solução aquosa a 5% + 1 gota de SO_4Cu a 10% → pp. imediato, flocoso, amorfo, leve, de cor rósea.

2) *Reacção do ácido pícrico* — 2 ml de solução de fenformina a 5% + 4 ml de solução aquosa saturada de ácido pícrico; forma-se pp. amarelo imediato, com aspecto coloidal. Ao fim de algum tempo, separa-se um líquido oleoso e, finalmente, um pp. micro-cristalino, abundante, visível com grande ampliação (rosetas de cristais lamelares, de bordos pouco regulares, ou em agrupamentos não característicos, de tamanho irregular). O pp. lavado e seco funde a cerca de 165°.

3) *Reacção do iodo* — 3 ml de solução aquosa de fenformina a 1% + 0,5 ml de iodo $\text{N}/_{10}$; obtém-se uma turvação castanha, imediata.

4) *Reacção do reagente de Nessler* — 3 ml de solução aquosa a 1% de D. B. I. + 0,5 ml de reagente de Nessler; forma-se pp. branco, imediato, abundante, flocoso, amorfo.

5) *Reacção do ácido silico-túngstico* — 3 ml de solução aquosa a 1% de D. B. I. + 0,5 ml de solução de ácido silico-túngstico a 10%; forma-se pp. branco, imediato, abundante, flocoso, micro-cristalino, que se deposita, diminuindo bastante de volume e ficando levemente amarelado.

6) *Reacção do α -naftol* — 3 ml de solução aquosa de fenformina a 1% + 1 ml de OHNa a 10% + 1 ml de solução alcoólica de α -naftol a 0,05% (em partes iguais v/v de álcool e água) + III gotas de solução de hipoclorito de sódio forte (F. P.), obtém-se coloração vermelho-viva, intensa, com turvação do líquido.

★

No ensaio de pureza do cloridrato de fenformina (*) temos verificado que

(*) Trabalhámos com amostras de origem estrangeira (americanas e alemãs) e um lote do produto sintetizado no Laboratório da C. P. Higiene (Prof. Peres de Carvalho) para rotina de produção de comprimidos.

a solução aquosa a 10 % é límpida, incolor, com pH vizinho de 6,0—6,5; o produto não cora pelo ácido sulfúrico (substâncias orgânicas carbonizáveis; que a solução a 10 % não precipita pelo cloreto de bário em meio clorídrico (sulfatos), nem cora pelo sulfureto de sódio em meio acético (metais diversos).

Fizemos o doseamento do produto puro por dois métodos. No primeiro doseámos o ião cloro por argentimetria directa (método de Mohr) operando sobre 0,5 g de cloridrato de fenformina que se dissolvem em 50 ml de água; juntar 1 ml de solução de cromato de potássio e azotato de prata decinormal

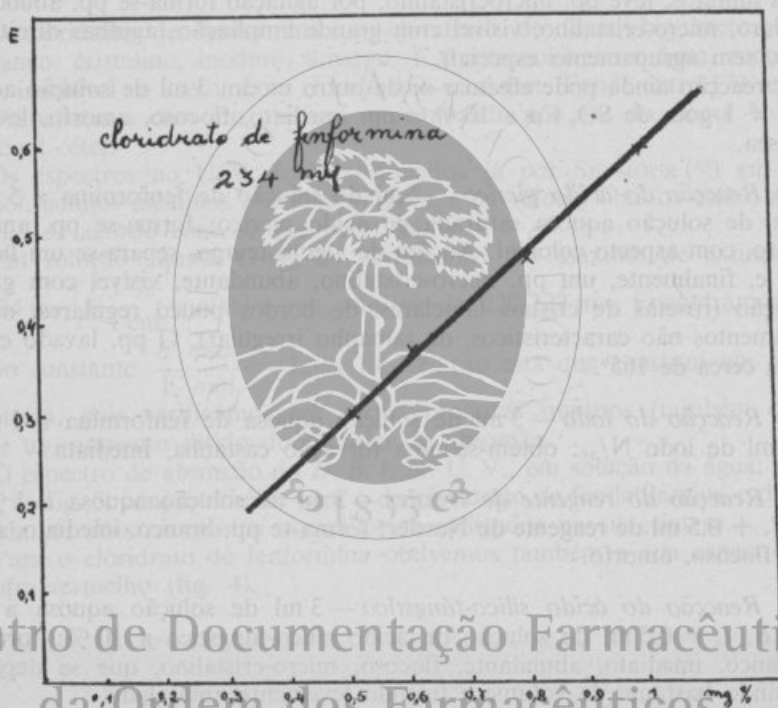


Fig. 5

até obtenção de coloração alaranjada, persistente; calcular a percentagem multiplicando o número de centímetros cúbicos gastos de solução decinormal por 4,832.

O segundo método é a espectrofotometria no U. V., efectuando o ensaio a 234 mμ sobre o soluto aquoso a 1 mg %, visto termos verificado que nesta zona as extinções seguem a lei de Beer (figura 5).

Reunimos no quadro II alguns resultados obtidos em dosagens argentimétricas e espectrofotométricas de duas amostras.

QUADRO II

Ensaio	Argentimetria			Espectrofotometria no U. V.	
	Peso da amostra em g	NO ₂ Ag, N/10 em ml	Percentagem obtida	Extinção lida	Percentagem obtida
1	0,5000	20,9	100,98	0,62	103,3
2	0,5042	20,75	99,4	0,60	100,0
3	0,4944	20,45	99,9	0,59	98,3
4	0,5034	20,60	98,8	0,58	96,6
5	0,4940	20,8	101,7	0,595	99,1

A identificação do produto nos comprimidos, que contém adjuvantes habituais (amido, lactose, talco, estearatos) pode fazer-se efectuando as reacções do azotato de prata e do sulfato de cobre, no filtrado obtido duma mistura do pó de dois ou quatro comprimidos a 10 ml de água.

Efectuámos o doseamento da fenformina nos comprimidos (que contém 0,05 g ou 0,025 g de substância activa) por argentimetria, do seguinte modo:

Reduzir a pó fino um número de comprimidos equivalente a 0,5 g, juntar cerca de 50 ml de água e completar o volume de 100 ml; agitar de vez em quando, filtrar ao fim de 30 minutos e, sobre 50 ml do filtrado, efectuar o ensaio argentimétrico atrás referido (1 ml de NO₂Ag N/10 = 0,2416 g de fenformina).

Realizámos, ainda, com bons resultados, este doseamento por espectrofotometria no U. V. a 234 m μ sobre a solução a 1 mg %, obtida por diluição em água, do líquido de extracção dos comprimidos, utilizado no doseamento argentimétrico. Esta técnica parece de aconselhar na verificação de rotina da produção e permite, ainda, avaliar a pureza da matéria-prima empregada, por verificação da relação entre as densidades ópticas a 234 e 220 m μ .

Alguns resultados obtidos encontram-se reunidos no quadro III.

QUADRO III

Amostras (*)	Argentimetria		Espectrofotometria no U. V.	
	NO ₂ Ag, N/10 em ml	Fenformina por comprimido, em g	Extinção lida	Fenformina por comprimido, em g
A	21,8	0,0263	0,61	0,0254
B	19,8	0,0239	0,57	0,0233
C	21,7	0,0262	0,60	0,0250
D	20,6	0,0497	0,585	0,0486

CONCLUSÕES

1) A carbutamida pode identificar-se por meio de algumas reacções coradas de diazotação e por um ensaio microquímico com vanilina e ácido clorídrico.

2) Para identificar a tolbutamida, cloropropamida e «Diaboral» podem usar-se as reacções do sulfato de cobre, do ácido pícrico, nitrato de prata, nitrato de mercúrio e água de bromo.

3) A identificação da fenformina pode fazer-se pela reacção com o sulfato de cobre ou com o ácido pícrico.

4) O doseamento da fenformina pode fazer-se, com bons resultados, por argentimetria ou por espectrofotometria no U. V. ($E_{1\%}^{1\text{cm}} = 600$, a 234 m μ ; solução aquosa).

5) A identificação e doseamento da fenformina nos comprimidos pode efectuar-se como no produto puro, após extracção aquosa do fármaco.

(*) Agradecemos aos Laboratórios Higiene, Andrade, Sanitas e Luso-Farmaco as amostras de *Debeina*, *Diabetorol*, *Neolise* e *Saniabex* que, gentilmente nos enviaram.

SUMMARY

A study is made of some differential reactions for carbutamide, tolbutamide, chlorpropamide and «Diaboral», in addition of papers on sulphonamides published by one of us (LEAL).

Reactions are reported that may be utilized for the rapid and simple identification of tablets of the antidiabetic sulphonamides.

Carbutamide has been identified by means of some diazotization colour reactions and by means of a microchemical test, with vanillin and hydrochloric acid.

To identify tolbutamide chlorpropamide and «Diaboral», solutions of cupric sulphate, picric acid, silver nitrate, mercury nitrate and bromine water are used.

An analytical study on phenformin on phenformin (DBI) is made and its more important physical-chemical characteristics reported.

Of the proposed tests to identify D. B. I. in aqueous solution one involves an cupric sulphate reagent, and another a picric acid solution.

A volumetric method for estimating phenformin in aqueous solution is proposed, involving the reaction with silver nitrate. D. B. I. is also determined spectrophotometrically ($E_{1\%}^{1\text{cm}} = 600, 234 \text{ m}\mu$, in aqueous solution).

The infrared spectra of chlorpropamide, «Diaboral» and phenformin are out; the drug is extracted with water and then determined either spectrophotometrically or volumetrically.

The infrared spectra of chlorpropamide, «Diaboral» and phenformin are also reported.

BIBLIOGRAFIA

- (1) JAMBON, colab. *Montpellier Med.* **21-22**, 489 (1942) e *Pharm. J.* **180**, 215 (1958).
 (2) BERTRAN, F. BENDFELDT, E. e OTTO, H.: *Dtsch. Med. Wschr.* **86**, 1455 (1955) e *Pharm. J.* **180**, 215 (1958).
 (3) *Arzneim. Forsch.* **9**, 189 (1959).
 (4) Brit. pat. 816, 040, (Julho 1959); *C. A.* **53**, 22759 (1959).
 (5) *Prod. Pharmac.* **15**, 164 (1960).
 (6) Ref. Lab. Mérieux: *Prod. Pharmac.* **15**, 220 (1960).
 (7) Ref. *Drug Trade News* (22-2-60) e *Svensk farm. Tids.* (Maio 1960).
 (8) MESNARD, P.: *Journée Scientifique du 31 Mars 1957. Cercle Scientifique A. A. I. G.*
 (9) LUCATELLI, I.: *Farmaco (Ed. Pr.)* **11**, 425 (1956).
 (10) Ref. Lab. Interchemie.
 (11) Ref. D. A. K.: *Arch. Pharm. Chemi.* **64**, 328 (1957).
 (12) VITALI, M. e PANCRAZIO, G.: *Farmaco (Ed. Pr.)* **11**, 512 (1956).
 (13) PALA, G.: *Farmaco (Ed. Sc.)* **12**, 256 (1957).
 (14) HÄUSSLER, A.: *Deut. Apoth. Ztg.* **96**, 879 (1956) e *C. A.* **53**, 7512 (1959).
 (15) BRÄUNIGER, H. e DUDA H.: *Pharm. Zentralhalle* **97**, 305 (1958) e *C. A.* **52**, 17614 (1958).
 (16) DAVE, J. b. e PATEL, J. L.: *Ind. J. Pharm.* **21**, 226 (1959) e *Boll. Chim. Farm.* **99**, 117 (1960).
 (17) KRÁČMAROVÁ, J. e KRÁMAR, J.: *Céskoslov. Farm.* **7**, 566 (1958) e *Boll. Chim. Farm.* **98**, 308 (1959).
 (18) BECKMAN, H.: *Drugs-Their nature, action and use* (1958).

- (¹⁰) BLADH, E. e NORDÉN, Å.: *Acta Pharm. tox. Kbh.* **14**, 188 (1958) e *J. Pharm. Pharmacol.* **10**, 394 (1958).
- (¹¹) DONALD, H. J. Mc. e SAWINSKI, V. G., *Texas Rep. Biol. Med.* **16**, 479 (1958) e *Boll. Chim. Farm.* **98**, 234 (1959).
- (¹²) CHULSKI, T.: *J. of Lab. and Clin. Med.* **53**, 490 (1959) e *Rev. Ass. Bioq. Arg.* **24**, 137 (1959).
- (¹³) STIVIÉ e MARINOV, V.: *Acta Pharm. Jugoslav.* **8**, 93 (1958) e *C. A.* **52**, 16693 (1958).
- (¹⁴) UUNGER, R. H. e colab. *J. A. M. A.* **162**, 447 (1956).
- (¹⁵) GALLETI, F. e PELLEGRINI, R.: *Arch. Ital. Sc. Farmacol.* **8**, 91 (1958).
- (¹⁶) PEDRAZZOLI, A. e ROGGERO, M.: *Boll. Chim. Farm.* **97**, 213 (1958).
- (¹⁷) S. L. SHAPIRO, V. A. PARRINO e L. FREEDMAN: *J. Am. Pharm. Assoc. (Sc. Ed.)* **46**, 689 (1957).
- (¹⁸) S. L. SHAPIRO e colab.: *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 5064 (1957).
- (¹⁹) L. SEYMOUR e colab.: *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 2.220 (1959).
- (²⁰) GLOSH, S. P. e BANERGE, A. K.: *J. Indian Chem. Soc.* **32**, 32 (1955).
- (²¹) LEAL, A. M. — *Sulfonamidas — Tese de doutoramento* (1953).



Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

REVISÕES DE CONJUNTO

A BORRACHA E AS PREPARAÇÕES INJECTÁVEIS(*)

L. SILVA CARVALHO

CONCEITO E COMPOSIÇÃO

Os requisitos a exigir às rolhas de borracha a usar nas preparações injectáveis são relacionáveis com a natureza, isto é, com os ingredientes intervenientes na composição da borracha e com o modo preparatório desta e das próprias rolhas.

Por isso, semelhantemente ao que fizemos para o vidro, também no caso da borracha interessa considerar, embora muito sumariamente, a sua composição e estrutura, a fim de facilmente se poder compreender o seu comportamento como material utilizado na elaboração de preparações injectáveis, bem como a natureza das provas analíticas a que se recomenda seja submetida, e incluso os tratamentos aconselháveis de lavagem antecedendo o seu emprego.

A borracha pode ser natural e sintética.

A borracha natural tem como ponto de partida a borracha crua, obténivel a partir do latex (30 a 45 por cento) que exsuda do tronco, por incisões superficiais, de várias espécies botânicas, principalmente da euforbiácea *Hevea brasiliensis*.

A borracha crua seca, resultante da coagulação do latex, é constituída, fundamentalmente, por hidrocarbonetos de fórmula empírica C_5H_8 (90 a 93 por cento), de resinas (à volta de 3 por cento), de açúcares (2 a 3 por cento) e de proteínas. Aqueles hidrocarbonetos apresentam uma dupla ligação insaturada, encontrando-se vários ligados, na posição *cis*, formando longas cadeia^(**).

A indústria usa dois tipos de borracha crua que diferem nos cuidados postos na lavagem e sequente secagem do coágulo, levando a obtenção de: a) borracha crua de cor ambar e cheiro característico (que persiste no produto ainda depois da vulcanização) e consequentes dos compostos fenólicos da combustão das madeiras usadas para aquecê-la na secagem (actuando como inibidores de desenvolvimento de fungos); b) de um tipo de cor mais clara, apenas amarelo pálido, chamado «crepe de borracha», muito menos impurificado (em que o fungicida é o bissulfito de sódio)(**).

As borrachas sintéticas, ainda que de estrutura molecular idêntica á da borracha natural (polímero de isoprenos(***)), apresentam, muitas vezes, grandes diferenças de composição química, a que correspondem produtos com propriedades muito distintas.

(*) Extraído do Capítulo «Preparações para administração parenteral», que o A. escreveu para o II vol. da obra *Enciclopédia Farmacéutica*, Editorial Científico-Médica, Barcelona.

(**) Na borracha sintética, utilizam-se como conservadores o fenil- β -naftilamina (nas borrachas de butanadienos-estirenos) e dissulfitos detiuram (nas borrachas de cloroprene).

(***) ... — $CH_2 - C = CH - CH_2 - \dots$
 |
 CH_3

Um das borrachas sintéticas são polímeros de butadieno (*) (como *Buma*), outras polímeros de cloropreno (**) (como *Neopren*), outras são polímeros, por exemplo, de butadieno + acrilnitrilo (***) (como *Perhuman*) (****).

Um outro produto que se utiliza neste grupo de materiais é o polímero de dimetilsilano (*****) (*Goma silicone*).

Segundo a composição, as propriedades podem ser muito distintas. Os polímeros de cloropreno são resistentes aos óleos, não amolecendo pela sua acção e são resistentes à luz. Os polímeros de silicone apresentam elevada resistência ao calor.

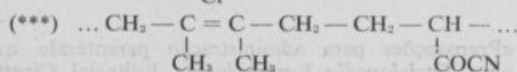
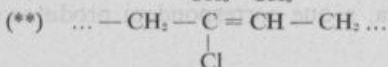
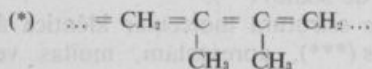
A principal causa da potencialidade reaccional da borracha crua encontra-se na existência das duplas ligações das cadeias hidrocarbonadas. A mais importante reacção e que é explorada com o fim de beneficiar, modificando as propriedades da borracha crua, é a que ocorre com o enxofre e que constitui a modificação básica do tratamento conhecido por *vulcanização*. Aceita-se que consiste numa alteração estrutural traduzível na formação de anéis cruzados entre as longas cadeias de hidrocarbonetos, com a consequente modificação das propriedades da borracha, que perde plasticidade e torna-se mais elástica.

Durante o processo de vulcanização, vários ingredientes, desempenhando-se de funções diversas, são incorporados na borracha, contribuindo para modificar as características, tornando-a mais usável.

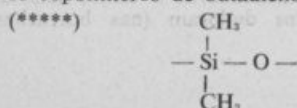
Interessa anotar a natureza desses compostos, uma vez que eles interferem no comportamento da borracha, contribuindo para criar problemas farmacêuticos do maior interesse galénico e analítico.

Classificando estes ingredientes segundo o papel que são chamados a desempenhar no processo de formação do produto final, teremos, além do *agente vulcanizante* e que já se referiu ser usualmente o enxofre: activadores da vulcanização, aceleradores da vulcanização, produto de carga ou diluentes, amolecedores ou emolientes, etc.

Os *activadores* são agentes que beneficiam o desenvolvimento do processo vulcanizante e são representados por certos óxidos metálicos, como o óxido de zinco, o protóxido de chumbo, os óxidos de cálcio e de magnésio, sendo o primeiro o mais correntemente utilizado. Por estar reconhecido que os ácidos gordos existentes na borracha crua interferem também muito favoravelmente no processo de vulcanização, costuma-se, ao lado dos activadores óxidos metálicos, adicionar também pequenas quantidades de ácidos gordos,



(****) Como outros exemplos de borrachas artificiais copolímeros, podem-se citar os copolímeros de butadieno com estireno e de isobutileno com isopreno.



corrigindo as variações das quantidades dos ácidos gordos da borracha crua, sendo o ácido esteárico o mais habitualmente empregue.

Os *aceleradores*, como o seu nome indica, aumentam acentuadamente a velocidade do processo de vulcanização, permitindo reduzir o tempo de aquecimento e a quantidade de enxofre a empregar e facultando, mesmo, nalguns tipos, operar a temperatura acentuadamente mais baixas.

Por outro lado, desempenham-se também, por forma muito acentuada, de modificadores de propriedades físicas da borracha, já que estas se modificam pelo tempo da vulcanização.

Utilizando a faculdade de modificarem as propriedades físicas da borracha, a indústria deste produto utiliza misturas variáveis de aceleradores para obter borracha com particularidades especiais.

Entre as propriedades dependentes dos aceleradores que interessam sob o ponto de vista farmacêutico, encontra-se, por exemplo, o grau de absorção da água por parte da borracha que é diminuída por efeito do aumento do tempo de vulcanização ^(42, 50) (*).

O gosto, o cheiro e até a toxicidade, particularidades da borracha que também interessam sob o ponto de vista farmacêutico, encontram-se igualmente dependentes da natureza dos aceleradores.

Os aceleradores mais correntes (usáveis habitualmente na proporção de 0,5 a 1,5 p. para 100 p. de borracha) são certas guanidinas (como a difenilguanidina e a di-*o*-tolilguanidina), condensados aldeído-amina, certos tiazóis (como o 2-mercaptobenzotiazol), tiurans (como o dissulfito de tetraetiltiuram), ditiocarbamatos (como o dietiltiocarbamato de zinco).

Os *materiais de carga* são ingredientes que se incluem na fórmula de composição da borracha, sob a forma de pó fino, para modificar algumas das suas propriedades, como dureza, robustez à tracção e resistência; absorção de líquidos e permeabilidade aos gases.

Pelas modificações que imprimem sobre as propriedades da borracha crua, os produtos de carga, actuam como agentes que facilitam a manufatura da borracha, além de reduzirem o seu custo.

Aceita-se que alguns dos produtos de carga desempenham-se de uma parte activa na modificação da estrutura da borracha, combinando-se, em certa extensão, com as cadeias de hidrocarbonetos de borracha crua, exercendo um efeito semelhante ao obtido com a vulcanização. São, por isso, designados *materiais de carga activos* ou *reforçantes* (incluindo-se nesta categoria o negro de fumo, o caulino, o carbonato de magnésio, o óxido de zinco, este último actuante também como acelerador), enquanto outros são considerados como *materiais inactivos* ou *avolumadores* (referindo-se neste grupo o sulfato de bário, o carbonato de cálcio, a terra silícica, o talco, etc).

Os *amolecedores* são agentes incluídos com o fim de regular a dureza final da borracha e facilitar a incorporação dos materiais de carga (são representados principalmente por produtos oleosos).

(*) Precisamente por que os aceleradores têm a faculdade de variar diversas propriedades da borracha, umas modificando-se progressivamente, outras passando por máximos e mínimos à medida que se varia o tempo de duração da vulcanização, não coincidindo os ótimos de duração adequados para resultarem efeitos diferentes igualmente procurados, a conveniente utilização dos aceleradores é das mais delicadas entre os diversos componentes intervenientes na preparação da borracha final, e, por vezes, implica a aceitação de um verdadeiro compromisso entre o grau dos vários objectivos a atingir.

Os *antioxidantes* (usáveis numa proporção à volta de 1 por cento em relação à quantidade da borracha na fórmula) servem para evitar a acção deteriorante do oxigénio sobre o vulcanizado, pois este é facilmente atacado por aquele. O calor e a luz aceleram o efeito e, como a reacção é autocatalítica, uma pequena quantidade de oxigénio poderá ser suficiente para modificar, acentuadamente, as propriedades da borracha final.

Os antioxidantes geralmente usados para o efeito são aminas aromáticas secundárias (como a fenil- β -naftilamina), condensados de aldeído ou acetona-amina, e derivados fenólicos (como a hidroquinona e o piragalhol).

É de referir como um efeito inconveniente de alguns dos agentes antioxidantes o de emigrarem, formando uma camada de poeira à superfície da borracha.

Os *pigmentos* são incluídos para obter borrachas coradas. Embora os pigmentos orgânicos estejam a ser usados cada vez mais, os inorgânicos oferecem usualmente vantagens sobre aqueles (sendo os mais empregues óxidos de ferro, sulfitos de antimónio e selenitos e sulfitos de cádmio).

(É de notar que certos aceleradores, bem como determinados antioxidantes, podem ocasionar coloração à borracha (¹⁴).

Além das finalidades referidas, outros ingredientes podem ser incluídos nas fórmulas das borrachas para se desempenharem de papéis especiais. Assim, por exemplo, parafina e ceras são incluídas normalmente. Servem para formar à superfície da borracha, para onde têm tendência em emigrar, uma camada protectora contra a acção alterante do oxigénio atmosférico. Dada a sua hidroinsolubilidade, a absorção da humidade também é diminuída (18).

Não se deve esquecer que os produtos que são utilizados como lubrificantes dos moldes (estearato de zinco, cré preparado, etc.) podem ficar à superfície da borracha, como uma película, facilmente despersível nos líquidos com que as rolhas venham a contactar.

A título de curiosidade, referimos a composição de uma fórmula de borracha (natural, mole) referida por JAMES HAWORTH (¹⁵): Borracha natural crua, 100 p.; enxofre (agente vulcanizante), 2 p.; ácido esteárico, 1 p.; óxido de zinco, 4 p. (activadores); difenilguanidina, 0,75 p. (acelerador); terra silicica, 60 p. (material de carga inerte); caulino, 75 p. (material de carga reforçante); parafina líquida, 1 p. (amolecedor); fenil- β -naftilamina, 1 p. (antioxidante); óxido de ferro, 5 p. (pigmento); parafina, 3 p. (componente especial).

Como revisões de conjunto, sobre a composição da borracha, publicadas em revistas farmacêuticas, poderemos citar os artigos correspondentes às referências bibliográficas n.ºs 9 e 15.

CARACTERÍSTICAS RECOMENDÁVEIS

Os líquidos injectáveis podem durante a sua elaboração contactar com madas, faz-se através das rolhas e discos de borracha que operculam os frascos

Porém, o contacto de maior importância e já com as preparações ultimadas, faz-se através das rolhas e discos de borracha que operculam os frascos onde os líquidos injectáveis se acondicionam.

A apresentação em frasco, em vez de ampolas, está tomando uma generalização extraordinária, donde resulta que o problema da adequabilidade da borracha das rolhas assume uma importância notável e crescente.

À medida que se generalizou o uso de frasquitos no acondicionamento, quer de pós para obtenção extemporânea, quer de preparações injectáveis definitivas, começou a salientar-se a necessidade de os sistemas operculantes de borracha de tais recipientes satisfazerem a exigências formais bem definidas.

Para que tais condições fossem verificáveis, necessário se tornou procurar produzir borracha de composição e, consequentemente, de comportamento adequáveis ao emprego farmacêutico e estabelecer métodos de ensaio que pudessem avaliar dessa necessária adequabilidade.

Nalguns países, intensos esforços têm sido praticados no sentido de obter materiais facultando o maior número de satisfações e garantias.

A necessidade de métodos analíticos eficientes é de tanto mais absoluta premência, quanto é certo que a composição da borracha final não é só dependente dos ingredientes intervenientes na transformação da borracha crua, mas também das próprias impurezas desta matéria prima. Estas impurezas, aliás, encontram-se na dependência de uma série de circunstâncias variáveis (desde a variedade da planta que lhe deu origem até às alterações que pode sofrer durante o armazenamento ou à inclusão de conservadores⁽¹¹⁾).

Vem a propósito fixar a posição de um certo número de problemas relacionados com a questão das rolhas e discos de borracha no dispositivo de acondicionamento das preparações injectáveis.

O estudo dos problemas relacionados com os operculantes de borracha só recentemente passou a ser capazmente atacado. As várias tentativas esboçadas para estabelecer um certo número de provas a exigir à borracha das rolhas não tem disposto, em geral, da robustez necessária para as impor na aceitação universal. Daqui faltarem quase até hoje métodos de ensaio adequados, bem como o estabelecimento de padrões de borracha que pudessem definir as qualidades exigíveis.

Como consequência desta linha geral, até agora, os códigos oficiais praticamente ainda nada fixaram sobre o que se deve exigir às rolhas e discos de borracha.

Por outro lado, tem sido até hoje, em geral, insipiente o intercâmbio colaborativo entre as exigências e necessidades impostas pela indústria farmacêutica e a indústria manufactureira das rolhas.

Na realidade, e o problema ainda não foi totalmente resolvido, a indústria de borracha tem de preparar, ao lado dos produtos para outros fins comerciais, um artigo que, *a)* pela borracha crua usada como ponto de partida, *b)* pelos componentes que inclui na fórmula (grau de pureza, eliminação do emprego de alguns se possível), *c)* pelo modo de preparação, resulte um produto final não só com características físicas e de resistência química adequadas às necessidades farmacêuticas, como exclua a necessidade de se porem problemas de natureza clínica, toxicológica.

O problema das impurezas dos ingredientes usados na elaboração da borracha não tem sido sempre encarado com a devida decisão e sob o ângulo de alta importância que pode representar. Desde a presença de simples iões metálicos pesados (factores de alteração de diversa ordem, a começar na alteração da própria borracha), até à presença de compostos susceptíveis de levantarem problemas toxicológicos, as impurezas carecem de ocupar um papel predominante de preocupação nos responsáveis da indústria de borracha destinada a fins farmacêuticos.

São, fundamentalmente, de duas naturezas, as exigências a estabelecer à borracha das rolhas: *a*) a compatibilidade com os líquidos medicamentosos acondicionados nos frascos e *b*) a adequabilidade a serem perfuradas pelas agulhas hipodérmicas ao recolher-se o líquido dos frascos continentos.

O requisito da alínea *a*) é desdobrável na dupla condição de não só a rolha de borracha não alterar o líquido injectável com que contacta, como ela própria não se modificar por esse contacto.

Tal como já sucedia com o vidro, a borracha das rolhas e discos operculantes (ou de dispositivos usados na elaboração das preparações injectáveis) tem de obedecer a certos requisitos.

Uma noção que há a destacar é a de que nem em todas as circunstâncias é exigível borracha com igual natureza e, concomitantemente, idêntico comportamento analítico.

Em primeiro lugar, como é obviamente compreensível, não se torna necessário que uma rolha de borracha destinada a opercular um frasco contendo drogas sólidas, para elaboração extemporânea de um líquido injectável, apresente as mesmas características que as a exigir a uma rolha que vede um frasco acondicionador já da preparação líquida definitiva.

Por outro lado, neste último caso, as exigências a formular às rolhas de borracha são relacionáveis com a natureza do líquido contido no recipiente. Uma dada rolha pode ser conveniente para uma determinada preparação, mas ser insatisfatória para outra.

A possibilidade de reacção da borracha com os líquidos medicamentosos é grandemente influenciada pela temperatura, crescendo à medida que esta se eleva⁽²⁷⁾. Por isso, em razoável critério, umas rolhas ou discos, inutilizáveis para opercular frascos contendo líquidos injectáveis esterilizáveis por acção do calor, podem, porventura, ser prestáveis para outros, idênticos, preparados assépticamente.

As rolhas e discos, por ficarem em contacto prolongado com os líquidos injectáveis definitivamente preparados, durante a conservação, e por contactarem, muitas vezes, com elevação de temperatura durante a esterilização dos mesmos, têm de oferecer um grau adequado de resistência à desintegração ou dissolução dos seus constituintes; estes não deverão passar para os líquidos injectáveis, pois podem acarretar a perda das necessárias características destas preparações ou ocasionar-lhes modificações ou alterações que não poderão deixar de ser consideradas.

Por outro lado, a borracha dos discos e das rolhas deve oferecer adequado grau de impermeabilidade, não só ao vapor de água (de particular interesse quando os frascos contenham pós para preparação extemporânea dos líquidos injectáveis) como aos gases.

A borracha das rolhas é capaz ainda de absorver diversas substâncias que podem fazer parte dos líquidos injectáveis com que contactem⁽²⁸⁾.

Por tudo isto, exige-se que a borracha dos recipientes dos injectáveis apresente determinadas características e possua dadas propriedades, aliás apreciadas em diversas provas analíticas.

No caso de preparações injectáveis oleosas (soluções ou suspensões), a borracha (que tem de ser de tipo artificial) deve ser resistente a este género de veículo, pois, na maior parte dos casos, as rolhas satisfazendo para injectáveis aquosos, intumescem nos óleos.

Poder-se-á pôr o problema se, em vez da borracha, não poderão ser utilizados materiais plásticos artificiais.

Até agora, os produtos desta natureza de que comercialmente se pode dispor não têm sido adequados, pois, se não são adicionados de um plastificante, que oferece a desvantagem de em regra passar aos líquidos dos injectáveis, não são tão suficientemente elásticos como é requerido para poderem opercular os frascos de preparações injectáveis.

É de notar, por outro lado, que a absorção de certas substâncias das soluções medicamentosas ainda pode ser mais acentuada no caso de certos plásticos do que no da borracha. Por exemplo, o cloreto de polivinil absorve o fenol e o clorocresol em muito maior extensão das suas respectivas soluções do que o faz a borracha (7).

Em todo o caso, ultimamente tem sido feitas tentativas no sentido do uso dos plásticos como rolhas de frascos de múltiplas doses, por mais resistentes do que a borracha à sucessiva perfuração da agulha ao retirarem-se as diversas doses. Como normalmente estes materiais se tem revelado inadequados para contactarem com os líquidos injectáveis por os prejudicarem, no sentido do fortalecimento das rolhas, foram preparadas «rolhas resistentes», constituídas na quase totalidade do seu corpo interior por cloreto de polivinilo revestido à periferia por borracha (parte que contactará com os líquidos injectáveis) (17).

BRINK (7) estudou, comparativamente, o efeito destas rolhas assim constituídas com o das rolhas simplesmente de borracha, sobre várias soluções injectáveis.

Os seus resultados, embora de experiências preliminares, levaram-no a concluir que «as rolhas resistentes», além de superiores sob o ponto de vista de propriedades físicas em relação às rolhas correntes de borracha, também o eram no que se refere à libertação de substâncias na água e num certo número de soluções medicamentosas.

As substâncias oxidáveis (particularmente o ácido ascórbico) mostraram-se mais estáveis nas soluções em contacto com «rolhas resistentes» do que as rolhas comuns de borracha.

Dada a grande variabilidade de composição das borrachas, torna-se necessário que as rolhas destinadas aos recipientes das preparações injectáveis satisfaçam um certo número de limites correspondentes a um dado número de provas, segundo precisos métodos e técnicas.

Deve-se ter, porém, presente que, apesar de umas dadas rolhas satisfazerem todas as avaliações analíticas gerais, podem, não obstante, não serem compatíveis com determinada preparação injectável, já que é impraticável dispor de uma prova genérica que assegure essa compatibilidade. Por isso, em rigor, impõe-se sempre a prática de uma prova de compatibilidade com o próprio líquido injectável com o qual os discos ou as rolhas se destinam a ser empregadas.

A natureza e a intensidade da alteração que a borracha possa causar a uma determinada solução têm de ser consideradas para cada caso em particular (41).

INFLUÊNCIA SOBRE OS LÍQUIDOS INJECTÁVEIS

Tal como sucede com o vidro, a acção alterante dos líquidos injectáveis por efeito do contacto com os discos ou rolhas de borracha pode resultar por se verificar cedência de componentes da borracha para o seu seio

(ou mesmo fragmentos da própria borracha). Neste caso, porém, das rolhas e discos, a alteração pode também traduzir-se numa extracção de substâncias da solução injectável por absorção da borracha, por difusão através do diafragma operculante, ou ainda por volatilizacção através deste.

A passagem de certos componentes da borracha para os líquidos injectáveis pode acarretar alterações reaccionais das substâncias medicamentosas (oxidações ou reduções, principalmente). Realmente, as rolhas ou discos de borracha podem actuar com o duplo papel de agente oxidante ou redutor, o que se compreende tendo em mente a natureza dos ingredientes que entram nas fórmulas da borracha.

Alteração por certas borrachas, devido a oxidações, podem ser verificadas com soluções injectáveis de drogas facilmente oxidáveis, como de epinefrina⁽³⁷⁾, de adrenalina⁽⁴⁰⁾, de ácido ascórbico⁽⁷⁾, etc. Para evitar o prejuízo da acção dos oxidantes da borracha sobre as substâncias medicamentosas, tem sido recomendado submeter os discos ou rolhas a um tratamento prévio por um composto redutor. Assim, WEST e WITTEI⁽⁴⁰⁾, para promover uma maior estabilidade das soluções de adrenalina, tratava as rolhas por solução de metabissulfito de sódio (a Farmacopeia Britânica adoptou esta mesma precaução). PORTNER⁽³⁷⁾ refere que o tratamento das rolhas imersas numa solução de ácido sulfuroso a 0,3 por cento e aquecidas por 1 hora a 100°, permite obter soluções de epinefrina capazes de manterem a sua actividade por 2 anos ou mais (desde que protegidas da luz e conservadas a 5° C).

Estas alterações, por oxidação, promovem, em muitos casos como nos citados, a coloração da solução, ou mesmo a coloração da rolha de borracha, como no caso da epinefrina.

As soluções podem perder a sua limpidez, corar, sofrer variações de pH, etc.

Certos tipos de borracha teriam efeito prejudicial sobre soluções de penicilina^(3, 13, 20).

O zinco inicialmente presente na superfície das rolhas é removível, como se referiu, pela lavagem. Porém, as soluções injectáveis em contacto com as rolhas acabam por apresentar este componente da borracha, seja por emigração de novas quantidades deste metal para a superfície provenientes do interior da rolha, seja por penetração da solução.

Ainda que só uma pequena proporção do conteúdo total do zinco incluído na borracha das rolhas seja excipido nas condições ordinárias de conservação pelo contacto com as soluções injectáveis, a quantidade deste metal dissolvido nelas pode atingir valores que podem ser fisiologicamente inaceitáveis ou levar à formação de partículas insolúveis por inter-reacção com outros componentes da solução⁽²⁹⁾.

Muito naturalmente, um dos problemas que se tem posto é o de se as rolhas de borracha não poderiam conter produtos pirogenizantes, que conferissem propriedades pirogénicas aos líquidos injectáveis com que contactassem.

A possibilidade da borracha conferir pirogenicidade às preparações injectáveis está hoje posta de lado^(22, 40), embora CHRISTIANSEN⁽¹¹⁾, tivesse encontrado positividade em 37,5 por cento dos ensaios praticados (*).

(*) É de notar que mesmo CHRISTIANSEN, nos casos em que encontrou positividade da prova, suspeita que os agentes que o originaram não eram de proveniência bacteriana

A influência alterante da borracha das rolhas sobre as substâncias medicamentosas contidas nos líquidos injectáveis e sobre os próprios caracteres organolépticos destes é tanto mais acentuada quanto mais elevada for a temperatura a que contactem⁽³⁷⁾.

Além da cedência de compostos da borracha para os líquidos injectáveis, pode aquela absorver destes certas substâncias.

Uma tal absorção pode provocar uma redução na actividade terapêutica das soluções injectáveis ou remover um conservador que inclua (facto que pode provocar o primeiro efeito, por desfavorecer a conservação das substâncias medicamentosas).

Certos compostos absorvidos das soluções podem reagir com alguns componentes da borracha, podendo ocasionar-se coloração dos discos ou rolhas ou mesmo formação de precipitados.

Não são previsíveis, num plano de generalidades, a ocorrência destas incompatibilidades. Incluso, o conhecimento das solubilidades das substâncias da solução na borracha não permitiria qualquer prévia presunção.

Muitos conservadores correntemente figurando na formulação de soluções injectáveis (bacteriostáticos, anti-oxidantes) são absorvidos pelos discos ou rolhas de borracha. BERRY⁽²⁾ apontou a absorção de clorocresol dos líquidos injectáveis por parte das rolhas de borracha. Anteriormente, este autor havia referido⁽⁴⁾ que certos tipos de rolhas de borracha podiam reagir com o metabissulfito de sódio presente nos líquidos injectáveis, enfraquecendo o seu efeito de agente anti-oxidante.

WHITTET⁽⁵⁰⁾ assinalou, igualmente, a perda deste composto. O facto não se passa só com o metabissulfito, mas também com o bissulfito⁽²⁹⁾.

BURRELL⁽¹⁰⁾ referiu a absorção por parte da borracha de outros anti-sépticos diversos (fenol, clorobutol, clorocresol, azotato fenilmercúrico) das suas soluções, nas concentrações em que se empregam nos líquidos injectáveis, depois de uma conservação a 37°, durante 1 a 3 meses.

Já há muito que se assinalou que o fenol podia ser absorvido pelas rolhas⁽²⁸⁾. WIENER⁽³²⁾ mostrou que certas borrachas removiam o tiomer-salato das soluções.

Por WING, foram estudados os factores que influenciam na absorção do fenol⁽³⁸⁾ e do clorocresol⁽³⁴⁾.

ROYCE e SYKES⁽³⁹⁾ estudaram, além da absorção pelas rolhas de borracha do fenol e clorocresol, confirmando os resultados de WING, também, a absorção do cresol, do álcool benzílico e do azotato fenilmercúrico; todos estes bacteriostáticos são absorvidos pela borracha, mas o último num grau muito acentuado, tanto que se torna impróprio usá-lo em soluções acondicionadas em frascos operculados com rolhas de borracha. Já BURRELL⁽¹⁰⁾, anteriormente, havia assinalado ser total a perda de azotato fenilmercúrico a 0,002 por cento, depois de contacto prolongado com a borracha.

A absorção inicial de um bacteriostático de uma solução injectável por uma rolha de borracha pode ser prevenida por um tratamento, prévio, de

(e, verdadeiramente pirogênicos, como anteriormente definimos, só se devem entender produtos de natureza bacteriana). Atribui essa pirogenicidade a substâncias azotadas e a metais pesados que passariam à solução, uma vez que notou que a prova de pirogênicos era precisamente positiva quando o número de ditizona era mais elevado e que coincidia com um valor mais alto para a concentração de amoníaco.

uma solução do mesmo bacteriostático. Este tratamento, porém, para um grande número de estes agentes, como fenol, clorocresol, álcool benzílico, só parcialmente evita a absorção por efeito do contacto prolongado da solução com a borracha⁽³⁹⁾. Para o caso do tiomersalato, este tratamento prévio não evitaria mesmo qualquer absorção, segundo WIENER⁽⁵²⁾ (*).

Foi reconhecido que o tratamento prévio com solução de metabissulfito de sódio é susceptível de reduzir a perda deste composto dos líquidos injectáveis^(14, 49, 50).

No caso do bissulfito de sódio, o problema não é solucionável por este artifício.

Deve-se ter em conta que, de um modo geral, a absorção das substâncias das soluções varia com a borracha^(1, 7, 46, 53, 54).

A redução nas concentrações de substâncias nos líquidos injectáveis pode ser provocada, além da absorção, por difusão através da borracha e por volatilização, quando se trate de compostos voláteis⁽³⁹⁾.

Na realidade, o fenómeno de empobrecimento da concentração destes conservadores dos líquidos injectáveis contactantes com os discos ou rolhas de borracha não é meramente uma simples absorção. Pelo contacto da superfície daqueles com a preparação injectável, verifica-se, inicialmente, uma absorção daqueles agentes, mas passado um reduzido lapso de tempo, inicia-se uma dispersão através da borracha. É por esta razão que se torna recomendável que o tratamento prévio (vide Técnica deste tratamento anteriormente referida) consista num tratamento muito prolongado ou mesmo repetido. Um contacto breve leva à saturação da superfície do disco ou rolha, que é fácil e pronta, mas não resolve o problema, por não considerar o problema da difusão ulterior.

Seja como for, o tratamento de equilibração de um bacteriostático na borracha da rolha ou disco assegura que aquele conservador se mantenha em concentração útil dentro um certo lapso de tempo (algumas semanas ou meses), mas, por conservação prolongada, o bacteriostático continua progressivamente a ser deslocado da solução, atingindo concentrações não eficazmente actuantes.

Esta perda é função de diversos factores, uns relacionados com a rolha ou disco, outros com o líquido injectável: tipo da borracha, espessura e área da superfície de contacto, a própria configuração do diafragma operculante, natureza e concentração do anti-séptico, volume do líquido no frasco.

Tratando-se de uma verdadeira partilha do anti-séptico pelos dois solventes imiscíveis água e borracha, as proporções do sistema solução-borracha representam um factor de importância. Como é evidente, também de enorme importância se reveste o factor relação da solubilidade do conservador na água e na borracha (por exemplo, o coeficiente da partilha do clorocresol para um dado sistema borracha-água reconheceu-se ser 20 vezes superior ao do fenol).

Sob o ponto de vista da relação de partilha dos bacteriostáticos entre a borracha e a água, mostram-se inconvenientes, por se distribuírem em proporção muito mais elevada na primeira, o clorocresol, o clorobutol, o

(*) Vide no art. c) «Substâncias anti-sépticas» do Cap. VIII «Substâncias auxiliares», outros artifícios mais eficazes para remover o transtorno da absorção de anti-sépticos das soluções injectáveis por parte das rolhas de borracha.

azotato de fenilmercúrio, o álcool diclorobenzílico e a cetrimida, enquanto seriam adequados, por partilharem em percentagem muito mais elevada na água, o fenol, o álcool benzílico e o metilparabeno^(*).

Se o bacteriostático for volátil, o grau de volactibilidade deste também, como é óbvio, pode ter influência no valor da sua perda da solução.

Em todo o caso, o fenómeno de absorção pela borracha de substâncias dos líquidos injectáveis mostrou-se mais complexo e regulado, na generalidade, por mais factores do que os determinados por uma simples lei de partilha.

Nalguns casos, especiais, outros factores se revelam tão acentuadamente interferentes que as deduções a partir daquele conceito se tornam inteiramente invalidadas.

Além da verdadeira alteração dos líquidos injectáveis por parte dos discos ou rolhas de borracha, há que contar com a eventualidade da inquinação desses líquidos por partículas de borracha que os atingem quando os discos ou rolhas são perfurados pela agulha hipodérmica (fenómeno da «fragmentação»).

No caso de substâncias em pó nos frascos para preparação extemporânea de um líquido injectável, a alteração ocasionada pelos discos ou rolhas de borracha pode traduzir-se numa fixação de humidade (proveniente dos discos ou rolhas por indevidamente a conterem, ou por, pela sua permeabilidade, não constituírem uma protecção suficientemente eficaz ou, ainda, por as suas propriedades ou dimensões não permitirem constituir perfeitos sistemas de vedação).

Além das alterações sofridas pelas soluções injectáveis, a própria borracha em contacto com aquelas pode, por sua vez, corar, intumescer, desintegrar-se, parcialmente.

O intumescimento das rolhas (que ocorre por a borracha em contacto com um líquido ou, ainda, com alguns sólidos, os absorver^(*)) constitui um problema só num número limitado de casos, embora seja um fenómeno muito corrente, de que o esbranquiçamento por efeito do contacto com a simples água destilada é um exemplo.

Os compostos que entram na composição das rolhas oferecem resistência variável ao intumescimento, tendo sido este atribuível à presença de zinco livre na fórmula da borracha. Tem-se, por isso, aceite que uma forma de eliminar, nalguns casos, o fenómeno de intumescência seria reduzir o teor de zinco extractável.

Dois fenómenos ocorrentes com a borracha dos discos e rolhas, a absorção de água e a fragmentação, podem constituir factores importantes afectando os líquidos injectáveis; vem, pois, a propósito serem considerados neste capítulo, embora tratados destacadamente e com o realce devido.

(*) Uma rolha intumescida apresenta usualmente uma superfície verrugosa e, desde que se mantenha na sua posição normal (pode, pela distensão sofrida, chegar a ser expelida do gargalo do frasco para o seio do líquido), acaba por apresentar a configuração de um cogumelo.

ABSORÇÃO DA ÁGUA PELA BORRACHA

A simples absorção da água por parte da borracha das rolhas ou discos dos frascos constitui um fenómeno que se reveste de alta importância para a conservação dos líquidos injectáveis. Não se trata tão somente de alteração da borracha; tal fenómeno condiciona, reflexamente, importantes e profundas alterações dos próprios líquidos injectáveis e, por isso, merece ser mais largamente analisado.

Por vários autores, tem sido investigado o mecanismo da absorção da água por parte da borracha ^(36, 27, 48).

Segundo a teoria do LOWRY e KOHMAN ⁽²⁷⁾, a água em contacto com a borracha penetra nela e forma, no seu seio, uma solução concentrada ou saturada de componentes hidrossolúveis, a qual apresenta uma pressão de vapor mais baixa do que a da água no exterior. Esta diferença nas pressões de vapor é que origina o impulso que promove a absorção: a água tende a penetrar na borracha para uniformizar as pressões de vapor dentro e fora. Se ocorre a excipiação de componentes solúveis da borracha para a solução contactante, isto determina um abaixamento da pressão de vapor no exterior à borracha ao mesmo tempo que promove uma elevação no seu interior, actuando, coincidentemente, estas duas circunstâncias no sentido de reduzir o ritmo de absorção. Por este mecanismo, passado um tempo mais ou menos longo de contacto da rolha de borracha com as soluções, pode atingir-se um estado de equilíbrio. Por outras palavras, a absorção de água por parte da borracha atinge um máximo, estabilizando-se então (*).

MILOSOVICH e MATTOCKS ⁽²⁸⁾ estudaram o efeito de vinte sais inorgânicos sobre a absorção da água por parte de vários tipos de rolhas de borracha. Exceptuando o bissulfiteio, todos esses iões inorgânicos promoveram redução de absorção da água por parte das rolhas de borracha.

Os efeitos desses iões sobre a absorção (variável para as diferentes composições das borrachas (**)) puderam ser inteiramente interpretados tendo em conta os abaixamentos de pressão de vapor da água ocasionados (***).

A presença de bissulfite na água, ao contrário do que sucedeu com os outros iões, determinou um aumento considerável de absorção por parte das rolhas de borracha, quando, evidentemente, a sua dissolução na água deveria, por baixar a pressão de vapor, antes, reduzi-la.

O facto deverá ser interpretado por a penetração da borracha pelo bissulfite modificar as suas características de absorção. O anidrido sulfuroso, resultante da decomposição daquele sal, mostrou ser a causa deste aumento de absorção das suas soluções ⁽³⁰⁾.

Ao contrário do que sucede com os compostos inorgânicos — com os quais, como se indicou, se verifica existir, primariamente, uma relação entre a diminuição da pressão de vapor que originam e a absorção, por parte das

(*) No caso de água, em vez de uma solução, a absorção prossegue indefinidamente, por jamais se atingir o equilíbrio entre as pressões de vapor externa e interna, sendo tal fenómeno apenas limitado, no tempo, pela desintegração da borracha, denunciada por acentuado intumescimento.

(**) Quanto maior for a quantidade de borracha crua na composição, menos se faz sentir o efeito dos iões inorgânicos na solução contactante da rolha.

(***) Os efeitos comparativos dos diversos iões são perfeitamente previsíveis à luz da aceitação de um tal mecanismo, ou seja catiões e aniões mostram deprimir a absorção tanto mais acentuadamente quanto mais elevada for a sua valência.

rolhas, das suas soluções — uma relação similar não foi observada para os compostos orgânicos⁽³¹⁾.

Verificou-se que a absorção da água por parte das rolhas de borracha em contacto com as soluções de substâncias orgânicas (experiências com 28 diferentes compostos) não é rígida, inteiramente, pelas pressões de vapor, solubilidade de componentes da borracha ou absorção de substâncias da solução⁽³²⁾. É provável que a elasticidade da borracha seja um outro factor interferente na absorção de água: quanto menor for a elasticidade, menor seria a absorção⁽³¹⁾.

TAYLOR e KEMP⁽⁴⁸⁾ relacionaram numa equação os diferentes factores que influenciariam a absorção da água por parte da borracha: $P = Kt^n$ em que P é o peso de água absorvida no tempo t e em que n e K são constantes dependentes da temperatura, composição e propriedades físicas da borracha e pressão de vapor da solução em contacto com a borracha.

FRAGMENTAÇÃO POR PERFURAÇÃO DAS AGULHAS

Fragmentação (*) é a designação que se dá à formação de pequenas partículas — *fragmentos* — de borracha destacadas da massa de um disco ou de uma rolha, quando são atravessados por uma agulha hipodérmica. Estes fragmentos de borracha atingem, muitas vezes, o líquido injectável contido no frasco, criando, desta sorte, um problema farmacêutico de certa importância.

É evidente que o comportamento das rolhas sob este aspecto se reveste de grande interesse, particularmente no caso das rolhas opercularem recipientes contendo múltiplas doses, o que implica a prática de várias inserções com agulha.

Até há muito pouco tempo, este fenómeno encontrava-se quase sem ser estudado. Recentemente, tem merecido atenção, a teoria da sua origem foi estabelecida (**)⁽¹⁰⁾ e foram equacionadas soluções para este problema^(13, 19, 37), etc.

Centro de Documentação Farmacêutica

(*) Em língua inglesa, tem sido designado este fenómeno por *Coring* e as resultantes partículas destacadas de borracha por *Cores* — termos que tendem um tanto, a internacionalizarem-se. Em português, porém, são adequadamente utilizáveis as designações *Fragmentação* e *Fragmentos* que, em boa verdade, ainda que vagos, não enfermam da impropriedade ligada ao termo «Coring», pois, os verdadeiros «fragmentos» não são provenientes de um ponto central da massa da rolha operculante, mas da superfície superior. Em autores ingleses, aliás, já se nota tendência para usarem o termo *Fragmentação*, por outro lado, designação oficialmente adoptada na Inglaterra^(*).

(**) Os mecanismos da fragmentação são interpretáveis considerando as forças que actuam sobre um disco ou rolha de borracha quando operculam a boca de um frasco acondicionador de preparações injectáveis. A rolha ou disco são firmemente apoiados contra o bordo do frasco por uma cápsula de alumínio dobrada, sob pressão, no gargalo do mesmo. A compressão que se desenvolve, sobre o bordo circular da rolha ou disco cria forças actuando da periferia para o centro, única porção da rolha ou disco que não se encontra aprisionada. Quando uma agulha hipodérmica perfura a rolha ou disco, ao progredir no seu interior, o golpe que origina, pela incisão da sua ponta, estende-se segundo um arco, formando um vão, fazendo de charneira num lado. A força criada pela compressão exercida impele esta protuberância arqueada para o único espaço disponível, ou seja, o lado aberto do bisel da agulha. Quando o ponto superior do bisel atinge a superfície da borracha, uma de duas ocorrências pode suceder. Se o bisel é rombo e o lábio da incisão de borracha muito flexível, a borra-

Os «fragmentos», como aliás se torna evidente tendo em conta o mecanismo da sua formação, são constituídos por pedaços de borracha destacados da superfície superior do disco ou rolha de borracha operculante, como se evidenciou usando discos de borracha cuja face superficial era constituída por uma camada de coloração diferente da restante.

Foi reconhecido serem diversos os factores que influenciam o valor da «fragmentação» (19, 33, 35) etc., mas o mais profundamente interferente de todos é o tipo de agulha usado na perfuração (19, 33, 35).

A ocorrência da «fragmentação» reveste-se de grande importância e de enorme complexidade, pelo que as referências a este fenómeno requerem um mais adequado desenvolvimento, mesmo para se poder compreender os cuidados de precisão de que se tem de rodear a respectiva prova para poder ser considerada significativa.

Assinalaremos os principais factores que estão reconhecidos influenciarem o número de «fragmentos», ou seja, portanto, influírem sobre a tendência para a «fragmentação» dos discos ou rolhas operculantes dos frascos.

Uns desses factores estão na possibilidade de poderem ser corrigidos pelo farmacêutico, outros ficam fora da sua alçada. Estão neste último caso: a) a conformação da agulha utilizada para perfurar a rolha ou disco de borracha (e que se apresenta como o factor mais extremamente influente); b) a composição da borracha; c) a quantidade de calor a que se submeteu o produto durante a vulcanização e moldagem. Caem sob a possibilidade de controle do farmacêutico os seguintes cinco factores: a) tipo do bloco da cabeça de capsular b) valor da pressão exercida na cabeça de capsular; c) tipo do diafragma operculante (rolha ou disco); d) configuração do mesmo; e) espessura do mesmo.

Vejamos como se faz sentir a influência de cada um destes factores e a importância relativa.

O pormenor que em mais acentuado grau interfere no fenómeno da fragmentação é estranho não só à borracha como escapa ao controle do fabricante das preparações injectáveis; trata-se da agulha perfuradora do disco ou rolha de borracha que opercula o frasco (19, 26, 33, 35). Deixaremos as suas considerações para último lugar. Embora a fórmula da borracha, pelo elastómero interveniente e, sobretudo, pelo teor de produtos de carga de natureza inorgânica que nela figurem, interfira por uma forma não modesta na formação de fragmentos, outros factores, no entanto, mostram poder assumir ainda maior influência.

Passamos a indicar algumas conclusões a que chegou HOPKINS (19):

Conformação do diafragma operculante (com diâmetro de 20 mm)—O tipo *rolha* de frasquitos (diafragma, com prolongamento de bordos, apresentando uma escavação central em que a espessura era de 0,157") mostrou sofrer menor fragmentação do que o tipo *disco* (diafragma de faces paralelas de espessuras de 0,130"). Discos especiais, com ambas as faces concavamente escavadas na parte central, dando uma espessura no

cha cederá e a agulha deslisará através dela sem cortar um «fragmento»; se o bisel porém, for aguçado e a borracha rígida, o bisel cortará aquela porção que penetrava no seu interior, a qual, uma vez solta, será impelida para dentro da abertura da agulha, tendo-se produzido, por esta forma, um «fragmento». Variações da configuração do bisel da agulha e da flexibilidade do diafragma da borracha determinarão variações no tamanho, configuração e número dos «fragmentos» produzidos (19).

centro do diafragma de 0,068" (metade da espessura do disco corrente) originaram muito menos fragmentos.

Pressão da cabeça da máquina capsuladora—A fragmentação aumentou com o acréscimo de pressão, até certo limite.

Configuração da cabeça da máquina capsuladora—O uso de superfície fixadora da cápsula com um ângulo reverso diminuiu, muito marcadamente, o valor da fragmentação.

Tipo de elastómero—O efeito é bastante variável. Em certas condições do ensaio, revelou-se com menor valor de fragmentação a borracha Buna N e com máximo a borracha silicone.

Reforçamento da fórmula da borracha com produtos de carga—Em regra, o valor da fragmentação mostra aumentar com o acréscimo da percentagem de agentes reforçantes, expressos pelo teor das cinzas.

Adição de silicone ou de parafina—O efeito da adição de goma de silicone, como modificador da fórmula de borrachas sintéticas, imprimiu acentuada redução ao valor da fragmentação no caso de fórmulas de Neoprène e borracha butílica. A adição de parafina, pelo menos no caso de borracha natural, também reduziu um pouco aquele valor.

Autoclavação prévia—Este tratamento dos discos ou rolas, em regra, aumentou o valor da fragmentação, excepto, parece, no caso de se usar superfície capsuladora com um ângulo invertido (12°), no qual diminuiu.

Interferência da agulha na fragmentação. Todos os autores que estudaram a influência na fragmentação da agulha perfurante dos discos ou rolas de borracha reconheceram a sua enorme interferência (19, 26, 33, 35, etc.).

Deve, mesmo assinalar-se que a influência da agulha hipodérmica é tão fundamentalmente influente na origem do fenómeno «fragmentação» que, em rigor, na maioria das circunstâncias, o problema pode ser quase exclusivamente resolvido pela escolha da agulha a usar para a colheita do líquido injectável (35).

Estando hoje, como está, reconhecida esta posição do problema, o interesse da prova de fragmentação como seleccionadora das rolas a empregar, segundo a sua natureza, perdeu mesmo muito do interesse que poderia ter noutras circunstâncias.

Em todo o caso, e abstraindo do reconhecimento da alta influência dos diversos factores apontados, alguns resultados obtidos por PORTNER (37) levaram-no a julgar que o factor principal da fragmentação (pelo menos nalguns casos) estaria na própria natureza da borracha.

No trabalho de HOPKINS (18), apresentado em Outubro de 1958 no Meeting Anual da *Parenteral Drug Association* (U. S. A.), sobre o estudo dos factores que influenciam a fragmentação, foi devidamente assinalado o extremamente importante papel desempenhado pela configuração do bisel da agulha e pela posição em que atravessa o diafragma operculante. Extraordinariamente influente revelou-se o bisel ser agudo ou rombo. A simples circunstância do bisel ser rombo e não agudo reduz, por uma forma marcadíssima (em muitos casos reduzindo a zero o número de fragmentos formados), o valor da fragmentação, para quaisquer dos tipos de borracha ensaiados.

LINDENMEYER (26), baseando-se em considerações assentes nas teorias do golpeamento e da fragmentação da borracha pela agulha, estudou, por

uma forma pormenorizadíssima, o efeito das variações da geometria da ponta da agulha na redução ou eliminação da formação de fragmentos. Neste estudo, foram utilizados trinta modelos diferentes de pontas de agulhas. Os dados a que chegou, embora fornecessem um grande volume de informações respeitantes à geometria da agulha, levaram-no a resumir as suas recomendações a quatro pontos que, sobre tais pormenores, se ajustam, em grande parte, às deduções a que já anteriormente HOPKINS havia chegado.

As 4 recomendações consequentes ao estudo de LINDENMEYER enunciam-se assim (sem ordenação pela importância):

- 1 — Usar uma agulha com bisel ponteagudo e de gume de ângulos cortantes, para facilidade de penetração.
- 2 — Usar biseis rombos, para anti-fragmentação.
- 3 — Diminuir a espessura do material operculante, para reduzir a tendência à fragmentação.
- 4 — Cobrir o disco ou a rolha com uma película, solta, sobreposta, de material altamente tensivo e fracamente elástico, tal como o latex.

HOPKINS⁽¹⁹⁾ recomendou uma série de factores que, isoladamente ou em combinação, são susceptíveis de reduzir o valor da fragmentação. A numeração porque estão citados reproduz, segundo o autor, a ordem aproximada da eficácia:

- 1 — Usar uma agulha com bisel rombo.
- 2 — Usar um apertador da cápsula (no bloco da cabeça da capsuladora) com as faces em ângulo reverso (*).
- 3 — Usar discos ou rolhas de borracha em cuja composição entre o menos possível materiais de carga orgânicos.
- 4 — Modelar as rolhas ou discos expondo a borracha o menos possível ao aquecimento.
- 5 — Usar, na capsulagem, a mais fraca pressão efectiva da cabeça capsuladora.
- 6 — Usar o elastómero compatível que apresente a mais baixa tendência para a fragmentação.
- 7 — Incluir silicone na fórmula da borracha.
- 8 — Usar um diafragma operculante de tipo rolha e não de tipo disco plano.
- 9 — Usar rolhas com a superfície superior côncava.
- 10 — Incluir parafina na fórmula da borracha.
- 11 — Diminuir a espessura do diafragma a ser punçurado.

Os estudos de PORTNER⁽²⁷⁾, também, carregaram conhecimentos sobre alguns pormenores.

Certos factores influenciam mais ou menos consoante o tipo de borracha. Assim, por exemplo, enquanto o valor da fragmentação em discos de borracha de butil regular mostrou aumentar muito rapidamente com o acréscimo da espessura, não se observou qualquer aumento quando a espessura se fez variar em discos de uma borracha de butil especial.

O valor da fragmentação em discos varia indirectamente com o calibre da agulha, isto é, reduz-se à medida que cresce o diâmetro da agulha, mas o facto só é verificável para certos tipos de borracha que tenham elevada tendência a fragmentar-se, como o butil regular⁽²⁷⁾.

A fragmentação revelou-se praticamente independente da dureza da borracha.

(*) O autor usou esta peça com as faces fazendo um ângulo de inflexão de 12°.

PORTNER⁽³⁷⁾ referiu que os seus resultados poderiam levantar a suspeita de que a manutenção das rolhas a baixas temperaturas poderia provocar maior fragmentação. O facto levantaria o problema de conhecer as alterações que poderiam ocorrer nas características da fragmentação nas rolhas usadas em frascos com produtos que requerem refrigeração.

Como se verifica, no sistema líquido injectável/disco ou rolha de borracha, desenrola-se uma grande série de fenómenos, os quais podem exercer uma enorme influência na estabilidade da preparação injectável.

Dado que a utilização das drogas farmacêuticas é determinada pela satisfação das necessidades da terapêutica, o problema da compatibilidade fármaco/rolha é imposto num único sentido: sendo as drogas invariáveis, é a indústria da borracha que terá de elaborar materiais compatíveis com cada uma das soluções injectáveis em contacto com as quais aqueles mesmos materiais vão ser utilizados, embora a técnica farmacêutica possa rodear-se de certas medidas atinentes a reduzir o âmbito das incompatibilidades.

ENSAIOS DAS ROLHAS DE BORRACHA

Introdução

Ainda relativamente há poucos anos não se encontravam estabelecidos métodos analíticos de apreciação da qualidade da borracha utilizada em empregos farmacêuticos. Vários autores, em diversos países, salientaram esta notável falha e praticaram certas provas, procurando estabelecer métodos e apontar limites aceitáveis, oferecendo contribuição para a solução deste importante problema^(5, 11, 32, 40, 41, 46).

Tempo houve, incluso, em que se considerava a borracha como um produto inerte.

Apesar dos esforços praticados durante os últimos 3 lustros no sentido de concretizar normas analíticas e exigências para as rolhas de borracha, as farmacopeias até agora não consideraram adequadamente o problema^(*).

Hoje em dia, está absolutamente amadurecida a ideia da necessidade de se fixarem não só os termos precisos de determinadas provas analíticas, como a fixação de limites numéricos para cada ensaio^(**).

O facto levaria ao estabelecimento de tipos satisfazendo determinadas exigências a que corresponderiam dados comportamentos gerais, quando em-

(*) A situação, deveras estranha, foi apontada, em termos incisivos, por PORTNER, ainda não há muito, na Reunião Anual da *Parental Drug Association*, realizada na cidade de Nova Iorque em 14 de Outubro de 1959, destacando que, enquanto a USP XV atribui quatro páginas do seu texto à standardização e controle da qualidade dos recipientes de vidro, apenas dispensa oito palavras relativas às rolhas⁽³⁷⁾.

Poderemos nós agora acrescentar que a USP XVI não adiantou, neste pormenor, em relação à anterior edição.

(**) Foi em 1954 que pela primeira vez se apontou uma proposta de normalização provisória, estabelecendo valores capazes de definirem concretamente a qualidade da borracha a usar nas preparações injectáveis. Coube esse mérito a STEIGER e DOLDER⁽⁴⁸⁾, pois anteriormente, incluso as normas internacionais ISO de 2 anos antes⁽⁴⁹⁾, embora incluindo várias provas, não permitiam devidamente qualificar uma borracha como adequada para utilização nas preparações parenterais.

Normas analíticas capazes de adequadamente fixarem métodos e limites a exigir a discos e rolhas para opercularem produtos injectáveis foram recentemente oficializados pela *British Standard Institution* (B. S. 3263: 1960).

pregues em farmácia, estabelecendo-se classes segundo as aplicações a que se destinassem.

Na realidade, é absolutamente lógico e necessário que as farmacopeias, ao estabelecerem as condições exactas a que a borracha tenha de obedecer, considerem a diversificação de usos das rolhas, pois uma dada rolha de borracha que pode ser conveniente para uma determinada preparação pode ser completamente insatisfatória para outra. Em todo o caso, abstraído a possível aceitação de diferenciações das borrachas usadas nos sistemas operculantes, quando estes se destinem a frascos contendo produtos injectáveis, terá a borracha com que são obtidos de satisfazer um certo número de exigências analíticas gerais.

Natureza das determinações

Diversas provas têm sido propostas por vários autores, mostrando-se, como é compreensível, umas mais valiosas do que outras. No entanto, um exame analítico adequado da borracha das rolhas implica um conjunto de ensaios tanto mais extenso quanto possível.

As provas incidentes sobre as rolhas ou discos de borracha consistem na apreciação de *características físicas* e na avaliação de *variações do líquido de ataque*, (organolépticas, fisicoquímicas e químicas), em determinadas condições operatórias.

Entre as primeiras provas, contam-se, entre outras, a verificação do aspecto, a eficiência de vedação, a avaliação da impermeabilidade à humidade e gases, a apreciação do comportamento ao serem atravessadas por uma agulha de injeção.

Todas estas provas físicas têm grande interesse.

As provas químicas dão conta da passagem para o líquido de ataque de componentes ou impurezas da borracha.

O seu interesse e importância de significado é variável e diferente, mesmo consoante a natureza dos injectáveis com os quais as rolhas vierem a estar em contacto.

Assim, como é notório, se a passagem de cloretos para o líquido de ataque não tem normalmente qualquer importância, o mesmo não se pode dizer, em muitos casos, de elementos alcalinos que elevam o valor de pH ou de agentes redutores.

Casos há em que a mudança de pH promovida pelo contacto dos líquidos injectáveis, não tamponados, com as rolhas, principalmente durante a esterilização, pode tornar-se factor alterante das substâncias medicamentosas. Outro tanto, pode suceder com a passagem para o líquido injectável de compostos redutores (*).

Precisamente entre os 3 ensaios desta natureza mais importantes, contam-se, ao lado da avaliação do grau de turvação sofrido pelo líquido de ataque ou do resíduo seco, a alteração do valor de pH e o teor em substâncias redutoras.

(*) Os compostos redutores podem, porém, funcionar como agentes de estabilização, no caso de soluções de substâncias oxidáveis. O facto foi particularmente observado com soluções de ácido ascórbico (21, 40).

PROVAS DIRECTAS SOBRE AS ROLHAS

Exame do aspecto e dimensões

Uma primeira prova a que as rolhas de borracha são submetidas é o exame das suas características macroscópicas.

As rolhas devem apresentar-se bem modeladas e isentas à superfície de poeira, fibras, partículas soltas de borracha, gordura e pigmentos. A sua superfície deve ainda ser perfeitamente lisa, não esponjosa e isenta de manchas não laváveis. As rolhas devem ser desprovidas de corpos estranhos incorporados na borracha. Devem apresentar uma cor branca ou ligeiramente amarelada (desde que a borracha não seja pigmentada) e cada lote de preparação deve mostrar uma coloração uniforme.

A tolerância de afastamento máximo das dimensões dos discos e rolhas de borracha, tanto na espessura como no diâmetro, anda à volta de 0,1 mm.

As diversas provas físicas, praticam-se depois das rolhas terem sido submetidas a um adequado tratamento de lavagem, já que, por um lado, as rolhas já mais serão utilizadas como elementos operculares dos frascos antes deste prévio tratamento e, por outro, a simples lavagem pode modificar o seu comportamento.

A lavagem recomendável para o efeito é, aliás e por isso mesmo, a lavagem correntemente aconselhada para a preparação de discos e rolhas para uso como operculadores de frascos de injectáveis: pré-lavagem por agitação em água (preferentemente, numa solução, a 2 por mil, de um agente tenso-activo aniónico), durante alguns minutos, à temperatura ambiente; enxaguamento com água destilada por mais de um tratamento (5 no caso de haverem sido tratados por detergentes) seguindo-se uma lavagem por tratamento auto-clavante, em água destilada (em volume não inferior a 5 vezes os das peças das borrachas), em recipiente de vidro hidroliticamente resistente (ou de outro material inerte), a 120°, durante 30 minutos. Exsicar então no vácuo (inferior a 1 mm de pressão de mercúrio), a 65°, por 24 horas.

Apreciação do poder de vedação

A eficiência da acção vedante dos discos ou rolhas é praticada em dois tempos, num dos quais se avalia o grau de perfeita aderência à boca do frasco e no outro a permanência da continuidade do sistema vedante após perfuração por uma agulha hipodérmica.

O poder de vedação está relacionado com 3 propriedades da borracha: dureza, plasticidade e elasticidade (*). Por isso, os discos e rolhas de borracha destinados a vedar frascos com produtos injectáveis devem apresentar um determinado grau de dureza (**) adequado a cada caso particular (***) e um grau conveniente de plasticidade e elasticidade.

(*) Destas 3 características, está igualmente dependente a tendência para a fragmentação.

(**) A dureza é determinada num pequeno aparelho (*durómetro*), com o qual se obtém, em geral, resultados satisfatórios.

(***) Por exemplo, para as rolhas perfuráveis utilizadas nos frasquitos contendo antibióticos tem-se mostrado adequada uma dureza à volta de 45-50 *Shores*.

Estas três características em conjunto, não só permitem uma perfeita aderência da rolha ao colo do frasco, proporcionando uma vedação total, como condicionam a possibilidade, se não forem adequadas, do líquido injectável ser atingido por fragmentos de borracha, ao serem perfuradas pela agulha.

A prova de apreciação do poder de vedação pratica-se como segue:

1) Aplicar as rolhas em exame em 5 frascos contendo água e capsular segundo a técnica corrente. Tendo os frascos invertidos, injectar para o seu interior, através de uma agulha fixa a uma seringa hipodérmica, um volume de ar igual a metade do volume do frasco (ou seja igual ao volume de líquido nele contido). Retirar a agulha rapidamente e verificar se ocorre algum derrame, alguma fuga de água.

Não se deve observar mais do que uma pequena gota de água sobre a superfície.

2) Aplicar as rolhas em ensaio em 5 frascos contendo até meio volume uma solução aquosa de um corante forte (recomenda-se solução de azul de metileno a 1 por mil). Praticar em cada frasco 25 puncturas, por meio de uma agulha hipodérmica, de diâmetro adequado (à volta de 0,8 mm) e de bisel conveniente, no centro do disco ou rolha (dentro de um círculo com um diâmetro de 5 mm), e usando uma agulha nova para as 25 perfurações de cada uma das rolhas ou discos. Inverter cada um dos frascos, imediatamente após a série de perfurações, num recipiente (frasco maior) separado, contendo água em quantidade suficiente a ficar imersa a cápsula. Promover no interior de cada recipiente um vácuo de 20 cm de mercúrio, por 30 minutos, examinando durante esse lapso de tempo se se observa, por coloração da água envolvente, derramamento através do sistema operculante. Não se deve verificar qualquer sinal de passagem de líquido corado para fora do frasco operculado com as rolhas em prova.

Prova da impermeabilidade aos gases e à humidade

As rolhas, representando elementos isolantes do exterior de que depende a conservação dos produtos acondicionados nos frascos, quer no estado sólido quer líquido, devem preservar a passagem para o interior dos agentes alterantes. Por isso, terão de ser impermeáveis aos gases (evitando-se assim oxidações e carbonatações) e capazes de manter o estado de vácuo. Esta impermeabilidade deve igualmente verificar-se no sentido do interior do frasco vedado para o exterior, já que interessa manter no seu interior sem perda gases inertes com que, por vezes, se substitui o ar.

Interessa igualmente que as rolhas sejam impermeáveis ao vapor de água, a fim de se evitar a alteração de produtos sólidos destinados à obtenção extemporânea de preparações injectáveis.

A prova da impermeabilidade ao vapor de água pode praticar-se colocando um indicador de humidade (sulfato de cobre anídrico ou sílica de gele, como indicador) em frascos rigorosamente secos, operculá-los com as rolhas em ensaio (que, evidentemente, devem promover uma vedação perfeita) e colocá-los em ambiente saturado de humidade, a 40°-50°, durante uns 4 dias. Ao fim deste tempo, não se deve observar alteração do indicador de humidade.

A apreciação da impermeabilidade aos gases pratica-se de igual modo colocando no interior do frasco uma substância que possa servir de indicador

da passagem para o interior do gás alterante. Assim pode utilizar-se o ácido ascórbico e colocar os frascos em atmosfera saturada de oxigénio, apreciando a ausência de alteração decorridos alguns dias naquelas condições.

O ensaio da avaliação da permeabilidade ao vapor de água pode ser conduzido durante um período mais prolongado, ser apreciado por ganho de peso e, nestas condições, preferentemente praticado em confronto com rolhas padrão tidas como dando satisfação.

É um ensaio desta natureza o oficializado pelo *British Standard 3263*: 1960, que passamos a descrever:

Usar 40 rolhas ou discos em exame e 40 previamente reconhecidos com comportamento aceitáveis.

Usar frascos, do tipo para os quais se destinam os operculantes a ser usados, lavados, esterilizados e secos por método eficaz. Numerar cada frasco, marcando por meio de diamante. Em cada um dos 40 frascos, incluir aproximadamente $1 \pm 0,1$ g de cloreto de cálcio granular seco fundido.

Fechar os 20 frascos com as rolhas ou discos em exame e os outros 20 com as rolhas ou discos normais e capsular segundo a forma normal.

Para servirem de controles, fechar 20 frascos vazios com os operculantes de borracha em prova e outros 20 com os operculantes normais e capsular, como normalmente.

Limpar os frascos com um pano limpo, colocar num exsiccador contendo pentóxido fosforoso, por 4 horas, e então pesar cada frasco com a aproximação de 0,1 mg. Colocar os frascos, (os quais devem ser misturados e não segregados em grupos), num frasco ou gabinete proporcionando as condições de humidade e temperaturas requeridas.

(Experiências têm mostrado que um ensaio no qual a temperatura é alternada entre 38° C e a temperatura de frigorífico, por 16 horas e 8 horas respectivamente, sob condições de humidade relativa elevada, por exemplo, 90-100 por cento, é o mais rigoroso).

Remover os frascos do vaso ou do gabinete a intervalos de 4 dias, preferentemente durante a conservação à temperatura mais alta. Limpar os frascos para remover humidade, colocá-los num exsiccador contendo pentóxido fosforoso por 4 horas e pesar cada um com a aproximação de 0,1 mg. Calcular o ganho médio de peso das amostras em ensaio, das amostras aceitáveis, e dos frascos vazios de cada grupo.

A diferença entre o aumento médio das amostras em exame e o dos seus controles vazios representa o peso de água que penetrou ou foi absorvido pela rolha ou disco e este valor é comparado com o obtido com as amostras aceitáveis.

Continuar o ensaio pelo período desejado, sendo 3 meses considerado tempo suficiente nas condições sugeridas.

Centro de Documentação Farmacêutica

Avaliação da penetrabilidade

Nesta prova, determina-se a resistência à penetração por parte de uma agulha hipodérmica, e há que utilizar um dispositivo apropriado para o efeito.

Preparados os discos ou rolhas como anteriormente se indicou, opercular com elas 5 frascos e capsular pela forma habitual. Fixar cada frasco numa braçadeira de um suporte, numa posição tal que se situe sobre uma agulha hipodérmica adequada (de diâmetro de 0,8 mm, de comprimento de cerca de 40 mm e de bisel apropriadamente aguçado) voltada para cima na posição do prolongamento de um eixo que passa pelo centro do frasco operculado e montada sobre um engenho, instalado num prumo, capaz de revelar, por uma leitura, a pressão que lhe é aplicada com aceitável rigor. Fazer progredir a descida do frasco invertido de modo a aproximar-se da agulha a uma velocidade de 20 cm por minuto. A agulha penetra no centro da rolha ou disco perpendicularmente. Usar uma nova agulha para cada rolha ou disco atravessado. Ler a máxima força requerida para cada uma das 5 penetrações. Não deve ser superior, em cada caso, a 1000 g.

Prova da fragmentação

Dado que, como anteriormente se salientou, uma série de factores se revelam acentuadamente interferentes no resultado da prova da fragmentação (no número, tamanho e conformação dos «fragmentos»), para que esta possa possuir um certo valor e significado, terá da sua técnica de ensaio ser muito precisa ao especificar uma série de pormenores ocorrentes.

Estes dizem respeito *a)* à configuração da agulha utilizada; *b)* à orientação da perfuração por parte da agulha; *c)* à configuração do diafragma capsulante; *d)* à pressão da cabeça capsuladora; *e)* ao modelo da cabeça capsuladora (*).

Fixando devidamente todos estes pormenores, é praticável um ensaio a cujo resultado se pode atribuir dado significado.

Em todo o caso, dada a muito marcada influência no resultado por parte de alguns factores intervenientes na prova, deve esta de preferência ser executada comparativamente, submetendo simultaneamente à prova os discos ou rolhas em exame e outros tidos como padrões adequados⁽³⁵⁾. Deste modo, particularmente a importantíssima influência proveniente das variações da agulha pode ser anulada.

Numa prova comparativa ou não, a prática da perfuração pela agulha pode corresponder ou não às condições em que a perfuração virá a ocorrer na ocasião da colheita do líquido injectável. Assim, a prova pode tanto ser praticada tendo aplicado o disco ou rolha de borracha em exame à boca do frasco ao qual se destinam (técnica mais corrente e preferível), como pode simplesmente operar-se fixando o disco ou o bordo da rolha entre dois anéis metálicos simulando o bordo superior da boca do frasco e o disco da cápsula entre os quais, na realidade, disco ou bordo da rolha de borracha virão a ficar aprisionados.

As rolhas ou discos, após devidamente lavados e adequadamente exsiccados segundo a técnica anteriormente apontada (**), são aplicados nos frascos a que se destinam, contendo, até metade do seu volume, água completamente isenta de partículas e capsulados com uma cabeça de pressão uniforme.

Numa *prova simples*, poder-se-ão usar 40 frascos operculados com as rolhas ou discos em ensaio; num exame comparativo, dez frascos são operculados com os discos ou rolhas em prova e dez outros com os discos ou rolhas padrão.

A superfície de cada rolha ou disco é humedecida com álcool etílico ou álcool isopropílico (tratamento facultativo). No exame simples, cada rolha é perfurada 10 vezes, perpendicularmente à superfície, com uma agulha hipo-

(*) Outros factores são também interferentes no resultado da prova da fragmentação, simplesmente tais factores não são variáveis segundo a técnica, mas são determinados pela amostra de discos ou de rolhas de borracha em exame, como: configuração e espessura do disco ou rolha; composição química do elastómero que serviu de matéria prima para a elaboração do disco ou rolha, etc.

(**) Nalguns casos, parece que a técnica de lavagem pode influenciar, em certa medida, o valor da fragmentação.

PADGETT⁽³⁵⁾ recomenda que para esta prova a rolha ou disco sejam submetidos a uma técnica de lavagem idêntica à que preconizamos, com a diferença de usar uma solução de detergente mais concentrado (a 1 por cento) e os 4 primeiros enxaguamentos serem praticados com água da torneira, sendo só o último com a água destilada.

dérmica (que pode ter sido humedecida). Para as 10 puncturas de cada outra rolha ou disco, usar uma nova agulha do mesmo tipo e fabricante (*).

A penetração da agulha tem de executar-se de uma forma regular e padronizada, dada a influência que, como se referiu, o facto pode desempenhar no resultado. O ensaio tem de ser praticado mecânicamente, usando um dispositivo em que o frasco se encontra fixo numa plataforma em rigorosa posição vertical e com a boca para cima e a agulha montada superiormente numa peça cursora que desce a uma velocidade regulada e fixa (20 cm por minuto).

Deve actuar-se de modo a que as perfurações resultem tanto quanto possível equidistantes umas das outras e dentro de um mesmo círculo (uniformidade vantajosa (**)).

(Se o disco ou a rolha é de pequeno diâmetro, é preferível praticar apenas 5 puncturas em cada, pois os pontos de perfuração devem ser suficientemente afastados uns dos outros).

Na prova comparativa, agrupar os frascos em grupos de 2 e opercular um frasco com os discos ou rolhas em exame e o outro com os discos ou rolhas padrões. Uma agulha deve, neste ensaio, praticar 5 puncturas na rolha de um frasco de um grupo e 5 na rolha de outro frasco pertencente ao outro grupo; com uma outra agulha, praticar igual número de puncturas nos mesmos frascos, mas invertendo a ordem, num caso a agulha nova será usada inicialmente para perfurar as rolhas em exame e no outro para atravessar as rolhas padrão.

Injectar água completamente livre de partículas (à volta de 1 cm^3), através da agulha, sem a ter desmontado e por ajustamento de uma pequena seringa bem limpa, após cada série de puncturas. Remover então a agulha e examiná-la cuidadosamente no sentido de apreciar se o fio do seu bisel foi afectado. Se assim suceder, há que regeitar esse frasco e substituí-lo por outro (já que esse pormenor é um dos mais influentes no resultado da prova).

Contar, então, os «fragmentos» de cada frasco (sem estabelecer diferenças de tamanho ou formato) examinando, sob uma boa luz, contra um fundo de uma cor contrastante, branco ou preto.

Centro de Documentação Farmacêutica

(*) Este cuidado de substituir a agulha por outra nova assenta na necessidade de se reduzir as consideráveis variações de resultados consequentes a diferenças das agulhas empregadas. O *British Standard* 3263: 1960 (*) aponta o emprego de uma agulha cirúrgica hipodérmica do tipo Luer cujas características serão pormenorizadamente estabelecidas nas exigências a criar por um futuro *British Standard* que se encontra ainda em laboração neste momento. Por agora, define-se apenas que é uma agulha 21 S. W. G. com o diâmetro de 0,032 in (0,813 mm) e $1\frac{1}{2}$ in (38 mm) de comprimento.

Por ventura, uma mesma agulha nova poderá ser utilizada um número de vezes um tanto superior a 10, tal como apontámos; em todo o caso, não deve ser usada um número muito elevado de vezes. PADGETT referiu usar a mesma agulha para 100 puncturas (10 em cada frasco); HOPKINS, porém, usou cada agulha apenas para 10 perfurações, e o B. S. 3263: 1960 estabelece o uso de cada agulha para 20 perfurações. No ensaio comparativo, qualquer que seja o número de puncturas que se adopte para cada agulha, há sempre que ter o cuidado de organizar grupos de frascos com número igual de uns operculados com os discos ou rolhas em prova e outros com os discos ou rolhas padrão e começar o uso de cada agulha nova ora numa rolha em exame ora numa rolha que serve de padrão.

(**) Na técnica instituída pelo *British Standard* 3263: 1960, estabeleceu-se uma prova simples, praticada sobre 20 frascos e executando 5 puncturas em cada rolha, num círculo de 5 mm de diâmetro.

Dado que a mobilidade dos fragmentos no seio líquido dificulta a sua contagem, poder-se-á usar como processo alternativo uma apreciação indirecta do número de «fragmentos», procedendo ao exame da superfície do disco ou rolha perfurados, sob uma ampliação de umas 25 vezes, e contando o número de cavidades formadas; este número corresponde ao de «fragmentos» originados, os quais, como se sabe, são destacados da superfície (*).

Modo muito mais expedito e rigoroso consiste em filtrar a água de cada frasco, bem como as águas de lavagem, por um filtro de Bruchner recoberto com um papel de filtro de cor contrastante (isto é, papel branco, se a borracha for corada e papel corado, por exemplo, com azul de metilene, se a borracha for branca).

A contagem dos fragmentos deve ser feita directamente, sem o auxílio de qualquer instrumento ampliador.

O valor da fragmentação exprime-se em percentagem (número de «fragmentos» consequentes a 100 puncturas), e não deve ser superior a 50 por cento.

PROVAS SOBRE O LÍQUIDO DE ATAQUE

Generalidades

A técnica geral de execução destas provas consiste em colocar as rolhas, depois de adequadamente lavadas, e em número proporcionado, em contacto com um certo volume de água destilada (ou outro líquido de ataque), submetê-las a autoclavagem (por tempo e temperatura estabelecidas) e proceder à apreciação dos caracteres organolépticos e à pesquisa e doseamento de diversos componentes cedidos ao líquido de ataque.

Por uma questão compreensível de facilidade operatória, as alterações dos líquidos consequentes ao contacto com a borracha têm sido particularmente apreciadas na água destilada; como é evidente, porém, torna-se de aceitar que o grau de cedência dos componentes da borracha aos líquidos injectáveis é variável com a natureza destes. Em rigor, por isso, o ensaio não deveria, mesmo, ser praticado apenas com um único líquido de ataque^(*).

Adoptando-se o critério, por exemplo seguido por PAUL PORTNER⁽³⁷⁾ de apreciar o comportamento de ataque por parte dos diferentes líquidos injectáveis, pode compreender-se que certos lotes de fornecimento de rolhas possam ser seleccionados para serem usados para preparações determinadas com que não reagem, enquanto de outro modo, por insatisfação de provas analíticas genéricas, poderiam ter sido inaproveitáveis e, portanto, rejeitados.

(*) Este processo de contagem não é válido para discos ou rolhas cuja borracha apresente na sua fórmula elevada quantidade de produtos de carga inorgânicos que podem permitir desprender-se, além dos verdadeiros «fragmentos», que deixaram uma escavação à superfície, também um certo número de partículas (que pode ser elevado) de menores dimensões, que não deixaram vestígios à superfície pois ter-se-ão destacado do interior da massa da borracha.

Líquido de ataque

Como é óbvio, as modificações sofridas pelo líquido de ataque, e que constituem os elementos informativos de análise, são relacionáveis com a quantidade de borracha atacada por determinado volume de líquido.

Alguns autores propuseram empregar-se um certo peso de borracha (por exemplo, 5 g para 200 ml de água⁽¹⁾), mas muito mais recomendável, como é compreensível, é estabelecer-se o quantitativo em função da superfície de contacto com o líquido atacante e não em relação ao peso^(32, 40). Por outro lado, mostra-se absolutamente defensável que as rolhas sejam ensaiadas inteiras, tal como, por exemplo, apontaram MORRISEY e HARTOP⁽³²⁾ e não mais ou menos fragmentadas, como alguns experimentadores usaram nos seus ensaios^(40, 44).

O número de rolhas a tomar para o ensaio é, obviamente, função do seu diâmetro. É usável a relação apontada por MORRISEY e HARTOP⁽³²⁾: para 200 ml de água destilada, empregar, 2, 4, 8 e 20 rolhas, respectivamente dos diâmetros 43, 28, 20 e 13 mm.

Muito racional é fixar uma área superficial determinada, para os discos ou borrachas (100 cm² é valor que se mostra em geral adequado), sendo de aceitar que, de futuro, os limites se venham a estabelecer segundo uma relação desta natureza.

(É de notar que os limites analíticos que RUOSS preconizou são expressos, precisamente, em relação a 100 cm² de superfície de rolhas. De igual forma, posteriormente, procedeu a *British Standard Institution* (8'), cujos limites de ácido ou álcali livres cedidos à água de ataque se referem a 100 cm² de superfície de borracha e o extracto aquoso é expresso em mg por cm² de superfície de rolha ou disco).

As rolhas a submeter aos ensaios devem ser previamente lavadas, por forma apropriada.

As características da borracha melhoram por efeito do tratamento de lavagem prévia (*), mas esta deve praticar-se antes das rolhas serem submetidas às provas analíticas, pela razão simples de que elas também são previamente lavadas e seguindo técnica bem precisada, antes de serem utilizadas.

A técnica de lavagem aconselhada para preparar as rolhas a submeter aos ensaios químicos, tem sido um tanto variável segundo os autores. Como seria lógico, o tratamento de lavagem preparatório para submeter um lote de rolhas a análise deveria ser o mesmo que aquele a que o referido lote venha a ser submetido quando utilizado.

Para se poder prever com segurança o comportamento das rolhas quando vierem a ser usadas, interessará: a) que o tratamento de lavagem preparatório

(*) Não obstante, como um tratamento de lavagem usando temperaturas de autoclavagem melhora, consideravelmente, o comportamento analítico das rolhas, também não convém, que se pratique um tratamento de lavagem precedendo a preparação do líquido extractivo a submeter às provas analíticas acentuadamente mais suave do que aquele tratamento de lavagem que se tenha adoptado submeter as rolhas antes do seu emprego na percolação dos frascos com líquidos injectáveis. Em rigor, mostra-se mesmo aconselhável que os tratamentos de lavagem sejam idênticos nos dois casos.

para a análise não seja mais intenso, (isto é, praticado a temperatura superior ou mais prolongada) do que o tratamento de lavagem a praticar antes do emprego das mesmas rolhas; b) que o tratamento de extracção para o líquido de análise, para assegurar uma margem de segurança, seja um tanto mais vigoroso (temperatura mais elevada ou mais prolongada) do que aquele a que as rolhas serão submetidas, ao esterilizarem-se os recipientes com o líquido injectável em que as mesmas irão ser utilizadas.

A aceitação deste compromisso, por um lado, e o reconhecimento de que tanto a duração de contacto das rolhas com a água aquecida como a temperatura desta influenciam, profundamente, o quantitativo dos componentes da borracha passados para a água devem ditar o critério selectivo, tanto do tratamento prévio da lavagem como do tratamento para obtenção da água extractiva da avaliação analítica própria dita.

A temperatura a que se deve desenvolver o ataque do líquido contactante não deve ser, pelo menos, inferior à máxima temperatura que habitualmente pode ser usada para esterilizar os líquidos injectáveis aquosos (120°) e a duração deste tratamento tem de ser mais demorada do que habitualmente o é na prática habitual esterilizante daquelas preparações, dado que, como é óbvio, interessa avaliar o comportamento das rolhas com uma certa margem de segurança, tanto mais que o contacto da rolha com o líquido injectável vem a verificar-se prolongadamente, embora a frio.

Sob a influência destas considerações, temos como recomendável a seguinte técnica operatória:

a) *Lavagem prévia.* Tratar por uma solução a 2 por mil de um agente tensioactivo aniónico (agitação durante alguns minutos), à temperatura ambiente. Enxaguar 4 ou 5 vezes com água destilada. Incluir, num balão Erlemeyer de 300 ml, de vidro hidroliticamente resistente, o número adequado, segundo o seu diâmetro, de rolhas assim preparadas; juntar 200 ml de água destilada, cobrir com um copo de precipitação de vidro igualmente resistente, invertido e autoclavar a 120° por 30 minutos (*). Rejeitar o líquido, lavar 4 ou 5 vezes as rolhas e o balão que as contém com água destilada (100 ml de cada vez).

b) *Preparação da água extractiva.* Juntar às rolhas assim lavadas novo volume de 200 ml de água destilada. Recobrir o balão e autoclavar a 120°.

(*) Vários autores preconizam uma temperatura mais baixa para a prática da lavagem: a frio, embora esfregadas com espátula dura⁽¹⁾, a 100°, por 5 minutos⁽²⁾, a 100°, por 30 minutos, 2 vezes⁽³⁾, etc. Como está absolutamente reconhecido que o tratamento de lavagem quanto mais profundo for (maior número de vezes, mais prolongado, mais elevada temperatura) mais acentuadamente reduz as modificações que o contacto das rolhas imprime ao líquido de ataque, aconselhamos, no local próprio (*Vide «Tratamento dos Recipientes»*), a lavagem prévia das rolhas com um tratamento autoclavante de ½ hora (seguido de enxaguamento com água destilada estéril 4 ou 5 vezes), depois de pré-tratamento por uma solução de um tensioactivo, à temperatura ambiente, e perfeito enxaguamento. Por isso, e em conformidade com o critério acima explanado, propomos como tratamento de lavagem para preparar as rolhas para obtenção do líquido extractivo, igualmente o tratamento de 120°, por 30 minutos, após primeira lavagem a frio.

durante 1 hora (*). Deixar arrefecer e utilizar, em seguida, o líquido para as diversas provas.

O líquido extractivo deve ser usado dentro de um lapso de tempo que não vá além de muitas horas após a autoclavação. Doutra forma, abandonado, por exemplo, de um dia para o outro, pode modificar o seu aspecto: podem aparecer partículas maiores por coagulação, podendo atenuar-se, em contrapartida, o grau de opalescência.

Paralelamente, proceder a uma prova em branco, submetendo a semelhante tratamento igual volume da mesma água e em iguais condições sem o contacto com as rolhas.

Não se deve perder de vista que as exigências analíticas (limites quantitativos tolerados) estabelecidas pelos diversos autores só são providas de significação quando se tomem na devida conta as condições que presidiram ao tratamento extractivo, muito particularmente os factores temperatura e duração desse tratamento.

As alterações químicas que o contacto da borracha com a água destilada às temperaturas da autoclavação imprimem à água destilada traduzem-se em atribuição de cor, cheiro e sabor (eventuais), variação no valor de pH (em regra, alcalinizando), aumento da conductibilidade eléctrica, inclusão de metais, aumento de extracto seco, etc.

As provas de maior significado e que têm sido propostas pela maioria dos autores que ao assunto se dedicaram são:

Provas organolépticas

Aspecto, cheiro e sabor

A água destilada autoclavada deve apresentar-se límpida e incolor (^{11, 44}). Quando muito, segundo STEIGER e DOLDER (⁴⁴), se não ficar incolor, não deverá apresentar, no máximo, mais do que uma ligeira opalescência branca (**).

São vários os ingredientes da borracha que, nas condições do ensaio, podem passar para o líquido extractivo, determinando a sua turvação. A origem de uma turvação acentuada está principalmente no emprego de excessiva quantidade de materiais de lubrificação dos moldes (como, por exemplo, o estearato de zinco), na preparação das rolhas.

(*) Muitos autores, não tomando em conta as considerações a que aludimos, indicam lapsos de tempo mais reduzidos para o tratamento extractivo, como 20 minutos (^{11, 40}), 30 minutos (^{23, 40}), todos à mesma temperatura de 120°. MORRISEY e HARTOP seguem um tratamento extractivo de 2 horas (igualmente a 120°, o que manifestamente nos parece excessivamente prolongado). A não se autoclavar durante 1 hora, a extracção nunca poderá ser praticada durante o menos de ½ hora.

(**) MORRISEY e HARTOP (²²) aceitam que a água extractiva possa apresentar um certo grau de turbidez, resultante de finas partículas em suspensão. Por isso mesmo, mandam medir, nefelométricamente, essa opalescência, estabelecendo um certo número de unidades nefelos tolerado. Não se deve, porém, perder de vista que no tratamento extractivo descrito por estes autores se submetem as rolhas a um contacto de 2 horas, a 120°, tratamento que, por ser bastante prolongado, acentua a passagem de partículas para a água.

O cheiro e o sabor conferidos à água, se não for inodora e insípida, devem ser muito atenuados (a intensidade destes caracteres está, normalmente, relacionada com o grau de cedência dos diversos componentes da borracha). Desde que a água não se mantivesse inodora e insípida, não deveria, no máximo, oferecer mais do que um ligeiro cheiro a compostos sulfurados⁽⁴⁴⁾ e um gosto ligeiramente adstringente^(40, 44) (*).

O cheiro e o sabor reduzem-se por sucessivos tratamentos com água⁽⁴⁰⁾.

São vários os componentes da borracha que podem conferir cheiro e gosto à água extractiva, mas principalmente estas características são afectadas pelas substâncias usadas como aceleradores da vulcanização.

Provas físico-químicas (**)

Variação do valor de pH. Determinação de ácido ou álcali livres

A variação do valor de pH apresentada pelo líquido de ataque em relação ao padrão a branco é avaliada potenciométricamente.

Em regra, o valor de pH sobe na água autoclavada em contacto com a borracha (***).

Esta subida é devida principalmente aos agentes usados como aceleradores da vulcanização, os quais são, correntemente, compostos alcalinos.

A variação de pH sofrida não deve ser superior a determinado valor.

Nesta prova, a água de ataque preferentemente devia ser água neutralizada.

Segundo os termos do ensaio descrito, a variação sofrida, para mais ou para menos, não deve ser superior a 1 unidade em relação ao valor apresentado pela prova a branco (***)).

A *British Standards Institution* estabeleceu uma prova na qual se doseia, antes, o ácido livre ou álcali livre cedidos à água destilada recentemente fervida e arrefecida num recipiente de vidro neutro e ajustada a valor de pH entre 6,8-7,2. Autoclavar discos ou rolhas, completos e preparados pela lavagem indicada, equivalentes a uma superfície de $100 \pm 10 \text{ cm}^2$ com 100 ml de água neutra, num recipiente de vidro neutro (préviamente passado por água neutra), a 120° , por 30 minutos, e deixar arrefecer. Juntar algumas gotas de indicador

da Ordem dos Farmacêuticos

(*) A amónia está praticamente sempre presente e, por isso, também contribui para o grau de cheiro e gosto que a água possa apresentar.

(**) Sem interesse de maior, tem ainda sido referida neste grupo de provas, a apreciação da *variação do potencial de óxido-redução* (4).

O potencial de óxido-redução da água de ataque modifica-se muito variavelmente consoante o material em ensaio e não se verifica modificação paralela à observada com o poder redutor avaliado pelo consumo de permanganato de potássio (4).

(***) Embora na composição da borracha figurem ingredientes de reacção ácida e teóricamente fosse aceitável a hipótese da possibilidade de uma descida do valor de pH, habitualmente a modificação dá-se no sentido da subida desse valor. Com uma extracção alcoólica, seria mais fácil observar-se descida do valor de pH (4).

(****) As variações apontadas como toleráveis por diversos investigadores são um tanto, variáveis: no máximo, 0,5 unidade (49), 1 unidade, 2 unidades (46); entre pH 5-7 (25). Não se deve perder de vista que tanto o tratamento prévio de lavagem como o de obtenção do líquido extractivo (além da própria diferença de superfície exposta ao ataque) adoptados por esses autores são distintos no que se refere a temperatura do apontado por nós.

de azul de bromotimol e titular com HCl 0,01 N ou (OH)Na 0,01 N. Praticar um ensaio a branco suprimindo as rolhas ou discos (em que a mudança de coloração do indicador é levada à mesma tonalidade que a obtida na titulação da amostra) e deduzir o valor obtido do encontrado quando se empregaram os operculantes (como é óbvio, se ácido é usado para uma titulação e álcali para outra, os consumos são somados).

Praticado o ensaio nestas condições, a acidez ou alcalinidade encontradas não devem exceder 3,0 ml de solução centinormal alcalina ou ácida.

Determinação do valor do resíduo seco

O valor do resíduo de evaporação é sempre apreciável^(40, 44, etc.), mas muito variável segundo as amostras de borracha. STEIGER e DOLDER⁽⁴⁴⁾, por exemplo, encontraram valores de 5 mg a 100 mg/litro e ROUSS⁽⁴⁰⁾ de 5,8 mg a 26,3 mg/100 cm² de superfície de borracha, nas condições em que operaram. Como é óbvio, o valor do resíduo é muito diferente consoante o tratamento extractivo.

Rouss⁽⁴⁰⁾ (5 g de borracha, peso fragmentado, lavados por ebulição 2 vezes por 30 minutos e autoclavagem durante 20 minutos a 120°, com 200 cm² de água destilada) refere que o valor de resíduo seco não deveria ser superior a 10 mg por 100 cm² de superfície de borracha. Para CHRISTIANSEN⁽¹¹⁾ (extracção na autoclave a 120°, durante 20 minutos, 200 ml de água para 5 g de borracha fragmentada), não deveria ser superior a 1 mg por 100 ml.

Dada a circunstância do resíduo seco, obtido pela extracção aquosa a quente, apresentar valores muito variáveis consoante os lotes de discos ou rolhas, poderia parecer que esta determinação se revestiria de pouca significação e, portanto, de reduzido interesse. Não deve, porém, ser assim apreciada esta prova. Ela presta uma valiosa informação sobre o comportamento dos discos ou rolhas quando utilizados em contacto com os líquidos injectáveis.

O seu significado é mesmo mais profundo do que o fornecido pela apreciação do grau turbidimétrico da água de ataque, pois, neste caso, apenas se avaliam materiais que podem passar para o líquido injectável aquoso, particularmente à temperatura da esterilização na autoclave, mas insolubilizados, enquanto o extracto aquoso apanha igualmente os materiais que se encontram em dissolução ou solubilizados.

À luz destas considerações, mostra-se uma prova bastante significativa. A sua importância pode avaliar-se pela circunstância de ser uma prova incluída no B. S. oficializado pela *British Standards Institution* recentemente, quando nele não são considerados ensaios tidos geralmente como valiosos, como a avaliação turbidimétrica da água de ataque e o valor dos agentes redutores da mesma.

Como os pormenores da técnica operatória (lavagem prévia, temperatura e tempo de extracção, etc.) assumem grande interferência nos resultados, reproduzimos a técnica do citado padrão britânico, na sua prova de «Determinação do Extracto aquoso».

Preparar um número de rolhas ou discos de borracha precisamente segundo a técnica geral de lavagem que anteriormente descrevemos.

Usando pinças limpas, transferir 10 rolhas ou um número suficiente para pesar cerca de 10 g, para um frasco de refluxo de vidro neutro de 250 ml e juntar 100 ml de água destilada. Adaptar ao frasco um condensador de refluxo eficiente, usando juntas vidro-com-vidro e levar à ebulição e refluxo

por 4 horas. Transferir 50 ml de líquido para um cadinho de platina, limpo, tarado, de tamanho suficiente, evaporar à secura num banho de vapor e exsicar a 100° até peso constante. Executar uma determinação a branco suprimindo as rolhas de borracha e deduzir o peso obtido do peso encontrado quando presentes as rolhas. Calcular o peso de extracto aquoso como mg por cm² de superfície de rolha ou disco. Praticado o ensaio como se descreveu, o extracto aquoso não deve exceder 0,4 mg por cm².

Provas químicas (*)

1) Doseamento do teor de substâncias redutoras

A borracha cede sempre à água de ataque substâncias redutoras, pelo que há que aceitar um valor limite. O ensaio tem sido praticado tanto usando como agente oxidante o permanganato de potássio (⁴⁰, ⁴⁴), como o iodo (³²).

(*) Dentro deste grupo de provas, ainda têm sido referidas as seguintes merecedoras de mais reduzido interesse:

Pesquisa de cloretos

Os cloretos mostram-se presentes em pequena quantidade no autoclavado. Ruoss (⁴⁰) aponta a seguinte técnica: 25 ml de água de ataque + 1 ml de HNO₃ diluído + 1 ml de AgNO₃ 0,1 N, não deve produzir nem opalescência nem turvação.

Doseamento do amoníaco

O amoníaco encontra-se sempre presente no autoclavado e em quantidade variável. CHRISTIANSEN (¹) encontrou amostras com valores até cerca de 15γ/ml.

RUOSS (⁴⁰) aponta a seguinte técnica e estabelece o seguinte limite: 10 ml de água de ataque + 1 ml de Reagente de Nessler. Decorridos 5 minutos, deve formar-se, no máximo, uma ligeira opalescência, mas não um precipitado avermelhado ou uma coloração amarela mais intensa do que uma solução de confronto contendo 1,7γ de NH₃/ml.

Pesquisa de metais pesados

A borracha cede sempre metais à água de ataque, por efeito da autoclavação. O ensaio de pesquisa resulta sempre positivo para todas as amostras, se se pratica com ditizone (¹, ⁴⁰), mas é menos nitidamente positivo se se utiliza o sulfureto de sódio (⁴⁰).

Nas condições do nosso ensaio (lavagem de 30 m. à 120°; extracção a 120° por 1 hora) o líquido extractivo não devia revelar a presença de metais pesados, pesquisados pelo sulfureto de sódio: não obtenção de coloração nítida e muito menos de precipitado.

pesados.

Segundo estes autores, a prova deveria resultar negativa; de contrário, dever-se-ia lavar as rolhas, para poderem ser usadas, até se mostrar reacção negativa.

Outras determinações

CHRISTIANSEN (¹) recomenda que a água de ataque (5 gramas de borracha tratada a 120°, durante 20 minutos, por 200 ml de água) não deve dar mudança de cor da ditizone. Para precisar um limite quantitativo, estabelece a noção de «número de ditizone»

A prova com o permanganato pratica-se, habitualmente, em meio ácido, embora o consumo deste oxidante ocorra tanto em meio ácido como em meio alcalino⁽⁴⁰⁾.

A técnica descrita por STEIGER e DOLDER⁽⁴⁴⁾ e seguida também por RUOSS⁽⁴⁰⁾ consiste: Deixar em contacto, durante 15 minutos, agitando a intervalos, 20 ml de autoclavado + 20 ml de KMnO_4 0,01 N; juntar, em seguida, 0,1 g de iodeto de potássio e 2 ml de HCl dil.

Titular com $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 0,01 N, em presença de cozimento de amido como indicador.

Do valor calculado, deve deduzir-se o consumo de permanganato, determinado por forma análoga, numa prova a branco.

Como é notório, a quantidade limite a estabelecer terá de ter presente o tratamento extractivo (e até o prévio tratamento de lavagem das rolhas): temperatura autoclavante, tempo de actuação e proporção de líquido de ataque para borracha.

Nas condições estabelecidas, o gasto de KMnO_4 0,01 N não deveria ser superior a 0,05 ml para os 20 ml de autoclavado^(*).

Utilizando como agente oxidante o iodo, MORRISEY e HARTOP⁽³²⁾ descrevem a seguinte técnica: 50 ml de autoclavado são titulados, em presença de cozimento de amido como indicador, com uma solução de iodo 0,01 N ao mesmo tempo que a água da prova em branco. Nas condições de ensaio apontadas, a quantidade de solução titulada de iodo não deve exceder 0,25 ml.

Aqueles AA. referem que os 50 ml de autoclavado (lavagem a 120°, por 30 minutos, seguida de tratamento extractivo por 2 horas a 120°), não devem consumir mais de 0,50 ml daquela solução titulada de iodo, com o limite preferido, no entanto, de 0,20 ml.

que define como o número de dias necessário para que se observe mudança de coloração do reagente de verde para rosa. O «número de ditizone» deve, pelo menos, ser igual a 30.

Avaliação do efeito catalítico de oxidação

A prova de avaliação do poder catalítico de oxidação tem sido experimentada por Ruoss⁽⁴⁰⁾, e, em última análise, consiste em avaliar o efeito do contacto da borracha sobre uma solução final de 1-ácido ascórbico a 0,05 por cento. A técnica apontada consiste, em tomar 20 ml de solução extractiva da borracha (água destilada que esteve em contacto com a borracha), adicionar a 5 cm³ de uma solução aquosa de ácido 1-ascórbico contendo 12,5 mg, num balão de Erlenmeyer de vidro hidroliticamente resistente. Dosear o teor de ácido ascórbico (com o 2,6-diclorofenol-isofenol) em paralelo com um doseamento praticado numa prova a branco. A diferença entre as duas provas não deve ser superior a ± 20 por cento.

Em regra, na prova propriamente dita, nota-se um efeito estabilizante, em relação à prova a branco, devido a substâncias redutoras geralmente cedidas à água.

STEIGER e DOLDER⁽⁴⁴⁾ analisaram também aldeídos, cetonas, aminas e compostos sulfurados orgânicos, determinações sem significado de maior.

KRESS e MEES⁽²⁸⁾ apresentaram um método, este físico-químico, para identificação (que também pode ser utilizado quantitativamente) de compostos aceleradores da vulcanização (aplicado a tiazóis, tiuram, tiocarbamatos, aminas, guanidinas), por meio de curvas de absorção na região de 220 a 380 μ em extractos aquosos, alcalinos ou ácidos.

(*) RUOSS⁽⁴⁰⁾ estabeleceu que 20 ml de autoclavado (20 minutos a 120°; 200 ml de água) devem consumir no máximo 5 ml de solução de KMnO_4 0,01 N por 100 cm² de superfície de borracha.

Provas biológicas (*)

Pesquisa de pirogénios (**)

O ensaio de pesquisa de pirogénios tem um valor muito limitado, dado que a pirogenicidade das rolhas actuais de borracha é praticamente de excluir.

RUOSS (10) jamais encontrou um só caso positivo nos ensaios de pesquisa de pirogénios praticados, incluindo vários tipos de borracha. KESSLER (7) que, de um modo muito particular, se dedicou à pesquisa de pirogénios em rolhas de borracha de diferentes proveniências (no seu trabalho pormenorizou o protocolo de 22 ensaios), jamais encontrou uma reacção de pirogénios positiva. O próprio CHRISTIANSEN (11) considera as reacções pirogéticas que encontrou (35 por cento das provas) como devidas a presença de produtos diferentes das substâncias pirogénicas bacterianas.

O ensaio pratica-se segundo as normas clássicas desta prova (vide local correspondente), injectando o autoclavado na veia marginal da orelha do coelho 5-10 ml por Kg de peso de animal.

A reacção deve ser negativa.

PROVA DE COMPATIBILIDADE COM O PRÓPRIO LÍQUIDO INJECTÁVEL

Não se deve perder de vista que verdadeiramente significativa só é, em geral, a prova de apreciação do comportamento consequente ao contacto directo com o próprio líquido que vier encher os frascos que as rolhas hão-de opercular. Esta prova consiste, como é óbvio, nas suas linhas gerais, em mergulhar as rolhas no líquido injectável, por tempo mais ou menos longo, a temperatura mais ou menos elevada (em regra o ensaio é conduzido a mais de uma temperatura: a 25°, a 37°, etc.) e, findo certo tempo ou, preferentemente, após períodos determinados de tempo de contacto (o ensaio pode ir até vários meses), apreciar se ocorreram alterações no líquido (na cor, limpidez, actividade, toxicidade, etc.) ou na rolha (amolecimento, intumescimento, coloração, etc.).

Encarando a necessidade de se proceder a provas de comportamento em presença dos próprios líquidos injectáveis com que as rolhas hão-de contactar, têm sido preconizadas técnicas de apreciação da compatibilidade com esses líquidos (8, 37).

A *British Standards Institution* (8, 37) descreveu um ensaio de compatibilidade que consiste em encher frascos com as soluções em exame, e fechá-los perfeitamente com as rolhas em prova. Os frascos são submetidos a temperaturas variáveis (4° a 50° ou mais elevadas (***) durante períodos de tempo

(*) Podem-se, também, praticar provas de avaliação de toxicidade. Estas, porém, encontram maior justificação usando como líquido de ataque o próprio líquido injectável com o qual as rolhas se destinem a contactar, apreciando, por exemplo, a eventual redução da DL50 do mesmo líquido injectável após a passagem para o seu seio de componentes extraídos pelo contacto, mais ou menos prolongado, com as rolhas.

(**) Para JOHANN KESSLER (7), mais significativo para afirmar a boa qualidade das rolhas do que as provas analíticas físicas e químicas da borracha, seria o ensaio de pirogénios da água de extracção. Evidentemente que tal critério só é razoável se (como, aliás, foi o objectivo do autor) se se pretender saber se tais rolhas poderão transmitir substâncias às soluções injectáveis que possam determinar acidentes, quando injectadas aquelas por perfusão.

(***) O B. S. 3263: 1960 indica 4° (refrigerador), 25°, 38°, 38° por 16 horas e 4° por 8 horas alternadamente, a 90-100 por cento de humidade relativa, 50° ou outra temperatura mais elevada conveniente.

(de 3 a 12 meses), sendo metade da quantidade dos frascos mantidos em posição invertida para forçar o contacto.

É utilizado simultaneamente um padrão constituído por frascos contendo a mesma solução em frascos operculados com rolhas que em ensaio prévio haviam mostrado satisfazer.

O número de amostras e de controlos usados para cada temperatura recomendada é, em geral, 8.

Os frascos são inspeccionados (sob condições de iluminação adequada) em períodos diversos (ao fim de 1, 3, 6, 9, 12 meses) para se apreciar, por exame visual, não só a presença de materiais estranhos insolúveis, opalescência e desenvolvimento de cor, como avaliação da actividade, toxicidade, etc.

Qualquer destas condições deve ser considerada como evidenciadora de incompatibilidade.

No caso das rolhas se destinarem a opercular frascos contendo drogas sólidas destinadas à obtenção extemporânea das preparações, estas devem ser elaboradas com um solvente, habitualmente a água, a intervalos regulares e examinadas as soluções ou suspensões resultantes.

Se os discos ou rolhas de borracha apresentarem coloração após o contacto com o líquido, devem ser abandonados, durante uma noite para secarem, e serem novamente examinados.

Os discos e rolhas devem também ser ensaiados no que se refere a penetrabilidade, poder de vedação e fragmentação segundo as técnicas anteriormente descritas e devem satisfazer.

PAUL PORTNER⁽³⁷⁾ referiu uma prova idêntica com tempo de contacto mais reduzido. As rolhas do lote em apreciação depois de lavadas e esterilizadas, como correntemente para serem usadas, são introduzidas em tubos de tampa de rosca contendo as soluções farmacêuticas. Os tubos são mantidos durante 7 dias às temperaturas de 5°, 25° e 37°. Ao fim deste tempo, praticar um exame que inclui observações de mudança de cor, limpidez, precipitado, teor de bacteriostático e alterações que possam ocorrer na superfície da rolha, tais como amolecimento, coloração, etc.

Centro de Documentação Farmacêutica

BIBLIOGRAFIA

da Ordem dos Farmacêuticos

- (¹) ARNBORGER, K., *Farmac. Revy*, **56**, 637; 657 (1957).
- (²) AULTAN, J. e DOHORDA, C. N., *Am. J. Hosp. Pharm.*, **16**, 176 (1959).
- (³) BELLAMY, L. J. e WATT, C. H., *Chem. & Ind.*, **68**, 19 (1949).
- (⁴) BERRY, H., *Public Pharmacy*, **1**, 21 (1941).
- (⁵) BERRY, H., *J. Pharm. Pharmacol.*, **5**, 1014 (1953).
- (⁶) BOGGS, C. R. e BLAKE, J. T., *Ind. Eng. Chem.*, **18**, 224 (1926).
- (⁷) BRINK, A., *Dansk. Tidsskr. Farm.*, **32**, 109 (1958).
- (⁸) British Standards Institution. British Standard for Rubber Closures for Parenteral Products. Ref.: RUC/13/1-(29 de Maio de 1959).
- (⁹) British Standards Institution. British Standard 3263: 1960. Specification for Rubber for Injectable Products.
- (¹⁰) BROLLO, F., ANGELIS, E. e NOVACIC, L., *Il Farmaco*, Ed. Pr., **10**, 411 (1955).
- (¹¹) BURREL, V. W., *J. Pharm. Pharmacol.*, **5**, 1019 (1953).
- (¹²) CHRISTIANSEN, E., *Medd. Norsk. Farmaceutisk Selskap*, **13**, 121 (1951).
- (¹³) CN (ISO) 8609 de 22-2-1952; CN (ISO) 8672 de 26-2-1952.
- (¹⁴) COWAN, S. T., *Lancet*, **1**, 178 (1945).
- (¹⁵) FOSTER, G. E., McDONALD, J. e WITTET, T. D., *J. Pharm. Pharmacol.*, **2**, 673 (1950).
- (¹⁶) HAWORTH, J., *J. Pharm. Pharmacol.*, **5**, 990 (1953).

- (¹⁰) HAWORTH, J. e PRYER, W. R., *Trans. Inst. Rubber Ind.*, **25**, 265 (1949).
- (¹¹) HEJGARD, J. J., *Farm. Tidsskr.*, **66**, 291 (1956).
- (¹²) HICKS, R. e DRAKELEY, I. J., *Trans. Inst. Rubber Ind.*, **18**, 231 (1943).
- (¹³) HOPKINS, G. H., *Technical Report N.º 9*, The West Company, Phoenixville, Pa., October 15, 1958; *Bull. Parenteral Drug Assoc.*, **13**, 17 (1959).
- (¹⁴) HUELSEBUSH, *Science*, **104**, 479 (1946).
- (¹⁵) KEMP, A. R., *Ind. Eng. Chem.*, **29**, 643 (1937).
- (¹⁶) KESSLER, J., *Pharm. Acta Helv.*, **30**, 93 (1955).
- (¹⁷) KREBS, K. G., e WETZEL, W., *Dtsch. Apoth. Ztg.*, **97**, 510 (1957).
- (¹⁸) KRESS, K. E. e MEES, F. G. S., *Anal. Chem.*, **27**, 528 (1955).
- (¹⁹) LEWTY, H., *Pharm. J.*, **II**, 107 (1960).
- (²⁰) LINDENMEYER, R. S., *Technical Report 101*, Manufacturing Process Laboratories, Inc., Chicago, Ill., presented to the Parenteral Drug Association, Inc. April 17, 1959.
- (²¹) LOWRY, H. H. e KOHMAN, G. T., *J. Phys. Chem.*, **31**, 23 (1927).
- (²²) MAGUIRE G. e FALK K. G., *J. Lab. Clin. Med.*, **22**, 641 (1937).
- (²³) MILOSOVICH, G. e MATTOKS, A. M., *J. Am. Pharm. Assoc.*, Sci. ed., **45**, 758 (1956).
- (²⁴) MILOSOVICH, G. e MATTOKS, A. M., *J. Am. Pharm. Assoc.*, Sci. ed., **46**, 350 (1957).
- (²⁵) MILOSOVICH, G. e MATTOKS, A. M., *J. Am. Pharm. Assoc.*, Sci. ed., **46**, 355 (1957).
- (²⁶) MORRISEY, JR., E. S., e HARTOP, JR., W. L., *Drug Standards*, **25**, 1 (1957).
- (²⁷) MYERS, J. A., *Pharm. J.*, **II**, 18 (1960).
- (²⁸) NIELSEN, A. B., *Dansk. Tidsskr. Farm.*, **32**, 109 (1958).
- (²⁹) PADGETT, W., *Pharm. J.*, **I**, 471 (1960).
- (³⁰) PICKLES, S. S., *Trans. Inst. Rubber Ind.*, **27**, 148 (1951).
- (³¹) PORTNER, P. E., *Bull. Parenteral Drug Assoc.*, **14**, 17 (1960).
- (³²) REZNEK, S., *J. Am. Pharm. Assoc.*, Sci. ed., **42**, 288 (1953).
- (³³) ROYCE, A. e SYKES, G., *J. Pharm. Pharmacol.*, **9**, 814 (1957).
- (³⁴) RUOSS, L., *Pharm. Acta Helv.*, **31**, 25; 73 (1956).
- (³⁵) SELLÉS FLORES, E. e SELLÉS, E., *Galenica Acta*, **11**, 7 (1958).
- (³⁶) SKINNER, S. J. e DRAKELEY, T. J., *Trans. Inst. Rubber Ind.*, **8**, 117 (1932).
- (³⁷) STEIGER, K., *Pharm. J.*, **II**, 282 (1955).
- (³⁸) STEIGER, K. e DOLDER, R., *Pharm. Acta Helv.*, **29**, 311; 341 (1954).
- (³⁹) SYKES, G., *J. Pharm. Pharmacol.*, **5**, 1018 (1953).
- (⁴⁰) SYKES, G., *J. Pharm. Pharmacol.*, **10**, 40T (1958).
- (⁴¹) SYKES, G., *J. Pharm. Pharmacol.*, **10**, Supplement, 46T (1958).
- (⁴²) TAYLOR, R. L. e KEMP, A. R., *Ind. Eng. Chem.*, **30**, 409 (1938).
- (⁴³) WEST, G. B. e WHITTET, T. D., *Quart. J. Pharm. Pharmacol.*, **21**, 225 (1948).
- (⁴⁴) WHITTET, T. D., *Quart. J. Pharm. Pharmacol.*, **19**, 393 (1946).
- (⁴⁵) WHITTET, T. D., *J. Pharm. Pharmacol.*, **9**, 823 (1957).
- (⁴⁶) WIENER, S., *J. Pharm. Pharmacol.*, **7**, 118 (1955).
- (⁴⁷) WING, T., *J. Pharm. Pharmacol.*, **5**, 648 (1955).
- (⁴⁸) WING, W. T., *J. Pharm. Pharmacol.*, **8**, 734 (1956).
- (⁴⁹) WING, W. T., *J. Pharm. Pharmacol.*, **8**, 738 (1956).
- (⁵⁰) WINKELMANN, H. A. e CROAKMAN, E. G., *Ind. Eng. Chem.*, **22**, 1367 (1930).

da Ordem dos Farmacêuticos

VERIFICAÇÃO DE COMPRIMIDOS (*)

MARIA BEATRIZ RAMOS LOPES

Chefe de serviço dos Serviços Farmacêuticos dos H. C. L.

INTRODUÇÃO

Pode-se dizer que, praticamente, hoje se comprime toda a espécie de produtos, desde organismos vivos (bactérias, leveduras), extractos opoterápicos, pós vegetais, insecticidas, ingredientes para confecção de bebidas refrescantes, a princípios químicos simples e bem definidos, pelas vantagens que todo o mundo conhece e aproveita, tanto no campo terapêutico e higiénico, como no bromatológico e industrial.

Da complexidade dos elementos a comprimir deriva, à priori, uma imensa variedade de problemas de ordem química, físico-química e biológica postos na verificação dos comprimidos obtidos, quanto à integridade dos elementos cuja actividade se pretende utilizar, e ao modo como esta se manifestará.

Dado que os processos de compressão são relativamente recentes, o empirismo que ainda os rodeia complica, extraordinariamente, uma solução de encontro entre os vários códigos oficiais quanto às determinações físicas a incluir e ao modo como estas se devem realizar.

Assim, os testes oficiais de variação de peso e desagregação variam, largamente, de país para país.

Testes para a verificação da resistência mecânica do comprimido, resistência ao choque e a influências externas várias, garantindo uma constância de aspecto e características que lhe permitam vencer condições adversas de embalagem, transporte e conservação, não são considerados pela quase totalidade das Farmacopeias, mesmo as mais evoluídas.

Entre os códigos por nós consultados a uniformidade de diâmetro dos comprimidos iguais só é exigida pela *British Pharmacopeia* de 1958 e foi, recentemente, proposta para o próxima Farmacopeia alemã (*).

Restringindo-nos, apenas, ao campo terapêutico, vamos considerar os vários problemas que se põem na verificação de comprimidos, alguns ainda em estado evolutivo e dispersos por trabalhos individuais e para os quais ainda não se encontrou, talvez, a solução mais razoável.

Vamos procurar resumir o assunto e fazer ressaltar o que é mais importante.

HISTÓRIA

Os comprimidos, como forma de administração terapêutica das drogas, já seriam usados, segundo alguns afirmam, na antiga civilização romana. No

(*) Lição proferida no Sindicato Nacional dos Farmacêuticos (Fevereiro, 1960).

entanto, eles caíram no esquecimento durante muitos séculos e só reapareceram, há pouco mais de cem anos, na Inglaterra, inventados por Brockedon (1843), começando a ser largamente usados durante a guerra de 1914-18.

A 7.^a adenda da Farmacopeia inglesa de 1932, publicada em 1945, impôs pela primeira vez, testes para uniformidade de peso, exactidão de dosagem e, em alguns casos, limites para o tempo de desagregação dos comprimidos.

O problema da verificação dos comprimidos é, pois, relativamente recente, embora o seu desenvolvimento se venha fazendo com extraordinária rapidez, acompanhando, aliás, o progresso das ciências farmacêuticas.

FASES DA VERIFICAÇÃO

A verificação dos comprimidos durante o fabrico, terminada a preparação e durante o armazenamento consiste, dum modo geral, na aplicação dos mesmos ensaios e, por isso, os vamos referir em conjunto, entendendo por comprimido a forma nua ou com revestimento.

Durante o fabrico, antes da compressão, faz-se o doseamento dos princípios activos no granulado, para verificação de uniformidade de distribuição dos mesmos.

No início da compressão deve fazer-se ensaios prévios de peso médio, dureza, friabilidade, desagregação até afinação da máquina.

Afinada esta, os mesmos ensaios devem repetir-se, a intervalos regulares, para verificação da constância de características e uniformidade do lote.

Um dos ensaios mais importantes é o da variação de peso do comprimido.

A dosagem do princípio activo, logicamente, deve ser-lhe proporcional. No entanto, dado que, diferentes densidades dos pós misturados podem provocar, por gravitação, durante o trabalho da máquina, uma distribuição não uniforme do princípio activo, deve, ao estudar-se uma nova fórmula verificar-se, a intervalos regulares, a variação de peso dos comprimidos e o doseamento do princípio activo nos mesmos, tomos individualmente.

Terminada a preparação, e, antes do acondicionamento final, ou do início das operações de revestimento dos comprimidos, estes são novamente sujeitos a testes completos de verificação que ficarão a constar de um boletim de análise, garantindo-se a boa qualidade e constância de características de dada preparação de lote para lote.

Durante o armazenamento, ao estudar-se uma nova fórmula, para fixar a sua conservação e possível limite de validade, há que realizar ensaios regulares para verificação da boa conservação dos princípios activos, do aspecto normal do comprimido, do tempo de desagregação, dureza e friabilidade. Segundo alguns autores, o tempo de desagregação dos comprimidos, revestidos ou não, aumentaria com o tempo de armazenamento.

Ensaio de alteração acelerada também são úteis para se poder avaliar, rapidamente, da conservação dos comprimidos.

Assim, eles são introduzidos numa atmosfera húmida (por exemplo, dentro dum exsiccador em que se substituiu a substância exsiccante por água) e a temperatura elevada, durante tempo variável com a finalidade do estudo em vista.

ENSAIOS OFICIAIS

A) Físicos

1.º — *Varição de peso.*

Os ensaios de variação de peso só se aplicam aos comprimidos não revestidos.

Se queremos utilizar as vantagens do cálculo estatístico⁽²⁾ aplicado ao controle da variação de peso dos comprimidos durante o fabrico, construímos um diagrama de pesos médios e um diagrama de amplitudes dos mesmos, marcando, no mesmo papel os limites de segurança e de controle dos pesos médios e das amplitudes (gráfico de controle estatístico).

Estes limites são calculados em tabelas em que entramos com o número de comprimidos de que nos servimos para calcular o peso médio e a amplitude e, ainda, com estes valores.

A amplitude, que se designa com a letra grega ómega ω é o desvio entre o valor mínimo e o valor máximo de pesagem efectuada sobre o lote analisado.

O diagrama dos pesos médios e das amplitudes poderá construir-se, segundo BUISSOU⁽³⁾, pesando, individualmente, de hora a hora, dez comprimidos. Em abscissas marcam-se os intervalos de tempo (hora a hora) e em ordenadas os pesos médios e as amplitudes, aqueles para um e outro lado duma linha média que corresponde ao peso médio encontrado previamente, como se diz a seguir.

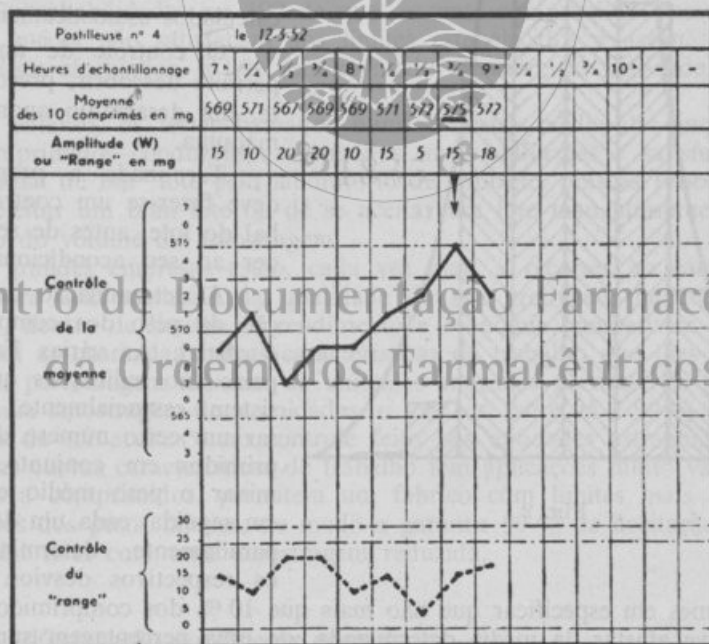


Fig. 1

Duas linhas paralelas a esta linha média marcam os limites que o cálculo estatístico demarca para os valores a encontrar.

A figura 1 representa um diagrama de pesos médios e de amplitudes.

Ainda segundo BUISSOU, calcula-se inicialmente o peso médio sobre 1000 comprimidos. Os pesos individuais destes permitem-nos traçar o correspondente histograma que deve demarcar uma curva de Gauss, indicando assim, que a operação de compressão está a seguir normal e lhe podemos aplicar o cálculo estatístico.

Estes pesos dão-nos, ainda, o peso médio do comprimido e a amplitude respectiva.

A figura 2 representa um histograma de pesos de 1000 comprimidos, demarcando uma curva de Gauss (forma de sino, correspondente a uma distribuição normal).

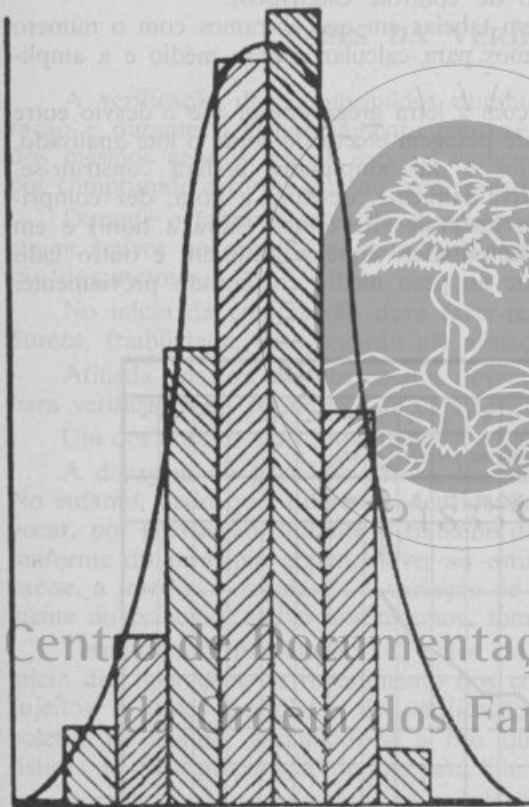


Fig. 2

As vantagens que o controle estatístico nos oferece neste campo, são as seguintes:

O controle do peso médio permite verificar o bom funcionamento da máquina de comprimir e evita regulagens desnecessárias quando se mantém dentro dos limites de segurança calculados estatisticamente.

O controle de amplitude permite descobrir, precocemente, um desarranjo anormal da máquina.

Terminada a preparação, deve fazer-se um controle global do lote, antes de se proceder ao seu acondicionamento.

A determinação da variação de peso dos comprimidos é oficial. As várias Farmacopeias dão indicações que consistem, essencialmente, em pesar um certo número de comprimidos em conjunto, determinar o peso médio e pesar, em seguida, cada um deles, separadamente, determinando-se os respectivos desvios. Todas

são unânimes em especificar que não mais que 10 % dos comprimidos pesados se deve afastar da média determinada, de uma percentagem superior à que se indica e que varia, geralmente, com o peso dos comprimidos, aumentando com a diminuição deste, e que nenhum se deve afastar mais do que o dobro dessa quantidade.

O projecto de Adenda da Farmacopeia Portuguesa apresenta as seguintes tolerâncias permitidas:

Peso médio	Diferença
até 0,25 g	10 %
de 0,25 g a 0,50 g	8 %
mais de 0,50 g	5 %

A monografia sobre comprimidos, a incluir na próxima Adenda da Farmacopeia Portuguesa que nos foi facultada por um dos membros da Comissão da Farmacopeia, está a par, neste ponto, como aliás nos seguintes, que vamos abordar, com as modernas Farmacopeias, o que constitui uma notável evolução em relação à última edição da Farmacopeia Portuguesa.

As Farmacopeias em geral, diferem no valor do desvio permitido e, principalmente, no número de comprimidos que constitui a amostra média a analisar. Assim, indicam vinte comprimidos a Adenda da F. P., Farmacopeia Inglesa de 1958, Farmacopeia Americana de 1955. Fixa cinquenta comprimidos a Farmacopeia Finlandesa e prescrevem cem as Farmacopeias Dinamarquesa, Norueguesa e Suíça⁽⁴⁾.

Verificou-se, aplicando também, a este caso, o cálculo estatístico que uma amostragem de vinte comprimidos é insuficiente⁽⁵⁾, para garantia das prescrições oficiais; assim, um lote com 10 % de comprimidos excedendo o quantitativo de variação permitido, isto é, dentro do máximo de tolerância admitido pela Farmacopeia Inglesa, tem 68 % de probabilidades de passar no teste de variação de peso e 32 % de probabilidades de ser rejeitado. Isto é, há 32 probabilidades em 100 de que os vinte comprimidos pesados como amostra média não satisfaçam aos limites estabelecidos e assim, em 32 % das análises efectuadas, o lote será rejeitado, quando, na realidade, seria de aceitar.

No entanto, os testes baseados numa amostra média de cinquenta ou cem comprimidos conduzem a resultados mais uniformes e satisfatórios na análise final de um lote pelo laboratório de controle, pois as probabilidades de se rejeitar um bom lote ou de se aceitar um lote mau, diminuem com o aumento do volume da amostragem.

As grandes empresas estão, cada vez mais a recorrer ao cálculo estatístico para uma melhoria da qualidade da sua produção, mantendo-a, no entanto, dentro de limites de rendimento e economia compatíveis. E assim, constroem as chamadas curvas características de trabalho que lhes dão indicação da percentagem máxima de unidades anormais permissíveis para, mediante uma amostragem de n unidades, o lote ter, entre 95 e 99 % de probabilidades de ser aceite⁽⁶⁾ no controle feito por entidades estranhas.

Estas curvas características de trabalho têm aplicações muito vastas mas, referidas a comprimidos, permitem um fabrico com limites mais apertados de desvios dos pesos médios, de modo a garantir 99 % de aceitação na análise oficial feita com uma amostragem reduzida.

2.º — Verificação do aspecto normal.

a) Exame da superfície.

A superfície do comprimido nu ou revestido deve ser lisa e brilhante, sem estrias laterais e sem qualquer cheiro estranho.

O exame minucioso pode fazer-se com uma lupa para verificação da uniformidade de superfície e detecção, no caso das drageias, de qualquer fenda, sinal de princípio de alteração ou de revestimento menos resistente.

b) Cor.

Se o comprimido é corado, a coloração da sua superfície deve ser uniformemente distribuída.

De lote para lote, a tonalidade e intensidade de coloração da mesma preparação devem manter-se constantes.

Durante o armazenamento a coloração não deve modificar-se, sendo a comparação feita com um padrão artificial, como seja uma pintura em cartão, de cor igual à dos comprimidos no momento da preparação.

Nas monografias oficiais não encontramos quaisquer ensaios relativos aos corantes em comprimidos.

A U. S. P. XV autoriza a adição de corantes a comprimidos e drageias, sem fixar quais os permitidos, nem indicar, portanto processos de controle.

A B. P. 1958 não permite os corantes a não ser por indicação expressa na monografia.

A Adenda da F. P. consente os permitidos oficialmente para produtos alimentares.

Este assunto de corantes, só por si, daria matéria para uma lição, dada a vastidão de interesse que ele encerra e a profundidade com que tem sido, ultimamente estudado.

Tem-se verificado que o uso de muitos corantes é de desaconselhar dada a sua toxicidade e, por vezes, acção cancerígena.

Mas, desde que há estudos provando a inocuidade de alguns corantes e também, para estes, os processos de identificação se podem realizar com relativa facilidade, seria de aconselhar a oficialização de um certo número de corantes, poucos, fixando-se os ensaios correspondentes para a sua separação e identificação.

c) Medição dos comprimidos

A medição do diâmetro dos comprimidos e da sua espessura no centro e nos bordos pode fazer-se com uma craveira.

Dos códigos oficiais consultados apenas a Farmacopeia Inglesa ed. 1958 estabelece normas quanto ao diâmetro dos comprimidos fixando a sua uniformidade para uma dada preparação e uma determinada dose de princípio activo.

A B. P. 1958, como inovação em relação à edição anterior dá uma lista com os comprimidos inscritos, as várias dosagens oficiais para cada um e o diâmetro correspondente (para comprimidos não revestidos). Estabelece-se, ainda, os desvios permitidos.

A fixação de iguais dimensões para comprimidos iguais tem a importância de evitar possíveis dúvidas no paciente quanto à dose e identidade do comprimido a tomar.

Durante o armazenamento, o controle do diâmetro dos comprimidos permite detectar qualquer alteração; por exemplo o aumento de diâmetro nos comprimidos efervescentes é indicação de princípio de alteração.

3.º — Desagregação.

a) Definição.

A desagregação dos comprimidos consiste no seu esboroamento, mais ou menos rápido, quando imersos em líquidos aquosos in vivo ou in vitro, com o retorno ao pó ou mistura de pós de que provieram ou a partículas do tamanho médio dos grânulos que serviram para a compressão, por vezes formando aglomerados moles.

Se o comprimido é completamente solúvel na água, caso dos comprimidos hipodérmicos, e dos chamados comprimidos solúveis (ex. de cloramina) temos uma dissolução na água e não desagregação.

Dos comprimidos para implantação pretende-se uma dissolução completa nos tecidos subcutâneos.

Os comprimidos chamados «dulciblettae» na Farmacopeia Dinamarquesa adenda de 1948, são para mastigar e engolir e não apresentam problemas de dissolução ou de desagregação.

Portanto, a definição de desagregação abrange os comprimidos orais, destinados a ser engolidos com o auxílio de um líquido, e os comprimidos bucais (orabilettae), sub-linguais e vaginais destinados a absorção lenta por mucosas sem intervenção do tracto gastro-intestinal.

Reportando-nos, apenas, aos comprimidos orais, pretendemos verificar que eles libertam os princípios medicamentosos que incluem na sua massa, no local que se pretende, estômago ou intestino, e no tempo desejado.

Assim, normalmente, a desagregação deve realizar-se durante o tempo normal da digestão. Recentemente, o problema começa a ser posto ao contrário e, embora não se pretenda o retorno às pílulas perpétuas (estibiadas), para muitos medicamentos há toda a vantagem em se conseguir, com um só comprimido ou cápsula, uma absorção progressiva no tracto gastro intestinal prolongando-se por várias horas o efeito terapêutico desejado, com constância de níveis sanguíneos óptimos (acção prolongada); no caso dos comprimidos de acção repetida pretende-se uma repetição da acção a intervalos regulares com a ingestão de um único comprimido (camadas múltiplas isoladas). Este assunto aliás foi aqui brilhantemente desenvolvido, há poucos dias, pelo dr. Silva Carvalho.

Vamos procurar resumir o que há de mais importante sobre a desagregação, começando por referir não esta mas a dissolução propriamente dita; em seguida versaremos a desagregação in vitro, depois in vivo e, finalmente, faremos apenas ligeira referência à desagregação de comprimidos e cápsulas de acção prolongada, já oficializados na II adenda (1959) à Farmacopeia Americana XV.

b) Equação de Higuchi.

Quanto a estudos teóricos sobre problemas fisico-químicos envolvidos no processo da desagregação há a equação de Higuchi (?)

$$D = \frac{V}{KA}$$

que relaciona o diâmetro médio dos poros, D , directamente com a *percentagem de espaço vazio* V , no comprimido e inversamente com a *superfície específica* A da massa comprimida (razão da superfície para o volume).

V , percentagem de espaço vazio é a diferença entre o volume específico do comprimido e o volume específico dos componentes.

K é uma constante, igual a 3, supondo os poros esféricos.

Para a execução destas medições são necessários aparelhos especiais.

O tempo de desagregação depende, pois, da porosidade ou percentagem de espaço vazio do comprimido, grandeza determinável e regulável.

c) Ensaio de solubilidade para comprimidos hipodérmicos. Método da U. S. P. XV.

Parte-se de uma amostra de seis comprimidos, cada um dos quais se introduz num tubo com determinadas dimensões e certo volume de água purificada. Agita-se dois minutos, ao fim dos quais se deve ter obtido a dissolução completa dos comprimidos, sem efervescência, sendo o soluto límpido e sem partículas não dissolvidas.

d) Ensaio de desagregação para comprimidos bucais e sub-linguais U. S. P. 1955.

Adopta-se o processo indicado para comprimidos não revestidos. As monografias individuais indicam tempos mínimo e máximo de desagregação; ao tempo mínimo, os comprimidos devem apresentar, apenas, um começo de desgaste da superfície; ao tempo máximo a desagregação é completa.

e) Desagregação de comprimidos orais.

Ensaio in vitro. As condições de execução dos testes de desagregação são padronizadas na maioria das Farmacopeias, em que se nota, de edição para edição, uma tendência para fornecimento de maior número de pormenores, o que uniformiza o processo de trabalho oficial e evita causas de erro.

Na desagregação de comprimidos a variável a determinar é o *Tempo de Desagregação* que é o tempo que medeia entre a colocação do comprimido no dispositivo de controle pronto a funcionar e o momento em que a última partícula se desagrega até às dimensões previstas. Isto para todos os comprimidos, revestidos ou não revestidos com excepção dos comprimidos de acção prolongada.

O teste de desagregação ideal seria aquele que reproduzisse as influências que o comprimido sofre no tracto gastro-intestinal.

Vários autores têm relatado encontrarem desagregação rápida em ensaios in vivo, quando, in vitro a desagregação era lenta, e vice-versa, grandes discrepâncias entre o que se passa no laboratório e no organismo humano.

Procura-se reproduzir, nos testes propostos, o maior número possível de elementos que, in vivo, possam influenciar a desagregação e fixar todos os pormenores que possam constituir outras tantas variáveis da marcha da operação.

Assim, o tipo de agitação pendular seria o mais aconselhado, a cadência dos movimentos, a sua amplitude, o peso aplicado sobre o comprimido outros

tantos factores a procurar aproximar o mais possível do que se verifica no organismo humano.

Vários códigos têm fixado estes pormenores, assim, quanto à agitação verifica-se o seguinte:

Farmacopeia francesa — manual descontínua.

Farmacopeia russa — manual contínua.

B. P. 58 — manual ou mecânica vertical contínua.

U. S. P. XV — mecânica vertical contínua.

Adenda F. P. — mecânica vertical contínua.

Aparelho Erwecka — mecânica pendular contínua.

Para a cadência dos movimentos notamos o seguinte:

Farmacopeia francesa — não definida.

Farmacopeia russa — um a dois movimentos por segundo.

B. P. — trinta movimentos por minuto.

Adenda F. P. — sessenta movimentos por minuto.

U. S. P. — trinta movimentos em dois minutos.

Aparelho Erwecka — cinquenta e quatro movimentos por minuto.

Sobre a amplitude de movimentos verifica-se:

Farmacopeia francesa — não definida.

Farmacopeia russa — não definida.

B. P. — de 7,5 cm.

U. S. P. — 5 a 6 cm.

Aparelho Erwecka — 8 movimentos de 4 mm seguidos de 1 de 20 mm.

Quanto ao peso aplicado sobre os comprimidos estabeleceu-se, ainda:

Farmacopeia francesa — bola de vidro.

Farmacopeia russa — nada.

B. P. — nada ou 2 gramas.

U. S. P. — nada ou 3,35 gramas.

Aparelho Erwecka — 10 g.

A agitação permite verificar com exactidão o tempo da desagregação e assim obter resultados constantes.

Quanto ao meio líquido em que se introduzem os comprimidos ele é, dum modo geral, a água destilada, geralmente a 37° excepto na Farmacopeia francesa que indica 20° e a Farmacopeia neerlandesa em que o meio é constituído por CIH 0,04 N, além dos meios gástrico e entérico artificiais para os casos especificados. Naturalmente o aumento da temperatura favorece a desagregação. Quanto à natureza do meio, MÜNDEL não encontra diferenças apreciáveis; estas seriam apenas de assinalar nos casos em que a acidez pudesse influenciar os fenómenos de infiltração aquosa no comprimido, ou desse lugar a reacções químicas com o mesmo.

Há ainda, normalmente, a introdução no teste de um tamiz de malhas, geralmente com 2 mm de abertura, que demarca as dimensões máximas dos grânulos obtidos por desagregação. Assim, encontramos as seguintes indicações:

Farmacopeia francesa — 2 mm.

Farmacopeia russa — não inclui tamiz.

B. P. — 1,67 mm.

Adenda F. P. — 2 mm.

U. S. P. — 2 mm.

Aparelho Erwecka — 2 mm.

O tempo máximo de desagregação fixado é, geralmente de 10 minutos, 15 minutos (Adenda da F. P. e B. P.), trinta minutos (Farmacopeia internacional), para os comprimidos não revestidos, à excepção da Farmacopeia Americana que indica nas monografias individuais o tempo que, geralmente, é de um mínimo de 30 minutos, muitas vezes 1 hora e 2 horas, chegando a 4 horas (decavitaminas).

Finalmente, todas as características do dispositivo usado na determinação do tempo da desagregação influem neste e devem ser padronizadas.

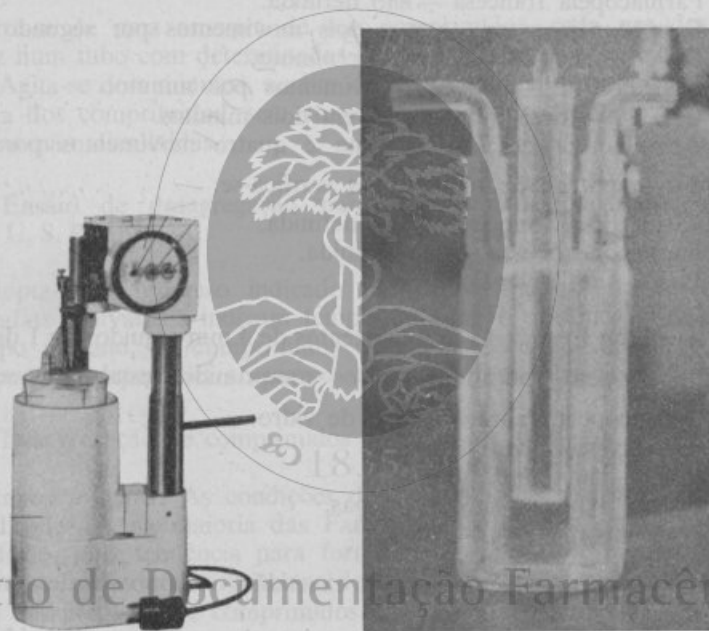


Fig. 3

Fig. 4

Muitos aparelhos têm sido apresentados por numerosos autores (^{8 a 16}), entre os quais destacamos um, de autor português, o professor Sousa Dias, descrito na sua Tese para professor agregado da Escola Superior de Farmácia de Lisboa (¹⁷).

Nos Serviços Farmacêuticos dos Hospitais Cíveis de Lisboa utilizamos o *aparelho Erwecka* que constitui uma engenhosa solução para o problema da desagregação, imitando o mais próximo possível as condições que o comprimido vai encontrar no tubo digestivo do homem (figura 3).

Como exemplo de dispositivo simples e satisfatório citamos o de Casadio (¹⁸) modificado por ALUÍSIO MARQUES LEAL, um frasco de 2 tubuladuras, com um tubo central perfurado, dispositivo todo em vidro (figura 4) que substitui vantajosamente o modelo original que era um gobelet de vidro