

Centre de l'Imprimerie de la Cour
100, rue de la Harpe, Paris



Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos



Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

Director: M. MOURATO VERMELHO — Presidente da Direcção

Director-Adjunto: A. MARQUES LEAL

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. ALMEIDA BALTAZAR; J. A. ALMEIDA RIBEIRO; J. ALVES DA SILVA; J. CARDOSO DO VALE; M. A. CONSTANTINO; A. CORREIA RALHA; M. CRISTIANO; J. DELGADO GUERREIRO; L. DUARTE RODRIGUES; A. FERNANDES COSTA; M. GRAÇA D'OLIVEIRA; J. J. IMAGINÁRIO MONTEIRO; A. LUPI NOGUEIRA; M. M. LUZ CLARA; A. MARQUES LEAL; A. MARTINS; A. MOZ TEIXEIRA; A. MOURATO VERMELHO; L. NOGUEIRA PRISTA; J. OLIVEIRA; M. R. ORNELAS; A. PALLA CARREIRO; E. PAQUETE; A. PEREIRA; A. PERQUILHAS TEIXEIRA; M. B. RAMOS LOPES; J. RAMOS MACHADO; H. SANTOS SILVA; L. SILVA CARVALHO; D. SILVA GOMES; C. SILVEIRA; L. SOUSA DIAS; J. F. VALE SERRANO

VOL. XI * 1961

JANEIRO - MARÇO * N.º 1

TRABALHOS ORIGINAIS

NOTA SOBRE O EMPREGO DO ÁLCOOL BENZÍLICO NA SOLUÇÃO OLEOSA INJECTÁVEL DE QUININA COMPOSTA

AMÂNDIO MARTINS
Lic. em Farmácia

A experiência de alguns anos, na preparação do soluto oleoso injectável de quinina composta, mostrou-nos que os processos correntes de preparação não conduzem, por vezes, a uma preparação correcta.

Por outro lado, os processos de rotina, em que normalmente se emprega o ácido oleico como solubilizante da quinina, são morosos e exigem aquecimentos mais ou menos prolongados, o que é condenável, dado que entrando normalmente na sua composição, produtos voláteis, necessariamente haverá perdas mais ou menos substanciais, consoante o tempo e grau de aquecimento a que são sujeitos.

Baseados neste princípio, resolvemos ensaiar outras substâncias que tendo a propriedade de dissolver a quinina, pudessem obviar aqueles inconvenientes, o que constitui a justificação desta nota.

CAZZANI⁽¹⁾ no capítulo «Soluções oleosas de quinina», diz o seguinte:

«Segundo a patente D. R. P. 427 668, podem preparar-se soluções oleosas de quinina, injectáveis por via subcutânea, de alta concentração e estáveis, operando em presença de terpenos, tais como o terpinol e mentol e óleos essenciais que os contenham.»

Assim, por exemplo, pode obter-se uma solução de quinina a 10 %, dissolvendo a droga em terpinol e misturando a solução obtida com azeite; ou melhor a quente, em uma mistura de mentol, eucaliptol e azeite.

FERRARIS⁽²⁾, comprovou que um dos melhores solubilizantes da quinina é o guaiacol, permitindo preparar soluções estáveis até 10 % de quinina.

Aconselha proceder do seguinte modo: em uma cápsula de porcelana colocam-se 10 partes de quinina anidra e 10 partes de guaiacol cristalizado; aquecer ligeiramente até obtenção de uma mistura líquida; ajuntar imediata-

mente 20 partes de azeite neutro e aquecer a B. M. durante meia hora, agitando sempre. Finalmente adicionar azeite suficiente para obter 100 cm³ e filtrar. Obter-se-ia assim uma solução que mesmo em frio, seria límpida e estável.

À referida solução poder-se-ia adicionar eucaliptol, mentol, terpinol, gome-nol, etc.

Uma fórmula aconselhada pelo A. tem a seguinte composição:

Quinina básica	5 g
Guaiacol	5 g
Mirtol	5 g
Mentol	3 g
Óleo canforado a 10 % q. s. p.	100 cm ³

A preparação faz-se do seguinte modo: à mistura líquida de quinina e guaiacol, obtida por aquecimento, segundo ficou dito mais acima, adicionam-se 20 cm³ de óleo canforado e aquece-se a B. M.; juntam-se o mirtol, o mentol e o óleo canforado para completar 100 cm³. Filtrar por papel e dividir a solução em ampolas de vidro amarelo de 2 cm³, esterilizando-as pelo vapor fluente a 100° durante 30 minutos.

Diz o A. que para se obter uma solução perfeita, que não turve com o tempo, é necessário utilizar quinina anidra.

A injeção intramuscular desta preparação, não seria dolorosa, graças à acção anestésica do guaiacol.

Por seu turno, KENLEMANS^(*), propõe esta fórmula:

Quinina	3 g
Cânfora	2,5 g
Mentol	7,5 g
Eucaliptol	20 g
Ácido oleico	0,7 g
Óleo de amêndoas	67 g

O modo operatório seria o seguinte: dissolver a quinina, exsicando-a se for necessário, na mistura de óleo de amêndoas e ácido oleico, esterilizada a 120°, aquecendo até 50°; juntar a cânfora, o mentol e o eucaliptol, e dividir a solução por ampolas de 1,2 cm³, que se esterilizariam por aquecimento a 65° durante uma hora e em 3 dias consecutivos.

IGLESIAS⁽⁴⁾ na monografia «Quinina» «solução oleosa» indica a seguinte fórmula:

Quinina básica	100 g
Ácido oleico	300 g
Azeite neutro q. s. p.	1000 cm ³

LESURE⁽⁵⁾, insere exactamente a mesma fórmula acima transcrita.

Pelo que fica exposto, se verifica que o solubilizante geralmente usado na preparação do soluto oleoso injectável de quinina, além das assências terpênicas em doses muito superiores às correntemente empregues, é o ácido oleico, em proporções que vão de 0,7 a 3 %.

Ora, o uso deste ácido, além de tornar a injeção muito dolorosa, pode provocar a alteração de alguns dos componentes, que entrem na fórmula da preparação.

O primeiro dos inconvenientes citados, tem-se resolvido pela adição de um anestésico, vulgarmente a anestesina, o que não é totalmente livre de perigo, pois como é sabido, há muitos indivíduos sensíveis aos anestésicos daquele tipo, e daí poderem advir efeitos secundários para o doente (alergias, etc.).

Quanto às alterações que pode originar, por vezes só passado muito tempo nos podemos aperceber delas, o que complica ainda mais a questão, por dificuldades criadas ao contróle da preparação.

No que se refere à execução da fórmula pròpriamente dita, torna-se muito morosa, além de que como já dissemos, sofre a acção prolongada do calor, o que só por si, é a todos os títulos, condenável.

Por outro lado, acontece muitas vezes que a preparação que inicialmente se apresentava com bom aspecto, mostra, passado algum tempo (sobretudo no Inverno ou em localidades muito frias), uma ligeira turvação, o que produz mau efeito e desconfiança no doente, e até no próprio médico.

As essências terpénicas têm na verdade, propriedades solubilizantes sobre a quinina, mas só em grandes proporções, o que não acontece nas fórmulas correntemente usadas, e, por esta razão, se recorre à ajuda do ácido oleico.

Com o fim de eliminarmos na medida do possível, os inconvenientes apontados, procurámos outras substâncias que fossem solubilizantes da quinina, e que não incluíssem os defeitos que acabamos de enunciar.

Com este propósito, ensaiámos o uretano e o álcool benzílico, e, se bem que com qualquer deles, tivéssimos obtido resultados satisfatórios, optámos logo pelo segundo, pois que com ele, o processo de trabalho se mostrou muito facilitado. Com efeito, tratando-se de um produto praticamente inócuo, nas quantidades em que o utilizámos, e ainda por possuir propriedades anestésicas consideráveis e sobejamente conhecidas, o que por si só justificaria a sua inclusão em tais preparações, não tivemos dúvida alguma em optar por ele.

Na realidade, com o seu emprego podemos dispensar o uso simultâneo de anestésicos e do ácido oleico, com a vantagem de obtermos um produto estável e de óptimo aspecto.

Empregámos uma quantidade de álcool benzílico sensivelmente igual ou um pouco superior à da quinina base que entrar na fórmula.

No caso mais geral em que a quinina se utiliza a 3 %, o álcool benzílico por nós empregado variou entre 3 e 4 %.

Eis o processo de preparação que temos utilizado: pesar a quinina para um balão de colo largo e juntar o álcool benzílico; aquecer a B. M. a uma temperatura próxima dos 60° até dissolução completa daquela. Para outro balão pesar as essências incluindo o mentol e a cânfora e dissolver a frio. Juntar esta solução à primeira e misturar; adicionar ao conjunto, azeite neutralizado até perfazer o volume desejado.

Nestas condições, não há praticamente perda de essência por volatilização, obtendo-se um preparado límpido que não turva com o tempo, nem com variações de temperatura, além de ser praticamente indolor.

SUMMARY

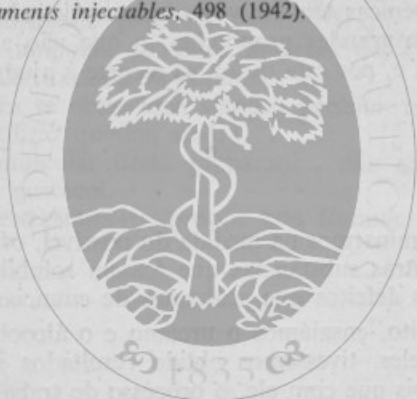
Benzilic alcohol is proposed as a solvent for anhydrous quinine in the injectable oily solution of quinine compound in substitution of oleic acid normally used for that purpose.

The advantages are many and no inconveniences are foreseen.

There is a simplification of process, elimination of excessive heat, absence of usual anaesthetics, elimination of oleic acid and consequently of its inconveniences, a limpid and practically colourless preparation being so obtained.

BIBLIOGRAFIA

- (1) CAZZANI, H.: *Ipodermoterapia*, 1.^a ed., cast., 757 (1949).
 (2) FERRARIS, A.: *Boll. Chim. Farm.*, **78**, 173 (1939).
 (3) KENLEMAUS, N.: *Pharm. Weekblad*, **74**, 352 (1937).
 (4) REIG e IGLESIAS: *Medicamentos Inyectables*, 2.^a ed., 430
 (5) LESURE: *Les Médicaments injectables*, 498 (1942).



Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

REVISÕES DE CONJUNTO

CORRECTIVOS EN FORMAS FARMACEUTICAS*

A. DEL POZO

Catedrático de Farmácia Galénica da Universidade de Barcelona

Gracias a la amable e inmerecida atención de vuestro SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS, me encuentro hoy en esta incomparable Lisboa, que se abre al Atlántico como tajamar que es del navío de Europa, y centro neurálgico cada día más presente en la historia política y económica del mundo actual, en la que cada minuto vale por años de la pretérita. En esta Lisboa, hito avanzado de la Civilización occidental, presta hoy como ayer y como siempre a exaltar con CAMÕES la gloria de *las armas y los guerreros que por mares nunca antes navegados llegaron más allá de Taprobana*, extendiendo por la rosa de los vientos el espíritu universalista de Portugal y sus hijos, simbolizado en vuestro Infante Enrique que ahora conmemoráis.

Si la diagonal Lisboa-Barcelona marca precisamente la distancia material máxima entre dos puntos de nuestra común Península, sin embargo, entre los Farmacêuticos barceloneses y lisboetas puede y debe existir un contacto vital y yo me juzgaría dichoso si pudiese contribuir a establecerlo. Teneis los farmacêuticos portugueses personalidad y bríos: Sin duda aquí, como en España y en el resto del mundo, la Farmacia profesional conoce dificultades, pero todas serán vencidas, porque la Farmacia merece vivir, porque la Sociedad la necesita y porque la Ciencia farmacéutica mantiene el prestigio de sus hombres y de sus fines. Es indudable, por otra parte que el contacto y el conocimiento mutuo de los farmacêuticos en el orden internacional es básico a este respecto.

Debo empezar, pues, agradeciendo al SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS este honor inmerecido que me ha traído hasta vosotros. Si personalmente mi valor es pequeño — y aquí debo rendir una vez más homenaje de gratitud a la buena amistad del Ex.^{mo} Sr. Dr. LUÍS DA SILVA CARVALHO cuya elocuencia ha sabido vestir de ropaje florido mis escasos méritos, si es que existen — os traigo en cambio los saludos más cordiales de nuestro Consejo General de Colegios de España y del Colegio de Farmacêuticos de Barcelona, así como también los votos venturosos para la Farmacia lusa, de nuestra Facultad de Farmacia de Barcelona, Sociedad Española de Farmacotecnia y Sección de Estudios de la Agrupación de Laboratorios de Barcelona.

Por todas estas razones, me siento feliz por encontrarme entre vosotros, farmacêuticos lisboetas, y sólo un temor empaña mi satisfacción de estos momentos: precisamente, el de mi justificación.

Sólo fiado en vuestra benevolencia y en el espíritu afectivo de vuestra invitación, he venido a desarrollar un tema clásico ya en nuestro ejercicio profesional en cuanto a arte farmacéutico: el de los correctivos en medicamentos, consustancial con nuestra profesión. Pues no por casualidad los excipientes naturales de la Farmacia fueron de antiguo el vino y la miel, la manteca y el aceite, correctivos básicos en el más amplio sentido del concepto: empíricamente pues la corrección de los caracteres desagradables medicamentosos ha sido una de las aspiraciones clásicas del arte farmacéutico.

La base fundamental de esta conferencia, sobre todo en lo referente a los colorantes sintéticos, está constituida por las directrices de un *Symposium* celebrado en mi Cátedra de Farmacia Galénica a mediados del mes de diciembre pasado. No puedo pretender abarcar por completo el amplio panorama de los correctivos: Por ello únicamente dirigiré mi atención hacia algunos tipos de aditivos utilizados para corregir el sabor y el color de las formas farmacéuticas. Dejaré de lado, voluntariamente, muchos aspectos interesantes del problema, como por ejemplo, los procedimientos físicos o químicos empleados para amascarar el sabor (insolubilización, cambios de temperatura, anestesia local, aumento de la viscosidad, etc.), y en el campo de los colorantes, dedicaré mi atención preferentemente, a los sintéticos, que son los más utilizados y que presentan peculiares características de empleo.

(*) Lição proferida no Sindicato Nacional dos Farmacêuticos (Maio, 1960).

COLORANTES

Motivos de la coloración en formas farmacéuticas

Cuatro son los motivos fundamentales por los que se colorean las formas farmacéuticas (1):

- 1.º — Mejorar el aspecto de los medicamentos, haciéndolos más aceptables para los pacientes.
- 2.º — Como distintivo para formas farmacéuticas con sustancias venenosas.
- 3.º — Para que el paciente pueda diferenciar dos o más medicamentos, análogos en cuanto a los demás accidentes externos.
- 4.º — Para estandarizar y diferenciar las formas farmacéuticas durante los procesos de fabricación y acondicionamiento.

En contra de la coloración existen argumentos de cierta categoría: posibilidad de inducir a un consumo injustificado o abusivo de medicamentos peligrosos, sobre todo por niños, si el color y los demás caracteres organolépticos son atractivos; los compuestos no coloreados pueden identificarse químicamente con más facilidad que los coloreados; el color puede servir a veces para enmascarar alteraciones detectables por cambios en el aspecto externo: la estabilidad de muchos colorantes es limitada.

Correctivos de color

Existen motivos estéticos en pro de la coloración. Así se observa un auge creciente de grageas y cápsulas, atractivamente coloreadas, que van desplazando poco a poco a muchos comprimidos, píldoras, pastillas, etc.

El efecto del color en soluciones ha sido valorado en Dinamarca por MADSEN en 2.000 niños de 7 a 12 años (2) utilizando soluciones distintamente coloreadas. Los niños experimentan atracción hacia los colores rojos, azules y violetas, principalmente, y antipatía hacia los negros e incoloros. De aquí que los tres colores mencionados en primer lugar sean adecuados en principio para preparados líquidos de tipo vitamínico, tónico, dietético, para antibióticos, algunos antitusígenos, etc. En cambio, los colores amarillo, anaranjado y verde son más indiferentes, aptos para colorear medicamentos no muy potentes.

Una experiencia análoga ha sido realizada con grageas por uno de nuestros colaboradores (3), utilizando un millar de sujetos, en este caso, adultos y niños.

Indudablemente, una adecuada coloración puede hacer más fácil la administración de medicamentos, principalmente en los niños, sujetos difíciles de medicar, pero fáciles de sugestionar en cierto modo. Asimismo existe la posibilidad de usar colores poco atractivos para medicamentos peligrosos, con objeto de reducir las posibilidades de intoxicación por descuido, ignorancia o poca edad del paciente.

Para ciertos tipos de formas farmacéuticas (grageas, gránulos, cápsulas) el porcentaje de especialidades coloreadas es de casi el 100%. Véase en la

gráfica de la fig 1 los resultados obtenidos por GROTE (4) y HEFFERREN, en 150 y 500 formas farmacéuticas del mercado alemán y norteamericano, respectivamente:

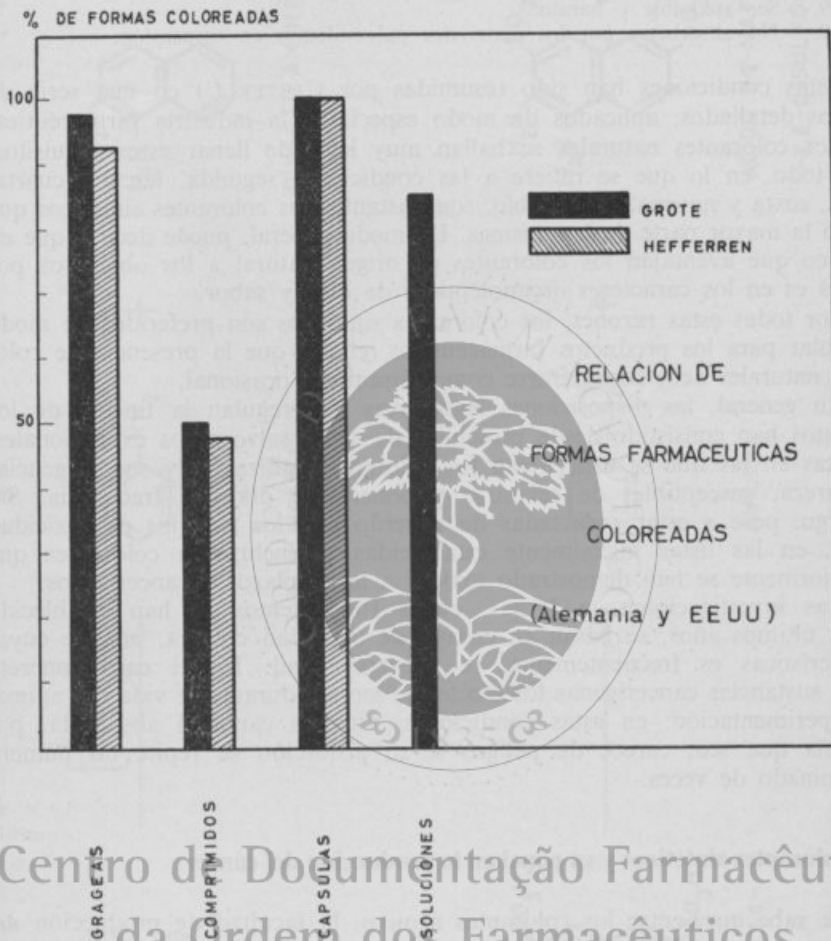


Fig. 1

Peligros de la tinción y necesidad de normas reguladoras

Las características ideales de un colorante para su adición a alimentos y medicamentos podrían resumirse en las siguientes:

- 1.— No ser nocivo para la salud.
- 2.— Ser hidrosoluble, aunque algunos términos deben ser liposolubles y alcohol-solubles.
- 3.— Poseer marcado poder tintorial, a fin de que pueda utilizarse en la mínima cantidad posible.
- 4.— Ser especie química definida y pura.
- 5.— Ser completamente estable, sin que la luz, el calor y la reposición durante largos periodos de tiempo le alteren sensiblemente.

6. — Ser indiferente al pH, a los oxidantes y a los reductores.
7. — Ser compatible con los medicamentos y no enmascarar las reacciones de identificación.
8. — No poseer olor ni sabor desagradables.
9. — Ser asequible y barato.
10. — No absorberse por los materiales pulverulentos en suspensión.

Estas condiciones han sido resumidas por CARTER (1) en una serie de trabajos detallados, aplicados de modo especial a la industria farmacéutica.

Los colorantes naturales se hallan muy lejos de llenar estos requisitos, sobre todo, en lo que se refiere a las condiciones segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta y novena. En cambio, son bastantes los colorantes sintéticos que reúnen la mayor parte de las mismas. De modo general, puede decirse que en lo único que aventajan los colorantes de origen natural a los obtenidos por síntesis es en los caracteres organolépticos de olor y sabor.

Por todas estas razones, los colorantes sintéticos son preferidos de modo particular para los productos farmacéuticos, en los que la presencia de colorantes naturales debe considerarse como puramente ocasional.

En general, las disposiciones legislativas que regulan la tinción de los alimentos han consistido desde principios de siglo, salvo casos excepcionales, en listas en las que se especifican los colorantes utilizables y sus exigencias de pureza, susceptibles de revisarse y ponerse al día con frecuencia. Sin embargo, pese a estar redactadas de acuerdo con los estudios de toxicidad aguda, en las listas inicialmente establecidas se incluyeron colorantes que posteriormente se han demostrado tóxicos a largo plazo, o cancerígenos.

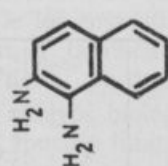
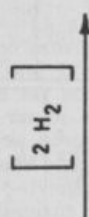
Las investigaciones modernas, cuyos fundamentos se han establecido en los últimos años, se basan en ensayo de toxicidad crónica, una de cuyas características es frecuentemente, la irreversibilidad. En el caso concreto de las sustancias cancerígenas los efectos se suman durante la vida del animal de experimentación; en estas condiciones, ninguna cantidad absorbida, por pequeña que sea, carece de peligro si su absorción se repite un número determinado de veces.

Los colorantes sintéticos y su papel en la producción del cáncer

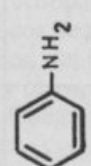
Se sabe que, entre los colorantes azoicos, la facultad de producción del cáncer experimental es muchísimo más frecuente en los liposolubles que en los hidrófilos. Aquellos dan lugar a aminas aromáticas a las que se atribuyen propiedades cancerígenas. Se consideran sospechosas la naftilamina, la bencidina, la anilina y algunas otras.

No es seguro que esta transformación se produzca en el organismo, pero podría pensarse en fenómenos de esta especie, pues se han demostrado composiciones semejantes para algunos términos.

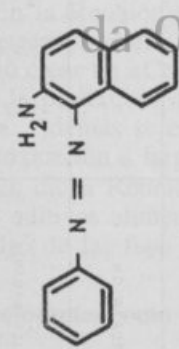
Cuando estas aminas tienen sustituyentes ácidos, se solubilizan y pierden basicidad, y lo mismo sucede con la actividad cancerígena. Por esto, muchos colorantes hidrosolubles sulfonados o con grupos carboxílicos o fenólicos son inocuos, aunque ello no significa que todos los colorantes azoicos hidrosolubles lo sean, pues algunos pueden dar por escisión aminas sospechosas de producir cáncer, como ocurre por ejemplo en los que no poseen grupos sulfónicos en alguno de los grupos diazotados aromáticos (2). Este es el caso p. ej., del ácido anilin-2-naftilamino-3,6-disulfónico (fig. 2).



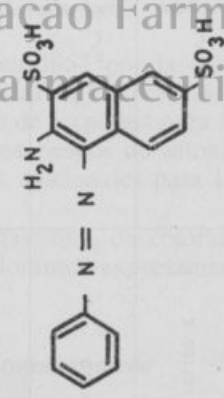
DINAFTILAMINA



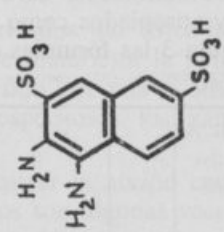
ANILINA



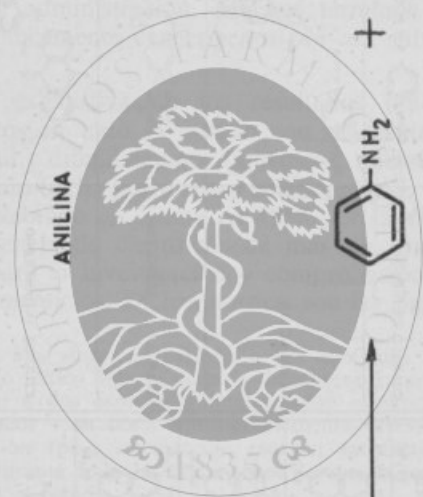
FENILAZO- β -NAFTILAMINA



ACIDO ANILIN-2-NAFTILAMINO-3,6-DISULFONICO



ACIDO 1-2-NAFTILAMINO-3,6-DISULFONICO



Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

Fig. 2

Por lo que antecede y salvo las excepciones indicadas, los colorantes que contienen grupos sulfónicos, carboxílicos o fenólicos en todos los núcleos parecen ser muy apropiados como colorantes para alimentos; obsérvense en el cuadro de la figura 3 las fórmulas de los azoicos permitidos en Ascona, en los

DENOMINACION COMERCIAL	FORMULA	DENOMINACION COMERCIAL	FORMULA
AZORRUBINA		NARANJA GG	
ROJO SOLIDO E		AMARILLO ACIDO	
AMARANTO		AMARILLO DE RESORCINA	
PUNZO 4R		TARTRACINA	
PUNZO 6R		AMARILLO DE QUINOLEINA	
ERITROSINA		AZUL DE INDANTRENO	
ESCARLATA GN		INDIGOTINA I	
AMARILLO-NARANJA S		NEGRO BRILLANTE BN	

Colorantes admitidos como aditivos alimenticios (Ascona)

Fig. 3

cuales, todos los núcleos diazotados contienen por lo menos un grupo sulfónico o fenólico.

Entre los colorantes no azoicos, los derivados del trifenilmetano son tal vez los términos en que más generalmente se manifiesta la actividad carcinogénica. De los ensayados, casi todos lo han sido por una u otra vía de administración, y también parecen altamente sospechosos los xanténicos, sobre todo los del grupo de las ftaleínas.

Los ensayos biológicos dirigidos a demostrar la acción cancerígena están sujetos a muchas limitaciones, y los resultados son algunas veces inconstantes. Una débil incidencia de tumores, no significa forzosamente que el colorante sea cancerígeno, pues en los animales de control aparecen también espontáneamente a menudo. Algunos colorantes muestran distinta actividad carcinogénica según la vía de administración. Muchos términos del trifenilmetano, sobre todo, que son francamente cancerígenos por vía subcutánea, no lo son por vía oral.

Una recopilación exhaustiva de los resultados obtenidos en ensayos carcinogénicos realizados en todo el mundo con colorantes azoicos grasos e hidrosolubles, del trifenil y difenilmetano, xanténicos, quinoleínicos, quinónicos, indigoides y otros, ha sido hecha por nuestro colaborador J. M.^A PLÁ (*).

En el Congreso celebrado en Roma en 1956 por la «Unión Internacional del Cáncer», con asistencia de científicos de más de veinte países, se establecieron las normas para la investigación y comprobación del poder cancerígeno de los aditivos alimenticios. Dichas normas son las siguientes (*):

1.^a — La adición de una sustancia extraña a los alimentos sólo debe autorizarse cuando no provoque efecto tóxico alguno después de administrarse de modo prolongado por vía oral o parenteral a dos especies animales como mínimo, — de las cuales una no sea, a ser posible, roedor — en dosis considerablemente superiores a las que puede hallarse en la alimentación (para obtener un margen satisfactorio de seguridad), y después de observación durante toda la vida, y, por lo menos, en dos generaciones en una especie que se preste al estudio.

2.^a — Ninguna sustancia puede considerarse como ingerible sin peligro para la especie humana si se ha reconocido como cancerígena para el hombre, o si, ensayada en estas condiciones, se ha demostrado indiscutiblemente cancerígena frente a una especie animal cualquiera, por cualquier vía de administración.

En la Reunión de Ascona, convocada en 1957 por la «Deutschen Forschungsgemeinschaft», con la participación oficial de la O. M. S. y E. A. O., se decidió crear un «Comité europeo permanente de Expertos para la investigación sobre la protección de la población contra los riesgos de intoxicación a largo plazo». Además se establecieron indicaciones adicionales para las experiencias de intoxicación a largo plazo.

En dicha Reunión se elaboraron dos listas: una, de colorantes permitidos como aditivos alimenticios, y la otra, de colorantes expresamente prohibidos. (Cuadro de las figs. 3 y 4).

Los colorantes como causa de otras intoxicaciones crónicas

Además de la toxicidad a largo plazo, existen muchos otros fenómenos de intoxicación crónica que deben tenerse en cuenta antes de que un colorante sea autorizado para fines alimenticios. Estos fenómenos de toxicidad no suelen ser de naturaleza irreversible, aunque sí acumulativa.

COLORANTE	Nº C. I. 1956	DENOMINACIÓN C. I. 1956 EN INDUSTRIA TEXTIL	Nº SCHULTZ	Nº C. I. 1924	Nº HECHT
AMARILLO NAFTOL S	10.316	Amarillo ácido 1	19	10	2
AMARILLO GRASO D	11.020	Amarillo graso 2	23	19	145
AMARILLO AL ALCOHOL R	11.160	Amarillo graso 3	73	17	146
CRISOIDINA	11.270	Naranja básico 2	27	20	3
PARDO SUDÁN RR	11.285	Pardo graso 1	---	---	35
AMARILLO AB	11.380	Amarillo graso 5	30	22	4
AMARILLO OB	11.390	Amarillo graso 6	75	61	11
SUDÁN I	12.055	Amarillo graso 14	33	24	6
NARANJA SS	12.100	Naranja graso 2	---	---	12
SUDÁN II	12.141	No tiene uso textil	92	73	13
ROJO DE METILO	13.020	Rojo ácido 2	250	211	43
NARANJA I	14.600	Naranja ácido 20	185	150	25
PARDO TIACINA R	20.220	Pardo directo 18	---	---	60
ROJO TRIPÁN	22.850	No tiene uso textil	434	438	---
AZUL TRIPÁN	23.850	Azul directo 14	471	477	50
AZUL EVANS	23.860	Azul directo 53	---	---	51
SUDÁN III	26.100	Rojo graso 23	532	248	53
SUDÁN IV	26.105	Rojo graso 24	541	258	55
NEGRO 5.410	35.445	No tiene uso textil	---	---	62
AURAMINA O	41.000	Amarillo básico 2	752	655	65
VERDE SÓLIDO FCF	42.053	No tiene uso textil	---	---	74
VERDE GUINEA B	42.085	Verde ácido 3	764	666	69
AZUL BRILLANTE FCF	42.090	Azul ácido 9	770	671	73
VERDE AMARILLENTO SF	42.095	Verde ácido 5	765	670	70
PARA-FUCSINA	42.500	Rojo básico 9	779	676	---
FUCSINA	42.510	Violeta básico 14	780	677	75
VERDE DE METILO	42.585	Azul básico 20	789	684	79
VIOLETA ÁCIDO 5BN	42.640	Violeta ácido 49	805	697	82
RODAMINA B	45.170	Violeta básico 10	864	749	88
FLUORESCÉINA	45.350	Amarillo ácido 73	880	766	89
EOSINA	45.380	Rojo ácido 87	881	768	90
NIGROSINA AL ALCOHOL	50.415	Negro graso 5	985	864	---
NIGROSINA AL AGUA	50.420	Negro ácido 2	986	865	99

Colorantes rechazados como aditivos alimenticios (Ascona)

Fig. 4

Por administración durante largos períodos de tiempo, algunos colorantes producen alteraciones en diversos órganos vitales; otros, ocasionan manifestaciones generales de toxicidad que pueden conducir a su muerte del animal de experimentación. Los hay, por fin, que dan lugar a síndromes clínicos bien caracterizados (9).

Colorantes de interés en Bromatología y Farmacia

En el campo internacional, diversos organismos vienen trabajando en el intento de unificar criterios y conseguir un máximo de eficacia y seguridad en esta faceta del uso de los colorantes sintéticos. Así, desde 1955, el «Comité mixto de la O. M. S. y la F. A. O.», la «Unión de la Europa Occidental para el control Sanitario de los Alimentos» (U. E. O.), creada en 1954, la «Comisión Internacional de Industrias agrícolas» (C. I. I. A.), que aspira entre otras cosas, a publicar una «Bromatopea» o «Código europeo de alimentación», el Comité permanente ya mencionado, y la «Unión Internacional contra el Cáncer», a la que también hemos hecho referencia.

A pesar de los intentos en este sentido no ha sido posible todavía establecer una lista de colorantes adoptada por todos los países del mundo, lo que en cierto modo no debe extrañar, ya que no son pocos los obstáculos con que tropieza un intento en tal sentido. La lista de colorantes permitidos en un país deberá basarse en estudios de toxicidad, pero, por desgracia, existen factores técnicos y comerciales que en ciertos casos pueden predominar sobre otras consideraciones.

Así, aunque se sospeche de la actividad cancerígena de un colorante, en tanto exista la más ligera duda al respecto o las investigaciones llevadas a cabo en un país no coincidan con las realizadas en otro u otros, será muy difícil lograr que las Casas preparadoras se decidan a abandonarlo, máxime si reúne, propiedades tintoriales y de estabilidad superiores a las de otros colorantes del mismo tono, aunque sean de mayor garantía higiénico-sanitaria. Si se tiene en cuenta que muchos de los productos teñidos se consumen en grandes cantidades desde hace años y se consideran los factores de tipo económico ligados a ello, tendremos una idea de la complejidad del problema, en el que se ventilan a menudo intereses comerciales de envergadura.

En el cuadro de la figura 5 puede verse la gran disparidad de criterio que preside la selección de colorantes incluidos en las listas de diversas naciones como autorizadas para su adición en alimentos. De las cuatro tendencias que se observan (europeo-occidental, británica, norteamericana y «eclectica») quizá el bloque más compacto por su homogeneidad corresponde a los países europeos occidentales, todos ellos basados en la lista elaborada en Ascona en 1957, a inspiración de la D. F. G. alemana (10).

Coloración de medicamentos

No existe lista internacional de colorantes admitidos para estos fines y en la mayoría de los países no se ha legislado sobre este asunto. Las únicas naciones que poseen listas de sustancias permitidas para colorear medicamentos de uso interno, según nuestras noticias, son: Alemania Occidental, Estados Unidos, Canadá, Méjico (cuya Farmacopea pública la lista norteamericana) y Brasil.

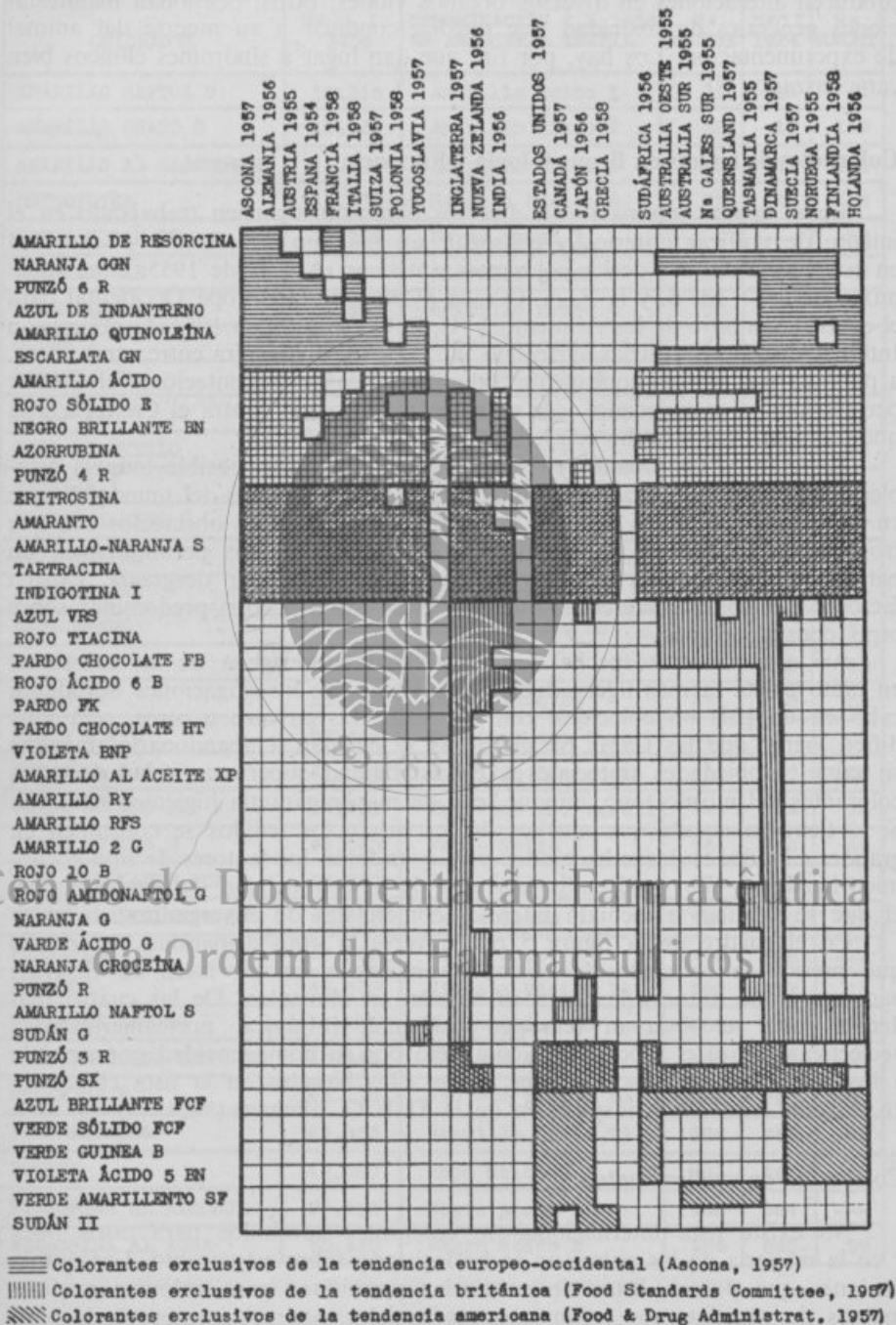


Fig. 5

En los Estados Unidos, la «Food & Drug Administration» admite 69 colorantes sintéticos para colorear medicamentos para uso interno en la categoría D & C y 18 en la F. D. & C. Solamente es reconocido como inocuo por la lista de Ascona, el amarillo de quinoleína (Quinoline Yellow W. S.; D. & C. Yellow N.º 10); cuatro de ellos fueron prohibidos en dicha Reunión y de la toxicidad a largo plazo de muchos otros no se tienen noticias seguras.

En Alemania están permitidos únicamente los colorantes autorizados para alimentos; para cubiertas de grageas y cápsulas, sin embargo, se permiten, además, las lacas aluminicas y cálcicas de estos colorantes y algunos productos minerales; es decir, las mismas sustancias autorizadas para cubiertas consumibles de alimentos (5).

En Francia no existe ninguna lista de colorantes para medicamentos de uso interno. Recientemente (Decreto de 25 de marzo de 1958, *Journ. Off.*, 9 de abril) se publicó la lista de colorantes para alimentación y se espera que la Comisión del CODEX dé oficialidad a esta lista, manteniendo a título provisional el empleo del azul patentado V, que parece no poseer efectos nocivos según TRUHAUT (12).

Brasil ha incluido en su reciente Farmacopea (13), doce colorantes, todos ellos presentes en la lista de Ascona.

Rojos	{	Eritrosina	Anaranjado: Amarillo Crepúsculo FCF
		Burdeos S	
		Amaranto	Amarillos
		Punzó 4R	
		Neococcina	{ Amarillo de quinoleína
		Punzó 6R	Azules
Azorrubina	{ Indigotina		
Escarlata GN		{ Azul de indantreno	
		Negro	: Negro brillante BN

En Inglaterra, el «Food Standards Committee» no menciona ninguna lista de colorantes para medicamentos. Sin embargo, es muy improbable que los fabricantes de productos farmacéuticos empleen para teñir sus especialidades colorantes no permitidos en alimentación (1, 14).

En España no existe lista de colorantes para medicamentos. El criterio oficial hasta la fecha ha sido admitir todos los colorantes sintéticos incluidos en la lista de aditivos alimenticios, incluso para los comprimidos, a pesar de la taxativa prohibición de la Farmacopea IX, en este sentido. Naturalmente, sólo se aceptan los colorantes para adición y no los de cubierta, entre los cuales se cuentan los Rojos C-1 y C-2, el Amarillo C-1 y el Violeta C-3, clasificados como peligrosos y prohibidos en Ascona como aditivos alimenticios.

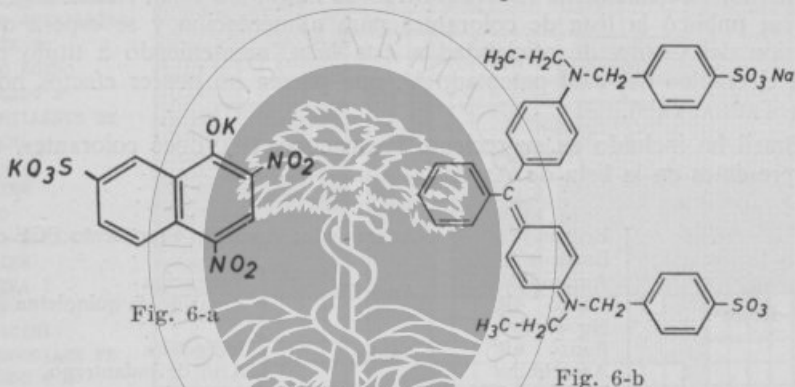
En cuanto a Portugal, la lista de colorantes sintéticos admitidos como aditivos alimenticios incluye siete productos, cinco de los cuales están admitidos en la lista de Ascona. Los otros dos, son:

AMARILLO N.º 2. — *Amarillo Naftol S* (fig. 6): Está prohibido taxativamente por la lista de Ascona. Fue eliminado de la lista norteamericana y relegado a la lista B inglesa, en la que se incluyen colorantes cuya carencia de efectos perjudiciales no está todavía suficientemente demostrada, aun cuando no existe razón aparente para considerarlos como peligrosos en las cantidades en que habitualmente se consumen.

VERDE N.º 1. — *Verde Guinea B* (fig. 6, b): Está incluido en la lista norteamericanas F. D. & C., así como en la de colorantes prohibidos en Ascona.

De los datos que se poseen sobre estos colorantes, el amarillo naftol no parece producir tumores, pero su toxicidad crónica por vía oral en ratas y ratones parece algo elevada. El verde Guinea B muestra alguna tendencia a producir tumores en roedores después de tratamientos prolongados.

Es importante llegar en este terreno a una legislación efectiva, pues en la coloración de especialidades farmacéuticas no ha existido hasta hace realmente poco tiempo un criterio sano. En el mencionado estudio de GROTE (4), sobre 135 especialidades farmacéuticas coloreadas del mercado alemán, en el 31 % de las mismas encontró colorantes no permitidos. Y en análisis cro-



matográficos realizados en el Laboratorio de Farmacia Galénica de Barcelona por nuestro colaborador J. M. PLÁ, con grageas del mercado español, se caracterizaron algunos colorantes de la serie de los admitidos para cubiertas y bastantes que no coinciden con los de la lista española de colorantes de adición; entre ellos, siete prohibidos expresamente en la reunión de Ascona: auramina O, azul brillante FCF, fucsina, amarillo de naftol S, fluoresceína, anaranjado I y rodamina B (16).

Limitaciones prácticas en la coloración

La lista de Ascona ha incorporado los colorantes utilizables con la máxima seguridad, de acuerdo con el estado de los conocimientos actuales en dicha materia. Incluye doce colorantes azoicos y un solo término de cada uno de los siguientes grupos: quinoleínicos, quinónicos, indigoides y xanténicos (v. fig. 3); de ellos, los azoicos son sensibles a la reducción, decolorándose al escindirse la molécula al nivel del grupo azo. Es decir que, por razones de seguridad, presenta ciertas deficiencias de orden práctico, sobre todo en lo que se refiere a carencia de colores verdes, violetas y pardos y a la limitación del uso de los azules y negro admitidos.

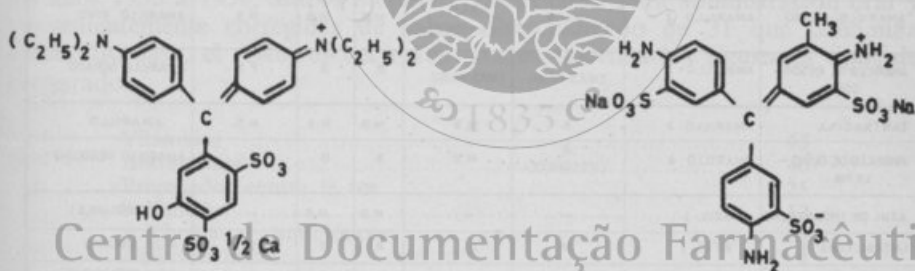
La carencia de colores verdes es sensible. La clorofila no puede utilizarse casi nunca debido a su matiz poco agradable, su pequeño poder tintorial y otras razones (17, 18). Por otra parte, la obtención de tonos verdes por mezcla de amarillo y azul tampoco es factible en muchas ocasiones debido a las espe-

ciales características de los azules admitidos. Esta circunstancia influye también en la dificultad de obtener tonos adecuados, violetas o pardos, por mezclas de azul con amarillos o rojos admitidos. Para la coloración de grageas en pardo pueden utilizarse los diferentes óxidos de hierro (5).

El azul de indantreno es un pigmento insoluble, por lo que no se le puede aplicar a la coloración de medicamentos líquidos sino con muchas limitaciones. Lo hemos utilizado con éxito en nuestro Laboratorio de Farmacia Galénica para la obtención de grageas según la técnica de TUCKER y colaboradores (19, 20) pero la posibilidad de combinaciones para obtener tonos verdes agradables es pequeña.

En cuanto a la indigotina su utilidad es muy limitada porque: a) Su solidez frente a la luz y el calor es escasa, b) Su resistencia a los fenómenos de oxidación es francamente mala, c) Pierde color frente a los ácidos «frutales» y las soluciones azucaradas reductoras, y d) En medio alcalino se decolora por completo. La pérdida de color se halla además, catalizada por los indicios de iones metálicos siempre presentes en el agua potable y en los productos naturales, y por casi todos los conservadores que se utilizan habitualmente. En consecuencia, las soluciones de indigotina, sin ningún otro componente fundamental, suelen oxidarse espontáneamente y se decoloran (21).

El problema de la admisión de nuevos azules, está todavía en pie, pues no hay ninguno, fuera de los dos mencionados, que reúna con seguridad suficientes garantías desde el punto de vista de su inocuidad. Según PLÁ (22), puede quizá pensarse en el azul patentado V, (fig. 7) que no figura entre los



AZUL PATENTEADO

FUCSINA ACIDA

Fig. 7

prohibidos en Ascona: en Italia se ha admitido con fuertes restricciones, únicamente para obtener tonos verdes con amarillos reconocidos y en proporciones bien especificadas.

Para los tonos violetas, como colorante de matiz específico, podrían quizá utilizarse la fucsina ácida (fig. 7) de matiz agradable, aunque poco sólido a la luz (23). Por su grado de sulfonación no parece ser en teoría capaz de liberar en el organismo sustancias carcinogénicas o tóxicas. Las pruebas que se han realizado por vía oral para el ensayo de su acción cancerígena han sido hasta ahora negativa y sus dosis letales son del orden de las que poseen algunos azoicos permitidos. Está autorizado en algunos países y no está prohibido en Ascona.

En cuanto a los verdes, ninguno de los existentes parece suficientemente recomendable, aunque pudiera tal vez autorizarse de modo provisional y con limitaciones, el verde brillante, que no está prohibido en la lista de Ascona. Desde el punto de vista práctico, presenta todos los inconvenientes propios de los colorantes básicos. Lo mismo pudiera indicarse en relación con el verde guinea B de la lista portuguesa.

Los tonos negros tampoco están resueltos a entera satisfacción de los fabricantes en la lista de Ascona. El único colorante de este matiz, el negro brillante BN, posee bastantes inconvenientes, pues cambia de color según el

DENOMINACION COMERCIAL	DENOMINACION ASCONA	COMPATIBILIDAD CON		SOLIDEZ		SOLUBILIDAD EN AGUA (20°)	MATIZ DE LA SOLUCION ACUOSA
		ALCALIS	ACIDOS FRUTALES	LUZ	CALOR		
AZORRUBINA	ROJO 1	R	MB	B	B	M.S.	ROJO BRILLANTE
ROJO SOLIDO E	ROJO 2	R	B	B	B	M.S.	ROJO
AMARANTO	ROJO 3	R	MB	B	MB	M.S.	MAGENTA
PUNZO 4R	ROJO 4	B	B	B	MB	M.S.	ROJO
PUNZO 6R	ROJO 5	M	MB	MB	B	S	ROJO BRILLANTE
ERITROSINA	ROJO 6	R	M (PRECIPITA)	R	B	S	ROSA VIOLACEO
ESCARLATA GN	ROJO 7	B	B	B	B	S	ROJO
AMARILLO-NARANJA S	NARANJA 1	R	MB	MB	MB	M.S.	ANARANJ. AMARILLO
NARANJA GGN	NARANJA 2	B	MB	B	MB	M.S.	ANARANJ. BRILLANTE
AMARILLO ACIDO	AMARILLO 1	M.B.	MALA (ENROJECE)	MB	M.B.	M.S.	AMARILLO VIVO
AMARILLO DE RESOR- CINA	AMARILLO 2	B (MAS ROJO)	B (MAS ROJO)	B	B	P.S.	AMARILLO DORADO
TANTRACINA	AMARILLO 3	B	MB	MB	MB	M.S.	AMARILLO
AMARILLO DE QUINO- LEINA	AMARILLO 4	R (OSCURECE)	MB	B	B	S	AMARILLO VERDOSO
AZUL DE INDANTRENO	AZUL 1	—	—	MB	MB	—	(INSOLUBLE)
INDIGOTINA I	AZUL 2	M	B	R	B	S	AZUL OSCURO
NEGRO BRILLANTE BN	NEGRO 1	—	B	B	B	S	VIOLACEO OSCURO

Fig. 8

pH, y su tono no es negro puro, sino violeta azulado oscuro, no muy agradable, aunque se presta para ser utilizado en mezclas.

En el cuadro de la fig. 8, se resumen las características de la compatibilidad química y solidez a los agentes físicos, de los colorantes admitidos en la lista de Ascona.

CORRECTIVOS DE SABOR

Un problema que frecuentemente se le presenta al farmacéutico suele ser utilizar sustancias que influyan directamente sobre las sensaciones sápidas y olfativas, en cantidad y calidad capaces de disimular o enmascarar el sabor desagradable de los principios medicamentosos.

Naturalmente, resolver este problema es de gran importancia en preparados líquidos que se hayan de poner en contacto con la totalidad de la mucosa bucolingual y que por su propia naturaleza facilitan igualmente un «ataque masivo» de la mucosa olfatoria; pero incluso en formas farmacéuticas sólidas puede tener cierto interés, sobre todo, con principios muy aromáticos, o de olor persistente, como vitamina B₁, creosota, etc.

En el caso de preparados líquidos debe tenerse presente la regla de FANTUS (24), ya clásica: «El mejor disolvente es siempre el mejor excipiente». Según esta regla, los medicamentos hidrosolubles de sabor desagradable nunca se deben administrar en un excipiente hidroalcohólico (elixires, p. ej.) pues el alcohol favorece la percepción más intensa del sabor. Por el contrario, los principios más solubles en alcohol que en agua, deberán incorporarse a elixires, de preferencia.

Es indudable que si se aumenta la viscosidad del excipiente líquido, se protege a las papilas gustativas de un ataque demasiado violento por parte de las sustancias sápidas, debido a la acción demulcente de la viscosidad. Sin embargo se ha de advertir que no todos los mucilagos incrementan de igual manera la eficacia enmascaradora de los correctivos de sabor (25).

Elección de sabor

WESLEY (26) ha realizado una selección de especialidades farmacéuticas norteamericanas, sobre un total de 200, basándose en las aparecidas durante los años 1953 a 1956, ambos inclusive. Todas ellas, para administración oral y convenientemente corregidas de sabor. Prescindiendo de 31 que denomina «inclasificadas», el resto, es decir 169, corresponden a los siguientes tipos de preparado:

Vitaminas	43
Antibióticos	40
Preparados contra la tos	25
Sulfamidas	12
Sulfamidas + antibióticos	10
Antihistamínicos	6
Derivados de piperacina	6
Barbituratos + alcaloides tropánicos	4
Preparados de dietilsulfosuccinato sódico	4
Suplementos proteínicos	4
Antibióticos + p—aminobenzoatos	3
Antibióticos + vitaminas	3
Preparados de ácido acetilsalicílico	3
Preparados de hidróxido aluminico	2
Preparados de metilcelulosa	2
Preparados de reserpina	2

Más interés que el número absoluto de preparaciones corregidas de sabor tiene considerar qué elementos correctores son los más frecuentemente usados, y en qué tipo de preparados. Aunque en este campo las discriminaciones no son sencillas: así, en el trabajo mencionado, cada 3,85 especialidades presentan distinto «tipo» de sabor.

El sabor a cereza es el más usado para antibióticos (22,5 %), preparados contra la tos (29,1 %) y sulfamidas-antibióticos (20 %); el de chocolate es el preferido para sulfamidas (27,2 %), siendo muy usado también en antibióticos y

vitaminas (18,2 % en cada caso), y el de naranja, para vitaminas (52,1 %). Sabores muy repartidos son la menta (10 % en 10 de los grupos considerados) y frambuesa (27,2 % en antibióticos, 18,2 % en preparados para la tos y 9 % en seis grupos más). También muy usado es el sabor «frutal» sobre todo en vitaminas, preparados contra la tos, y antibióticos (27,2, 18,2 y 18,2 %, respectivamente).

La diversidad de sabores considerados en el trabajo que mencionamos podría en cierto modo ser expresión de la tendencia a buscar una *nota diferencial* para cada preparado, pero la incidencia de determinados sabores para determinados principios medicamentosos presupone que forzosamente en su elección ha de presidir otro criterio: *la necesidad de obtener una calidad de sabor, equilibrada con el resto de los componentes de la fórmula*. Desde este punto de vista, la corrección de sabor de un medicamento se presenta como un problema delicado, con múltiples facetas, que intentaremos exponer, siquiera sea someramente.

Fisiología del gusto

El «sabor» propiamente dicho procede de la excitación de las papilas sensoriales repartidas por la lengua y ciertas regiones de la mucosa bucal (porción posterior de la garganta, por ejemplo). Las sensaciones primarias capaces de ser detectadas, corresponden a los cuatro sabores fundamentales: dulce, amargo, ácido y salado. Otro tipo de sensaciones secundarias son las astringentes, ardientes, irritantes, frescas, etc.

Parece ser que las papilas gustativas contienen células sensibles a varios de los cuatro sabores fundamentales, pero su reparto no es homogéneo. Así, el sulfato magnésico *sabe* salado si se prueba su solución con la punta de la lengua, y amargo, cuando se pone en contacto con la base, más sensible a la amargitud.

La duración de una sensación sávida puede ser corta o persistente en los sabores amargos y dulces, no habiendo tanta diferencia en los salados y ácidos. Las sensaciones secundaria suelen ser muy persistentes, resistiendo mucho a los enjuagatorios.

A los estímulos sápidos deben unirse las sensaciones puramente olfativas, que influyen en gran manera en el conjunto final del «sabor». La mucosa olfativa percibe un número inmenso de sensaciones diferentes, que permiten una variedad prácticamente infinita de «sabores».

Como se elige un correctivo de sabor

En el caso más frecuente de los medicamentos líquidos para administración por vía oral, es preciso corregir el sabor preexistente del principio o principios activos. Por lo tanto, unas veces, se han de buscar «sabores» que, combinados con aquel, formen un todo agradable, o, al menos, tolerable. En otras ocasiones puede conseguirse enmascarar el sabor «medicamentoso» mediante otro capaz de anularlo por completo.

Probablemente es el primer caso el más corriente. El problema de la elección de correctivos en estas condiciones se centra en conseguir la armonía precisa. Así muchas veces, para corregir un sabor amargo conviene utilizar otro o un aroma agradable que corrientemente se asocie a la amargitud (cacao, café, esencia de corteza de naranjas amargas p. ej.), y análogamente, para corregir un sabor ácido pueden usarse esencias que acompañen normalmente a los frutos ácidos, tales como el limón, frambuesa, grosella, etc. (27).

Es evidente que hoy día existen y se emplean tradicionales correctivos que cumplen perfectamente su cometido. Pero no es menos cierto, que debido al ritmo a que la Química Orgánica y la industria de los antibióticos nos

entregan sus productos, no tenemos bastante tiempo para adquirir rutinariamente el arte de enmascarar su sabor ⁽²⁸⁾.

Por lo tanto, para llegar de manera objetiva y rápida a un conocimiento que antes se adquiría por procedimientos subjetivos y más lentos, es preciso utilizar cuadros de degustadores, con cuyas opiniones, analizadas estadísticamente, se pueden establecer conclusiones prácticas acerca del valor de un correctivo de sabor.

Uno de los peligros de este tipo de pruebas es la adaptación, y es fundamental seleccionar adecuadamente a los componentes del cuadro técnico. Se admite también que es preciso cierto entrenamiento. Una norma aconsejable para obtener buenos resultados es explicar a los degustadores lo que deben esperar de sus pruebas: individuos sin experiencia previa pueden llegar en ensayos diferenciales a resultados comparables con los de los expertos más acreditados, si reciben con antelación instrucciones apropiadas ⁽²⁹⁾.

En cuanto al número de individuos que han de constituir un grupo de degustación, ha de ser el adecuado para obtener resultados correctos y dignos de confianza, eliminando la influencia del azar. Para asegurar esta precisión del resultado, se ha de disponer de un número suficiente de respuestas: Si el número de degustadores es reducido, también se restringirá el efecto de la prueba, aunque si se admite que, en grado más o menos alto, aunque desconocido, el técnico llega a poseer una capacidad de degustación mayor que la del público en general, se puede asegurar razonablemente que una diferencia no percibida por los técnicos, tampoco lo será por el público.

Es fácil determinar matemáticamente el número de opiniones necesarias para llegar al nivel deseado de confianza con un determinado grado de significación en el resultado, señalado por el porcentaje de repuestas correctas, pero no debe olvidarse que el número de muestras examinadas influye también en el resultado, puesto que cuanto mayor es su número, más numerosas son las posibilidades de adaptación y tanto mayores, en consecuencia, las obligaciones exigibles a la habilidad y atención del degustador.

En la práctica, los cuadros técnicos suelen ser poco numerosos: entre 5 y 20 personas. Las decisiones raramente se basan en menos de 16 dietámenes y no son corrientes más de 30.

El modelo estadístico de análisis de los resultados es sencillo. El más usado es seguramente el de la distribución de «t» o binomial, pero pueden utilizarse diagramas o cuadros, fáciles de construir, que indiquen la significación del resultado.

Métodos de prueba

a) Métodos diferenciales

Existen muchos métodos diferenciales (triángulo, por parejas, dúo-trío, normas múltiples, — A o no — A, parejas múltiples, etc.). Una de las más conocidas y empleadas en la «prueba triangular».

El método fue publicado en 1956 por los estadísticos daneses HELM y TRÖLLE. Consiste en disponer tres muestras para dos problemas, de manera

que dos muestras son iguales entre sí, hecho que conoce el degustador. Las muestras se presentan desordenadas o en un orden casual, el mismo para todos los degustadores. Como existen tres incógnitas, la proporción de probabilidad es $\frac{1}{3}$; esto es, por término medio, una de las tres respuestas resultaría correcta aún en el caso de que las muestras fuesen idénticas.

Este procedimiento es muy conocido y de fácil empleo para establecer diferencias entre medicamentos diversamente corregidos. Ha sido usado por ejemplo por GREEN⁽³⁰⁾ para comparar las fórmulas del «Elixir de fenobarbital» de U. S. P. XIV y XV.

La «prueba triangular» se ha generalizado, aunque debe usarse con sumo tacto y exclusivamente como prueba diferencial, y no como «test» de preferencia o calidad.

Una variante simplificada es la denominada «prueba por parejas», en la que se elimina una de las muestras del par igual: este procedimiento ha sido seguido por REID y BECKER en un estudio sobre preferencias de sabor en Jarabes de cacao⁽³¹⁾.

b) Pruebas de calidad o de preferencia

Un tipo muy usado de prueba de calidad o preferencia consiste en establecer una «escala de clasificación», que no es una prueba diferencial, aunque se la emplea también bastante en este sentido.

Este método no se limita a comparar solamente dos muestras al mismo tiempo, como la mayoría de los demás, sino que se pueden clasificar hasta cuatro o cinco muestras diferentes en una sola sesión. Cada uno de los degustadores comprueba todas las muestras del grupo, asignando sucesivos números enteros a los puntos de la escala.

Véase por ejemplo, el trabajo de HIMATLAL R. MEHTA y F. G. DROMMOND⁽³²⁾, en relación con los correctivos usados frente al propilenglicol. La escala de valores es:

Sabor de preparado corregido	Valor numérico
Muy bueno	100 — 80
Bueno	80 — 60
Regular	60 — 40
Malo	40 — 20
Muy malo	20 — 0

o la serie de trabajos de WRIGHT, PURDUM, BECKER y colaboradores, etc., que mencionamos más adelante.

A este tipo de técnicas corresponden la mayoría de los métodos usados para el estudio de los correctivos de sabor de los medicamentos.

Estudio de correctivos de sabor en medicamentos líquidos

WRIGHT en 1937 estudió el poder correctivo de diversos jarabes y elixires frente al sabor salado, representado por soluciones al 8 % de cloruro amónico o 17 % de bromuro sódico, y amargo, correspondiente al 0,1 % de sulfato de quinina⁽³³⁾.

El método seguido consistió en dar a probar a grupos de estudiantes (que inicialmente fueron muy numerosos, pero que pueden reducirse a treinta individuos y aún a la mitad), series de cuatro muestras, corregidas con diversos jarabes o elixires de U. S. P. XI o N. F. VI, puntuando el orden de preferencia de 3 a 0.

La suma total de puntos que expresa esta preferencia para el conjunto de los degustadores, traducida en porcentaje con relación al total de puntos que hubiese obtenido de haber sido elegida por todos en primer lugar, permite establecer un orden de preferencia comparativo, que hemos recogido parcialmente en la grafica de la fig. 9.

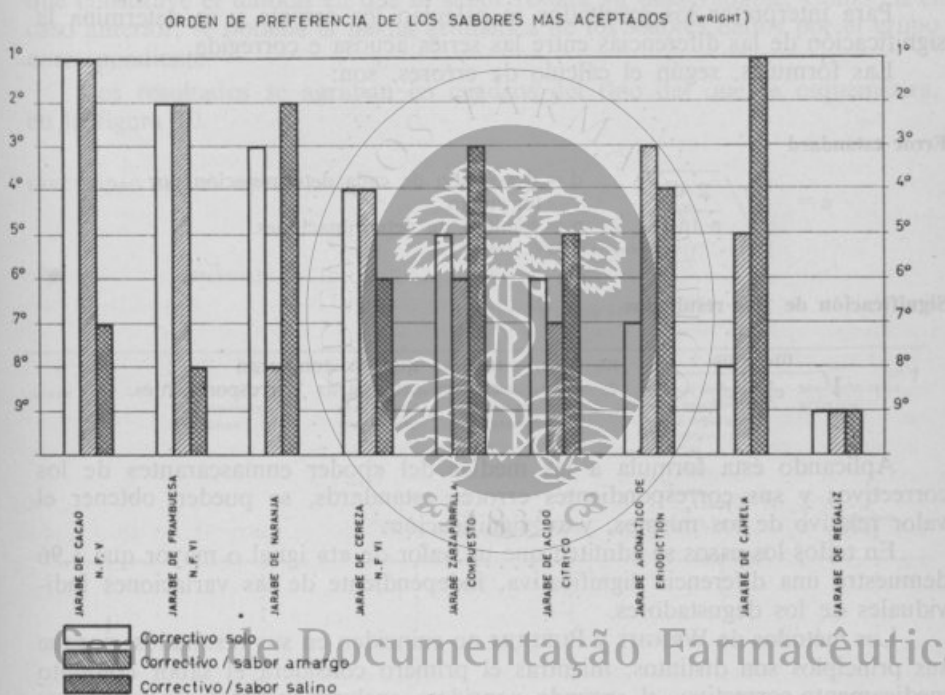


Fig. 9

En ella puede apreciarse que los ordenes de preferencia son muy diversos según se trate del correctivo solo, o en su función de enmascarar sabores amargos o salinos, lo que demuestra la importancia de la combinación correctivo-medicamento en cuanto a obtener un sabor «equilibrado» en cada caso.

PURDUM⁽³⁴⁾ estableció una técnica para fijar las concentraciones límites en las que se percibe el sabor desagradable del medicamento disuelto en agua destilada o en presencia de los correctivos de sabor, fijando de esta manera el «poder enmascarante» de cada correctivo frente a un medicamento de sabor desagradable.

Para ello se preparan dos series de soluciones de concentración creciente del medicamento, según una progresión geométrica de razón 1,5. El exceptante de una serie es el agua y el de la otra, agua añadida del 10 % del correctivo

que se estudia. El total de términos en cada serie es de 10, y los frascos se numeran del 1 al 10 en orden creciente de concentración medicamentosa.

En las soluciones, se investiga la mínima concentración de medicamento a que aparece su sabor característico, francamente perceptible. En las pruebas, que se realizan con treinta sujetos para cada serie, se comienza por las soluciones más diluidas, y se continúa en orden creciente de concentraciones. En cada caso, se anota el número correspondiente a la etiqueta del frasco que contiene la concentración límite, sin tener en cuenta el valor verdadero de dicha concentración.

Se denomina «poder enmascarante» a la diferencia entre la cifra media obtenida en la serie corregida e la correspondiente de la serie sin corregir.

Para interpretar los resultados se calculan los errores y se determina la significación de las diferencias entre las series acuosa e corregida.

Las fórmulas, según el cálculo de errores, son:

Error estandard

$$e = \sqrt{\frac{\sum d^2}{n(n-1)}}$$

d = desviación de cada determinación por un sujeto

n = número de determinaciones.

Significación de los resultados

$$t = \frac{m_1 - m_2}{\sqrt{e_1^2 + e_2^2}}$$

m_1 y m_2 = medias que se comparan

e_1 y e_2 = errores estandard correspondientes.

Aplicando ésta fórmula a las medias del «poder enmascarante» de los correctivos y sus correspondientes errores estandard, se pueden obtener el valor relativo de los mismos, y su significación.

En todos los casos se admiten que un valor de « t » igual o mayor que 1,96 demuestra una diferencia significativa, independiente de las variaciones individuales de los degustadores.

Los métodos de WRIGHT y PURDUM no coinciden en sus resultados, porque sus principios son distintos; mientras el primero considera el sabor conjunto medicamento-correctivo, el segundo considera exclusivamente las propiedades enmascarantes, sin tener en cuenta el sabor del correctivo, que puede ser más o menos apreciado por sí mismo, ni el de la mezcla, que puede resultar más o menos equilibrado en cada caso.

Por esta razón E. BOOTHE y K. L. Kaufman⁽³⁵⁾ emplearon su «método combinado» en el que se considera, no solo el *poder enmascarante* sino también el *sabor inmediato*, y las *sensaciones adjuntas* y *secundarias*, incluido el olor.

BECKER y colaboradores, basándose en análogo criterio al estudiar la eficacia relativa de algunos jarabes como correctivos de sabor, determinaron, no sólo el «poder enmascarante» (PURDUM), sino también la «eficacia correctiva» (WRIGHT) de los mismos frente al cloruro amónico⁽³⁵⁾, clorhidrato de quinina^(37, 38) clorhidrato de aureomicina⁽³⁹⁾, penicilina G potásica⁽⁴⁰⁾, clorhidrato de terramicina⁽⁴¹⁾ y aceite de ricino⁽⁴²⁾.

Para ello utilizan grupos de quince a veinte degustadores que prueban las soluciones corregidas y no corregidas.

Estas se preparan con diez concentraciones de medicamento, en progresión geométrica creciente de razón 1,5, que se numeran del 1 al 10. La serie «agua» no contiene correctivos. La serie «jarabe» contiene en todas las muestras la misma cantidad de jarabe usado como correctivo. Por último, el control está constituido por una dilución acuosa del jarabe correctivo.

El «poder enmascarante» se determina como en el método de PURDUM ya descrito anotando cada degustador el número del frasco que contiene el umbral en que se percibe el sabor del medicamento, y obteniendo la media aritmética correspondiente.

La «eficacia correctiva» se determina anotando el número del frasco que constituye el umbral en que el sabor resulta ya desagradable. Como en el caso anterior, se obtiene la media aritmética de los valores dados por el grupo correspondiente.

Los resultados se agrupan en cuadros del tipo del que se esquematiza, en la figura 10.

EFFECTIVIDAD DE LOS CORRECTIVOS:

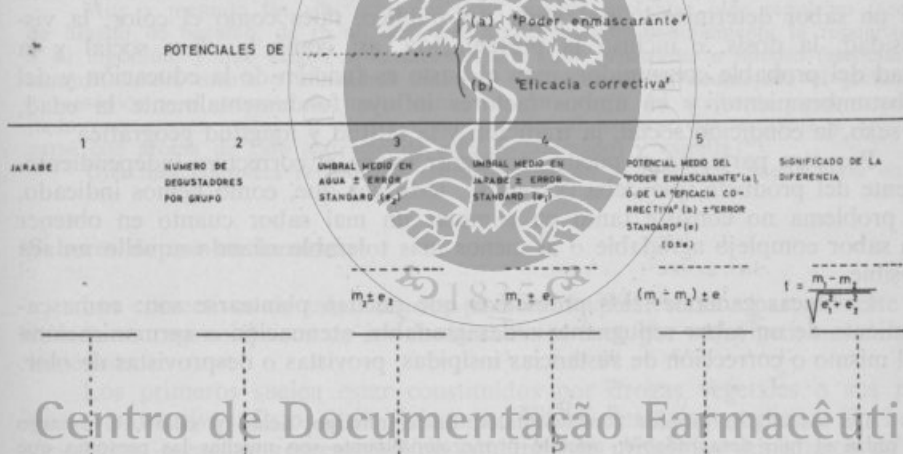


Fig. 10

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

Para establecer el valor relativo entre los diferentes correctivos usados, se resumen en un cuadro general las significaciones de las diferencias existentes entre los potenciales «enmascarante» y «correctivo», calculados sobre la base de los valores D y e de los cuadros anteriores (columna 5).

En cada caso, el valor de la significación de las diferencias de potenciales entre un correctivo A y otro B, será:

$$t = \frac{D_A - D_B}{\sqrt{e_A^2 + e_B^2}}$$

Estos cuadros permiten:

a) Establecer el valor de cada correctivo. Si la significación de su «pontencial» es inferior a 1,96, el correctivo no es adecuado como tal, puesto que no hay diferencia significativa entre el excipiente corregido y sin corregir.

b) Establecer el valor relativo de los correctivos entre sí; si la significación de la diferencia de sus valores es inferior a 1,96 no puede darse preferencia a un correctivo sobre el resto.

De los resultados obtenidos por los autores que comentamos se deduce que no hay relación alguna entre el poder enmascarante y la eficacia correctiva, lo que explica, una vez más, la disparidad de los resultados obtenidos por WRIGHT y por PURDUM.

Corrección de sabores

Es muy difícil particularizar en este tema basándose en trabajos publicados en la literatura farmacéutica, y más todavía pretender aplicar a un país los resultados obtenidos en otro. Por otra parte, en la mayoría de los estudios sobre correctivos de sabor en medicamentos, no se han tenido en cuenta factores psicológicos que influyen considerablemente en la aceptación de un sabor determinado por parte del público, tales como el color, la viscosidad, la dosis, e incluso la presentación, así como la clase social y la edad del probable consumidor, pues el gusto es función de la educación y del acostumbramiento, y en ambos factores influye fundamentalmente la edad, el sexo, la condición social, la tradición y la latitud y longitud geográfica.

Por otra parte, no se puede considerar nunca el correctivo independiente del producto que deba corregirse, toda vez que, como hemos indicado, el problema no consiste tanto en eliminar un mal sabor cuanto en obtener un sabor complejo agradable o al menos más tolerable cuando aquello no sea posible.

En líneas generales, los problemas que pueden plantearse son: enmascaramiento de un sabor repugnante o desagradable, atenuación o «armonización» del mismo o corrección de sustancias insípidas, provistas o desprovistas de olor.

De los cuatro sabores fundamentales: dulce, amargo, ácido y salino, el amargo es quizá el más desagradable; aunque proporcionalmente son muchas las personas que lo toleran, también proporcionalmente son muchas las que no pueden tolerarlo, incluso en concentraciones muy diluidas. Y por otra parte, es quizá el sabor más difícil de enmascarar, de manera que muchas veces se utilizan correctivos de sabor un tanto amargo pero agradable, debido a sus demás elementos secundarios armónicos. Según la mayoría de los autores americanos que han considerado el asunto, el mejor correctivo para las sales de quinina es el jarabe de cacao^(25, 26, 26a, 25, 27, 28). También lo es para enmascarar los sabores amargos de los clorhidratos de aureomirina⁽²⁹⁾ y terramicina⁽³¹⁾, aunque es inferior a otros correctivos frente a la penicilina G potásica⁽³⁰⁾.

El «jarabe aromático de eriodiction o hierba santa» N. F., se ha comprobado también como buen correctivo de sustancias amargas, y asimismo parecen eficaces aunque en menor proporción, los jarabes de frambuesa, regaliz y cereza.

Como medicamentos amargos y con olor desagradable es preciso acudir a correctivos de olor acusado: anís, naranja, canela, cardamomo compuesto, etc.

El intenso sabor amargo de los barbitúricos se corrige con elixires edulcorados y aromatizados con aromas de naranja⁽³²⁾, y el de los preparados de bilis se puede corregir y enmascarar con extractos de ruibarbo, genciana, cuasia y vainilla⁽³³⁾. Para la vitamina B₁ se prefieren los aromas de agrios; naranja, limón, etc., o el extracto de cacao, y para los polivitamínicos, la esencia de corteza de naranjas amargas⁽³⁵⁾ o aromas de naranja o chocolate⁽³⁴⁾.

El sabor amargo-acre de los antihistamínicos se corrige con sabores de anís o menta⁽²⁸⁾ o benzaldehído y vainilla⁽²⁹⁾.

Para las sustancias salinas son de aplicación los jarabes de tipo «frutal», tales como los de plátano y frambuesa, así como también los de cacao y regaliz⁽²⁸⁾.

El sabor ácido, muy extendido en la naturaleza, se suele corregir mediante aromas frutales que acompañan por lo general a los sabores ácidos naturales (aromas artificiales de frambuesa, grosella, limón, naranja, etc., en presencia de azúcar o edulcorantes sintéticos). Se atenúa también por la acción demulcente de mucílagos y espesantes.

El sabor alcalino, con tintura amoniacal anisada, o extracto, tintura o esencia de menta⁽³⁰⁾.

El sabor particular de los aminoácidos y de los extractos de órganos animales (de hígado, por ejemplo) se puede corregir con aromas diversos (mejorana, tomillo, etc.), extractos de cacao o regaliz o aroma de caramelo⁽³⁰⁾.

El sabor astringente puede disimularse con extracto de menta añadido de esencia de menta o mentol. Se ha aconsejado también el glutamato monosódico para reducir la astringencia metálica de preparados líquidos de compuestos de hierro⁽³⁰⁾.

En el caso de sustancias inodoras e insípidas hay que eliminar la sensación táctil desagradable que provocan en la mucosa bucal, por lo que, si son oleosas, suelen emulsionarse en fase externa acuosa que puede además, adularse y aromatizarse a voluntad. De manera análoga, los polvos insolubles e insípidos pueden interponerse en mucílagos adecuados, edulcorados y aromatizados. La bentonita es un buen coadyuvante en la corrección de este tipo de preparados.

Muy a menudo las sustancias insípidas pueden presentar olor repulsivo (aceites de hígado de bacalao, de ricino, etc) que aumentan considerablemente la repugnancia a su ingestión, y que exigen aromatizantes con olor penetrante e intenso (esencias de naranja, limón, menta o almendras amargas). También se ha aconsejado el glutamato monosódico y el extracto de malta como edulcorante⁽³⁰⁾. El aceite de ricino emulsionado con gomas arábiga y de tragacanto puede edulcorarse con sacarina y aromatizarse con aroma de café (extracto de café descafeinado) y vainilla⁽³⁰⁾.

Una más completa revisión de correctivos según la literatura puede verse en⁽³¹⁾.

Sabores de uso en farmacia

Los correctivos de sabor usados para enmascarar total o parcialmente los caracteres organolépticos de los medicamentos son, por su origen, naturales o sintéticos.

Los primeros suelen estar constituidos por drogas vegetales o sus productos extractivos. Estos últimos (zumos, tinturas, extractos, aguas y alcoholes destilados, esencias) representan un conjunto de principios inmediatos en los que predominan sustancias aromáticas y sápidas muy características y conocidas de antiguo por el farmacéutico. Durante largo tiempo, han sido, muchas veces solos, y otras asociados a azúcares o edulcorantes sintéticos, casi los únicos correctivos usados en Farmacia.

Exigencias técnicas y hasta económicas (variabilidad de concentración, alterabilidad, coste, etc.) han llevado a considerar diversos compuestos químicos naturales o, más corrientemente, sintéticos, exentos de tales inconvenientes. En realidad el camino seguido ha consistido en identificar los principios aromáticos y sápidos de las drogas o frutas más empleadas hasta la actualidad como correctivos de sabor, y utilizarlos aisladamente, o en combinaciones armoniosas, que tienden, no solo a reproducir aquellas características organolépticas, sino a encontrar nuevas combinaciones matizadas adecuadamente.

En muchos casos, ante la imposibilidad de obtener extractos o destilados adecuados partiendo de la droga natural, es preciso acudir, forzosamente, a los compuestos sintéticos (p. ej: para el sabor a plátano).

Los principios químicos sintéticos son muy variados: alcoholes alifáticos

y aromáticos, fenoles, aldehidos, cetonas, ácidos, ésteres, éteres, acetales, etc: forman un grupo de compuestos eficaces, pero que en manos inexpertas pueden producir los resultados más dispares. La obtención de sabores por mezcla de ésteres es más bien arte que ciencia. Una sola gota de un constituyente mal elegido puede alterar un formula adecuada haciéndola totalmente inaceptable.

Los componente aislados de un sabor complejo suelen repugnar individualmente. Por lo general, un sabor posee un grupo de componentes principales que le dan sus características, exaltada por algún componente distinto y modificada, suavizada, etc. por otros secundarios (aldehidos, cetonas o éteres). Algunas veces se añaden alcoholes terpenílicos y estéres para dar «tono» a la mezcla, y todavía suelen añadirse otras sustancias como fijadoras, para evitar la rápida volatilización de algunos componentes de la formula (51).

La corrección de los sabores en la práctica farmacéutica

El problema de la corrección de los sabores se plantea de forma diferente para el farmacéutico de oficina que para el farmacéutico industrial.

El problema del técnico industrial farmacéutico está en «crear» nuevas combinaciones armónicas para cada preparado especializado que haya de corregirse: para ello, lo lógico será aplicar los procedimientos estadísticos en ensayos llevados a término según las normas estandarizadas, que hemos expuesto anteriormente.

El farmacéutico de oficina deberá en general contentarse con utilizar los elementos que estan a sua alcance (edulcorantes naturales y sintéticos, sabores y aromas más generalizados, preparados oficinales de tipo corrector; jarabes y elixires) aplicando en cada caso la experiencia previa y las normas difundidas cada día con más extensión por las revistas y textos farmacéuticos.

Es muy importante, aquí como en tantos otros campos farmacéuticos, la previsión de incompatibilidades posibles entre los correctivos y el resto de los componentes de la fórmula.

Esta cuestión y otra no menos digna de consideración ha de tenerse en cuenta cuando se utilizan aromas preparados por la industria, que generalmente se adquieren con un nombre de fantasia, pero cuya composición no es revelada: la mayor parte de los aromas y perfumes contienen gran variedad de combinaciones orgánicas reactivas (alcoholes aldehidos, cetonas, etc.) que pueden significar un peligro oculto de incompatibilidad, que obliga a estudiar la estabilidad de la fórmula con tiempo suficiente para prevenir posibles fracasos durante la conservación.

La segunda cuestión reside en la obligatoriedad por parte de los Laboratorios Farmacéuticos, de declarar a los organismos de Control estatal la composición completa de cada especialidad: esta obligación, donde existe, debía ser causa forzosa de no utilización de los aromatizantes registrados con nombre de fantasia.

BIBLIOGRAFIA

- (1) S. J. CARTER: *The Alchemist* (Londres); 20, 616, 669, (1956), y 21, 27, 79 (1957).
 (2) E. MADSEN: *Dansk. Tidsskr. for Farmaci*, 31, 29 (1957).
 (3) R. JORDI: (Com. personal).
 (4) GROTE: *Deutsch. Apoth. Ztg.*; 97, 41 (1957).
 (5) *Mitt.* 9 *Deutsche Forschungsgemeinschaft. — Farbstoffkommision. — Wiesbaden.*

- (⁶) Vid. J. M.^a PLÁ: «El problema de la coloración de las formas farmacéuticas». — *Com. al Symposium sobre correctivos en formas farmacéuticas*. Barcelona, 11 de diciembre 1959, pág. 109.
- (⁷) J. M.^a PLÁ: *Galenica Acta*, XII, 96-101 (1959).
- (⁸) *Unio Internationalis contra Cancrum Acta*, 13, 171 (1957).
- (⁹) J. M.^a PLÁ: *Galenica Acta*, XII, págs. 100-105 (Cuadros XIII y XIV) (1959).
- (¹⁰) A. DEL POZO y J. M.^a PLÁ: *Medicamenta*, ed. fco. X, 247, 287 (1958) y XI, 47, 87 (1959).
- (¹¹) Las listas están publicadas en *N. F. X.* (1950).
- (¹²) J. FRANC: *Journ. Pharm. Franç.* (1958), págs. 32-33.
- (¹³) *Farmacopéia dos Estados Unidos do Brasil*, 2.^a edição (1959), págs. 1045-1047.
- (¹⁴) ANON: *Prod. Pharm.*: 10, 508 (1955).
- (¹⁵) J. M.^a PLÁ: «El problema de la coloración de las formas farmacéuticas»; *loc. cit.*, pág. 120.
- (¹⁷) F. GHISSOTTI: *Boll. Chim. Farm.*; 96, 365 (1957).
- (¹⁸) *Minist. of Agriculture...* Food Standards Committes, Supl. Rap. on Colouring Matters, 17/11/1955. Rev. and Reclasification. 19/2/1957.
- (¹⁹) C. FAULI y J. M.^a PLÁ: *Galenica Acta*, XII, 417 (1959).
- (²⁰) S. J. TUCKER y colaboradores: *J. Am. Pharm. Assoc.*, Sc. ed., 47, 849 (1958).
- (²¹) ROY KURAMOTO, LACHMAN y J. COOPER: *J. Am. Pharm. Assoc.*, Sci. ed., 47, 175 (1958).
- (²²) J. M.^a PLÁ: «El problema de la coloración de las formas farmacéuticas». *Loc. cit.*, pág. 124.
- (²³) J. M.^a PLÁ: *Ibid.*, pág. 126.
- (²⁴) FANTUS: *J. Am. Pharm. Assoc.*, Sc. ed., 23, 915 (1934).
- (²⁵) F. G. DROMMOND y H. G. DE KAY: *J. Am. Pharm. Assoc.*, Sc. ed., 15, 232 (1954).
- (²⁶) F. WESLEY: *J. Am. Pharm. Assoc.*, Sc. ed., 18, 674 (1957).
- (²⁷) M. GUILLOT: *Journ. Pharm. Franç.* (1952), pág. 81.
- (²⁸) P. BLONDE: *Journ. Pharm. Franç.* (1952), pág. 106.
- (²⁹) Tomado de: «*Flavor Research and Food Acceptance*». Ed. Reinholds Publ. Co. New York (1958). cap. 3 págs. 47-63.
- (³⁰) M. W. GREEN: *J. Am. Pharm. Assoc.*, Sc. ed., 44, 380, (1955).
- (³¹) A. W. REID y CH. H. BECKER: *J. Am. Pharm. Assoc.*, Sc. ed., 45, 160 (1955).
- (³²) H. R. MEHTA y F. G. DROMMOND: *J. Am. Pharm. Assoc.*, Sc. ed., 15, 103 (1954).
- (³³) H. N. WRIGHT: *J. Am. Pharm. Assoc.*, Sc. ed., 108, 959 (1937).
- (³⁴) W. A. PURDUM: ^a) *J. Am. Pharm. Assoc.*, Sc. ed., 31, 298 (1942); ^b) 32, 103 (1943).
- (³⁵) E. BOOTHE y K. L. KAUFMAN: *J. Am. Pharm. Assoc.*, Pr. ed., 8, 68 (1947).
- (³⁶) B. L. LANKFORD y CH. H. BECKER: *J. Am. Pharm. Assoc.*, Sc. ed., 40, 77 (1951).
- (³⁷) B. L. LANKFORD y CH. H. BECKER: *J. Am. Pharm. Assoc.*, Sc. ed., 40, 83 (1951).
- (³⁸) A. W. REID y CH. H. BECKER: *J. Am. Pharm. Assoc.*, Sc. ed., 45, 151 (1956).
- (³⁹) B. L. McLAUGHLIN y CH. H. BECKER: *J. Am. Pharm. Assoc.*, Sc. ed., 44, 114 (1955).
- (⁴⁰) B. L. McLAUGHLIN y CH. H. BECKER: *J. Am. Pharm. Assoc.*, Sc. ed., 44, 118 (1955).
- (⁴¹) B. L. McLAUGHLIN y CH. H. BECKER: *J. Am. Pharm. Assoc.*, Sc. ed., 44, 120 (1955).
- (⁴²) D. N. ENTREKIN y CH. H. BECKER: *J. Am. Pharm. Assoc.*, Sc. ed., 40, 633 (1951).
- (⁴³) D. N. ENTREKIN: «Some Imitation Flavors for Masking the Taste of Quinine Hydrochloride». Diss. Univ. Florida, Gainesville (1953), pág. 63.
- (⁴⁴) C. CAPRA: *Il Fármaco* (p), 13, 499 (1958).
- (⁴⁵) WHITTE: *Pharm. J.*, 201 (1955).
- (⁴⁶) L. F. TICE y colaboradores: *Am. J. Pharm.*, 129, 10, 358 (1957).
- (⁴⁷) P. BLONDE: *Min. Farm.*, 47, 2 (1955).
- (⁴⁸) H. M. GROSS: *J. Am. Pharm. Assoc.*, Sc. ed., 43, 573 (1954).
- (⁴⁹) J. F. CAUL y E. L. ROOCKWOOD: *J. Am. Pharm. Assoc.*, Sc. ed., 42, 682 (1953).
- (⁵⁰) K. MÜNZEL: *Pharm. Acta Helv.*, 20, 320 (1945).
- (⁵¹) «American Pharmacy» (1947) t. II, pág. 1-7.

INTERMÉDIOS PARA SUPOSITÓRIOS *

L. DUARTE RODRIGUES
Lic. em Farmácia

As primeiras referências que se conhecem, feitas à forma farmacêutica supositórios, datam do ano 1500 A. C. e encontram-se no Papyrus Ebers (22). A partir daí têm sido usados em todas as épocas da história, embora possamos afirmar que o seu uso era feito sem qualquer conhecimento sobre a absorção dos fármacos pela via rectal.

Originariamente, os supositórios destinavam-se apenas a uma acção local e eram constituídos por um suporte sem actividade própria, coberto com a substância medicamentosa. Estes suportes inertes eram susceptíveis de voltar a servir, e, conforme as indicações de HIPÓCRATES, DIOSCÓRIDES e GALENO podiam ser de madeira, metal, chifre, pedaços de raízes de malva, toros de couve ou ainda mel cozido (7).

Na época de HIPÓCRATES (460 a 377 A. C.) usavam-se, como catárticos, supositórios feitos com sabão e mel (23).

Os moldes para a sua preparação não existiam e mesmo muito posteriormente eram preparados por amolecimento do mel cozido, manteiga de cacau ou outro intermédio num almofariz aquecido, sendo a sua confecção feita manualmente por uma técnica semelhante à utilizada na preparação dos magdaleões.

A popularidade desta forma farmacêutica só se verificou no século XIX, e foi pela primeira vez em 1818 que o Codex francês incluiu supositórios à base de sabão, cebo de carneiro, manteiga de cacau e mel cozido, mencionando-se o emprego de moldes de papel ou cartão, para o seu fabrico (7).

Na América, ainda em 1849, se escrevia que a forma supositório era muito raramente usada em medicina (24).

O primeiro estudo científico da manteiga de cacau como intermédio foi feito em 1832 por DUHAMEL (25) e na América só em 1852 começou a ser usada com este fim, sendo incluída na Farmacopeia Britânica em 1864 (1). De então para cá esta forma farmacêutica atingiu grande uso e cremos que a sua utilização tende a aumentar progressivamente.

Podemos considerar dois períodos distintos na terapêutica por via rectal:

— O primeiro, durante o qual os supositórios eram exclusivamente usados como forma medicamentosa de acção local e em que o medicamento estava ou não misturado com o suporte.

— O segundo, em que os supositórios são prescritos para uma acção muito mais geral, continuando, também, a ser usados como medicamentos de acção local. Teve o seu início na primeira metade do século XIX e foi nesta altura que apareceram os primeiros trabalhos científicos sobre a possibilidade de introdução, por esta via, de medicamentos de acção geral.

Este segundo período é portanto bastante recente, especialmente em alguns países, pois em 1934 ainda a Farmacopeia Britânica os indicava como sendo destinados unicamente a acção local (laxativos e anti-hemorroidais). Devemos, no entanto, esclarecer que esta forma medicamentosa não é da simpatia dos ingleses nem dos americanos.

Esta concepção foi ultrapassada e, nos nossos dias, os supositórios mantêm grande interesse como forma medicamentosa de acção local, além de cons-

(*) Lição proferida no Sindicato Nacional dos Farmacêuticos. (Dezembro, 1960).

tituam um óptimo meio de administração de medicamentos destinados a uma acção mais ampla e comparável às vias oral e parenteral.

Na verdade, são já raros os medicamentos que não foram ensaiados por via rectal com as acções terapêuticas mais variadas, tais como: coleréticos, cardiotónicos, recalcificantes, antipiréticos, analgésicos, sedativos, anti-sifilíticos, hormonas, vitaminas, antibióticos, etc.

Até ao presente foram efectuados numerosos estudos sobre a permeabilidade da parede intestinal no recto em relação a variadíssimos medicamentos e, embora os resultados sejam de difícil esquematização, ficou claramente demonstrado o interesse desta via no campo terapêutico.

A região rectal apresenta um grau de vascularização bastante elevado, sendo, portanto, capaz de permitir uma absorção notável dos fármacos por ela administrados. Além disso, os medicamentos, entrando directamente na circulação venosa, podem, em determinadas condições, ter uma acção terapêutica maior do que quando se faz a administração por via oral ou pela hipodérmica e intramuscular, pois pela via parenteral, exceptuando a endovenosa, a absorção pelo sistema linfático é bastante lenta e pela via oral está limitada ao poder absorvente da mucosa digestiva e, particularmente, do tracto intestinal (*).

Como substitutos das preparações «per os», os supositórios estão naturalmente indicados quando existem lesões da mucosa gástrica e quando os fármacos a administrar possam irritar essas lesões. Também quando os medicamentos têm sabor ou cheiro desagradável ou provocam náuseas, vômitos, irritações gástricas, etc., ou ainda quando os doentes estão inconscientes ou anestesiados está naturalmente indicada a via rectal. Além disso convém lembrar que certos produtos como, por exemplo, o cálcio são mais assimilados pela via rectal do que pela via oral, como o demonstrou CANALS (23).

Os supositórios podem substituir os injectáveis hipodérmicos e intramusculares quando seja necessário obter uma acção mais rápida ou quando os medicamentos por aquela via determinam reacções locais, como endurecimentos, infiltrações dolorosas, tumefacções e outros acidentes locais, ou, ainda, quando os fármacos tenham influência sobre o metabolismo muscular ou possam ser inactivados por enzimas locais. Poderíamos, ainda, considerar os casos de substâncias que exigem técnicas especiais para a sua aplicação que só o médico deve efectuar e que não podem, por esse facto, servir para os tratamentos ambulatorios ou nos casos em que a administração tem de ser feita pelo próprio doente.

Em substituição da via endovenosa, podem ser usados quando esta seja arriscada ou necessite de técnica particular, ou quando esteja contra-indicada pelas condições particulares do doente, como, por exemplo, no caso de alguns diabéticos que não toleram qualquer género de injeção.

Para as crianças, têm os medicamentos sob esta forma grande vantagem, pois evitam a natural e frequente relutância pela via oral e eliminam a picada e a dor das injeções.

Estas e outras razões justificam, cabalmente, o seu uso crescente, a ponto de hoje ser considerada uma forma farmacêutica do maior interesse.

Convém, no entanto, lembrar que, a par das vantagens apontadas, existem numerosas contra-indicações, que nos parecem ser de referir.

Assim, a sua aplicação pode provocar inflamações ou alterações da mucosa rectal devidas à administração de substâncias irritantes, estando,

também, contra-indicados nos casos de esfínteres relaxados ou com reflexos irregulares e, ainda, nas pessoas com nódulos hemorroidais esclerosados, etc.

Não deve ser esquecida a natureza da substância a administrar. Embora muitos dos fármacos sejam absorvidos por esta via, convém estabelecer, como norma, que são absorvidas com segurança todas as substâncias solúveis na água, algumas insolúveis na água e nos óleos e, com reserva, as substâncias lipossolúveis, embora muitas o sejam em larga escala.

Um dos factores que deve ser considerado, quanto à possibilidade de absorção, é, sem dúvida, a difusibilidade dos fármacos que está em relação com o seu peso molecular e pode ser calculada pela fórmula:

$$D = \frac{a}{\frac{1}{3}M} + \frac{b}{\frac{2}{3}M} + \frac{c}{M} \quad (26)$$

em que M é o peso molecular e a, b e c são constantes que têm os seguintes valores:

$$a = 2,75 \times 10^{-5} \quad b = 1,65 \times 10^{-5} \quad c = 17,00 \times 10^{-5}$$

Também para DELAY e col. a absorção é função do volume molecular e varia com a concentração. MACDONALD atribui grande importância ao tamanho das partículas do medicamento⁽³⁷⁾ e HUSA⁽²⁶⁾ além disso, considera condição óptima a uniforme distribuição do medicamento no intermédio.

Isto no que se refere propriamente ao princípio activo, pois além destes factores é de primordial importância a escolha dos intermédios utilizados na preparação dos supositórios, facto absolutamente demonstrado pelos trabalhos de POULENC⁽⁴⁶⁾, BIRD, GROSS⁽²⁶⁾, CACHILO⁽¹¹⁾, CEMELI⁽¹²⁾, MACDONALD⁽³⁷⁾, PAGANI⁽⁴²⁾, SOOS⁽⁵³⁾, WHITWORTH⁽⁵⁸⁾, etc.

Antes, porém, de nos referirmos aos diferentes intermédios actualmente usados, queremos focar os dois principais motivos que conferem a esta forma farmacéutica a sua muito particular actividade terapêutica.

Em primeiro lugar, referiremos o facto de o medicamento, quando administrado sob esta forma, se libertar da acção dos fermentos digestivos.

Como segundo motivo, queremos aludir a um problema que vem sendo discutido há muito tempo e que consiste na afirmação de que o medicamento não atravessa a chamada vulgarmente, barreira hepática.

Segundo RAVAUD^(7 e 42), os medicamentos seriam absorvidos principalmente pelas veias hemorroidais inferiores, donde passariam às veias ilíacas, veia cava inferior e, finalmente, ao coração, sem passar pelo fígado, como se pode verificar no esquema representado na Fig. 1.

Mas esta clássica opinião, também apoiada por ZUNZ, tem sido largamente criticada por numerosos autores entre os quais se destaca CESTARI⁽⁵⁴⁾ que, depois de praticar numerosas experiências, concluiu que estava errada a afirmação pela qual os fármacos administrados por esta via fugiam à barreira hepática, antítese da opinião formulada por RAVAUD⁽⁴⁸⁾ e aceite ainda em 1956 por SOULSBY⁽⁵⁵⁾.

Segundo os trabalhos de BUCHER no rato e BISOTTI⁽⁴⁷⁾ em coelhos, os medicamentos administrados sob a forma de supositórios podem em parte

ser absorvidos pelo sistema da veia cava e pelos gânglios linfáticos ano-rectais, passando, igualmente, uma grande parte pelo sistema da veia porta, que os leva a atravessar o fígado.

Podíamos referir os trabalhos de URBAIN, BAZILLE, HARIRI, BRARD, HAYJAR e GORDWSKI e CANALS⁽²⁵⁾ que vieram esclarecer vários pontos desta discussão, mas diremos, apenas, que, a partir de 1951, o assunto ficou completamente

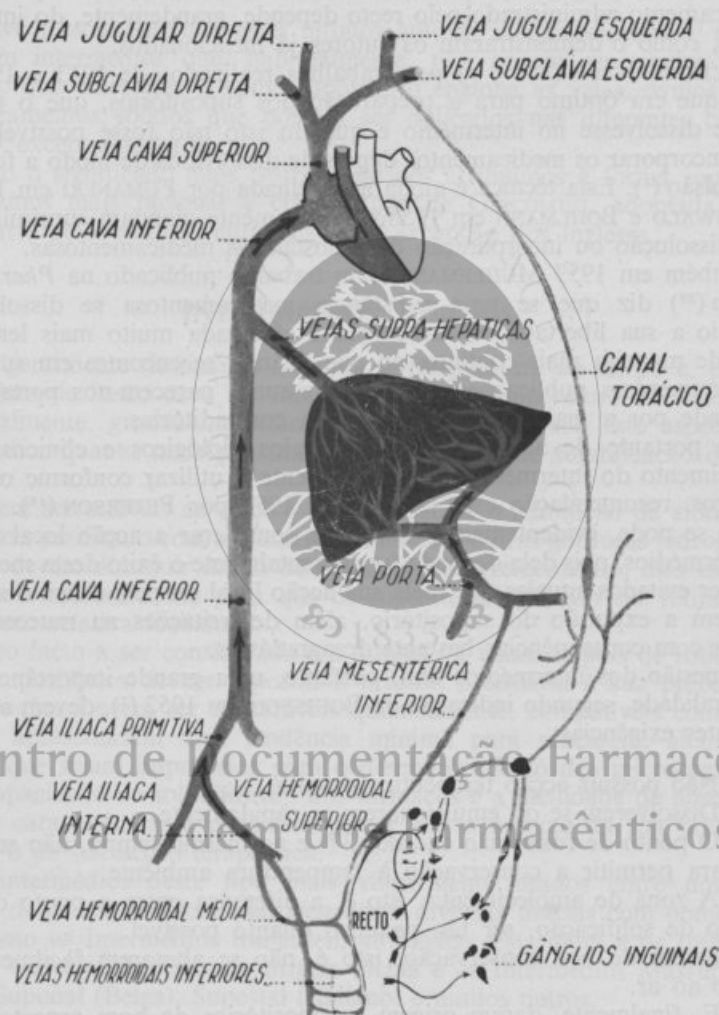


Fig. 1

esclarecido com o estudo e trabalho de André QUEVAUVILLER e Mlle. Yvonne JUND⁽⁴⁷⁾, que concluíram que se uma parte do medicamento é dirigida para as veias ilíacas, uma outra parte, pelo menos tão importante como a primeira, é conduzida directamente pela veia porta.

Como conclusão final de todos estes estudos, ficou a ideia de que as substâncias susceptíveis de serem destruídas ou inactivadas pelos sucos diges-

tivos devem ser administradas pela via rectal, mas que não é exacta a afirmação segundo a qual o emprego dos supositórios subtraía, totalmente, o medicamento à acção do quimismo da glândula hepática.

Portanto, há que pôr certa reserva à administração por esta via, de medicamentos tóxicos para o fígado, podendo, pelo contrário, ser administrados outros com o fim de atingir e tratar deficiências deste órgão.

Mas qualquer que seja a veia venosa utilizada, o certo é que a acção do medicamento administrado pelo recto depende, grandemente, do intermédio utilizado, como o demonstraram os autores já mencionados.

BÜCHI e OESCH^(6, 9 e 34) por trabalhos realizados de 1943 a 1945 concluíram que era óptimo para a preparação dos supositórios, que o princípio activo se dissolvesse no intermédio e quando isto não fosse possível que se deviam incorporar os medicamentos depois de dissolvidos de modo a formarem uma emulsão⁽⁵⁾. Esta técnica é ainda aconselhada por FUMANERI em 1960⁽²⁵⁾.

NEUWALD e BOHLMANN em 1958 contrariamente mandam suprimir a água para a dissolução ou incorporação das substâncias medicamentosas.

Também em 1959 MÜHLEMANN num trabalho publicado na *Pharm. Acta Helvética*⁽³⁹⁾ diz que se uma substância medicamentosa se dissolve num intermédio a sua libertação e reabsorção é efectuada muito mais lentamente embora de maneira mais contínua do que quando se encontra em suspensão.

As numerosas publicações sobre este assunto parecem-nos portanto sem legitimidade por a maior parte delas serem contraditórias.

Será portanto de aconselhar fazer ensaios biológicos e clínicos para o estabelecimento do intermédio mais conveniente a utilizar conforme o tipo de supositório, recomendação esta já feita em 1953 por PETERSON⁽⁴⁶⁾.

Não se pode, evidentemente, deixar de considerar a acção local exercida pelos intermédios, pois dela depende fundamentalmente o êxito desta medicação. Devem ser evitados aqueles que, pela sua acção local ou pela difícil dissolução, provoquem a expulsão do supositório, além de irritações na mucosa rectal, por vezes com consequências bastante desagradáveis.

A questão dos intermédios tem, portanto, uma grande importância, e na sua generalidade, segundo indicação de BOUISSOU em 1952⁽⁷⁾, devem satisfazer às seguintes exigências:

- 1) Não possuir acção terapêutica própria.
- 2) Dissolverem-se ou emulsionarem-se rapidamente.
- 3) O ponto de fusão não exceder 37° e ao mesmo tempo, não ser muito baixo, para permitir a conservação à temperatura ambiente.
- 4) A zona de amolecimento, isto é, a diferença entre o ponto de fusão e o ponto de solidificação, ser tão pequeno quanto possível.
- 5) Serem de boa conservação, isto é, não se alterarem facilmente pela exposição ao ar.
- 6) E, finalmente, darem origem a supositórios de bom aspecto.

*

Os intermédios para supositórios têm sido classificados em grupos e, assim, GIACOMINI e MASCITELI⁽²⁶⁾, dividem-nos em 3 categorias:

- a) Gorduras
- b) Hidrófilos
- c) Diversos

enquanto que GROSS e BECKER⁽³⁰⁾ os classificam em:

- a) Intermédios gordos
- b) Intermédios tipo gelatina-glicerina
- c) Intermédios hidrossolúveis ou miscíveis
- d) Intermédios diversos

Convém esclarecer que estes últimos autores são americanos e, por isso, descrevem intermédios que, habitualmente, não podem ser usados por via rectal, porque entre eles o nome supositório engloba as velas, óvulos e todos os medicamentos sólidos que possam ser aplicados nas diferentes cavidades do corpo, exceptuando a boca.

Dado o significado mais restrito que nós atribuímos à forma supositório, consideramos mais racional a classificação de GIACOMINI, adoptada na sua maior parte pelos autores europeus, com excepção dos ingleses.

INTERMÉDIOS GORDOS

São geralmente destinados a fundir a temperatura do corpo e, portanto, o seu ponto de fusão deve ser inferior a 37°. A temperatura de solidificação tem, igualmente, grande importância e o intermédio, sob este aspecto, será tanto melhor quanto mais próximo estiver o ponto de solidificação do ponto de fusão.

Devem ser estáveis ao calor e não apresentar o fenómeno de alotropismo, tantas vezes verificado com a manteiga de cacau e outras gorduras hidrogenadas.

Não devem diminuir muito de volume pelo arrefecimento, mas esta diminuição deve ser suficiente para que os supositórios possam ser retirados dos moldes com relativa facilidade.

Outro facto a ser considerado é a dureza da massa depois de solidificada, pois os supositórios devem suportar a pressão necessária à sua preparação e administração. Devem ser inalteráveis quimicamente, compatíveis com os fármacos e apresentarem uma tendência mínima para rancarem, além de ter interesse que sejam impróprios para o desenvolvimento dos microorganismos.

A capacidade de solubilização dos fármacos e a facilidade de absorção da água são características a considerar, quer sob o aspecto da sua preparação, quer sob o da sua acção terapéutica.

Os intermédios deste tipo mais vulgarmente usados entre nós são a manteiga de cacau, os óleos hidrogenados e diversas massas com nomes registados, como os Intermédios Inhausen, as Massas Estarinum e os Intermédios Witepsol e Dehydag, todos de origem alemã e os Intermédios Massupol (Holandês), Suponal (Belga), Supostal (Italiano) e muitos outros.

Manteiga de cacau

Este intermédio foi mencionado, pela primeira vez, em 1762, pelo farmacêutico Antoine BAUMÉ, e, desde essa data, vulgarizou-se de tal maneira o seu uso, que hoje se encontra descrita em todas as farmacopeias, e constitui a base oficial para a maioria dos supositórios nelas descritos.

É constituída por uma mistura de glicérides de ácidos gordos, especialmente dos ácidos esteárico, palmítico, oleico e laurílico, além de hidratos de

carbono e fitosterina. Contém, ainda, em pequeníssimas quantidades, glicérides dos ácidos fórmico, acético e butírico (28).

Como consequência da sua composição variável, as características apresentam alterações bastante sensíveis.

Assim, nas diferentes farmacopeias encontram-se valores para o ponto de fusão, que vão desde 29 a 35° e densidades variáveis entre 0,857 e 0,976.

Igualmente são afectados o ponto de solidificação, índice de saponificação, índice de iodo, índice de acidez e índice de refração.

Entre as propriedades que a colocaram num plano de preferência podemos citar as seguintes:

1) É sólida à temperatura ordinária e o produto fundido contrai-se ligeiramente pelo arrefecimento e consequente solidificação, desde que não seja sobreaquecida, prestando-se à manipulação dos supositórios quer a frio quer a quente.

2) A zona de amolecimento é relativamente pequena, pois a diferença entre os pontos de fusão e solidificação chega a ser apenas de 3 graus. Esta característica é muito importante, tanto para a fabricação como para a conservação dos supositórios.

3) O índice de acidez é, geralmente, bastante baixo (cerca de 0,75 % expresso em ácido oleico).

4) A sua conservação é relativamente boa, rançando apenas ligeiramente e o seu ponto de fusão não varia com o tempo.

5) É bem tolerada.

6) Dá supositórios com bom aspecto e, finalmente

7) permite a sua esterilização por tinalização, a desidratação por centrifugação e a neutralização por processo semelhante ao utilizado para o azeite, podendo por estas últimas razões ser usada na preparação de supositórios de muitos antibióticos.

A par destas características, possui, no entanto, outras que condenam o seu uso em determinadas condições.

Assim,

1) O seu índice de água está compreendido entre 5 e 6, não absorvendo, por isso, quantidade apreciável deste líquido.

2) Não se emulsiona com facilidade, dificultando a absorção dos medicamentos incorporados (13).

3) Não pode ser submetida a alta temperatura ou aquecimento prolongado, pois sofre uma isomerização «cistrans» com produção de ácido eláidico (9), transformando-se num produto bastante instável que funde a 23-25° (36).

4) Dado o seu baixo ponto de fusão, não pode ser utilizada nos países quentes.

5) A incorporação de certos produtos, como cânfora, hidrato de cloral, fenol, etc., faz-lhe baixar consideravelmente o seu ponto de fusão e outros produtos como o óxido de zinco, nitrato de prata, etc., elevam-lho bastante.

Podemos, pois, concluir, do que acabamos de expor, que a manteiga de cacau não é o intermédio ideal no ponto de vista técnico e farmacêutico.

Óleos hidrogenados

Certos autores, propuseram para intermédio dos supositórios o óleo de amendoim hidrogenado. É uma massa branca, inodora e dotada de notável

resistência mecânica e que os americanos apresentaram, em 1934, com o nome de *Astra-fat* ⁽³⁰⁾.

O seu ponto de fusão é, segundo OESCH, 34-35° e o de solidificação, 25° ⁽⁷⁾.

Este intermédio não dá origem a formas instáveis pelo aquecimento e suporta a incorporação de 20 % de cânfora, 17 % de mentol, 14 % de fenol e 1,8 % de hidrato de cloral, e, ainda, muitos outros compostos semelhantes, sem sofrer qualquer modificação no ponto de fusão.

Apesar disso, dá origem, normalmente, a supositórios muito mais moles que os obtidos com a manteiga de cacau e a sua solidificação, dada a grande zona existente entre os pontos de fusão e de solidificação, que é da ordem dos 10°, é muito mais demorada.

Esta característica origina problemas de fabricação e de conservação muito difíceis de resolver.

Como a hidrogenação de um óleo é função do índice de iodo e é uma operação difícil de conduzir, acontece que o produto não tem sempre as mesmas características, apresentando variações bastante pronunciadas, especialmente no ponto de fusão.

Assim, aparecem óleos hidrogenados com pontos de fusão que variam de 30 a 46°. Se estas variações não representam grande inconveniente na fabricação das margarinas, já o mesmo não acontece quando o produto se destina à preparação de supositórios.

Podemos dizer que hoje, dados os inconvenientes apontados, se abandonou completamente o seu uso como intermédio, até porque apareceram várias massas com características que as tornam muito mais recomendáveis.

Foi com certo ceticismo que os farmacêuticos viram surgir no mercado novos intermédios para os supositórios, porque achavam impossível o aparecimento de produtos que pudessem destronar a manteiga de cacau, apesar dos inconvenientes já indicados.

As fábricas Imhausen & C.^{as}, da Alemanha, especializadas na indústria de corpos gordos, foram as primeiras a apresentar em 1951 um produto denominado por **Intermédio Imhausen**, que possuindo todas as qualidades da manteiga de cacau: bom aspecto, boa consistência, boa compatibilidade, e pontos de fusão compreendidos entre 33,5° e 39°, conforme o tipo, tem, ainda, a vantagem de não sofrer modificações instáveis e de ter um poder de absorção muito mais elevado ⁽¹⁷⁾. Facilita imenso a preparação dos supositórios, dada a não necessidade de qualquer tratamento prévio dos moldes.

Apresenta-se este intermédio em placas brancas, inodoras e com o gosto das gorduras alimentares. Compostos de ésteres glicéricos dos ácidos gordos saturados preparados à base de matérias-primas naturais, é um corpo gordo muito bem tolerado sob o aspecto fisiológico, não irritante, neutro e com grande poder absorvente de água ⁽³⁵⁾.

Segundo JAEGER, este produto não é mais do que uma gordura semi-sintética tendo por base os ésteres glicéricos do ácido triláurico, misturado com monoglicérides de um ácido gordo, que actuam como emulsionantes.

Citaremos, apenas, as características com valor prático que conferem ao intermédio as propriedades de maior interesse para a preparação dos supositórios.

Todos os tipos desta gordura têm um intervalo muito pequeno entre os pontos de fusão e solidificação ^(22 e 33). Quando o intermédio se liquefaz é muito fácil a sua colagem nos moldes. Solidifica rapidamente e com muita regularidade, o que evita a sedimentação dos medicamentos incorporados.

durante a preparação. Tem uma contracção de volume pelo arrefecimento de cerca de 4,8 % (35).

Estes intermédios têm um índice de iodo baixo, o que indica uma riqueza mínima em ácidos gordos não saturados, sendo, portanto, muito estáveis durante o armazenamento. Dada a ausência de duplas ligações não rançam e estão limitadas ao mínimo as suas reacções com os medicamentos.

O poder de absorção da água é cerca de 100 em relação à água destilada. Por este motivo, podem ser incorporadas soluções aquosas de medicamentos na percentagem de 25 a 30 %, sem que se verifique qualquer separação, mesmo passado bastante tempo (36).

100 partes de intermédio Imhausen suportam as seguintes quantidades de líquidos:

Água 100 partes.

Glicerina 120 partes.

Extracto fluido 100 partes.

O poder de absorção da água desempenha, igualmente, um papel importante na absorção dos líquidos dos tecidos ou dos líquidos intestinais, originando, por fusão no recto, uma emulsão do tipo óleo/água.

O intermédio não revela perda de peso pelo aquecimento prolongado a 100°, podendo, ser utilizado para incorporar medicamentos decomponíveis pela água, tal como a Penicilina e outros.

	MANTEIGA DE CACAU	INTERMÉDIOS IMHAUSEN				
		H	W	E	S	ES
PONTO DE FUSÃO	30°-35°	33,5-35,5	33,5-35,5	37°-39°	33,5-35,5	42°-44°
PONTO DE SOLIDIFICAÇÃO	23°-25°	32,5-33,5	30°-32°	32°-34°	29°-32	36°-38°
ÍNDICE DE ACIDEZ	< 1	< 0,2	< 0,3	< 1,3	< 1	< 1,3
ÍNDICE DE IODO	33-38	< 10	< 7	< 7	< 7	< 7
ÍNDICE DE SAPONIFICAÇÃO	192-204	230-240	225-235	220-230	220-230	220-230
ÍNDICE DE HIDROXILO	5-6	< 15	40-50	< 15	50-65	< 15
DENSIDADE	0,950-0,976	0,970-0,990	0,970-0,990	0,970-0,990	0,970-0,990	0,970-0,990
INSAPONIFICÁVEIS		< 0,3%	< 0,3%	< 2%	< 2%	< 0,3%

Fig. 2

Finalmente, diremos que não dá origem a formas instáveis pelo aquecimento prolongado ou a alta temperatura.

A tolerância do intermédio tipo H, foi ensaiada pela Comissão de Ensaios de Medicamentos de Paris em 1954 tendo chegado às conclusões seguintes:

Nos ensaios de tolerância do Imhausen H não se observaram quaisquer anomalias tanto sobre a epiderme do rato, como sobre mucosa rectal do cobaio,

como ainda nas vísceras dos ratos que receberam este produto diariamente por via digestiva.

A tolerância na mucosa rectal no homem foi considerada boa, depois de experimentados os supositórios em 35 indivíduos.

São apresentados 5 tipos diferentes, designados pelas letras H, W, S, E, e ES, que, apesar de terem características gerais semelhantes, possuem, no entanto, propriedades especiais que os recomendam para determinados fins. Consideramos os tipos H e W como os universais e o S, E e ES para fins especiais.

O S é indicado para medicamentos de peso específico elevado e para a preparação de óvulos e o E e ES tendo um ponto de fusão elevado 37-39°.

	MASSA ESTARINUM					
	A	B	C	D	E	PI
PONTO DE FUSÃO	32°-34°	34°-36°	36°-38°	40°-42°	34°-36°	35,5-36°
PONTO DE SOLIDIFICAÇÃO	30°-32°	25°-30°	30°	37°-40°		34,5-36
ÍNDICE DE ACIDEZ	< 1	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5
ÍNDICE DE IODO	< 3	< 3	< 1	< 3	< 5	< 0,5
ÍNDICE DE SAPONIFICAÇÃO	225-235	225-235	225-230	220-230	215-230	215-225
ÍNDICE DE HIDROXILO	30-40	20-30	25-35	25-35	40-60	< 5
DENSIDADE						
INSAPONIFICÁVEIS						

Fig. 3

42-44% destinam-se a incorporar produtos que tenham tendência a baixar o ponto de fusão e para os países quentes.

Como a entrada destes intermédios em Portugal não é actualmente permitida, devido a uma patente de uma outra fábrica alemã, não nos alongaremos mais em considerações acerca destes produtos.

Massas Estarinum

São fabricados pela firma Edelfettwerke G.M.B.H., de Hamburgo, e são constituídas, como os intermédios anteriores, por ésteres glicéricos de ácidos gordos de peso molecular não inferior a C₁₀ sem ácidos gordos insaturados, sendo por isso muito estáveis.

Fisiologicamente, são bem toleradas por não conterem ácidos gordos de peso molecular baixo e não provocam irritações⁽¹⁷⁾.

Todas as modalidades contêm grupos hidroxilos livres, sendo, por isso, muito hidrófilas, e dando, com facilidade, origem a emulsões, como, de resto, acontece com alguns dos intermédios Imhansen.

Actualmente, são apresentados 6 tipos destas massas, designadas pelas letras A, B, BB, C, D, E e PI. De todas a mais usada, correntemente, é a BB.

As usuais são a B e BB destinando-se a A para produtos com tendência para aumentar o ponto de fusão e o C para aqueles que o diminuem.

A massa D é destinada apenas a corrigir os pontos de fusão das massas

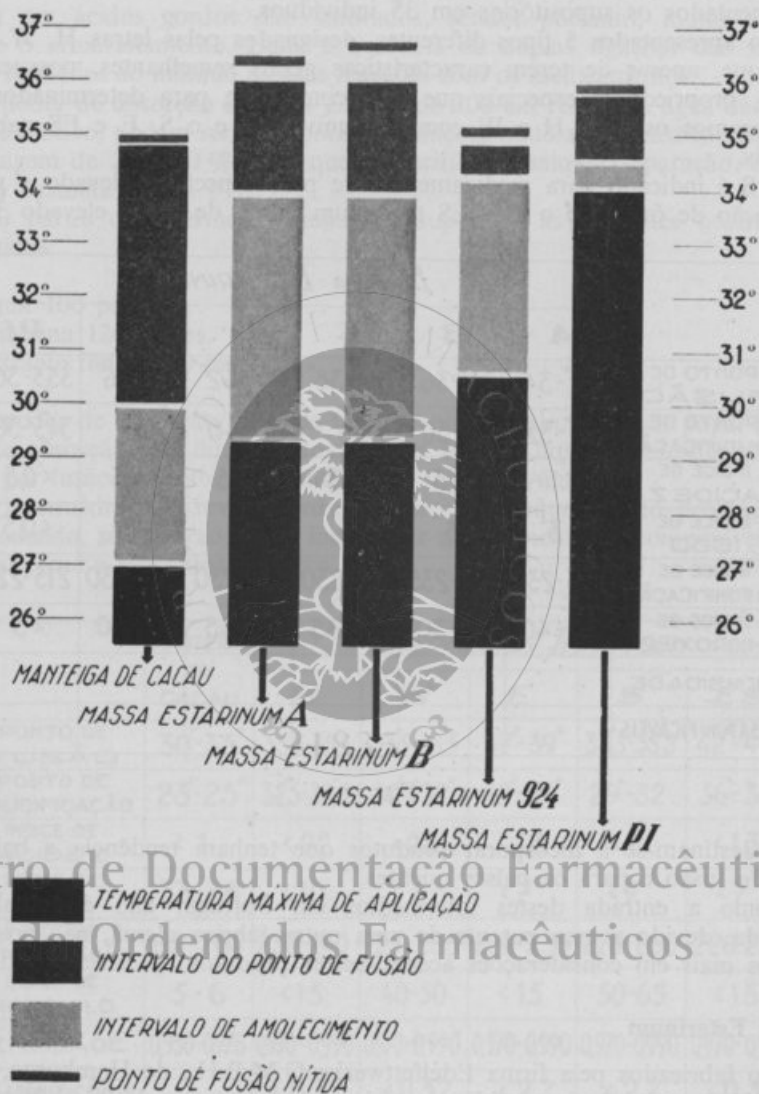


Fig. 4

A e B e C. A E tem um grande poder emulsionante e a PI destina-se aos climas tropicais, pois o seu ponto de amolecimento começa a 34° (16).

Intermédios Dehydag

São constituídos por uma mistura de álcoois gordos hidrogenados e ésteres gordos, com emulsionantes especiais.

São bases dermatófilas de grande poder de penetração, cuja compatibilidade com a pele e com as mucosas está convenientemente comprovada por ensaios clínicos e farmacológicos. Têm um grande poder emulsionante e são susceptíveis de incorporar 40 % do seu peso de água.

Permitem com facilidade a preparação de supositórios quer pela adição de fármacos em pó, oleosos ou em solução aquosa e hidroalcoólica.

O seu ponto de fusão pode ser modificado com facilidade pela junção de substâncias como por exemplo a Lanete O, álcool cetílico, cera de abelhas, etc., permitindo deste modo solucionar diversos problemas na preparação dos supositórios.

A toxicidade determinada por ensaios feitos em ratos, coelhos e cães, aos quais foram administradas as diferentes massas por sonda esofágica, revelou-se praticamente nula.

Também os ensaios efectuados para a determinação da acção irritante local, efectuados pela administração rectal dos intermédios a ratos e cães não revelaram sinais de qualquer irritação em ensaios efectuados na Academia de Medicina de Düsseldorf.

As massas Dehydag têm um índice de iodo elevado devendo ter-se em atenção este facto para se evitarem certas incompatibilidades.

A nossa prática sobre a utilização destes intermédios é, pequena, mas, pelos ensaios a que temos procedido, podemos desde já afirmar que os supositórios com eles preparados têm um fraco aspecto, além de consistência mole.

São apresentados, até agora, em quatro tipos designados por I, II, III, e IV. Os últimos dois tipos são destinados à incorporação de grande quantidade de medicamentos em solução aquosa ou hidro-alcoólica dando excelentes resultados.

Massupol

É uma gordura puramente vegetal que foi fabricada, na Holanda, pela firma Crok & Laan para substituir a manteiga de cacau e podemos dizer que o conseguiu naquele país, quer pelo seu preço inferior, quer pelas suas qualidades.

	INT. DEHYDAG		MASSUPOL	SUPPONAL		SUPPOSTAL		
	I	II		P	G	N	S	
PONTO DE FUSÃO	33°-36°	37,5-39,5°	35°-37°	32°-34,5°	33°-34,5°	37°-38,2°	38°-39,2°	57°
PONTO DE SOLIDIFICAÇÃO	32°-33°	36°-37,5°	31,5-32,5°	31°	31,5°	36°-38°	37,5°-39°	
ÍNDICE DE ACIDEZ	<1	<1	<1	0,12	0,2	2,6	2,5	
ÍNDICE DE IODO	<8	<12	<2	3	<7	18,2	18,8	
ÍNDICE DE SAPONIFICAÇÃO	195-200	135-140	240-250	243	234	81,2	81	
ÍNDICE DE HIDROXILO	25	50	>50		>50	>50	>50	
DENSIDADE	0,9	0,88	0,9-0,91					
INSAPONIFICÁVEIS			<0,4%	<0,5%	<0,5%			

Fig. 5

É uma mistura de ésteres do glicerol, principalmente do ácido láurico, à qual juntaram uma pequena quantidade dum éster monoesteárico, para favorecer a capacidade de absorção da água.

O seu poder absorvente é bom (cerca de 100 % de água) e o índice de iodo é inferior ao de todos os intermédios já indicados, pois, normalmente, é menor que 2, o que demonstra que os ácidos carboxílicos são praticamente saturados, não estando sujeito a alterações.

Dá origem a supositórios com um óptimo aspecto, além de apresentar, também, um muito curto tempo de solidificação, o que o torna, ainda, mais recomendável. A sua estabilidade é boa, não rança e tem um bom poder de suspensão para a maioria dos fármacos.

Pela bibliografia que nos foi dado consultar (⁴³, ⁴⁴, ⁵² e ⁵⁵) onde se faz a comparação deste e de outros intermédios, pareceu-nos ser de recomendar a sua utilização.

SOULSBY que o comparou com os intermédios Imhausen (⁵⁵) concluiu que no que se refere à absorção é praticamente igual ao intermédio Imhausen H.

Não temos experiência sobre o seu uso, pois só tivemos ocasião de apreciar umas amostras e uns supositórios com elas preparados, mas devemos dizer que nos deixaram a melhor impressão.

Suponal

Este intermédio, de origem belga, é constituído por uma mistura de corpos gordos extraídos da palmeira (*Elaeis Guienensis*) e de sapotáceas do género *Bassia*, sendo aconselhado para a preparação de supositórios por compressão.

Apresenta-se em dois tipos, P e G, bastante semelhantes, possuindo, no entanto, o último um maior poder emulsionante, pois o seu índice de água é, aproximadamente, igual a 100.

Supostal

É uma massa de origem italiana, com características bastante semelhantes aos óleos hidrogenados, e composta de gorduras vegetais com propriedades emulsivas, hidrocarbonetos, ácidos gordos insaturados, oxicolesterina e álcool cetilmirístico (⁵⁷).

Existem no mercado três tipos, N, Es e O, cujas letras significam N = normal, Es = exportação para países quentes e O = para óleos (⁶). Os pontos de fusão são respectivamente, 37-37,5°, 38,5-39° e 62°.

Embora os fabricantes afirmem que o elevado ponto de fusão em nada prejudica a acção do supositório, isto é, a absorção do medicamento, é de aconselhar proceder a experiências prévias antes do seu uso.

Em Itália, além da massa Supostal, utiliza-se em grande escala um outro intermédio denominado Rectonal e que tem propriedades muito semelhantes aos intermédios Imhausen (²⁶).

Butyrum Tego

É uma substância neutra de tipo ceroso, composta de ésteres do mono e dipropilenoglicol dos ácidos palmítico e esteárico. Não tem cheiro nem sabor e por fusão origina um líquido incolor ou ligeiramente amarelado (⁵⁴). É insolúvel na água, mas solúvel no éter e no benzol.

Os seus índices são:

Ponto de fusão	32,5-34,5°
Ponto de solidificação	32°
Índice de saponificação	185-195
Índice de acidez	<1
Índice de iodo	<4
Propilenoglicol	<1
Cinzas	<0.1

Apresenta a grande vantagem de ter um pequeno intervalo (cerca de um grau) entre o ponto de fusão e de solidificação o que o torna recomendável nos

	WITEPSOL									
	H	OG	HG	H _{Alta Visc}	W ₂₅	W _n	S	E	ES	ET
PONTO DE FUSÃO	33,5-35,5	33,5-35,5	32-33,5	33,5-35,5	33,5-35,5	33,5-35,5	33,5-35,5	37-39	42-44	36-38
PONTO DE SOLIDIFICAÇÃO	32°	30-32°	29-31°	32°	29-32°	27-30°	29-32°	32-34°	36-38°	33-35°
ÍNDICE DE ACIDEZ	< 0,2	< 0,2	< 0,2	< 0,2	< 0,3	< 0,3	< 1	< 1,3	< 1,3	< 1
ÍNDICE DE IODO	< 7	< 7	< 7	< 7	< 7	< 7	< 7	< 7	< 7	< 7
ÍNDICE DE SAPONIFICAÇÃO	230-240	230-240	240	230-240	225-240	225-235	220-230	220-230	220-230	220-230
ÍNDICE DE HIDROXILO	< 15	< 30	< 15	< 30	< 30	40-50	50-65	< 15	< 30	< 30
DENSIDADE	0,970-0,990	0,970-0,990	0,970-0,990	0,970-0,990	0,970-0,990	0,970-0,990	0,970-0,990	0,970-0,990	0,970-0,990	0,970-0,990
INSAPONIFICÁVEIS	< 0,3%	< 0,3%	< 0,3%	< 0,3%	< 0,3%	< 0,3%	< 2%	< 2%	< 0,3%	< 0,3%

Fig. 6

climas quentes. A variedade E difere do tipo padrão em conter um emulsionante não iónico, tendo portanto um grande poder de absorção.

Intermédios Witepsol

São constituídos por glicerídeos semi-sintéticos, obtidos pelo tratamento de misturas de ácidos gordos saturados de C₁₀ a C₁₈, extraídos de óleos vegetais. A firma Chemische Werke Witten apresenta o produto em 10 modalidades designadas pelas letras: H, OG, HG, H (alta viscosidade), W₂₅, W_n, S, E, ES e ET.

Têm praticamente as mesmas características que os Intermédios Imhausen. O intermédio padrão é o designado pela letra H. O OG é igual ao H, mas tem uma substância protectora O-48-G que o torna num produto de melhor tolerância nos indivíduos hipersensíveis, evitando ainda determinadas reacções alérgicas.

Os tipos HG e H (alta viscosidade) são também semelhantes ao H mas o primeiro tem um ponto de fusão mais baixo e o segundo maior viscosidade.

O W₂₅ é o tipo universal, diferindo do W_n porque este último pode ser utilizado em máquinas com os moldes arrefecidos.

O tipo S é destinado à preparação de supositórios de medicamentos com peso específico elevado, sem o perigo da sedimentação e recomendada para a preparação de supositórios anti-hemorroidais, isto é de acção local.

Finalmente os outros três tipos destinam-se a incorporar substâncias que têm tendência a baixar o ponto de fusão.

A acrescentar à lista dos intermédios gordos temos ainda os compostos denominados por **Pluronic**, apresentados por NEUVILLE e SWAFFORD como intermédios ideais para supositórios⁽⁴¹⁾.

São agentes tenso-activos não iónicos com a estrutura $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_n(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_c$ cuja preparação foi baseada no facto de que quando se aumenta o peso molecular do propileno-glicol os compostos passam de solú-

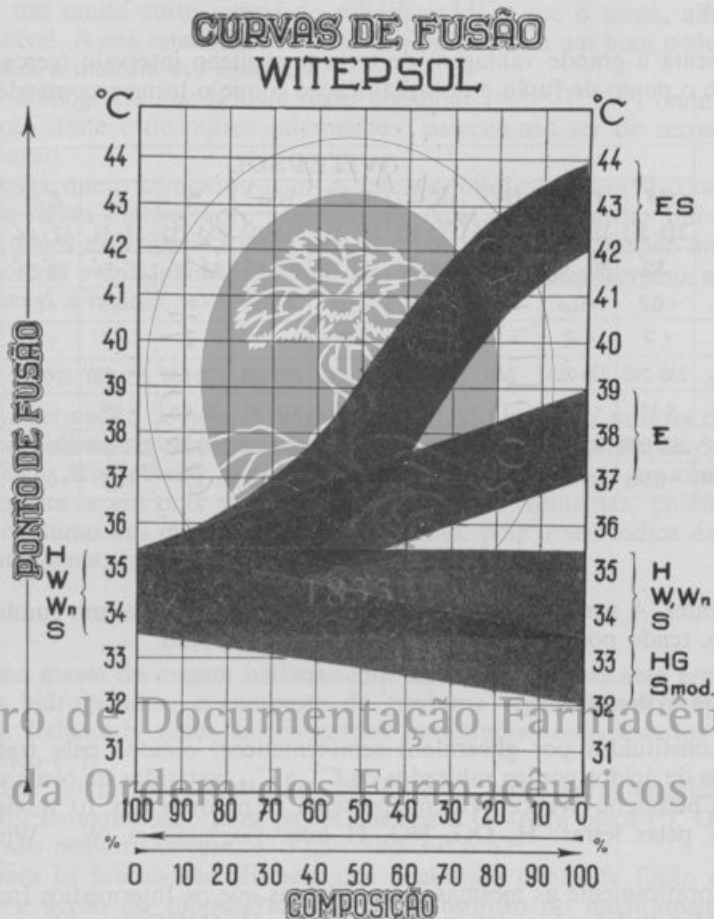


Fig. 7

veis a insolúveis na água. Assim se conseguiram as bases para a preparação destas substâncias tenso-activas. A actividade superficial é obtida por condensação do óxido de etileno na base polioxipropilénica.

Estes compostos são apresentados sob a forma de quatro variedades:

Pluronic L 44, L 62, L 64 e F 68

Qualquer deles não tem cheiro nem sabor e a sua consistência não é afectada pela adição de medicamentos e não tem revelado efeitos secundários.

A sua administração a cobaias, coelhos, ratos e cães não provocou quaisquer efeitos tóxicos.

NEUVILLE e SWAFFORD aconselham a mistura de 6 g de F 68 e 7 g de L 44 para a preparação de supositórios de ácido acetilossalicílico, mas devemos dizer que não foram feitos quaisquer ensaios referentes à absorção do medicamento quando incorporado neste intermédio, aconselhando-se o seu uso simplesmente porque o produto como derivado do polietilenoglicol, deve como este permitir a absorção do ácido acetilossalicílico, o que nos parece ser uma afirmação um pouco arrojada.

Dado o aparecimento e uso deste grande número de intermédios, começa a pensar-se na sua inclusão nas Farmacopeias e os primeiros passos neste sentido foram dados por KERN e NEUWALD que propuseram a sua inclusão no suplemento 6 da Farmacopeia Alemã saído há pouco onde se descreve sob a denominação de Adeps Solidus. Também em Abril de 1960 os *Anais Farmacêuticos Franceses* (27) publicaram uma monografia «Pro Farmacopeia» sobre os glicerídeos semi-sintéticos para uso como intermédio para supositórios.

Para a elaboração das referidas monografias, tomaram-se como base as características dos intermédios Imhausen H e W e Witepsol.

Descreve-se o intermédio como uma mistura de mono-di e triglicerídeos de ácidos gordos saturados de $C_{11}H_{23}COOH$ a $C_{17}H_{35}COOH$. Apresenta-se como uma massa branca, quebradiça, quase inodora e que pelo aquecimento, se transforma num líquido branco ou ligeiramente amarelado. É facilmente solúvel no éter, clorofórmio, éter de petróleo, sulfureto de carbono e no benzeno, pouco solúvel no álcool etílico e insolúvel na água.

Os índices indicados são os seguintes:

	Adeps solidus Färm. Alemã	Glic. Semi-sintéticos An. Farm. Franceses
Ponto de fusão	33,5° 35,5°	< 37°
Índice de acidez	< 0,3	≦ 1
Índice de iodo	< 7	≦ 7
Índice de saponificação	225 240	220 240
Índice de hidroxilo	10 a 50	< 30
Índice de peróxidos		< 40
Insaponificáveis	< 0,3 %	≦ 0,6 %
Humidade		≦ 0,5 %
Cinzas	< 0,05 %	< 0,02 %

A Farmacopeia Alemã não permite como impurezas os sabões, mas os *An. Farm. Franceses* mandam pesquisar o arsénio, o chumbo e o propileno glicol.

KERN (20) numa crítica formulada à monografia inserta na Farmacopeia Alemã — 6º Suplemento, faz algumas considerações que me parecem ser de mencionar aqui, uma vez que está para ser publicada na Farmacopeia Portuguesa monografia idêntica.

Assim diz que os índices indicados permitem avaliar se a preparação do intermédio foi feita dentro das normas exigidas e que a dosagem dos insaponificáveis pode revelar a adição de parafina, assim como o índice de acidez pode indicar uma decomposição proveniente de má conservação.

O autor estranha que não se mencione um método de dosagem dos monoglicéridos, visto serem eles os responsáveis pelas principais propriedades do intermédio.

O índice de hidroxilo 50 tanto pode corresponder a 13,3 % de monoglicéridos como a 45,5 % de diglicéridos. Mesmo no caso de um índice de hidroxilo elevado, a percentagem de monoglicéridos pode estar reduzida ao mínimo.

Aconselha a sua determinação pelo método do periodato.

Recomenda também a inclusão de uma prova dos ácidos gordos voláteis, uma vez que os ácidos cáprico, caprílico e capróico são responsáveis por irritações provocadas na mucosa rectal e podem estar presentes no intermédio se este não foi preparado segundo uma boa técnica.

Um intermédio que satisfaça a todas estas características pode considerar-se ideal e ultrapassa as exigências indicadas por BOUSSOU em 1952.

Assim,

1) Não produz irritações locais nem quaisquer reacções fisiológicas. O seu pH é neutro.

2) É quimicamente indiferente, o que quer dizer que não dá origem a incompatibilidades com os produtos medicamentosos.

3) Funde à temperatura rectal e o intervalo entre o ponto de amolecimento e o de fusão nítida é muito pequeno.

4) A diferença entre os pontos de fusão e solidificação não é nem muito grande nem muito pequena, o que significa não formação de compostos instáveis.

5) Funde com dispersão e apresenta uma viscosidade suficiente para aderir às paredes do recto, não saindo mesmo no caso de esfínteres relaxados. Evita, também, a sedimentação dos medicamentos em suspensão.

6) É inodoro — ou mais propriamente — não apresenta cheiro desagradável.

7) Resiste às influências do meio exterior, como luz, ar, humidade e é impróprio para o desenvolvimento de microorganismos.

8) Tem uma consistência adaptada à maioria dos climas, mesmo depois da adição dos medicamentos.

9) Presta-se à preparação dos supositórios, quer por fusão quer por pressão.

10) O poder de contracção pelo arrefecimento é suficiente para que os supositórios se retirem das formas com facilidade.

11) Finalmente, os supositórios preparados têm bom aspecto, mesmo após a sua conservação prolongada.

Fritz NEUWALD⁽¹⁹⁾ chegou a estas conclusões após numerosas experiências e como consequência disso, afirma que o intermédio «Adeps solidus» da Farmacopeia Alemã satisfaz, na verdade, sob todos os aspectos, devendo, por isso, ser utilizado em substituição da manteiga de cacau.

INTERMÉDIOS HIDRÓFILOS

Uma das primeiras referências a este tipo de intermédios é de origem alemã e data de 1934. Foi nesta altura registado, como patente, um intermédio composto de colesterol, lactose e água. Em 1936, HOFFMAN-LA ROCHE requereu o registo de nova patente de um composto de glicerol e ésteres glicólicos dos

ácidos esteárico, láurico e palmítico. Este intermédio foi designado com o nome de Monolene e era hidrofílico e auto-emulsionante. Ainda uma nova patente foi requerida na Alemanha, em 1939, para proteger uma base constituída pelo sal sódico estearil-lisalbínico. WANHMULLER, mais recentemente, descreveu, também, duas bases designadas por Suppanol O e ON.

Podemos, no entanto, afirmar que estes intermédios foram postos fora de uso e hoje apresentam-se, apenas, com particular interesse, os polímeros de polietileno-glicol.

Assim, em 1937, BOCHMUL e outros registaram na Alemanha e América patentes para a protecção do fabrico de um intermédio formado por uma mistura de polímeros de óxido de etileno, ácido ricinoleico e água, tendo MIDDENDORF (1) demonstrado tratar-se de um intermédio isento de toxicidade, solúvel na água e que podia ser conservado a temperaturas bastante elevadas, pois o seu p. f. = 55-60°. Este intermédio, designado com o nome de Postonal, foi apresentado em França com o nome de Scurool e na América com o de Carbowax (15).

Em 1946, o seu uso começou a divulgar-se por toda a Europa e os numerosos trabalhos publicados sobre este intermédio eram inicialmente bastante elogiosos e foram muitos os autores que preconizaram o seu emprego.

MIDDENDORF, que se dedicou ao seu estudo, concluiu que ele permitia uma absorção duas vezes mais rápida dos medicamentos do que a manteiga de cacau (15).

A preparação dos supositórios era fácil, pois a massa contrai-se bem, e os moldes não necessitam de ser lubrificados e a sua solidificação é rápida, evitando sedimentações e facilitando a cadência de produção. Dado o seu elevado ponto de fusão, a sua conservação é boa nos climas quentes.

Mas a prática demonstrou que o Postonal tinha grandes inconvenientes.

Em primeiro lugar a sua contracção pelo arrefecimento era de tal maneira que os supositórios estalavam.

LEHMAN, CHARONAT e outros autores, retomando o estudo deste intermédio, encontraram velocidades de absorção diferentes das indicadas por MIDDENDORF e concluíram que o Postonal não era quimicamente uma substância inerte como se tinha pensado. Assim, verificaram que o produto reagia com o piramido, sais orgânicos de prata, tanino, cânfora, fenobarbital, salicilatos, iodeto de potássio, quinina, ictiol, aspirina, óxido de zinco, etc., umas vezes imediatamente, outras a longo prazo.

Esta asserção foi, mais tarde, confirmada por KUNERT e AWE.

Como a administração dos supositórios preparados com esta base começou a provocar reacções locais, iniciaram-se, então, estudos sobre a toxicidade dos polímeros e a capacidade de irritação sobre os tecidos (34). Além disso, os supositórios eram, devido à sua excessiva dureza, expulsos pouco depois da administração, e para obviar a tal inconveniente, CHEYMOL e colaboradores (15) recomendaram a incorporação de 10 % de água, que facilitava a sua dissolução quando administrados.

Na América, foi o problema das reacções locais resolvido com a utilização de polímeros purificados, denominados pela letra W, que significa Water-White, e que não provocam qualquer reacção na conjuntiva dos olhos do rato. Assim ficou demonstrado que as reacções eram devidas a impurezas e não à própria base. Como consequência, apareceu, também na Alemanha, o Postonal W.

Justificados e eliminados estes inconvenientes, apareceram, então, fórmulas de intermédios preparados pela mistura de polietilenoglicóis de variados

pesos moleculares, comercializados sob o nome de Carbowaxes na U. S. A. e Nycoline e Soviline na França.

Citaremos três das fórmulas recomendadas por HASSLER e SPERANDIO, em 1953⁽³³⁾, que foram estudadas sob o aspecto de solubilidade, irritação e absorção:

N.º 1

Carbowax 4000	33 %
Carbowax 6000	47 %
Água	20 %

N.º 2

Carbowax 1540	33 %
Carbowax 6000	47 %
Água	20 %

N.º 3

Carbowax 6000	47 %
Carbowax 1540	33 %
Polietilenoglicol 400	20 %

Pela acção do tempo e calor, os supositórios, preparados com estes intermédios, tornam-se muito duros e impróprios para uso. Contrariamente, em ambiente húmido, o carbowax, sendo higroscópico, absorve água.

Estes inconvenientes, a par das numerosas incompatibilidades químicas a que dão origem, levam-nos a recomendar muita prudência no seu uso.

É interessante referir que o Postonal fabricado na Alemanha pela Hoechst, não é já hoje utilizado pelo próprio fabricante para a preparação dos supositórios que apresenta no mercado.

Os americanos continuam, porém, a utilizá-los, mas não esqueçamos que são em raro número os medicamentos apresentados neste país sob esta forma farmacéutica e a maior parte deles destinam-se a ser utilizados como medicamentos de acção local e não geral.

Em 1953, PETERSON e col.⁽⁴³⁾ ensajaram três bases hidrófilas e em face dos resultados obtidos não serem de fácil compreensão, aconselham ensaiar cada medicamento incorporado nas diferentes bases e só depois escolher o intermédio a utilizar.

Trabalhámos durante alguns anos com estes intermédios e tivemos de os abandonar quase totalmente, quer pela deficiente conservação dos supositórios, quer pelas reacções fisiológicas verificadas com a sua utilização, quer, ainda, pelas incompatibilidades a que dão origem, algumas delas a longo prazo e originadas pelas suas propriedades higroscópicas.

Íntimamente relacionados com os polietilenoglicóis, existem outros produtos denominados por Tweens, que têm sido utilizados, também como intermédios e que são produtos de condensação dos óxidos de etileno ligados a ésteres do sorbitol.

São compostos tensoactivos não tóxicos, não irritantes e muito mais estáveis do que os polietilenoglicóis.

Os tipos mais utilizados são o Tween 60 e 61, que podem ser misturados em proporções variadas ou associados ao monolaurato de glicerilo, lanolina, etc.

Fórmulas

Tween 61	60 %	Ward
Tween 60	40 %	
Tween 61	90 %	Rotteglia
Laurato de glicerilo	10 %	
Tween 61	80 %	Rotteglia
Lanolina	10 %	
Água	10 %	

Verificámos, praticamente, que estes intermédios apresentam, como os polietilenoglicóis, muitas incompatibilidades com os medicamentos, não devendo ser utilizados sem ensaios prévios.

Podemos dizer que, na Europa, os intermédios hidrófilos têm hoje um uso bastante restrito, porque, além dos inconvenientes apontados, se encontram suplantados pelos intermédios gordurosos atrás descritos.

Na verdade, os intermédios lipossolúveis têm-se mostrado superiores aos hidrossolúveis, o que se encontra confirmado em duas comunicações feitas à Sociedade de Farmácia de Montpellier, em 1956 e 1957, respectivamente por Mlle. BARDET e CEMELIPONS⁽³⁾ e CEMELI e col.⁽¹²⁾

Os primeiros estudaram a difusibilidade de diversos princípios activos, usando vários intermédios, e chegaram à conclusão de que a difusão dos compostos hidrossolúveis pela mucosa rectal era nitidamente favorecida com os intermédios lipossolúveis, sendo retardada quando se usaram os Carbowaxes.

Os últimos trabalharam, apenas, com o Cloridrato de efedrina, tendo verificado absorção rápida deste composto quando se usaram os intermédios lipossolúveis (manteiga de cacau e Intermédios Imhausen) e absorção mais lenta e existência de um ponto morto com os Carbowaxes.

Podíamos ainda reforçar estas opiniões com a de MÜHLEMANN⁽³⁹⁾, que diz que a partir dos intermédios hidrossolúveis a libertação do medicamento independentemente do ponto de fusão se produz sempre com mais lentidão do que com os intermédios gordos.

Este autor como consequência dos resultados obtidos em varidíssimos ensaios aconselha o uso de intermédios gordos, onde não seja solúvel o medicamento, sempre que se pretenda uma acção rápida e o uso de intermédios onde se dissolva o medicamento quando se deseje uma acção prolongada.

No entanto PENNATI⁽⁴⁴⁾ em 1955 diz que para se obterem taxas sanguíneas elevadas de sulfamidas, estas devem ser solúveis na água. As sulfamidas pouco solúveis originam, quando incorporadas nos intermédios hidrossolúveis, taxas sanguíneas mais elevadas do que as obtidas com os intermédios lipossolúveis.

Estas e outras discordâncias podem explicar-se por certos factores já referidos e ainda pelo valor do HLB (equilíbrio hidrofílico-lipofílico) dos intermédios, que tem influência marcada na difusão dos medicamentos e consequentemente na sua absorção⁽³⁸⁾.

Há um valor HLB óptimo em que a difusão da droga é mais eficaz e que se verifica quando os agentes emulsionantes tornam os intermédios mais miscíveis com os líquidos orgânicos (4 e 21).

Este assunto foi estudado recentemente por RHYNE e PAYNE (51), e SPITTLE e HARTMAN (56) que após vários ensaios, puderam evidenciar a influência do HLB na libertação das drogas quando incorporadas em excipientes variados.

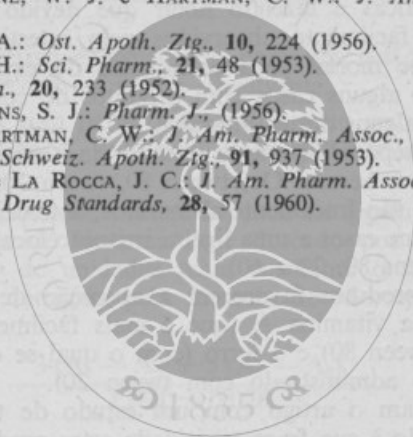
Para finalizar diremos que todos os intermédios descritos e outros ainda existentes têm o seu interesse e enquanto não estiver convenientemente estudado o problema do intermédio óptimo para cada medicamento, o farmacêutico terá que fazer ensaios *in vitro* e *in vivo* (13, 14, 19, 31 e 59), para que a escolha do intermédio permita tirar dos supositórios o seu melhor efeito terapêutico.

É portanto, essencial, nesta como nas outras formas farmacêuticas, que se tenha um perfeito conhecimento das propriedades físicas, químicas e farmacológicas, não só dos fármacos como também dos veículos, excipientes, intermédios, etc., para que se possam obter preparações que além de boa estabilidade, tenham a máxima eficiência terapêutica.

BIBLIOGRAFIA

- (1) ASENCIO AMOR I.: *Mon. Farm. Terap.*, 55, 267 (1949).
- (2) ASTRUC A. e GIROUX J.: *Les opérations et les formes pharmaceutiques*, Librairie Maloine, Paris (1946).
- (3) BARDET E. e CEMELIPONS M. J.: *Ann. pharm. fr.*, 15, 77 (1957).
- (4) BARKER D. Y., DEKAY H. G. e CHRISTIAN J. E.: *J. Am. Pharm. Assoc.*, 45, 527 (1956).
- (5) BELLAVITA V.: *Boll. Chim. Farm.*, 99, 101 (1960).
- (6) BERTAZZONI P.: *Boll. Chim. Farm.*, 92, 89 (1953).
- (7) BOUISSOU P.: *Journées Pharmaceutiques Françaises*, 139 (1952).
- (8) BUCH J. e OESCH P.: *Pharm. Acta Helv.*, 20, 129 (1945).
- (9) BUCHI J.: *Pharm. Acta Helv.*, 18, 333 (1943).
- (10) BUCHI J.: *Schweiz. Apoth. Ztg.*, 82, 469 (1944).
- (11) CACHILO, A. F. e HASSLER, W. H.: *J. Am. Pharm. Assoc.*, 43, 683 (1954).
- (12) CEMELI, J. e PUECH, A.: *Ann. pharm. fr.*, 15, 429 (1957).
- (13) CHARONAT, R., CHEVILLARD, L. e GIONO, H.: *Ann. pharm. fr.*, 7, 627 (1949).
- (14) CHEVILLARD, L., CHARONAT, R. e GIONO, H.: *C. R. Soc. Biol.*, 43, 749 (1949).
- (15) CHEYMOL, J., BUFFET, J. e LECHAT, P.: *Ann. pharm. fr.*, 5, 59 (1947).
- (16) CZETSCH-LINDENWALD, H.: *Pharm. Ind.*, 20, 544 (1958).
- (17) CZETSCH-LINDENWALD, H.: *Pharm. Ind.*, 19, 425 (1957).
- (18) CZETSCH-LINDENWALD, H.: *Suppositorien*, Editio Cantor, 1959.
- (19) DELAY, J. e THULLIER, J.: *C. R. Soc. Biol.*, 146, 185 (1952).
- (20) *Deutsch Arzneibuch*, 6 Ausgabe 1926, 3 Nachtrag 1959, Kommentar, p. 109.
- (21) DODD, M. C., HARTMAN, F. W. e WARD, W. C.: *J. Am. Pharm. Assoc.*, 35, 33 (1946).
- (22) ECKERT, V. e MÜHLEMANN, H.: *Pharm Acta Helv*, 33, 649 (1958).
- (23) EHRENSTEIN, E. e TICE, L. F.: *J. Am. Pharm. Assoc.*, Ed., Pr., 16, 609 (1955).
- (24) FUMANERI, A. E.: *Boll. Chim. Farm.*, 99, 94 (1960).
- (25) FUMANERI, A. E.: *Boll. Chim. Farm.*, 99, 654 (1960).
- (26) GIACOMINI, G. e MASCITELLI, E.: *Somministrazione dei farmaci per via rettale* — Gitti Editore, Milano, 1954.
- (27) *Glycérides semi-synthétiques. Excipient pour suppositoires*: *Ann. pharm. fr.*, 18, 258 (1960).
- (28) GORIS, A. e LIOT, A.: *Pharmacie Galénique*, Masson et Cie., Paris, 1939.
- (29) GRADNICK, M. B.: *Pharm. J.*, 157, 316 (1955).
- (30) GROSS, H. M. e BECKER, C. H.: *J. Am. Pharm. Assoc.*, 42, 90 (1953).
- (31) GROSS, H. M. e BECKER, C. H.: *J. Am. Pharm. Assoc.*, 42, 96 (1953).
- (32) HARTMAN, C. W. e LA ROCCA, J. P.: *J. Am. Pharm. Assoc.*, 45, 86 (1956).

- (32) HASSLER, W. H. e SPERANDIO, G. J.: *J. Am. Pharm. Assoc.*, **14**, 27 (1953).
- (34) HAUSER, L. D. e HASSLER, W. H.: *Bull. Am. Soc. Hosp. Pharm.*, **13**, 130 (1956).
- (35) HOMBERGER, K., LEHMANN, H. e MÜNDEL, K.: *Schweiz. Apoth. Ztg.*, **90**, 718 (1952).
- (36) LYMAN, J. B.: *American Pharmacy*, J. B. Lippincott Co., 1945.
- (37) MACDONALD, L. H. e HIMELICK, R. E.: *J. Am. Pharm. Assoc.*, **37**, 368 (1948).
- (38) MARTIN, A. N.: *Physical Pharmacy*, Lea e Febrieger, 1960.
- (39) MÜHLEMANN, H. e NEUENSCHWANDER, R. H.: *Pharm. Acta Helv.*, **31**, 305 (1956).
- (40) NEUWALD, F.: *J. Pharm. Belg.*, **14**, 392 (1959).
- (41) NEVILLE, J. e SWAFFORD, W. B.: *Am. J. Pharm.*, **132**, 301 (1960).
- (42) PAGANI, G.: *Il Farmaco*, Ed. Pr., **14**, 765 (1959).
- (43) PAVIOUR, J.: *Aust. J. Pharm.*, 1027 (1957).
- (44) PENNATI, L. e STEIGER-TRIPPI, K.: *Pharm. Acta Helv.*, **33**, 663 (1958).
- (45) PETERSON, C. F., LEE, C. O. e CHRISTIAN, J. E.: *J. Am. Pharm. Assoc.*, **42**, 731 (1953).
- (46) POULENC, P.: *Ann. pharm. fr.*, **1**, 55 e 123 (1943).
- (47) QUEVAUVILLER, M. A. e JUND, Y.: *Ann. pharm. fr.*, **9**, 593 (1951).
- (48) RAVAND, C. J.: *Bull. Sc. Pharm.*, **44**, 36 (1937).
- (49) REZNEK, S.: *J. Am. Pharm. Assoc.*, **45**, 246 (1956).
- (50) RIEGELMAN, S. e CROWEEL, W. J.: *J. Am. Pharm. Assoc.*, **48**, 115 e 127 (1958).
- (51) RHYNE, J. W., PAYNE, W. J. e HARTMAN, C. W.: *J. Am. Pharm. Assoc.*, **49**, 234 (1960).
- (52) SOOS, E. e KASTEL, A.: *Ost. Apoth. Ztg.*, **10**, 224 (1956).
- (53) SOOS, E. e BIENER, H.: *Sci. Pharm.*, **21**, 48 (1953).
- (54) SOOS, E.: *Sci. Pharm.*, **20**, 233 (1952).
- (55) SOULSBY, J. e HOPKINS, S. J.: *Pharm. J.*, (1956).
- (56) SPITTE, R. Y. e HARTMAN, C. W.: *J. Am. Pharm. Assoc.*, **49**, 325 (1960).
- (57) TSCHUDI-STEINER, I.: *Schweiz. Apoth. Ztg.*, **91**, 937 (1953).
- (58) WHITWORTH, C. H. e LA ROCCA, J. C.: *J. Am. Pharm. Assoc.*, **48**, 353 (1959).
- (59) WHITWORTH, C. H.: *Drug Standards*, **28**, 57 (1960).



Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

RESUMOS

QUÍMICA FARMACÊUTICA

TOXICIDADE E INFLUÊNCIA DOS AGENTES TENSIOACTIVOS NA ABSORÇÃO DOS MEDICAMENTOS

EICKHOLT, T. H. e WHITE, W. F.: *Drug Standards* 28, 154 (1960)

Os autores primeiramente fazem uma revisão geral sobre estes produtos, definindo-os, indicando propriedades físico-químicas que permitem distingui-los e classificando-os nos diferentes grupos (aniónicos, catiónicos e não iónicos) com exemplos de alguns deles; apresentam ainda uma lista de sinonimia, referindo os nomes químicos e os respectivos nomes registados.

Em seguida tratam da toxicidade dos polietilenoglicóis dando numerosas referências bibliográficas e fazendo notar que devido ao seu elevado peso molecular não são facilmente absorvidos pelo intestino; é portanto difícil estabelecer uma dose mortal para os animais de experiência, atribuindo a morte observada em alguns casos com produtos de comércio, a certos constituintes existentes nalguns destes produtos.

Fazem depois separadamente o estudo da toxicidade e absorção dos produtos mais usados: aerosol Ot, tween 80, tween 20, tween 60, concluindo que dum modo geral são fracamente absorvidos; a toxicidade é bastante baixa, limitando-se em alguns casos a uma ligeira irritação local (aerosol Ot e noutros a uma diarreia (tweens 80, 20 e 60).

Alguns destes produtos favorecem a absorção de vários medicamentos como por exemplo a vitamina A (que é mais facilmente absorvida quando administrada com tween 80) e o ferro (com o qual se conseguiu até depósito no intestino quando administrado com tween 20).

Os AA. terminam o artigo com um estudo de toxicidade comparada, mostrando que devido à sua fraca toxicidade estes produtos podem ser largamente usados como veículos de medicamentos, sem probabilidades de efeitos tóxicos.

M. M. L. I.

NOVA CONTRIBUIÇÃO PARA O DOSEAMENTO DA VITAMINA A NOS PRODUTOS FARMACÊUTICOS

REAL TARDIF: *J. Am. Pharm. Assoc. (Sc. Ed.)* 49, 741 (1960)

O A. descreve em pormenor um processo analítico modificado para o doseamento da vitamina A nas preparações farmacêuticas, propondo um novo método de cálculo, baseado em relações geométricas e trigonométricas.

Para a extracção da fracção insaponificável, substitue o éter de petróleo e o álcool isopropílico por um solvente mais selectivo: o hexano.

As leituras das extinções são feitas só no comprimento de onda de 325 m μ , antes e depois da destruição da vitamina A.

O A. fez um estudo comparativo da exactidão e constância de resultados do método da U. S. P. XV e do método «hexano-destruição» proposto, sobre 5 preparações polivitamínicas características e sobre uma amastra de óleo de fígado de bacalhau, às quais foram adicionadas quantidades conhecidas de vitamina A padrão.

A análise estatística dos valores, em percentagem da vitamina A adicionada que foi encontrada, mostrou que o método «hexano-destruição» deu resultados de 100 %, enquanto que com o método da U. S. P. XV, se encontraram valores de 82 a 96 %.

Com este método proposto, os desvios padrões foram inferiores a $\frac{1}{3}$.

É usado como solvente da vitamina A o hexano purificado por destilação lenta, após tratamento pelo ácido sulfúrico concentrado, água destilada, soluto de hidróxido de sódio a 1 % e novamente água destilada; o destilado, colhido entre 67-70°, é seco com sulfato de sódio anidro.

O equivalente a 10 U. I./ml, da amostra a ensaiar, é saponificado sob refluxo com hidróxido de potássio a 50 % (p/v) e álcool etílico, à maneira habitual.

Após a saponificação faz-se a extracção da vitamina A com o hexano, que é seguidamente lavado com água destilada até esta ser neutra à fenolftaleína.

Este hexano extractivo é transferido para um balão aferido de 200 ml e completado o volume com o mesmo dissolvente.

Faz-se uma leitura com parte deste soluto e no restante, segue-se a fase da destruição da vitamina A, feita com ácido sulfúrico a 60 %, até este vir incolor.

A exactidão dos resultados obtidos depende da seguinte condição: quando o padrão de referência de vitamina A é doseado por este processo, deve encontrar-se o número de unidades reais, mediante o factor 1870 e sendo a leitura da absorção corrigida pela fórmula de Morton-Stubbs modificada

$$A_{325} \text{ (corr.)} = \frac{3 (A_1 - A_2 + 5 (A_1 - A_3))}{1.091 \pm 0,028}$$

A_1 , A_2 e A_3 são, como se sabe, as leituras da absorção a 325, 310 e 334 m μ .

A fórmula que nos dá a absorção corrigida do problema é a seguinte:

$$A_{325} \text{ (corr.)} = \frac{GD (1 + \tan^2 \alpha)}{\tan \beta (1 + \tan^2 \beta)}$$

em que GD = absorção do problema, a 325 m μ , após destruição.

$$\tan \alpha = \frac{\text{absorção do padrão a 325 m}\mu}{\text{absorção do padrão a 325 m}\mu \text{ após destruição}}$$

$$\tan \beta = \frac{\text{absorção do problema a 325 m}\mu}{\text{absorção do problema a 325 m}\mu \text{ após destruição}}$$

O factor de transformação da absorção em unidades é, como se disse atrás, 1870.

FARMÁCIA GALÉNICA

A TURBO-EXTRACÇÃO DA CASCA DE QUINA

TRIPPI, K. S.: *Rev. R. Acad. Farm. Barc.* 7, 7 (Nov. 1960)

O autor do presente trabalho, passa em revisão os numerosos métodos aplicados, há longos anos, na extracção de princípios activos. Tomando para critério de classificação o modo de adição do solvente, considera a extracção contínua e a descontínua. Inclui, na extracção contínua, os processos de percolação, diacolação, evacolação e extracção de Soxhlet. Na extracção descontínua, refere-se à maceração, maceração por agitação, vibromaceração, maceração com auxílio de ondas sonoras, maceração ultrassónica, turbo-extracção e digestão. Pormenoriza todos os métodos referidos mostrando as suas vantagens e inconvenientes.

Porém, constatamos hoje que o método de escolha para a indústria é a percolação. Para o farmacêutico de oficina o processo é, geralmente, muito demorado oferecendo a maceração um fraco rendimento. Os restantes processos exigem um equipamento muito complicado. Todavia, grande número de farmacêuticos possui já um agitador mecânico que permite realizar, na pequena farmácia, uma turbo-extracção. As experiências do autor incidiram neste processo. Usando um Polyton, obteve, em pouco tempo, extractos tão concentrados como os obtidos com a percolação. O aparelho possui, fundamentalmente, um motor que transmite um movimento rotatório a um misturador de 3,5 cm de diâmetro. Deste modo, as partículas da droga e o solvente, ao entrarem em contacto com o misturador, são submetidos a consideráveis acelerações. O solvente penetra no interior das células e forma uma solução de densidade superior à do meio ambiente.

Esta solução de densidade elevada é projectada depois para o exterior da célula. Os extractos da casca de quina obtidos por turbo-extracção foram submetidos a várias determinações analíticas. Os resultados permitiram concluir que, para o farmacêutico de oficina, que deve preparar os seus extractos rapidamente e em pequenas quantidades, parece que a turbo-extracção oferece grandes vantagens.

Centro de Documentação Farmacêutica

FARMACOGNÓSIA E ANÁLISES APLICADAS

NOVAS POSSIBILIDADES DAS PLANTAS MEDICINAIS

DELAVEAU, P.: *Prod. Pharm.*, Vol. XV (10-11), 479-488 e 526-533 (1960)

Nesta conferência, pronunciada em Paris em Maio de 1960, o Dr. DELA-VEAU resume as mais recentes investigações fitoquímicas e farmacodinâmicas sobre algumas espécies que revelaram real valor medicamentoso.

Começa pela afamada Ginseng (*Aralia quinquefolia*, com as suas variedades *Panax ginseng* e *P. quinquefolium*), considerada uma relíquia biológica da era terciária, de que a composição química não está ainda perfeitamente estabelecida, mas cujas acções farmacodinâmicas (nomeadamente excitação do cortex cerebral, elevação do *tonus* do sistema simpático e estímulo da respiração) a tornam verdadeiramente notável e justificam o seu remoto uso no Extremo-Oriente como anti-asténico e anti-depressivo.

Ocupa-se depois de fármacos hipoglicemiantes, salientando-se entre estes a sapindácea da Guiné *Blighia sapida*, donde foram isoladas duas substâncias

de acção insulínica: a hipoglicina A (metileno-ciclopropilalanina) e a hipoglicina B (dipeptido correspondente à união de uma molécula de hipoglicina A e de outra de ácido glutâmico).

Pelo que respeita a fármacos actuando sobre o sistema nervoso central, refere-se à acção depressora das raízes da piperácea *Piper methysticum*, conhecida por Kawa-Kawa, cujo macerado, algum tempo após a sua ingestão, confere a sensação de conforto, de frescura, de bem-estar, faz perder o carácter belicoso, dando, todavia, uma exaltação das faculdades mentais e atenuando as dores físicas. Estas acções são devidas aos seus componentes derivados da α -benzopirona (dihidro-kawaína e dihidrometisticina) e da γ -benzopirona (yangonina).

Da berberidacea *Leontice leontopetalum*, indígena da orla mediterrânica oriental, cita as suas propriedades antidóticas em relação às mordeduras das serpentes e nomeadamente a sua acção anti-epiléptica largamente utilizada, na actualidade, no Líbano.

Menciona algumas espécies com acção psicótropa, indígenas da América Central, tais como *Piptadenia peregrina* e *P. macrocarpa*, cujas sementes possuem acções excitante e soporífera, conduzindo inicialmente à euforia e excitação com alucinações, visões coradas e, por fim, a um estado de torpor. Nas sementes destas plantas encontra-se a bufotenina, primeiramente descoberta nos venenos de sapos, que é um derivado da hidroxi-5-triptamina.

Outras espécies com acção psicótropa são os cogumelos da família das Agaricáceas, tais como *Psilocybe mexicana* e *Stropharia cubensis*, das regiões meridionais do México, a que, desde épocas remotas, mesmo antes da chegada de Colombo, os indígenas prestam culto divino, considerando-as «carne de Deus». A sua ingestão origina modificação profunda do humor e da afectividade, podendo dar lugar a euforia com jovialidade expansiva ou reflectida, numa alegria contemplativa, ou então uma disforia alternando com períodos de exaltação. Os indivíduos tornam-se incapazes de fixar o seu pensamento e sofrem de um estado permanente de alerta com reviviscência sobre um modo onírico de cenas traumatizantes ou de recordações de infância. As relações do indivíduo com o mundo exterior são profundamente perturbadas; assim, o campo visual é ampliado, as perspectivas e o espaço desequilibrados. Os fenómenos psico-sensoriais, embora inconstantes, são muito espectaculares: aparecem objectos com uma luz irreal e de volumes transformados. Se o indivíduo fecha os olhos, estabelecem-se espectáculos móveis, intensamente corados. Estas acções são atribuídas à psilocibina e psilocina, substâncias derivadas da hidroxi-4-triptamina.

Nos frutos da malvácea *Gossypium hirsutum* e nos do *Symplocarpus foetidus*, nalguns fungos do género *Amanita* e até nos frutos da *Musa paradisiaca* (as comestíveis bananas), encontra-se em maior ou menos quantidade a própria hidroxi-5-triptamina (serotonina) que actua sobre a consciência e as funções do espírito que perturba consideravelmente.

Na família das Amarilidáceas sobressaem algumas espécies, principalmente do género *Galanthus*, cujo alcalóide galantina exerce acções estimulante da respiração e hipotensiva, esta última por um mecanismo misto, central e directamente sobre o sistema cardiovascular. Este alcaloide, pelas suas propriedades estimulantes respiratórias e pelos seus efeitos relaxantes sobre os músculos, parece estar já a ser utilizado no tratamento das sequelas da poliomielite.

Pelo que concerne a fármacos anti-mitóticos, são notáveis os efeitos do alcaloide quelidonina, existente na papaverácea *Chelidonium majus*. Os extractos de várias outras espermatófitas tais como: *Pinus coraiensis*, *Thuya orientalis*, *Anemona decapetala*, *Cucumis melo*, *Cucurbita foetidissima*, *Citrullus colocynthis*, mostram-se activos sobre o sarcoma do ratinho. Também entre os fungos se encontram espécies activas contra o sarcoma 180 do ratinho. Estão neste número o *Bolletus edulis*, *Collybia radicata furfuracea* e *Clitophilus aborticus*.

Uma valiosa e recente aquisição é a das substâncias anti-víricas produzidas pelos vegetais. Destacam-se a *Cuscuta campestris*, *C. epithimum* e *C. europaea*. Os seus extractos desenvolvem acção inibidora sobre virus que atacam numerosas outras espécies vegetais, algumas delas de grande valor económico, como, por exemplo, a planta do chá (*Thea sinensis*). Alguns desses extractos inactivam o fago de uma espécie de *Pseudomonas* e o vírus gripal cultivado em ovos embrionados.

No trabalho de DELAVEAU está bem patente a harmoniosa colaboração do mundo vivo, nomeadamente do reino vegetal. Assim, as criptogâmicas inferiores, utilizando substâncias elaboradas por plantas superiores e servindo-se dos seus complexos equipamentos enzimáticos, operam maravilhosas sínteses, difíceis ou mesmo inacessíveis ao homem!

Na verdade, algumas substâncias de alta importância biológica e medicamentosa (cortisona, hidrocortisona, prednisona, prednisolona, digoxigenina, nicotinamida, etc., etc.) são facilmente obtidas de outras substâncias produzidas pelos vegetais superiores por intervenção de microorganismos (fungos e bactérias). É por essa via que a hecogenina (existente em dezenas de espécies, nomeadamente na *Hechtia texensis* e na *Agave sisalana*), substância esteroide com um átomo de O em posição 12, pode ser transformada em substâncias com função OH em posição 11.

A levedura de cerveja é dos fungos mais activos para operar oxido-reduções nas moléculas esteroides. Semeada num meio contendo androstenolona converte-a em androsteno-diona e depois em testosterona. O *Rhizopus arrhizus* e *R. nigricans* têm capacidade para promover a hidroxilação em 11, convertendo a progesterona em hidroxi-11 (α)-progesterona.

Algumas espécies de *Penicillium* e de *Streptomyces* podem hidroxilar em 1 ou 2. O *Ophiobolus herpotrichus*, hidroxilando em 21, converte a progesterona em desoxicorticosterona.

Dentre as bactérias promotoras de desidrogenações conta-se a *Corynebacterium simplex* que pode fabricar a prednisona e a prednisolona a partir, respectivamente, da cortisona e do cortisol. O *Bacillus subtilis* e *B. sphaericus* operam desidrogenações em 1-2.

A biossíntese efectuada pelos microorganismos, além de mais eficiente, é mais directa e mais simples, porquanto não se formam isómeros. Estas transformações, levadas a cabo em escala industrial, são operadas por culturas em superfície ou em profundidade, em tanques de fermentação de 400 a 4000 litros de capacidade.

A. P.

BIBLIOGRAFIA

LIVROS PUBLICADOS

REMINGTON'S PRACTICE OF PHARMACY, 12th ed., dir. por MARTIN & COOK, 1 vol. enc. 1866 pgs., num. grv., Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1961, pr. \$20.00.*

Organizada dentro da mesma orientação e aspecto tipográfico da edição anterior acaba de ser publicada a 12.^a edição (1961).

Em virtude do rápido avanço verificado nos últimos anos nas ciências médico-farmacêuticas, verificaram os autores a necessidade de fazer uma grande revisão nesta obra.

Esta nova edição continua, como não podia deixar de ser, a referir as clássicas noções de Farmácia Galénica, mas insereve novos capítulos correspondentes a outros tantos novos assuntos de muito interesse e desenvolve os já anteriormente tratados.

Dedica três dos primeiros capítulos ao problema da actividade do Farmacêutico na prática profissional, na indústria e nos serviços públicos e um à estatística aplicada à Farmácia, farmacologia e, especialmente, aos ensaios biológicos.

Refere o conceito de complexão e cita os compostos trocadores de iões com as suas múltiplas aplicações em Farmácia e Medicina.

O capítulo de drageias aparece bastante mais desenvolvido, nele se incluindo processos especiais de cobertura, *film-coating*, *compression-coating*, *enteric-coating* e *laminated tablets and pills*. Apresenta a seguir um capítulo dedicado aos medicamentos de acção retardada que trata, entre outros, os seguintes problemas: benefícios da acção prolongada, absorção das drogas no tracto gastrointestinal, cedência da droga, vários tipos e preparação de drogas de acção retardada, etc.

Os aerosóis são pela primeira vez apresentados nesta obra, sendo abordados os vários problemas da sua embalagem, dosagem e aplicações farmacêuticas.

Dedica a seguir vários capítulos a *official and non-official drugs* e inclui já a vacina anti-poliomielítica ao tratar das vacinas.

No que diz respeito à Radiofarmácia, o assunto também aparece tratado com bastante desenvolvimento: generalidades sobre radioisótopos, sua produção, instrumentos e

técnica de medida da radioactividade, características das substâncias radioactivas e suas aplicações à Farmácia e à Medicina.

Podemos afirmar que esta obra continua a ser uma das mais actualizadas em tecnologia farmacêutica e, portanto, é aconselhável a todos os Farmacêuticos, sejam quais forem as suas actividades dentro da classe.

1. Imaginário

SIMPOSIUM TERAPÊUTICO 1960, ENCICLOPÉDIA DE ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS, dir. por J.th LUPI NOGUEIRA & J. JACQUET, 1 vol. br. 847 pgs., R. Ponta Delgada, 58-1.^o D.^{ta} Lisboa, 1960, pr. 50\$00.

Com o presente volume entra esta publicação no seu 5.^o ano de existência.

Apesar de ser já bastante conhecida, não deixa, porém, de ser útil, insistir no interesse desta obra que consiste, essencialmente, num inventário dos medicamentos postos à disposição dos médicos portugueses.

A estrutura da obra foi arquitetada de maneira inteligente e, por isso, as suas características têm-se mantido de ano para ano, notando-se, contudo, que evolue no sentido de ser mais completa e perfeita.

Os medicamentos são apresentados por ordem alfabética acompanhados da respectiva informação necessária (composição, indicação, forma farmacêutica, apresentação, preço e fornecedor) descrita de forma objectiva e sucinta.

Uma classificação farmacológica permite encontrarem-se os medicamentos que se devem utilizar em cada caso.

A obra inclui também produtos dietéticos e águas minerais assim como diversos suplementos que interessam à clínica, à terapêutica e ao diagnóstico.

O inventário torna-se extensivo aos produtores e seus fornecedores e aos fabricantes de materiais utilizados nas profissões farmacêutica e médica.

Obra destinada aos médicos, torna-se, no entanto, muito útil a todas as pessoas ligadas às actividades farmacêuticas; pode ser, além disso, um instrumento valioso para servir de base aos trabalhos de organização de um sistema tendente a concentrar a indústria farmacêutica.

* Este volume não entrou na biblioteca.

NEUERE METHODEN DER PRÄPARATIVEN ORGANISCHEN CHEMIE, Vol. II, cart. 272 pgs., dir. por W. FOERST, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., pr. 14.50 DM.

O primeiro volume desta obra foi publicado pela mesma editora em 1942. Da segunda edição, tirada no ano de 1944, foi feita pela Interscience Pub. uma edição, em língua inglesa, que saiu em 1948.

Seguindo o critério adoptado no 1.º volume, este segundo, que agora foi publicado, apresenta uma série de Monografias (14) que abordam aspectos importantes da Química orgânica preparativa.

A autoridade dos colaboradores que tratam os diversos temas e o cuidado que houve em citar toda a literatura até ao início do ano de 1960, tornam esta obra de grande interesse para os químicos que se dedicam à síntese orgânica.

Os temas considerados são os seguintes:

- Sobre as síntese com o acetaldeído;
- Preparação de peptidos e ureias;
- Preparação de ácidos carboxílicos de cadeias compridas, a partir de 1,3-ciclohexanodionas.
- Cadeias na química orgânica preparativa;
- Significado preparativo e analítico das fosfinas e compostos relacionados;
- Redução de compostos carbonílicos por meio de hidretos complexos;
- Alquilação de amina aromáticas;
- Síntese química dos produtos intermediários do metabolismo de açúcares;
- Amidometilação;
- Oxidação catalítica selectiva com metais nobres como catalisadores;
- Alquilação de fenóis com oléfinas;
- Sobre a preparação contínua de fenil-sódio;
- Novas investigações sobre a oxidação com tetraacetato de chumbo;

A. Ralha

MISES AU POINT DE CHIMIE ANALYTIQUE PURE ET D'ANALYSE BROMATOLOGIQUE, 8.º série, dir. por J. GAUTIER, 1 vol. br. 148 pgs., 14 fig., 8 quadr., ed. Masson & C.º, 120 boulevard Saint Germain, Paris 6º, pr. 26 NF.

Com o habitual e sóbrio aspecto das edições Masson, temos presente mais um volume, o 8.º desta série, o qual inclui cinco estudos:

1 — A cromatografia em fase gasosa: princípios e aplicações, por P. CHOVIN, onde, em linguagem clara, se descrevem as características do método, a aparelhagem necessária, as bases teóricas, as suas aplicações, etc.;

2 — As possibilidades de análise por via microbiológica, por A. DESVIGNES, trabalho no qual o A. descreve a determinação por esta via dos factores de crescimento (amino-ácidos e vitaminas), dos factores de inibição (antibióticos) e ainda de algumas hormonas;

3 — Análise bacteriológica dos açúcares e xaropes, por P. DEVILLERS, onde são descritas as alterações verificadas nestes produtos, os microorganismos nocivos encontrados, os métodos analíticos, a crítica dos resultados obtidos, a origem das contaminações e o modo de as evitar, etc., etc.;

4 — Doseamento dos grupos metilo do carbono e identificação das cadeias alquiladas nas moléculas orgânicas, por F. PERCHERON, trabalho que se divide em duas partes: a primeira corresponde à descrição do método químico usado (técnica de KUHN e L'ORSA, modificada pelo A.) e a segunda é consagrada à determinação qualitativa das cadeias alquiladas. Num apêndice e com pormenores, é descrita a técnica de KUHN-ROTH segundo WIESENBERGER.

5 — Problemas postos pelo emprego dos pesticidas em agricultura, por G. LE MOAN, que se dividem em duas partes e são desenvolvidamente abordados pelo A., o qual cita uma vasta bibliografia (232 referências).

M. Cristiano

DIVERSAS PUBLICAÇÕES RECEBIDAS

THE CHEMIST AND DRUGGIST DIARY AND YEAR BOOK 1961, 1 vol. enc., 372 pgs., Morgan Brothers (Publishers) Ltd., 28 Essex Street Strand, London W. C. 2.

BOLETIM CLÍNICO E ESTATÍSTICO — II Série — Ano XII — N.º 9 — 1959, 1 vol. br., 295 pgs., Hospital do Ultramar, Lisboa.

ANGIOPNEUMOGRAFIA — Contribuição da Angiopneumografia para o estudo da fisiodinâmica respiratória dos pulmões - por C. VIDAL & LUCAS — Academia das Ciências de Lisboa — Biblioteca de Altos Estudos, 1960.

URGENTES MÉDICALES, Livre II — D'Électrocution a Intoxications alimentaires — Documents Midy — Services d'études et de recherches des Laboratoires Midy — Paris 1961.

SECÇÃO PROFISSIONAL

I — FARMÁCIA DE OFICINA

EDITORIAL

O leitor há-de reparar que neste número da nossa Revista — e nos outros que se hão-de seguir — a Secção Profissional apresenta uma nova arrumação.

Julgou-se que, com o fim de dar a esta Secção um maior desenvolvimento e, em consequência, despertar por ela um maior interesse, seria vantajosa a sua sub-divisão nos três principais aspectos da actividade profissional: Farmácia de Oficina, Indústria e Farmácia Hospitalar. Cada uma destas sub-divisões conterà, sempre que possível, um Artigo de Doutrina, Notas Técnicas e Noticiário.

No entanto procurar-se-á dar um maior relevo e desenvolvimento à parte respeitante à Farmácia de Oficina, uma vez que é neste sector de actividade profissional que existe um maior número de farmacêuticos e principalmente porque é a Farmácia de Oficina aquela que melhor e mais profundamente conjere à profissão o seu verdadeiro cunho, isto é, que lhe dá a sua personalidade.

De facto, o desejado contacto com o doente exercido permanentemente pelo farmacêutico de oficina é que pode construir perante o grande público o prestígio da profissão.

Os outros farmacêuticos que exercem a sua actividade na Indústria e nos Hospitais têm também óptimas oportunidades de valorizar a profissão — e têm-no sem dúvida conseguido melhor que os outros — porém junto de sectores menos numerosos se bem que mais qualificados.

Esperamos pois que o novo arranjo da Secção Profissional permita despertar um maior interesse da Classe e através dele e do seu aperfeiçoamento e desenvolvimento, conseguir o fim que se deseja, para o que conta não só com o seu Corpo Redactorial mas também e principalmente com os trabalhos e sugestões que todos os farmacêuticos queiram construtivamente enviar à sua «Revista Portuguesa de Farmácias».

M. T.

NOTICIÁRIO

Normas para a instalação de novas farmácias e postos de medicamentos de urgência

Arquivamos o trabalho elaborado pelo Grémio Nacional das Farmácias e enviado a S. Excelência o Ministro da Saúde e Assistência, sobre as normas para a instalação de novas farmácias e postos de medicamentos de urgência:

«Afirmar que o exercício da Farmácia é um serviço de utilidade pública é um lugar comum, porquanto, se é verdade que, através da nossa História, os factos

abonam sobejamente esta afirmação, não é menos verdade que na maior parte do mundo civilizado a legislação tem sido orientada no caminho do seu reconhecimento.

Introduzido o estudo da Farmácia em Portugal durante o reinado de D. Afonso V, o Mestre de boticários Ananias gozou, desde a sua vinda do norte de África, de privilégios especiais, conferidos também aos seus discípulos numa manifestação do elevado conceito em que era tido o exercício desta profissão.

D. Sebastião, ao criar na Universidade de Coimbra a Faculdade de Botica, reforça o sentimento da consideração que os nossos Reis da Dinastia Joanina tinham pelo exercício da Farmácia; e a instituição do regime de Bolsas de Estudo e criação de Partidos farmacêuticos pelo mesmo Rei representam o primeiro esquema de assistência farmacêutica às populações afastadas dos grandes Centros e o primeiro reconhecimento oficial de que o exercício da farmácia é um serviço de utilidade pública.

Durante a dominação filipina o número de partidos farmacêuticos foi notavelmente acrescido e um dos reis filipinos transmutou para Castela o esquema de assistência que viera encontrar em Portugal, ao mesmo tempo que, à semelhança do que fizera D. Afonso V, enobreceu a profissão.

Desta organização tão antiga, e hoje quase extinta, é vestígio o Partido farmacêutico de Marvão, único que ainda existe a recordar-nos como através dos tempos foi sempre considerada a utilidade pública do exercício da farmácia.

E, se assim aconteceu em épocas recuadas, não acontece menos nos tempos actuais, porquanto, hoje como então, o exercício da farmácia continua a ser — muito embora tal se não encontre explícito na Lei — um serviço de utilidade pública.

Na realidade, a obrigação que impende sobre o farmacêutico de ser diplomado por uma Escola superior;

— a obrigação de manter na sua farmácia medicamentos cuja existência constitui um ónus por vezes pesado, como soros e vacinas de aplicação ocasional, instalação para fornecimento de oxigénio medicinal (dispendiosa e de utilização rara), produtos químicos ou galénicos que sofrem alteração e necessitam de substituição periódica, com o conseqüente prejuízo material;

— a obrigação de ser pronto em atender a qualquer hora do dia ou da noite ao aviamento de qualquer receita e o coloca ao serviço permanente do público;

— o poder ser requisitado na sua qualidade para prestar serviços em casos de emergência ou de perigo para a saúde pública;

— mostram bem que o farmacêutico se encontra, pelo menos latentemente, ao serviço da comunidade e que o exercício da farmácia é, incontestavelmente, como dissemos, um serviço de utilidade pública.

A tradicional campanha para chamadas nocturnas bem pode ser apresentada como símbolo de que a farmácia, ao serviço permanente do público, é um serviço de utilidade pública e como tal não pode deixar de ser considerado.

Muito nos apraz registar que, nesta ordem de ideias, se manifestou o Santo Padre quando, em Setembro de 1954, em Roma, aos farmacêuticos reunidos em Congresso Internacional a quando se dignou recebê-los em audiência, disse:

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

Provado que a Farmácia é um serviço de utilidade pública, torna-se, a bem dizer, inútil a afirmação de que defender a Farmácia, dando-lhe condições que permitam ao farmacêutico uma situação condigna a dentro de uma economia desafogada, é simultaneamente dar à Farmácia melhores possibilidades de bem cumprir os seus deveres para com o público.

Um farmacêutico economicamente débil dificilmente poderá manter devidamente apetrechada a Farmácia onde exerce e, se as causas dessa debilidade resultam de Lei inadequada, ou da sua má interpretação ou aplicação, não é legítimo imputar-lhe o não satisfazer, à altura a que o deve, a sua missão para com o público a quem lhe compete servir.

Se o público necessita farmácias convenientemente apetrechadas e em condições de satisfazerem as suas necessidades, a farmácia necessita condições de vida que a coloquem na situação de satisfazer cabalmente a sua missão de servir o público.

Desta interdependência ressalta logicamente que os interesses da Farmácia e os interesses do público se encontram perfeitamente identificados uma vez que, se para o público é de fundamental interesse encontrar ao seu dispor, quando o necessite, farmácias bem apetrechadas e de funcionamento isento de críticas, não é menos verdade que esse objectivo só pode ser atingido através do desafogo económico da Farmácia, o qual, por este motivo e em última análise, vem a ser também o interesse do público.

Ora, é sabido que a população do país deve orçar actualmente por cerca de dez milhões de habitantes e que o consumo anual de medicamentos regula por um milhão de contos, o que representa ser de cerca de cem escudos o valor do consumo médio anual de medicamentos por habitante.

Uma farmácia, para viver com o desafogo mínimo e garantir a quantos nela trabalham remuneração adequada e condigna, e atentos os parcos honorários concedidos aos farmacêuticos, necessita de um movimento anual superior a seiscentos contos — a prova é fácil de fazer — do que resulta que, a cada farmácia e para que esta possa eficientemente servir a sua missão para com o público, deve ser garantida uma clientela mínima de seis mil habitantes.

Não pareça este número um exagero, porquanto, se cálculos elementares não bastassem para o abonar, ele encontrava plena justificação no quadro que a seguir apresentamos, onde se indica o número de habitantes atribuído a cada farmácia pela legislação de vários países e nela se pode ver que as aspirações da Farmácia Portuguesa são na realidade bem modestas:

Suécia	15 000 habitantes	Uruguai	7 400 habitantes
Polónia	>	Venezuela	>
Roménia	>	Irlanda	6 600
U. R. S. S.	>	Brasil	>
Noruega	10 800	Chile	>
China	>	Costa Rica	>
Alemanha	>	Ecuador	>
Áustria	>	Paraguai	>
Bulgária	>	Perú	>
Checoslováquia	>	França	6 500
Dinamarca	>	Luxemburgo	>
Finlândia	9 800	Grécia	>
Japão	>	Hungria	>
Holanda	7 400	Bélgica	>
Argentina	>	Suíça	>
Jugoslávia	>	Austrália	>

Considerando que o nível económico é mais elevado e a assistência médica mais perfeita nos grandes centros populacionais, mas a manutenção é menos onerosa nos pequenos meios, estima-se, a dentro de um critério modesto e cheio de boa vontade, que a clientela indispensável a uma Farmácia, varia entre quatro mil habitantes para as grandes cidades e seis mil para os meios rurais, entendendo-se claramente que os números indicados representam os mínimos aceitáveis.

Do exame do quadro seguinte:

	N.º de Farmácias abertas ao público	N.º de Habitantes por Farmácia
Portugal Metropolitano	1898	4483
Portugal Continental	1826	4338
Portugal Insular	72	8171
Cidade de Lisboa	306	2560
Cidade do Porto	105	2680
Cidade de Coimbra	25	1208
Cidade de Viseu	12	1051

verifica-se que o número de farmácias abertas ao público é muito superior àquele que representa o máximo aceitável para que cada Farmácia possa, em plena consciência, satisfazer a sua missão de bem servir.

Os números apresentados explicam a existência de tantas farmácias em regime de economia precária, mas mostram também a necessidade de medidas que, evitando o progresso deste mal, não permitam que a insuficiência de meios materiais leve a Farmácia a não poder servir eficazmente o público, sem impedirem contudo, por outro lado, a possibilidade de, na protecção dos interesses desse mesmo público, se estender a assistência farmacêutica até onde ela for necessária.

Com este duplo objectivo se elaboraram normas de carácter taxativo que, a serem aprovadas, constituirão um baluarte de defesa tanto para a Farmácia, que poderá ver melhores dias e melhores condições de servir, como para o público, que encontrará quem melhor o sirva, e permitirão a-demais-disso que o esquema de assistência farmacêutica se vá estendendo a um maior número de localidades do País, com beneficio para todos e um mínimo de inconvenientes para alguns, no seguimento de uma política enraizada nas nossas tradições desde os tempos recuados em que procurámos estender a influência do nosso espírito cristão às plagas do Norte de África, como de início tivemos ocasião de frisar.

Identificados nos ideais que com tanta felicidade têm vindo a ser realizados pelo Governo da Nação no que respeita à protecção do trabalhador e à assistência médica e farmacêutica às classes menos favorecidas, é na direcção acima indicada que nos norteamos, procurando alcançar que as condições de existência dadas à Farmácia lhe confirmem melhores condições de bem cumprir, quer pela elevação do nível de vida dos que a servem, quer pelas suas maiores possibilidades para com aqueles a quem ela deve servir.

As normas a seguir apresentadas prevêem uma redistribuição de Farmácias nos grandes centros como nos meios rurais, pela saída das que se encontram em locais superlotados para outros onde sejam necessárias, na certeza, já expressa e demonstrada, de que cada Farmácia, além de necessitar um mínimo indispensável de clientes para poder sobreexistir e satisfazer a sua missão para com o público, necessita também de uma adequada velocidade de escoamento dos seus medicamentos, a fim de que estes, à força de permanecerem armazenados, não vão lenta mas progressivamente sofrendo diminuição da sua eficiência terapêutica.

A distância mínima prevista entre duas farmácias é menos inconveniente para o público, do que encontrar, à beira umas das outras, Farmácias que, por insuficiência do seu movimento, tenham «stocks» envelhecidos, ou se encontram menos bem abastecidas, ainda que providas, como é forçoso que se entenda, de todos os medicamentos considerados indispensáveis.

Pensa-se que as normas a seguir apresentadas defenderão simultaneamente a Farmácia e o público, moralizarão os costumes por diminuir a concorrência, elevarão o nível da classe pela sua melhoria económica e permitirão que, pelo renovoamento mais frequente e pelo aumento da sua existência, melhor se coloquem em condições de bem servir.

Por outro lado considera-se que, de acordo com os princípios fundamentais do Corporativismo, é de desejar maior intervenção dos Organismos Corporativos, com atribuição de uma quota parte de responsabilidade na organização das classes, em tudo que respeite às suas condições de vida, o que nos parece também estar dentro de uma sã orientação e em paralelo com os superiores objectivos do Governo da Nação.

Nestas condições, confiadamente se aguarda do espírito de justiça de quem as houver de julgar se digne aprová-las, de forma a que da sua aplicação resulte maior bem-estar a uma classe cujas condições de vida são suficientemente difíceis para que os alunos tenham desertado da frequência do curso que a ela conduz, como ainda muito recentemente o frisou de maneira categórica o Senhor Reitor da Universidade de Lisboa, e simultaneamente resultem melhores condições de bem servir a saúde pública, que é como quem diz de servir a sua missão.

Nestas condições, o Grémio Nacional das Farmácias propõe que, para a execução do disposto na Base XVI da Lei n.º 1998, se proceda de acordo com as normas seguintes:

Artigo 1.º — O licenciamento de novas farmácias ao abrigo do art. 15.º do Decreto n.º 17 636 e da primeira parte da Base XVI da Lei n.º 1998 será feito tendo em atenção o mais recente censo da população e em obediência às normas seguintes:

a) Nas cidades de mais de 60 000 habitantes, de forma a corresponder a cada farmácia um mínimo de 4000 habitantes.

b) Nas restantes cidades e nas vilas de mais de 10.000 habitantes, de forma a corresponder a cada farmácia um mínimo de 5000 habitantes.

c) Nas vilas de menos de 10 000 habitantes e nos meios rurais, de forma a corresponder um mínimo de 6000 habitantes por farmácia, em cada concelho, mas de tal sorte que em cada aglomerado de menos de 10 000 habitantes não exista mais que uma farmácia.

§ 1.º — Para os efeitos da alínea c), os aglomerados de mais de 10 000 habitantes serão considerados em separado do resto da população do concelho e será tratada cada parte de acordo com a norma que lhe competir.

§ 2.º — Uma nova farmácia nunca poderá instalar-se a menos de 300 metros de outra já aberta ao público, ou a tal autorizada, medidos em linha recta e pela distância mais curta ao nível do solo e sem atender às regras de trânsito, nem à existência de canteiros ou placas ajardinadas.

§ 3.º — Não é de autorizar em caso algum o licenciamento de novas farmácias privativas, em virtude do apoio dado pelas farmácias à cobertura sanitária do País.

Art. 2.º — Sempre que, num aglomerado populacional de mais de 10 000 habitantes, onde o número de farmácias abertas ao público seja superior ao previsto nas alíneas a) ou b) do art.º 1.º, surja local em que se justifique a abertura de uma farmácia, quer por criação de novo bairro habitacional, quer por ampliação de um já existente, proceder-se-á do modo seguinte:

a) Convidam-se todas as farmácias da localidade, já abertas ao público, a declarar, no prazo de 60 dias, se pretendem transferir-se para o novo local.

b) O licenciamento para esse local será atribuído à farmácia já existente que declare desejar transferir-se.

c) Se várias farmácias manifestarem o desejo da transferência para o local em causa, dar-se-á a preferência àquela que se encontrar a menor distância de uma outra; e se houver duas em igualdade de condições dar-se-á a preferência àquela que se encontrar há mais tempo na posse do actual proprietário.

d) A farmácia a quem esta concessão for atribuída fica obrigada a efectuar a transferência no prazo de dois anos a contar da data em que lhe for comunicada e a encerrar definitivamente, no mesmo prazo, a antiga instalação, a qual não poderá em caso algum ficar aberta ao público após a transferência.

§ 1.º — Se nenhuma farmácia já aberta ao público desejar a transferência para o novo local, será concedido o licenciamento ao pretendente que o tiver requerido em primeiro lugar, para o que a Direcção-Geral de Saúde registará a entrada de todos os requerimentos neste sentido, sendo o número de ordem de entrada e a hora da entrega apostos na cópia do requerimento que o pretendente apresentará para esse efeito.

§ 2.º — Em qualquer dos casos, deverá sempre respeitar-se o disposto no § 2.º do art.º 1.º

Art. 3.º — Sempre que numa localidade de menos de 10 000 habitantes se justifique a abertura de uma nova farmácia e que o número de farmácias abertas ao público no concelho a que pertence essa localidade seja superior ao fixado pela alínea c) do art.º 1.º, tendo em vista o disposto no § 1.º do mesmo artigo, far-se-á convite às farmácias já existentes para que uma delas se transfira para o novo local, procedendo-se em relação às que o desejarem nos termos do art.º 2.º e do seu § 1.º.

§ único — Em qualquer dos casos, a nova farmácia distará obrigatoriamente pelo menos 6 km da mais próxima, medidos pelo caminho transitável mais curto.

Art. 4.º — Poderá uma farmácia a seu pedido, ser autorizada a transferir-se de um local para outro, mas a transferência é considerada para todos os efeitos como uma nova instalação e só poderá ser autorizada desde que satisfaça a todas as condições exigidas às novas instalações e especificadamente ao disposto no § 2.º do art.º 1.º.

§ único — A este caso não são de aplicar as normas de procedimento das alíneas a), b) e c) do art.º 2.º e a autorização de transferência não carece portanto de consultas prévias, mas a farmácia obriga-se ao disposto na alínea d) do mesmo artigo.

Art. 5.º — Poder-se-á instalar farmácia na sede de um partido médico que a não possua, desde que não exista farmácia aberta ao público a menos de 3 km, não havendo neste caso que atender à população e desde que, convidadas para esse fim as farmácias situadas a menos de 10 km, nenhuma delas queira transferir-se para o local, devendo em tudo proceder-se nos termos do art.º 2.º.

Art. 6.º — Sempre que o edifício onde se encontre instalada uma farmácia for demolido, deve esta reocupar o local onde se encontrava uma vez reconstruído e qualquer que seja o motivo da demolição.

§ 1.º — A prerrogativa de usar este direito é válida por espaço de 5 anos e insusceptível de contestação, mas este prazo termina logo que o local seja reocupável ou tenha sido ocupado para outros fins.

§ 2.º — Enquanto aguardar a reconstrução do prédio, poderá a farmácia instalar-se provisoriamente em local a menos de 150 metros daquele que ocupava, medidos pela via pública nas condições já enunciadas.

§ 3.º — Se o edifício onde se encontrava instalada a farmácia for demolido por utilidade pública, ou a sua reconstrução não for autorizada pelas Autoridades administrativas, impossibilitando assim o retorno ao local primitivo, bem como se a reconstrução se não efectuar dentro do prazo previsto de 5 anos, poderá a dita farmácia, na impossibilidade de satisfazer às condições do § 2.º do art.º 1.º, e feita prova dos factos, instalar-se definitivamente na mesma zona a uma distância inferior a 150 metros, medidos do antigo local ao nível do solo e pela distância mais curta, sem atender às regras de trânsito nem à existência de canteiros ou placas ajardinadas, mas procurando, na medida do possível, evitar a aproximação com outras já existentes.

Art. 7.º — Com o fim de facilitar o abastecimento de medicamentos às populações rurais, é de autorizar a montagem de posto de medicamentos de urgência em aglomerado populacional onde não exista farmácia e que diste pelo menos 10 km, medidos pelo caminho transitável mais curto, de uma farmácia aberta ao público.

§ 1.º — A distância de 10 km anteriormente indicada poderá ser reduzida quando considerada em relação à farmácia proprietária e desde que o posto se instale a uma distância superior a 10 km em relação a qualquer outra farmácia, com a condição de que a farmácia proprietária seja a única existente na localidade.

§ 2.º — Os postos de medicamentos deverão funcionar em casa própria e como delegação de uma das farmácias mais próximas.

§ 3.º — A autorização para o funcionamento de um posto caduca automaticamente com a instalação de uma farmácia em local que diste dele pelo menos 7 km medidos pelo caminho transitável mais curto.

§ 4.º — Não é permitida a realização de qualquer manipulação num posto de medicamentos de urgência.

§ 5.º — Os postos poderão ter em depósito, para dispensa ao público, especialidades farmacêuticas para uso externo e produtos químicos que não estejam inscritos na tabela de tóxicos, antígenos ou abortivos cuja dispensa carece de receita médica, bem como as especialidades farmacêuticas, unitárias ou não, constantes da lista publicada no «Diário do Governo», I série, n.º 142, de 10 de Julho de 1951, ou de outra que porventura a venha a substituir.

§ 6.º — Os postos de medicamentos poderão dispensar ao público sem receita médica os manipulados de preparação não extemporânea, quando elaborados na farmácia sua proprietária e acondicionados em embalagens próprias, com a condição de que as suas fórmulas se encontrem inscritas na Farmacopeia Portuguesa ou em Formulários usuais e que não estejam abrangidos pela limitação da tabela dos tóxicos, antígenos e abortivos cuja dispensa carece de receita médica.

Exceptuam-se desta disposição as preparações seguintes: água amónio-canforada, essências, óleo de fígados de bacalhau, óleo de meimendo composto, soluto de mercuro-cromo e as tinturas de mostarda, de iodo e de cânfora.

§ 7.º — O posto pode dispensar mediante receita médica e para aplicação imediata e de urgência, medicamentos cardio-tónicos, anestésicos, soros de aplicação urgente, hemostáticos, anti-espasmódicos, bacteriostáticos e antibióticos.

§ 8.º — O posto será confiado a um ajudante de farmácia cuja prática se registre nos termos do § 2.º do art.º 17.º do Decreto 17 636.

§ 9.º — Os carimbos, rótulos e requisições, bem como quaisquer documentos referentes ao posto, deverão conter o nome da Farmácia proprietária, bem como o do respectivo Director Técnico.

§ 10.º — O movimento de estupefacientes será efectuado pela farmácia proprietária e a sua escrituração feita por esta englobando conjuntamente a dos postos que dela dependam.

§ 11.º — O farmacêutico Director Técnico da farmácia de que depende o posto é directamente responsável pelo funcionamento deste, devendo dar-lhe assistência e obrigar-se, por declaração em papel selado e com a assinatura reconhecida, ao cumprimento rigoroso das determinações expressas nos parágrafos anteriores.

§ 12.º — Sempre que a existência de um posto de medicamentos de urgência se manifeste como uma necessidade premente para a saúde pública, mas se verifique que o seu funcionamento representa encargo ruinoso, isto é, que a receita resultante do seu funcionamento não cobre as despesas, ficará a sua existência condicionada a subsídio concedido para o efeito pelas autoridades administrativas e fixado por acordo entre estas e o interessado, servindo de árbitro o Grémio Nacional das Farmácias no caso de não chegarem as partes a acordo.

Art. 8.º — Precedendo cada instalação de nova farmácia, transferência ou montagem de Postos de Medicamentos de Urgência será feita consulta ao Grémio Nacional das Farmácias, sobre se a nova instalação se encontra em tudo dentro das normas estabelecidas pelo presente regulamento e a autorização para a instalação só poderá ser concedida quando tal suceda.

§ único — O Grémio, independentemente das verificações que mandar realizar pelos seus serviços, consultará por escrito as farmácias da zona ou região em que se pretende nova instalação e dará conta expressa na sua informação dos resultados do inquérito realizado.

N. R. — Já estava composto este trabalho do Grémio Nacional das Farmácias quando, inesperadamente, tivemos conhecimento de que foram publicadas novas normas, para o licenciamento de Farmácias e Postos de Medicamentos de Urgência, no Diário do Governo n.º 60 da I Série, de 14 de Março de 1961, disposições oficiais que publicaremos no nosso próximo número.

Centro de Documentação Farmacêutica

II — FARMÁCIA INDUSTRIAL

da Ordem dos Farmacêuticos

EDITORIAL

Dada a diversidade de natureza dos múltiplos problemas apresentáveis ou postos à Direcção do S. N. F. para estudo ou resolução, para uma maior eficiência operante, aquela dividiu as suas diferentes actividades directoras por diversas entidades.

Com a noção das possibilidades e o sentido das responsabilidades, houve pois, que se proceder a uma divisão de trabalho, criando-se uma estruturação orgânica onde se diversificam diferentes Grupos de Trabalho, subdivididos em Secções. Entre as 3 secções que constituem o Grupo Produção, incluiu-se o da Indústria, que nos foi incumbido presidir.

São numerosos e excepcionalmente importantes os problemas que no momento presente e, por certo, cada vez mais crescentemente, se apresentam a estudo e a resolução relacionados com a actividade da Indústria Farmacêutica.

Desde os problemas ingentes do foro económico até aos problemas magníficos de índole técnica e científica, toda uma extensa gama de questões e todo um verdadeiro mundo de problemas se apresentam aos responsáveis para apreciação, estudo e deliberação.

A interferência pròpriamente dita do S. N. F. nesse gigantesco monumento de trabalho que se antolha, cabe, pela sua própria natureza, uma parcela limitadíssima. Ao Sindicato Nacional dos Farmacêuticos não interessa directamente a Indústria Farmacêutica se não naquela medida em que podem estar em jogo os interesses dos profissionais farmacêuticos que laboram naquela indústria, já hoje numerosos, e daqueles que no futuro venham nela a exercer a sua actividade.

É certo que tudo quanto contribua para traçar a evolução da indústria dos medicamentos afecta os profissionais farmacêuticos: já que a Indústria Farmacêutica representa, sem dúvida, um dos mais valiosos redutos onde o profissional de Farmácia poderá exercer a sua actividade de acordo com o predicado de portador de um diploma de um curso universitário.

Portanto, o S. N. F. acompanhará, naturalmente, atentamente, todo o esforço de construção que se venha a empreender no sentido de traçar a evolução da Indústria Farmacêutica Nacional, mas só poderá directamente intervir quando atitudes, propósitos ou resoluções atinjam directamente o profissional farmacêutico.

*Traçada necessariamente nestes âmbitos a actuação da **Secção de Trabalho de Indústria Farmacêutica do S. N. F.**, o seu papel torna-se, em princípio, limitado.*

Nos termos em que compreendemos a interferência deste organismo no transcendente problema da Indústria Farmacêutica, surge-nos um aspecto em que nitidamente podemos e devemos batalhar: pugnar pela elevação da preparação do profissional de Farmácia, já que neste pormenor está a valorização da sua posição no quadro técnico da Indústria dos Medicamentos, se não, mesmo, a permanência dessa posição.

Aliás, quanto a nós, o termo de sobrevivência do profissional farmacêutico como diplomado superior na mescla dos técnicos da sociedade de amanhã — um amanhã que se avizinha no ritmo da progressiva aceleração da vida hodierna — constitui o problema crucial, vital, posto à inteligência, ao saber e à boa vontade dos farmacêuticos conscientes e responsáveis.

*Será, pois, naturalmente pelo melhor apetrechamento técnico do farmacêutico que a **Secção Indústria** da Direcção do S. N. F. pugnará como acertado esforço, como único passo, que poderá assegurar o pão e o prestígio do farmacêutico de amanhã.*

Janeiro de 1961.

L. Silva Carvalho

NOTAS TECNOLÓGICAS

A tecnologia farmacêutica, adaptada às condições de uniformidade, de ordem de grandeza e de rendimento económico características da produção industrial em elevada escala, tem estado, nos últimos tempos, a sofrer uma verdadeira revolução respeitante a certas formas galénicas.

Está, neste caso, por exemplo, a elaboração de comprimidos e drágeas. Não só a técnica de drageificação, depois de muitos anos de rotina e classicismo, entrou por campos de operatória revolucionários, como as próprias fases da técnica de elaboração dos comprimidos estão, igualmente, em profunda modificação no plano da elaboração industrial, após décadas de estagnação nas técnicas clássicas.

Além das características de simplificação operatória e de amplificação de rendimento, as novas maneiras de operar, na elaboração das mais importantes formas galénicas, a que audaciosamente se está lançando mão, ocasionam, em regra, concomitantemente, benefícios de outra ordem: a melhoria das características do produto galénico.

Damos hoje notícia de uma **técnica de obtenção de granulado para a preparação de comprimidos** que foi recentemente descrita por A. M. RAFF e associados (*J. Pharm. Sci.*, 50, 76, [1961]) e que se enquadra nessa linha de profunda modificação da tecnologia farmacéutica a que nos reportámos.

Como vantagens para a elaboração do granulado para comprimidos pelo método a que estamos aludindo, apontam os autores:

- a) simplificação na manufactura
- b) melhoramento da estabilidade
- c) perfeita incorporação de pigmentos corantes
- d) possibilidade de inclusão de drogas incompatíveis
- e) adequabilidade operatória para drogas alteráveis pelo calor ou pela humidade
- f) melhoria das propriedades físicas dos comprimidos.

Resulta, assim, que o novo processo de obtenção do granulado na preparação de comprimidos não só confere rapidez e economia na elaboração desta forma como outros benefícios respeitantes a aperfeiçoamento da própria forma farmacéutica finalizada.

A elaboração dos comprimidos, tem-se praticado, na manufactura industrial, até hoje, pelos dois métodos clássicos de granulação húmida e granulação a seco (dupla compressão).

São por demais conhecidos os inconvenientes de qualquer destes processos (além da morosidade e dispêndio que lhe são peculiares), desde a necessidade de uma formulação quase específica para cada caso, até a pulverização dos ingredientes, à alteração das drogas termolábeis e higrolábeis, no primeiro método; à repetição de recompressões e regranulações a seco (com as consequentes perdas, desenvolvimento de poiras, possibilidades de alterações e inquinações, etc.), ao destacamento de «capas» dos comprimidos obtidos de granulados com excessivo pó, no segundo processo; à irregularidade de coloração dos comprimidos corados, etc., etc.

O método em referência é muito mais rápido do que o clássico processo de granulação por via húmida, por algumas passagens operatórias serem suprimidas: pulverização prévia das drogas, preparação do agente humedecente, humedecimento, tamisação da massa húmida, secagem, granulação do produto quase seco.

O método, em rigor, é usável para comprimidos de substâncias muito activas, isto é, comprimidos que incluem quantidades muito reduzidas de substância activa (alguns miligramas).

Consiste, nas suas linhas gerais, na preparação, por processo de «atomização», de um granulado inerte (diluente incluindo o desintegrante), ao mesmo tempo que o seu aglutinante), muito fino e muito regular.

Obtém-se assim, uma espécie de granulado universal que, misturado homogênea-mente a ingredientes activos, previamente reduzidos a um grau de divisão conveniente, e a uma quantidade insignificante de lubrificante, permite preparar comprimidos de boas características.

Em relação aos comprimidos obtidos com granulado preparado pela fórmula clássica, é de assinalar um aumento de estabilidade dos comprimidos (particularmente, notado quando os ingredientes são hidro-sensíveis), com um teor de humidade mais reduzido, e providos de excepcional dureza e brilho (o que os isenta de pó).

Apesar da dureza (aliás obtida com uma compressão mínima), os comprimidos apresentam uma desintegração mais rápida, por a quantidade de lubrificantes usada ser muito mais reduzida do que a habitualmente utilizada.

Segundo os Autores, o método permitiria obter comprimidos corados com grande uniformidade de coloração (podendo os corantes ser incluídos tanto por forma dissolvida no granulado, como juntos a este, a seco, na compressão).

São evidentes os múltiplos benefícios duma tal técnica. Além duma notável melhoria dos comprimidos obtidos (desde a melhor conservação ao melhor aspecto e mais convenientes características, como desintegração), os problemas de custo, de tempo, de

espaço, de estudo, são extraordinariamente beneficiados. Na realidade, a simplificação verifica-se, mesmo, no campo do estudo da formulação, uma vez que a flexibilidade do emprego deste granulado universal, permitiria evitar o estudo de uma nova fórmula, como habitualmente acontece para cada droga medicamentosa.

L. S. C.

NOTICIÁRIO

Associação dos Farmacêuticos da Indústria na Itália

Constituiu-se o ano passado em Milão, a *Associação dos Farmacêuticos da Indústria* (A. F. I.) que reúne todos os diplomados em Farmácia que trabalham na indústria farmacêutica.

A A. F. I., que tem finalidades morais, éticas e culturais, principalmente «destina-se a defender os interesses morais e profissionais e promover realizações culturais e actualização científica dos diplomados em farmácia ou em química-farmácia que prestam a sua actividade profissional na indústria farmacêutica».

Por toda a parte, e mais nos países de desenvolvida indústria dos medicamentos, o farmacêutico terá de ter o seu lugar, mas reconhecidamente também por toda a parte, tem de labutar para poder ocupar um lugar de direito dentro do quadro dos técnicos deste complexo ramo da indústria.

Por isso, na Itália, à semelhança do que sucede já nalguns outros países, os farmacêuticos que trabalham na indústria farmacêutica organizam as suas associações, a fim de defenderem os seus direitos profissionais.

De desejar será que os farmacêuticos lusitanos se robusteçam também pela união dos laços dos seus interesses profissionais que carecem de ser acatueados no quadro de técnicos ao serviço desta vultuosa indústria.

1.ª Convenção Binal da Indústria Farmacêutica Espanhola

Realiza-se na capital da Catalunha nos dias 23 a 27 de Abril a *1.ª Convenção Binal da Indústria Farmacêutica Espanhola*. Esta Convenção inclui no seu programa uma série de Cerimónias e de Sessões de Trabalho onde são discutidos vários problemas sobre temas relacionados com a Indústria Farmacêutica.

Estão de parabéns os colegas farmacêuticos espanhóis que trabalham na Indústria Farmacêutica, ao levarem a cabo uma realização em moldes de tanta elevação como aqueles que o *Programa Prévio* (que gentilmente nos foi enviado pelo *Prof. Doutor Alfonso del Pozo Ojedo* que, como batalhador infatigável, preside ao Comité Executivo desta notável realização) marcadamente assinala.

Além das diversas *Comunicações*, serão discutidas *Ponências* oficiais («Estrutura da Indústria Farmacêutica»; «Investigações na Indústria Farmacêutica»; «Controle de Produção na Indústria Farmacêutica») e serão pronunciadas *Conferências* por cientistas estrangeiros, como o *Prof. Doutor R. Doliqúe*, da Universidade de Montpellier e o *Prof. Doutor A. Soldi*, da Universidade de Pavia.

Completaremos estas nossas breves referências indicando que nos locais e terrenos da nova Faculdade de Farmácia de Barcelona se realizará, simultaneamente, uma *Exposição* «que será um reflexo da actual Indústria Farmacêutica Espanhola e das múltiplas facetas que abarca a indústria auxiliar». Nesta exposição se integrarão, além dos laboratórios farmacêuticos, instituições (gráficas e estatísticas) e empresas fornecedoras (maquinaria, matérias primas, material de acondicionamento, publicidade, etc.).

Como é evidente, esta *1.ª Convenção* vai constituir uma realização notável, não só pelo nome das diversas individualidades intervenientes, como pelos temas analisados.

L. S. C.

III — FARMÁCIA HOSPITALAR

EDITORIAL

Na realização dum programa estabelecido há três anos e que foi exposto no último número desta Revista, os Farmacêuticos Hospitalares continuam

a reunir-se nas primeiras quintas-feiras de cada mês, alternadamente nos H. C. L. e H. S. M.

Na reunião de Dezembro, fez-se a escolha e distribuição dos assuntos a tratar ao longo do ano e foram considerados de interesse, entre outros, os seguintes temas: Armários de Medicamentos de Urgência. Previsão da Estabilidade dos Medicamentos e Recontrolo da Produção. A Produção de Medicamentos encarada sob o ponto de vista técnico e económico.

O primeiro tema foi apresentado na reunião de Janeiro pelas assistentes dos Serviços Farmacêuticos do H. S. M. (Maria Helena Dias Agudo e Manuela Luz Clara). Na primeira parte do trabalho as AA. referem a maneira como este sistema é utilizado em alguns hospitais dos Estados Unidos da América. Depois descrevem como o método foi adaptado ao H. S. M. e apontam os resultados práticos, já confirmados por dois anos de experiência. Numa última parte, apresentam uma lista de medicamentos considerados de urgência, que o médico ampliará ou reduzirá, ao estabelecer a carga do «Armário» do seu Serviço,

Do segundo tema, foi relatora na reunião de Fevereiro, uma farmacêutica do H. S. M. (Ana Godinho) que o orientou segundo o seguinte plano: Numa primeira parte chama a atenção para a necessidade da existência de legislação própria respeitante à Farmácia Hospitalar; depois descreve a história dos Regulamentos das Farmácias Hospitalares em Portugal e apresenta as linhas gerais do Regulamento dos Serviços Farmacêuticos do H. S. M., elaborado quando da fundação do Hospital e faz também referência às necessidades que o levaram a criar a Comissão de Farmácia e Terapêutica.

Apointa a seguir, o importante problema das relações da Farmácia com a enfermagem, problema esse que tem levado os hospitais norte-americanos à elaboração do respectivo «Manual de Farmácia» assim como o H. S. M., que publicou o seu em 1958. Apresenta ainda um estudo comparativo dos moldes em que foram organizados os Manuais das Farmácias dos Hospitais dos Estados Unidos da América e o que vigora no H. S. M., estudo bastante pormenorizado, que permite tirar conclusões de interesse prático.

M. M. L. C.

Centro de Documentação Farmacêutica

- ★ Como bolsreira da Fundação Gulbenkian, encontra-se em Paris num Centro de Pesquisas Fisiológicas sobre a Célula Normal e Cancerosa, a Dr.ª Maria Rosa Ornelas, chefe da Farmácia do Instituto Português de Oncologia.
- ★ Encontram-se vagos três lugares de assistentes e cinco de internos, nos Serviços Farmacêuticos dos H. C. L., que ainda não foram preenchidos por terem ficado desertos os respectivos concursos. Também por falta de candidatas, continuam vagos os lugares de internos nos Serviços Farmacêuticos do H. S. M.

IV — PERGUNTAS E RESPOSTAS

229) Pergunta — Há muito já avio na minha farmácia a fórmula:

Benzoato de sódio	2 g
Licor amoniacal anisado	1 g
Xarope de ipeca	40 g
Xarope de beladona	10 g
Água fervida q. b. para	150 g

que sempre deu aspecto opalescente, que eu não fazia desaparecer por me parecer que aquela turvação se devia à suspensão da essência de anis. Ora sucede que há dias fui observado pelo facto de noutra farmácia aviarem a mesma fórmula com aspecto límpido, mais axaporada que a minha, e sem qualquer coloração que, nas aviadas por mim, é como deve ser, a cor do chá brando. Estarei eu a aviar mal ou a outra farmácia? — A. S. C.

Resposta—O aspecto do manipulado em referência é exactamente aquele correspondente à preparação efectuada pelo consulente, donde poderá concluir-se que outro aspecto não corresponde a uma perfeita execução, não diremos de fórmula em si, mas talvez de algum ou alguns dos seus componentes. — M. T.

230) Pergunta—Tenho ao serviço da minha farmácia, desde 1957, um praticante, de 19 anos de idade, que só no corrente ano obteve o diploma da 4.ª classe de instrução primária, pelo que não pode registar oficialmente a sua prática farmacêutica. Como actualmente já satisfaz os requisitos legais para aquele fim, poderá também registar a prática adquirida antes da obtenção do diploma de instrução primária? Poderá fazê-lo por alguma portaria ministerial? — A. B. M. S.

Resposta—São condições legais para o registo de prática dos ajudantes de Farmácia o ter dezasseis anos de idade e o exame de instrução primária. Não nos parece legítima a pretensão do interessado uma vez que não possuía, à data em que começou a trabalhar, um dos requisitos legais: exame de instrução primária.

Esta opinião não deve impedir de modo nenhum que seja apresentado requerimento em conformidade com a pretensão formulada. — M. T.

231) Pergunta—Pedia o favor de me elucidarem sobre uma fórmula boa de um calicida líquido, ou indicarem onde posso ver a fórmula preparada. — L. S. F.

Resposta—A páginas 75 do Formulário Oficial e Magistral por Veiga Machado e Fragoso, vêm publicadas duas fórmulas de calicida cuja preparação já tivemos ocasião de experimentar. Não as publicamos porque este formulário está suficientemente difundido não havendo, portanto, nisso, qualquer vantagem. — M. T.

232) Pergunta—Por que razão alguns médicos mandam introduzir supositórios medicamentosos, com a parte grossa voltada para o anus, e não a parte adelgaçada? — A. B. M. S.

Resposta—É condição necessária para que se verifique a acção dum medicamento por via rectal que este seja mantido no recto até completa fusão ou dissolução. Para evitar a expulsão é fundamental a forma do supositório; no caso deste ter a forma de torpedão que é hoje a mais aconselhada deve introduzir-se primeiramente a parte mais grossa, pois que deste modo se aumenta a resistência à contracção do esfíncter.

Pelo mesmo motivo os antigos supositórios de forma cônica devem ser aplicados, introduzindo-os pela parte mais larga; no caso dos cilíndricos, embora seja diferente, é mais racional introduzi-los pelo lado curvo. — M. M. L. I.

233) Pergunta—Um praticante de farmácia, de 19 anos de idade e um ano de prática, é obrigado a estar sindicalizado e a possuir a carteira profissional?

—Há alguma disposição corporativa que estabeleça um ordenado mínimo para um empregado nas referidas condições?

—Existe algum Contrato Colectivo celebrado entre o Grémio das Farmácias e os Sindicatos de Ajudantes de Farmácia? (No caso afirmativo, qual a data do mesmo, e se está em vigor em todo o país). — A. B. M. S.

Resposta—Sim. Desde que o praticante tenha mais de 18 anos, tem de estar sindicalizado e possuir carteira profissional. Só dos 14 aos 18 anos lhes não é exigida a mesma, mas sim um cartão comprovativo da sua inscrição no Sindicato (Estatutos do S. N. A. F. O. C.).

—Sim. Vidé CONTRATO COLECTIVO DE TRABALHO ENTRE O GRÉMIO NACIONAL DAS FARMÁCIAS E OS SIND. NAC. DOS AJUD. DE FARMÁCIA DE LISBOA E DO PORTO — Capítulo IV «Remuneração do Trabalho» Cláusula 26.ª.

—Existe, sim, o citado na resposta anterior, de 30 de Agosto de 1948, que entrou em vigor em 1 de Setembro de 1948. Está em vigor no Continente, no Funchal e em Angra do Heroísmo. — M. T.

V — NOTICIÁRIO GERAL

RELATÓRIO DO DELEGADO DO SINDICATO À 18.^a ASSEMBLEIA GERAL DA F. I. P. e AO 20.^o CONGRESSO INTERNACIONAL DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Realizou-se em Copenhague de 29 de Agosto a 2 de Setembro a 18.^a Assembleia Geral da Federação Internacional Farmacêutica e, simultaneamente, o 20.^o Congresso Internacional de Ciências Farmacêuticas.

O programa, elaborado e distribuído com bastante antecedência, foi integralmente cumprido, cabendo a responsabilidade da sua realização e execução aos nossos colegas dinamarqueses que tiveram o auxílio dos colegas suecos num dos dias da reunião.

Dividiu-se em 3 partes distintas o encontro de Copenhague: as habituais manifestações sociais, as reuniões da Federação Internacional Farmacêutica e as sessões dedicadas ao Congresso das Ciências Farmacêuticas, totalmente preenchidas por um simpósio sobre enzimas.

As recepções começaram no domingo 28, no «Hotel de Ville de Frederiksberg» estabelecendo-se os primeiros contactos com os colegas já conhecidos de reuniões anteriores; no dia 29, agora no «Hotel de Ville de Copenhague» o Conselho Municipal da cidade ofereceu um jantar volante aos congressistas; no dia 30 foi a vez do banquete oficial do Congresso, realizado num ambiente bem escolhido e acompanhado por um ligeiro, mas gracioso programa de variedades; no dia 31 efectuou-se a deslocação à Suécia — Malmö — com jantar servido a bordo do barco, o que permitiu também que houvesse animado baile entre os congressistas; no dia 1 realizou-se um espectáculo no Teatro Royal com representação de 2 óperas e a presença dos Reis da Dinamarca; finalmente no dia 2 o Congresso encerrou-se com o Baile com que habitualmente se concluem estas reuniões. Dentro do mesmo espírito as senhoras acompanhantes assistiram a uma passagem de modelos no dia 29; fizeram a volta à cidade com visita pormenorizada das fábricas de Cerveja «Carlsberg» onde almoçaram, no dia 30; acompanharam o Congresso à Suécia onde deram uma volta nos arredores de Malmö com almoço em local escolhido, no dia 31; e finalmente foram presenteadas com uma excursão com visita a castelos históricos no dia 1.

Dentro do nosso papel de observadores, permitimo-nos criticar este grupo de manifestações sociais, destinadas a estreitar o convívio entre os farmacêuticos dos mais diversos países, dividindo a nossa apreciação em duas partes: da maneira como foram organizadas as reuniões e dos resultados, sob o ponto de vista de convívio, que essas mesmas reuniões deram.

Quanto à Organização, nada ou quase nada, se pode objectar. Movimentar e servir 1200 pessoas não é evidentemente tarefa fácil. Houve sempre comida escolhida e em abundância, embora como se compreende, à maneira dinamarquesa; respeitaram-se horários, cumpriu-se enfim o programa. Se as senhoras se podem queixar de passeios demasiado longos e principalmente da visita à fábrica da cerveja que não resultou em absoluto, também por causa do dia desagradável que fez, não há dúvida, no entanto, que a organização foi dum maneira geral, boa. Tira-se a lição de que não há vantagem em sobrecarregar demasiado os dias com visitas propositadamente prolongadas, antes agradando mais às senhoras um programa ligeiro com suficiente tempo livre para escolherem por si próprias como conhecer os usos e costumes das terras através dos seus grandes armazéns... Sob o ponto de vista de convívio parece-me que estas reuniões de muitíssima gente, com representações de certo modo importantes de quase todos os países — e veja-se que de Portugal estavam 25 farmacêuticos e acompanhantes —, redundam até certo ponto em íntimo e agradável convívio, mas entre os compatriotas, o que não será intenção do Congresso. Confessamos que sob este aspecto nos agradou mais a reunião de Madrid, em Setembro de 1959, em que isolados, não tivemos outro remédio senão ligar-nos aos colegas estrangeiros que aliás nos fizeram uma agradável recepção em Copenhague, testemunho dum amizade arranjada em 3 dias apenas.

A Federação Internacional Farmacêutica tinha o seu programa próprio que começou com uma sessão presidida pelo Rei da Dinamarca na sala de concertos do Tivoli, parque de diversões de Copenhague, em que nos foi dado ouvir um bem executado concerto pela orquestra privativa do parque — 50 figuras — e uns quantos discursos de boas vindas, sendo apenas de salientar pelo seu conteúdo e pela personalidade

do conferente o lido pelo presidente da Real Academia Dinamarquesa de Ciências. o célebre cientista Niels Bohr.

Antes desta abertura oficial já tinha havido — no dia 28 — uma sessão de Conselho da Federação em que se cumpriu a ordem do dia sem nada digno de menção.

No dia 30 realizaram-se sessões das várias secções em que se subdivide a Federação tendo por combinação prévia, os mais importantes assuntos a assistência de um dos farmacêuticos portugueses para depois por troca de impressões, se tentar tirar o máximo proveito e a ideia mais clara possível do que se passou. Isto porque as secções reuniram todas à mesma hora. Pela nossa parte assistimos na secção de farmacêuticos militares e hospitalares; na secção dos hospitalares estava também o colega Aluisio Leal. A secção dos farmacêuticos de oficina reuniu-se em Assembleia Geral no dia 31, na Suécia, e aí estivemos todos pelo interesse que nos merecia o assunto. Devemos confessar que a reunião, redoundo numa tremenda decepção para todos nós dado o baixo nível em que decorreu, motivado aliás pela relato do delegado inglês que se limitou a apresentar a situação da Grã-Bretanha sem adiantar fosse o que fosse para a resolução dos problemas, que, duma maneira ou doutra, affectam a farmácia-officina em todo o Mundo.

Seguiram-se no uso da palavra delegados de vários países, destacando-se como sempre, um dos representantes da França, que ao serem abordados estes problemas — como o ano passado em Madrid com a questão dos corantes —, imediatamente vem à liça em defesa da indústria, ou antes dos produtores.

Cada delegado limitou-se a dizer como a coisa corria no seu país, destacando-se apenas Granger, da Inglaterra, que criticou a modéstia do relato, preconizando uma atitude de bom senso em que não haja hipertrofias (produtores), ou histórias — o que mais custa no fim de contas é a propáganda, segundo disse —, nem utopias de retrocessos impossíveis (farmácia-officina).

Replicou a todos de modo impossível de descrever o relator que se limitou a fazer ironia com os argumentos de cada um o que aliás foi sublinhado com fortes gargalhadas do sector que compreende e aprecia tal género de gracejos numa assembleia que se desejaria séria e construtiva.

As reuniões das secções continuaram no dia 1, tendo apresentado as suas comunicações os nossos colegas Aluisio Leal e Albuquerque da Fonseca. Nesse mesmo dia houve a última reunião do Conselho a que assistimos como representantes do Sindicato, tendo-se um pouco apressadamente ouvido os relatórios dos presidentes das secções sobre o andamento dos trabalhos.

Diga-se em abono da verdade que os trabalhos foram demasiado modestos para permitirem grandes relatos e que o Conselho se limitou a aprová-los e a sancionar a criação de novas sub-secções da secção científica dos quais destacamos a das análises clínicas.

A Assembleia Geral realizada no dia 2 aprovou as conclusões a que o Conselho chegara sobre os trabalhos efectuados.

Não entramos em mais pormenores sobre as palavras proferidas pelos delegados de vários países na Assembleia Geral que tratou (?) dos problemas da farmácia-officina porque em relato à parte daremos conta do que nos foi dado ver e concluir de visitas que fizemos a farmácias e laboratórios na França, Bélgica, Holanda, Dinamarca, Alemanha e Suécia.

Finalmente no que diz respeito ao Congresso de Ciências Farmacêuticas assistimos às sessões que constaram de conferências ou lições por professores de vários países, nomeadamente Jorgensen Jacobsen e Hold da Dinamarca, Bulloch da Inglaterra, Courtois da França e Richl da Alemanha. Seja-nos permitido destacar a lição de Courtois que, talvez pela maior acessibilidade do francês ou pela maior categoria do conferente apreciámos bastante. As outras lições foram demasiado longas — uma demorou mais de duas horas e incluiu várias demonstrações de aula prática de 1.º ano de Farmácia — e só depois da sua publicação se poderá fazer juízo exacto do valor do simpósio.

Concluindo: não há dúvida que a representação portuguesa impressionou pelo seu número os colegas estrangeiros; vários nos manifestaram a sua admiração. Também não há dúvida que se adquiriram novos conhecimentos, que se cimentaram amizades adquiridas em reunião anterior e que se esclareceram pontos sobre a farmácia em diversos países. São sem dúvida vantagens e todos os que estiveram na reunião farão o possível por torná-las extensivas à farmácia portuguesa.

II CICLO DE CONFERÊNCIAS, LIÇÕES E COLÓQUIOS DO CENTRO DE ESTUDOS BIO-GALÉNICOS DA ESCOLA DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

No dia 12 de Janeiro de 1961, realizou-se a primeira sessão deste II Ciclo. O Prof. Doutor Ramos Bandeira referiu-se ao Plano de Actividades do ano transacto, onde foram apresentados, semanalmente, diversos trabalhos de investigação e cultura profissional. Sob este último aspecto, foi divulgada a legislação de certos países tendente a adaptar a Farmácia à evolução operada neste ramo da Arte de Curar nos nossos dias. A importância dos trabalhos apresentados ficou bem demonstrada nas referências elogiosas feitas na imprensa profissional e na de informação e, ainda, no interesse despertado na numerosa assistência a todas as sessões,— provas elucidativas da repercussão que tiveram.

Alguns dos trabalhos foram publicados em «Notícias Farmacêuticas», «Boletim Científico da Escola» e em volume sob o título «Debatendo Problemas Farmacêuticos».

O Prof. Ramos Bandeira disse, depois, que o plano de Actividades para 1961 foi organizado nos mesmos moldes do de 1960, procurando abranger problemas científicos e de divulgação da cultura profissional, sem esquecer elementos referentes à Farmácia no estrangeiro. Diversos dos temas serão tratados por Farmacêuticos de Oficina, dos Serviços Hospitalares de Coimbra, pelos Bolseiros da Fundação Calouste Gulbenkian e Estudantes da Escola de Coimbra.

Seguidamente, o Dr. António Pinho de Brójo proferiu a anunciada lição sobre «Electroforese Contínua». Resumiu os fundamentos do método e referiu as suas vantagens em análise preparatória, em relação às técnicas correntes de electroforese em papel, salientando os problemas teóricos e operatórios que a sua realização prática tem suscitado até ao presente. Ao terminar, indicou os fundamentos a que deve obedecer e construção dos dispositivos de electroforese contínua.

No dia 19 de Janeiro realizou-se a segunda sessão do presente ciclo. Foi conferente a Ex.^{ma} Senhora Dr.^a D. Maria Teresa Perdigão Costa que falou sobre «A análise Cromatográfica de preparações Vitamínicas».

Antes de dada a palavra à conferente, o Prof. Ramos Bandeira referiu-se ao papel desempenhado pela referida Senhora nos trabalhos de investigação do Centro, colaborando activamente numa obra de grande alcance para o futuro da Farmácia Portuguesa, graças à valiosa cooperação dada pela Fundação Calouste Gulbenkian.

Ao iniciar a sua exposição, a distinta Bolseira da referida Fundação deu a conhecer os resultados de parte das suas investigações na análise de especialidades farmacêuticas multivitaminadas por cromatografia. Descreveu os ensaios executados que permitiram estabelecer as técnicas operatórias conducentes a uma melhor separação e identificação de vitaminas no complexo B. Enumerou, finalmente, os diferentes processos para determinar quantitativamente as vitaminas B₁, B₂ e B₆.

A 3.^a sessão de trabalhos realizou-se no dia 26 de Janeiro, com a conferência do Dr. Gastão Larisch intitulada «Sobre os Estatutos da Organização Farmacêutica «STADA».

O prof. Ramos Bandeira salientou a valiosa cooperação que o Dr. Larisch tem prestado ao Centro, em vários campos, incluindo a divulgação de alguns aspectos da Farmácia Alemã. Disse que mais de uma vez tinha colaborado nestas Sessões e por isso se dispensava a sua apresentação, tanto mais que é bem conhecido através dos seus trabalhos publicados em «Notícias Farmacêuticas». Referiu que o assunto de hoje obedecia a um pedido formulado por parte do auditório presente na sua Conferência sobre a Organização STADA, realizada no Centro a quando da III Reunião dos Farmacêuticos Portugueses. Uma vez mais com a interferência do Dr. Helling, Director da Casa Alemã, em Coimbra, se conseguiram outros elementos sobre a organização STADA, agora um exemplar dos respectivos Estatutos.

O Dr. Gastão Larisch, usando da palavra, salientou os pontos fundamentais desses Estatutos, sobretudo as obrigações e deveres dos farmacêuticos associados. Assim, uma das cláusulas obriga-os a preparar as fórmulas do Formulário STADA. A falta de cumprimento deste preceito estatuído é motivo para afastamento da Sociedade. É

pois um meio de forçar o farmacêutico alemão a respeitar as tradições da sua profissão, embora STADA se tivesse adaptado à evolução da farmácia, de apresentar produtos acondicionados à maneira das especialidades.

As matérias primas para os produtos STADA fornece-os directamente a organização.

O Dr. Gastão Larisch, que referiu muitas outras particularidades dos Estatutos STADA, ao terminar a sua conferência disse que eles seriam publicados, na íntegra, em «Notícias Farmacêuticas», única forma de os dar a conhecer a grande número de Farmacêuticos Portugueses. Aproveitava a ocasião para se congratular pela obra empreendida pelo Centro de Estudos Bio-Galénicos.

Por fim formulou os seus votos pela elevação da Escola a Faculdade e que, como em França, para descongestionar os grandes meios populacionais, se criasse em Coimbra o Laboratório de Verificação de Medicamentos, trabalhando em estreita colaboração com as Faculdades de Farmácia, Ciências e Medicina.

«Notas sobre a Farmácia Alemã», foi o título da conferência proferida no dia 9 de Fevereiro pela Senhora Dr.^a D. *Clarisse Costa de Ramos Bandeira*, no Centro de Estudos Bio-Galénicos.

Este Centro tem procurado alternar Colóquios de trabalhos de investigação com Sessões em que se apresentam problemas de Ensino e de Exercício profissional no estrangeiro. Hoje coube a vez à Farmácia da Alemanha Federal.

A conferente disse que o seu trabalho se fundamentava em outros apresentados numa Conferência Internacional de Roma, realizada em Maio de 1959, sob o patrocínio da Sociedade Italiana de Ciências Farmacêuticas.

Indicou as formalidades a cumprir para se abrir farmácia, salientando a obrigatoriedade de um estágio para garantia da Saúde Pública. Referiu o nível elevado das especialidades farmacêuticas deste País, tão conhecidas dos Portugueses. Salientou que a cedência de produtos medicamentosos, para a espécie humana e para veterinária, é pertença exclusiva da farmácia, excepto um número limitado. Essa exclusividade estende-se às águas minerais, quando contenham certos produtos.

Tratou dos pontos fundamentais de um Projecto de Lei, sobre Farmácia, apresentado no Parlamento da Alemanha Federal, visando sobretudo a preparação e verificação de especialidades farmacêuticas. Referiu-se aos medicamentos para o seguro social.

Finalmente, preconizou a necessidade do Farmacêutico Português ter um horário de trabalho que lhe permita sair mais cedo da farmácia, para poder exercer assidua e permanentemente a profissão, e dispor de tempo para outros trabalhos e para o estudo de actualização de conhecimentos. Assim, entendia que não seria despropositado que o exercício profissional, diário, obrigatório, terminasse pelas 17 ou 17 e meia horas, como na Inglaterra. As farmácias de serviço assegurariam o fornecimento de medicamentos durante o resto do dia.

Se o Farmacêutico Português não se adaptar à evolução da vida, a profissão sucumbirá.

A 5.^a Sessão teve lugar no dia 24 de Fevereiro, com a conferência proferida pela Senhora Doutora D. *Maria Serpa dos Santos* sob o título «O metabolismo do ferro e o microscópio electrónico».

Começou por uma referência à importância biológica do ferro que se encontra presente em todas as células vivas, faz parte da molécula da hemoglobina, enzimas e fermentos de oxido-redução e é indispensável à síntese da clorofila. Nos sidero-bactérias, de que se apresentaram algumas preparações, encontra-se em grandes quantidades, formando depósitos insolúveis que chegam a obstruir completamente as canalizações.

Seguiu-se uma breve resenha sobre os diversos estados do ferro no organismo humano, mecanismo da sua assimilação, armazenagem e excreção, destino e papel dos corpos elaborados e referência ao ferro sérico, cuja determinação constitue auxiliar do diagnóstico de algumas doenças do sangue.

Para finalizar, expuseram-se rapidamente os princípios em que se baseia a construção do microscópico electrónico.

No dia 2 de Março realizou-se mais uma Sessão, sendo apresentado o trabalho intitulado «Óptica e Acústica nas Prescrições Médicas», pelas Estudantes *Emília Rosa de Almeida Pereira da Costa* e *Maria de Lourdes Lopes Pires*. Foi lido pela primeira. Começou a conferente por expor os conhecimentos necessários para interpretação de prescrições de médicos oftalmologistas e odologistas.

Expuseram-se os inconvenientes, para a visão, de lentes que não correspondam ao que o doente necessita. É precisamente o mesmo que sucede com a troca de um medicamento.

Referiu-se à preparação do farmacêutico no campo da óptica e da acústica, e sua colaboração com a Classe Médica das respectivas especialidades. Por isso em alguns países como a França, Espanha, Bélgica, etc. realizam-se anualmente Cursos de Aperfeiçoamento, destas especialidades, nas Faculdades de Farmácia, com a colaboração de professores médicos e farmacêuticos, e de farmacêuticos-técnicos.

Tais cursos, disse, funcionam há vários anos nos citados países. Contam-se já por várias centenas os Farmacêuticos com tais diplomas, mesmo na vizinha Espanha que vai suplantando no campo da Farmácia. Um médico espanhol exteriorizou, publicamente, a sua opinião de que o Farmacêutico é a pessoa mais idónea para dar seguimento às prescrições de óptica e acústica médicas, tal como é o farmacêutico que deve ter a responsabilidade das prescrições médicas em geral. Citou-se, ainda, a inauguração recente de um grande centro de audiometria, em Madrid, dirigido por um farmacêutico diplomado em óptica e acústica médicas. Professores universitários, membros do Clero, etc. estiveram presentes na inauguração. Quer dizer, a Espanha vai aumentando o nível dos seus técnicos preparando-se para a luta que se vai enfrentar com as consequências resultantes dos mercados dos seis e dos sete. Não serão os Povos melhor apetrechados que conseguem mais exportações, cujo rendimento aumentará o respectivo nível de vida? Por isso se nota pelo mundo inteiro uma ansia de aumentar cada vez mais as verbas destinadas ao ensino, pensando-se na colocação dos respectivos diplomados.

Referiu-se que na França o Governo criou, recentemente, a especialidade de óptica e acústica médica para farmacêuticos, instituindo-se um curso complementar post-licenciatura. A França demonstra estar na senda de valorizar o mais possível os seus diplomados, o que constitui incontestavelmente um índice de progresso. Em muitos dos Estabelecimentos de Ensino Farmacêutico da província, onde ainda não havia o 5.º ano de Farmácia, foi ultimamente instituído: Dijon, Reims, etc. Como se inveja a França!

A Saúde Pública só beneficiará com o aumento do nível cultural dos seus servidores e portanto do farmacêutico.

Propôs-se que nos Estabelecimentos de Ensino Farmacêutico do País se criassem Cursos de Aperfeiçoamento em Óptica e Acústica médicas e que se imitasse a França instituindo, oficialmente, a respectiva especialização.

Em todas as sessões foram projectados filmes cedidos por vários Laboratórios e devidamente comentados.

III CICLO DE CONFERÊNCIAS E LIÇÕES NO SINDICATO

No decurso do 1.º trimestre de 1961 e em prosseguimento do programa do ciclo de conferências e lições na presente época, foi possível realizar-se as seguintes lições:

— No dia 25 de Janeiro, pela Sr.ª Dr.ª D. Marília Graça de Oliveira, assistente dos serviços farmacêuticos dos Hospitais Civis de Lisboa, que versou o tema: «Colírios».

A conferencista após uma pequena introdução, alongou-se nas modernas tendências de isotonzificação, esterilidade e isoidria dos colírios.

Seguidamente referiu-se a variadas técnicas de preparação e conservação, tendo sido feita a projecção de alguns diapositivos sobre locais de trabalho para estas formas farmacêuticas e de modernos recipientes.

A Dr.^a Marília de Oliveira ilustrou ainda a sua lição com algumas fórmulas elucidativas tendo, por fim, feito referência a ensaios de controle de colírios, com os quais deu por findo o tema tratado.

— No dia 6 de Fevereiro, pelo Sr. Dr. José Joaquim Imaginário Monteiro, do corpo técnico do Instituto Luso-Fármaco, de Lisboa, tendo versado o seguinte tema: «Preparação Industrial de Supositórios».

Depois de uma breve introdução histórica e de algumas considerações de ordem geral sobre esta forma farmacêutica, o conferencista entrou pròpriamente no assunto da produção industrial de supositórios.

Referiu os processos de preparação seguidos na indústria com as vantagens e desvantagens de cada um deles.

Apresentou, em seguida, um moderno equipamento inteiramente automático para a sua preparação com algumas modificações que lhe introduziu, afirmando que conseguiu assim um rendimento maior na sua produção.

Por fim, tratou do problema das incompatibilidades, alterações e conservação dos supositórios.

ASSEMBLEIA GERAL DO SINDICATO

Realizou-se no dia 20 de Fevereiro do ano em curso, a assembleia geral ordinária do Sindicato, cuja ordem de trabalhos comportava a apreciação e votação do relatório e contas do exercício de 1960 e a remodelação do Corpo Redactorial da Revista.

Após aquele documento e as contas do exercício transacto terem sido aprovadas — com um voto de louvor para a Direcção — foi apresentada uma proposta, que também foi aprovada, no sentido de ser remodelado o *Corpo Redactorial* da nossa Revista, que ficou assim constituído:

A — Secção Científica

1) *Química-Farmacêutica*: Dr. Joaquim de ALMEIDA BALTAZAR; Prof. José Avelar de ALMEIDA RIBEIRO; Dr.^a Maria Beatriz RAMOS LOPES; Prof. Alberto CORREIA RALHA; Dr. António PERQUILHAS TEIXEIRA; Prof. José Ferreira do VALE SERRANO.

2) *Farmácia Galénica*: Dr. Luís DUARTE RODRIGUES; Dr. António LUPI NOGUEIRA; Dr. Aluísio MARQUES LEAL; Prof. Luís NOGUEIRA PRISTA; Dr. Luís da SILVA CARVALHO; Dr. Carlos SILVEIRA; Prof. Luís de SOUSA DIAS.

3) *Farmacognósia e Análises Aplicadas*: Prof. José CARDOSO DO VALE; Dr. João DELGADO GUERREIRO; Prof. Aloísio FERNANDES COSTA; Dr. Eduardo PAQUETE; Prof. Albano PEREIRA.

4) *Bibliografia e Legislação*: Dr. Manuel CRISTIANO; Dr.^a Marília GRACA DE OLIVEIRA; Dr. Alberto MOURATO VERMELHO; Prof. Luís de SOUSA DIAS.

da Ordem dos Farmacêuticos

B — Secção Profissional

1) *Farmácia de Oficina*: Dr. João ALVES DA SILVA; Dr. Amândio MARTINS; Dr. António MOZ TEIXEIRA; Dr. Dâmaso da SILVA GOMES.

2) *Farmácia Industrial*: Dr. José Joaquim IMAGINÁRIO MONTEIRO; Dr. António PALLA CARREIRO; Dr. José RAMOS MACHADO; Dr. Luís da SILVA CARVALHO.

3) *Farmácia Hospitalar*: Dr.^a Maria Arminda CONSTANTINO; Dr.^a Maria Manuela LUZ CLARA; Dr. Aluísio MARQUES LEAL; Dr.^a Maria Rosa ORNELAS; Dr. Carlos SILVEIRA.

4) *Análises (Clínicas e Diversas)*: Dr. João ALVES DA SILVA; Dr. Januário de OLIVEIRA; Dr. Eduardo PAQUETE; Dr. Henrique dos SANTOS SILVA.

FEDERAÇÃO INTERNACIONAL FARMACÊUTICA

XXI CONGRESSO INTERNACIONAL DAS CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS — Este Congresso terá lugar em Pisa de 4 a 8 de Setembro do corrente ano, organizado pela *Federação Internacional Farmacêutica* sob o patrocínio da *Federação da Ordem*

dos Farmacêuticos Italianos. Do seu programa constam as seguintes secções, cujos trabalhos serão distribuídos pelos diversos dias:

- 1.ª Secção — Farmacognosia. Plantas medicinais.
- 2.ª Secção — Química farmacêutica e análise de medicamentos.
- 3.ª Secção — Química biológica, toxicológica e bromatológica.
- 4.ª Secção — Farmácia galénica e técnica farmacêutica.
- 5.ª Secção — Farmacodinamia e dosagens biológicas; bacteriologia.

REUNIÃO DO CONSELHO DA FEDERAÇÃO INTERNACIONAL FARMACÊUTICA — A reunião anual do Conselho desta Federação, realizar-se-á em Atenas de 12 a 16 de Setembro deste ano, sendo o nosso Sindicato ali representado pelo Colega Dr. Carlos da Costa Silveira.

VII CONVIVÍUM DA ASSOCIAÇÃO DOS ESTUDANTES DA FACULDADE DE FARMÁCIA

Realizou-se no Porto, de 12 a 19 de Março do corrente, o VII Convívium da J. U. C. e da A. E. F. F., que decorreu, tal como nos anteriores, num ambiente de confraternidade que nos apraz assinalar.

Conforme o seu programa, teve lugar no domingo dia 12, às 11 horas, na Igreja Românica de Cedofeita a missa por alma de Mestres e Alunos mortos. No dia 14, pelas 21,30 horas, efectuou-se no Salão Nobre da Faculdade de Farmácia o colóquio, orientado pelo aluno do 5.º ano Alberto Roque da Silva, sobre «Relações Professor-Aluno». Na quarta-feira, dia 15, no mesmo Salão Nobre, à noite, proferiu uma conferência o Sr. Prof. Dr. Hernâni Monteiro, sob o título: «Apontamentos sobre o anedótico e o bom humor na literatura. A farsa dos Físicos de Gil Vicente e outros temas». No mesmo local, dia 17, o Sr. Dr. António Correia Alves tratou de «Investigações de plantas medicinais do Ultramar: seu actual interesse». Finalmente, no dia 18, realizou-se a Noite de Arte no Salão Nobre da Faculdade de Engenharia.

DIRECÇÕES TÉCNICAS DE FARMÁCIAS

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

Nomes	Farmácias e Localidades
Maria de Lourdes S. M. e Castro	Central — Évora
José dos Santos Ferreira	Pulido — Lisboa
Irene A. D. Silva de Carvalho	Ferreira de Carvalho — Porto
Filipe A. Revez Carvalho, Alfeirão	Godinho — Mértola
Maria H. M. S. Lima Grilo	Simões Lopes — Queluz
Dora Pereira da Silva Freire	de Palmela — Palmela
Maria L. C. F. Pessoa de Bragança	M. Vicente de Jesus — Lisboa
Maria B. Martins Carrondo	Simões — Lisboa
Maria R. Martins Antunes	Central — Porto de Mós
Maria L. Monteiro Teixeira	Galeno — Lisboa
Maria L. R. Vieira Martins	Moderna — Alcoentre
João Ferreira Leite	Mota — Atães (V.ª Verde)
Marília S. Pereira Lopes	Trofense — Paranhos - Trofa
Maria C. L. Azevedo Andrade	
Maria J. S. C. Ribeiro Laborinho	Higiênica — Pataias
Maria Adélia Fontes Veiga	Figueiredo — S. João da Pesqueira
Ilda da Silva Ferreira	Martins — Samora Correia
Ondina das Mercês Barros	Nova Fátima — Baixa da Banheira
Maria dos Anjos Ramos Morgado	Ferreira — Sarilhos Grandes
Maria Alcina M. Pereira Gomes	Senhora Aparecida — Lousada
Maria Orisia Dias Correia	Ribeiro — Lousada
Maria Oct.ª M. de Oliveira Campos	Moderna — Tortosendo

LICENCIAMENTO DE FARMÁCIAS

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

N.º e datas dos alvarás	Farmácias e Localidades	Proprietários
936 — 12-1-1961	<i>Ivone, Lda.</i> — Lisboa	Farmácia Ivone, Lda., soc. constituída pelas farmacêuticas Ivone do Nascimento Coelho e Maria Amélia Fernandes Gonçalves
937 — 12-1-1961	<i>Iriarte</i> — Alvalade — Lisboa	Alzira G. Martins Monteiro
938 — 14-1-1961	<i>Crespo Santos</i> — Faro	Amélia Crespo dos Santos
939 — 18-1-1961	<i>Da Maia</i> — Águas Santas	Cremilde Ruela de Vasconcelos
940 — 27-1-1961	<i>Carvalhense</i> — Aldeia do Carvalho	José Luís de Brito Rocha
941 — 27-1-1961	<i>Melo</i> — Maceira (Cinfães)	Corina de Melo Cardoso
942 — 27-1-1961	<i>Chaves Ferreira</i> — Vila Real	Ana Maria de Almeida Chaves
943 — 3-3-1961	<i>Moderna</i> — Linda-a-Velha	Maria Flávia G. Ramos
944 — 10-3-1961	<i>da Misericórdia</i> — Calheta (S. Jorge)	Santa Casa da Miseric.ª de Calheta
945 — 14-3-1961	<i>Estrela</i> — Unhais da Serra	Iva Manuela Rodrigues Correia
946 — 21-3-1961	<i>Zarco</i> — Machico	Maria Fernanda Fernandes
947 — 21-3-1961	<i>Moderna</i> — V. Franca de Xira ...	Maria Júlia Pereira Correia
948 — 21-3-1961	<i>Progresso</i> — A-da-Maia, Lisboa ...	Farmácia Progresso, Lda.

REGISTOS DIVERSOS

- ★ A *Farmácia Santa Cruz*, de Lisboa, foi também registada em nome da farmacêutica Maria Helena S. Almeida Joglar, pelo seu consórcio com o farmacêutico proprietário da mesma Farmácia Eurico José G. Figueiredo Pais. (Of. 39, da D. G. S., 6-1-1961).
- ★ Foi registada a propriedade da *Farmácia da Misericórdia de Ponte de Lima* em nome do farm. Manuel Amadeu Pinto de Araújo Pimenta. (Of. 75, da D. G. S., 6-1-1961).
- ★ A firma Jayme Alves Barata, Lda., proprietária da *Farmácia Barral*, de Lisboa, passou a ter a designação de Estabelecimentos Barral, Lda. (Of. 78 da D. G. S., 7-1-1961).
- ★ A Farmácia do Padrão, de Rebordosa (Paredes) passou a denominar-se *Farmácia Central de Rebordosa* (Of. 710, da D. G. S., 3-3-1961).
- ★ A Farmácia Eusébio, de Faro, passou também a denominar-se *Farmácia Pontes Sequeira* (Of. 884, da D. G. S., 11-3-1961).
- ★ Reabriu temporariamente a Farmácia Teixeira, de Alte (Loulé) (Of. 1011, da D. G. S., 16-3-1961).
- ★ Foi encerrada ao público a *Farmácia Central de Provezende* (Of. 1031, da D. G. S., 17-3-1961).
- ★ A *Farmácia Almeida da Cunha*, do Porto, é actualmente propriedade do Eng.º Joaquim von Hafe de Almeida Cunha e de Maria Cândida von Hafe de Almeida Cunha. (Of. 1039, da D. G. S., de ...-3-1961).

FARMACÊUTICA

Oferece-se para trabalhar, em Lisboa, em Farmácia ou Laboratório, com ou sem direcção técnica. Informa a Secretaria do Sindicato.

REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

Director: M. MOURATO VERMELHO — Presidente da Direcção

Director-Adjunto: A. MARQUES LEAL

EDIÇÃO E PROPRIEDADE DE

SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS — SOCIEDADE FARMACÊUTICA LUSITANA
(MEMBRO EFECTIVO DA «FÉDÉRATION INTERNATIONALE PHARMACEUTIQUE»)

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

CORPO REDACTORIAL:

J. ALMEIDA BALTAZAR; J. A. ALMEIDA RIBEIRO; J. ALVES DA SILVA; J. CARDOSO DO VALE;
M. A. CONSTANTINO; A. CORREIA RALHA; M. CRISTIANO; J. DELGADO GUERREIRO; L.
DUARTE RODRIGUES; A. FERNANDES COSTA; M. GRACA D'OLIVEIRA; J. J. IMAGINÁRIO
MONTEIRO; A. LUPI NOGUEIRA; M. M. LUZ CLARA; A. MARQUES LEAL; A. MARTINS; A. MOZ
TEIXEIRA; A. MOURATO VERMELHO; L. NOGUEIRA PRISTA; J. OLIVEIRA; M. R. ORNELAS;
A. PALLA CARREIRO; E. PAQUETE; A. PEREIRA; A. PERQUILHAS TEIXEIRA; M. B. RAMOS
LOPES; J. RAMOS MACHADO; H. SANTOS SILVA; L. SILVA CARVALHO; D. SILVA GOMES;
C. SILVEIRA; L. SOUSA DIAS; J. F. VALE SERRANO

VOL. XI ★ 1961

ABRIL - JUNHO ★ N.º 2

TRABALHOS ORIGINAIS

CROMATOGRAFIA GÁS-LÍQUIDO DE AGUARDENTES

MANUEL RASQUILHO RAPOSO (*), CÉLIA ESTEVENS,
ALBERTO J. C. RALHA

INTRODUÇÃO

A cromatografia gasosa, como todos os processos cromatográficos, consiste na passagem da mistura a analisar através de uma coluna (o papel, na cromatografia de papel, é o análogo físico da coluna) que contém uma fase estacionária: um material sólido adsorvente ou uma fase líquida aderente a um suporte sólido inerte.

O transporte da mistura através da coluna é efectuado por meio de uma fase móvel que, neste caso, é um gás. Se a fase estacionária é líquida o processo toma o nome de cromatografia gás-líquido.

Quando em 1941 MARTIN e SYNGE ⁽¹⁾ descreveram o processo de cromatografia de distribuição deixaram já antever a possibilidade de ser gasosa a fase móvel a utilizar e previram igualmente as potencialidades de tal processo.

Porém, foi só em 1952 que MARTIN e JAMES ⁽²⁾ apresentaram no Congresso de Química Analítica de Oxford os resultados da primeira aplicação prática da cromatografia em fase gasosa.

Em pouco tempo foram resolvidos os diversos problemas relacionados com a aparelhagem necessária a esta técnica e, nesta escassa dezena de anos, publicaram-se numerosos trabalhos correspondentes às suas mais variadas aplicações.

Em relação às bebidas alcoólicas, existem já diversos cromatogramas obtidos por CARROL e O'BRIEN a partir de diversas amostras de whiskies, wodka, gin, rum e vermute ⁽³⁾. Com o fim de veri-

(*) Engenheiro agrónomo da J. N. V.

ficar até que ponto a cromatografia gás-líquido poderia servir para identificar aguardentes de tipos diferentes, fizeram-se cromatogramas de diversas amostras de cada tipo.

METODO E CONDIÇÕES DE TRABALHO

Todos os ensaios foram realizados num aparelho Perkin-Elmer, modelo 116. Como fase móvel foi utilizado o hidrogénio, a uma pressão de trabalho de 1 kg/cm².

Foram experimentadas duas fases estacionárias:

- Dimetileter do tetraetilenoglicol — coluna F, de 2 metros.
- Polietilenoglicol (PM=1.500) — coluna K, de 2 metros.

Em cada um dos casos foram injectadas amostras de 5, 10, 20 e 40 μ l e a temperatura de trabalho fez-se variar de 50° a 70° C, para a coluna F, e de 50° a 110°, para a coluna K. Estudou-se o efeito da variação destes dois factores (temperatura e tamanho da amostra) no aspecto dos cromatogramas obtidos.

Foram as seguintes as amostras examinadas:

- Aguardentes vónicas
- Aguardentes de bagaço
- Aguardentes de figo
- Aguardentes de medronho
- Aguardentes de alfarroba
- Aguardentes de cana
- e ainda diversas aguardentes velhas e whiskies.

A identificação dos componentes foi feita adicionando cada uma das substâncias supostas e comparando os cromatogramas obtidos antes e depois da adição. Este processo foi utilizado nas duas séries de experiências, ou seja, com as duas fases estacionárias F e K.

RESULTADOS

Foi possível verificar ao lado dos dois constituintes principais — etanol e água, a presença dos seguintes componentes, presentes em pequenas quantidades:

- Acetaldeído
- Formaldeído
- Metanol
- Formato de etido
- Acetato de etilo
- n-Propanol
- Álcool isoamílico

O acetato de etilo e o n-propanol, com a fase estacionária da coluna F têm volumes de retenção muito próximos do do etanol.

A diferenciação das bandas respectivas não é possível com esta fase estacionária, mas sim com a fase estacionária K. Exceptuando estes dois componentes, os restantes acima indicados deram origem a bandas mais nítidas e com melhor separação nos cromatogramas obtidos com a fase estacionária F.

Apresentamos em seguida nove cromatogramas. Os oito primeiros correspondem a oito aguardentes de tipos diferentes e foram obtidos nas mesmas condições de trabalho, a seguir indicadas:

Coluna	F
Comprimento da coluna	2 metros
Tamanho da amostra	40 μ l
Fase móvel	H ₂
Pressão	1 kg/cm ²
Temperatura	70° C
Tensão do detector	8 V
Velocidade do papel do registador	1 div./2 minutos

Em todos os casos a sensibilidade da detector foi modificada no decurso de cada cromatograma, registando-se com a sensibilidade máxima apenas as zonas do gráfico onde se encontram os componentes presentes em menor teor. A banda correspondente ao etanol foi registada com a sensibilidade 1/64 e a da água com a sensibilidade 1/32.

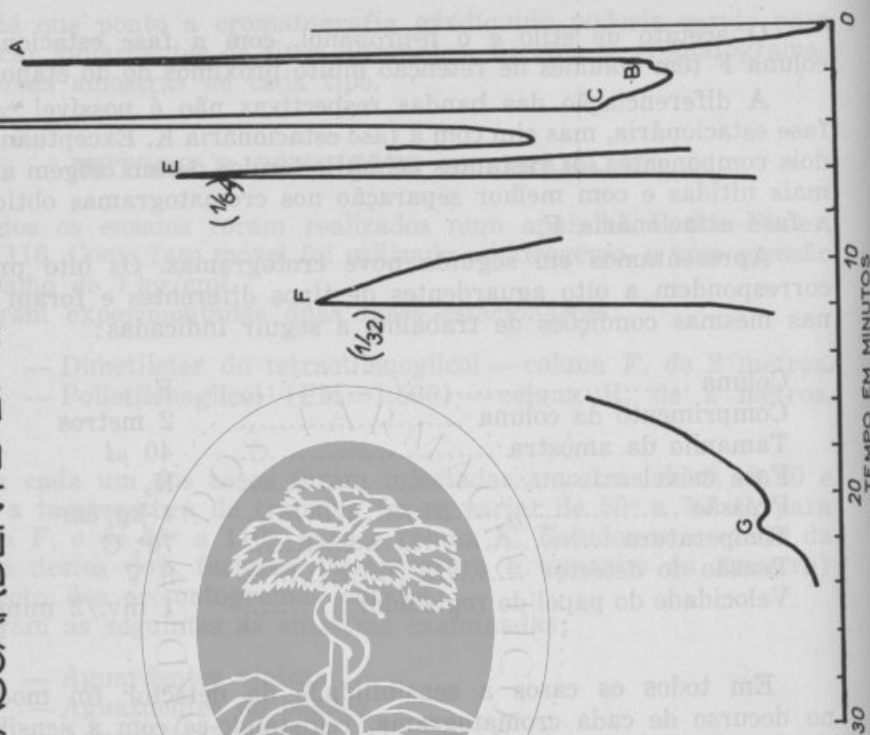
No caso da aguardente de medronho, que apresenta um teor mais elevado em metanol, a banda respectiva foi registada com a sensibilidade 1/2.

O cromatograma n.º 9 corresponde à mesma aguardente de figo do cromatograma n.º 3, mas analisada com a fase estacionária K.

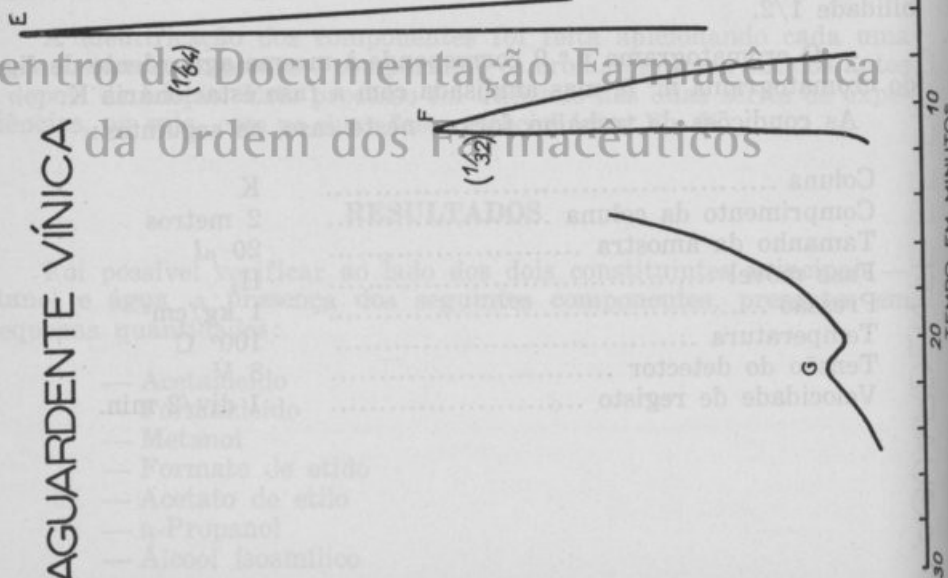
As condições de trabalho foram, neste caso, as seguintes:

Coluna	K
Comprimento da coluna	2 metros
Tamanho da amostra	20 μ l
Fase móvel	H ₂
Pressão	1 kg/cm ²
Temperatura	100° C
Tensão do detector	8 V
Velocidade de registo	1 div./2 min.

AGUARDENTE BAGACEIRA



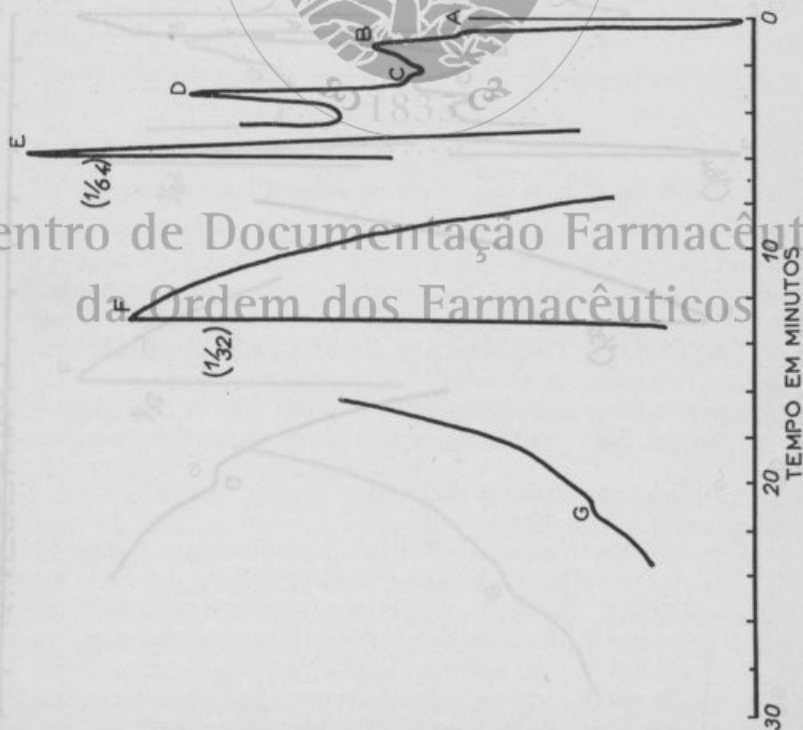
AGUARDENTE VÍNICA



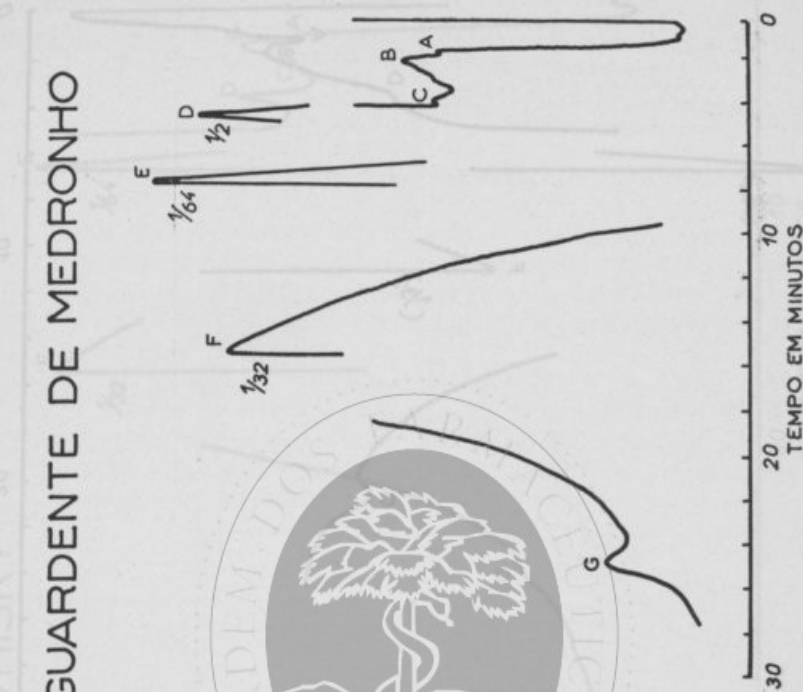
Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

AGUARDENTE DE FIGO

AGUARDENTE DE MEDRONHO



Cromatograma N.º 3



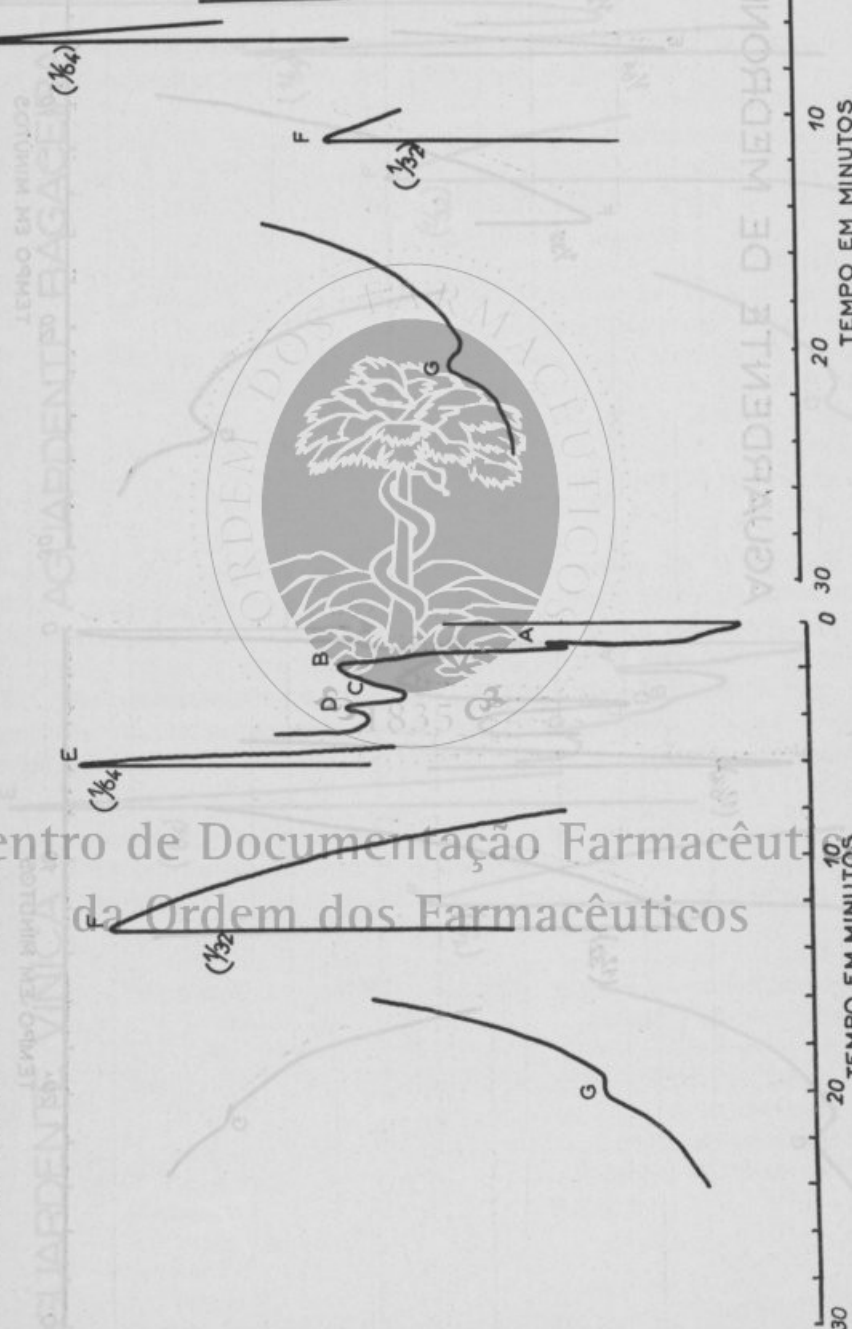
Cromatograma N.º 4

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos



AGUARDENTE DE CANA

AGUARDENTE DE ALFARROBA



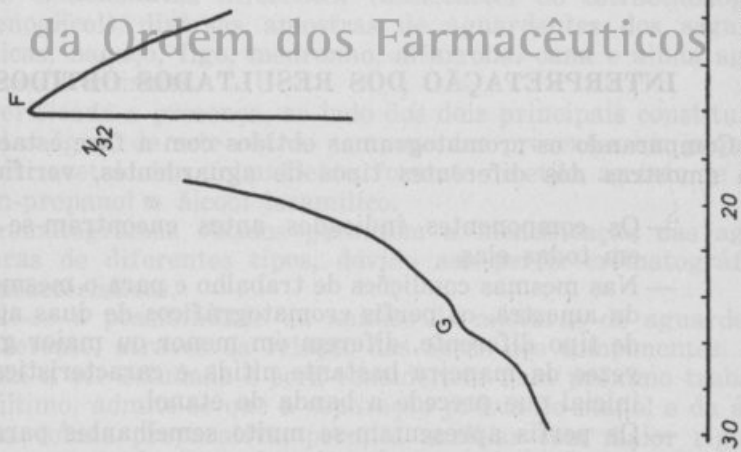
Cromatograma N.º 5

Cromatograma N.º 6

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos



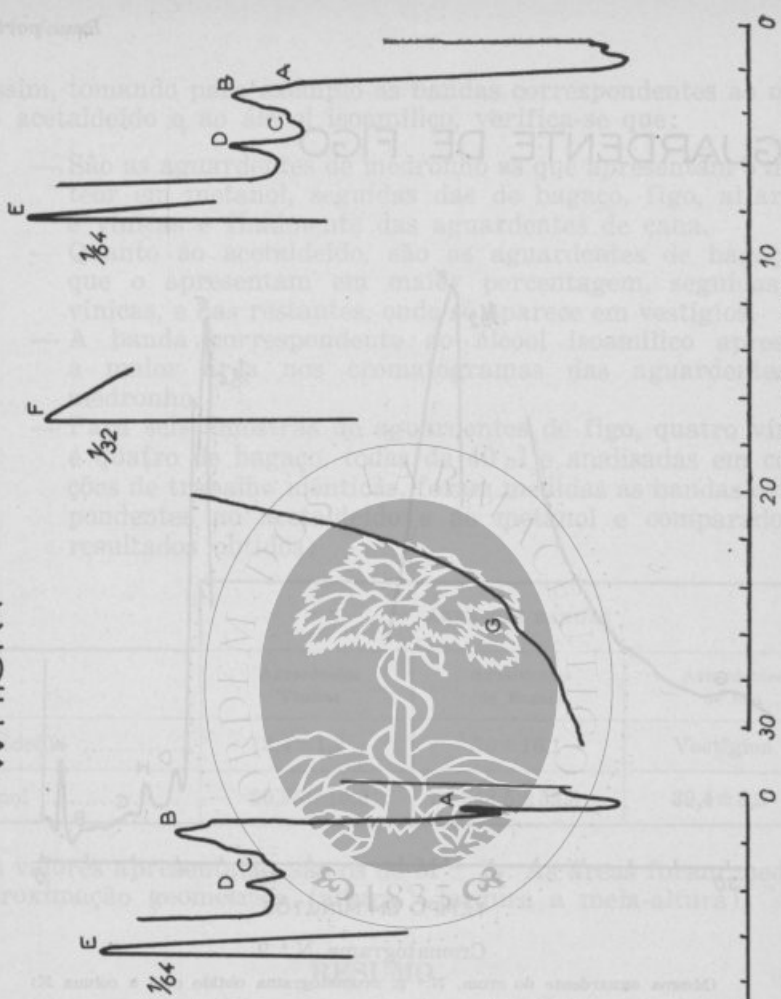
AGUARDENTE VELHA
(RESERVA)



TEMPO EM MINUTOS

Cromatograma N.º 7

WHISKY

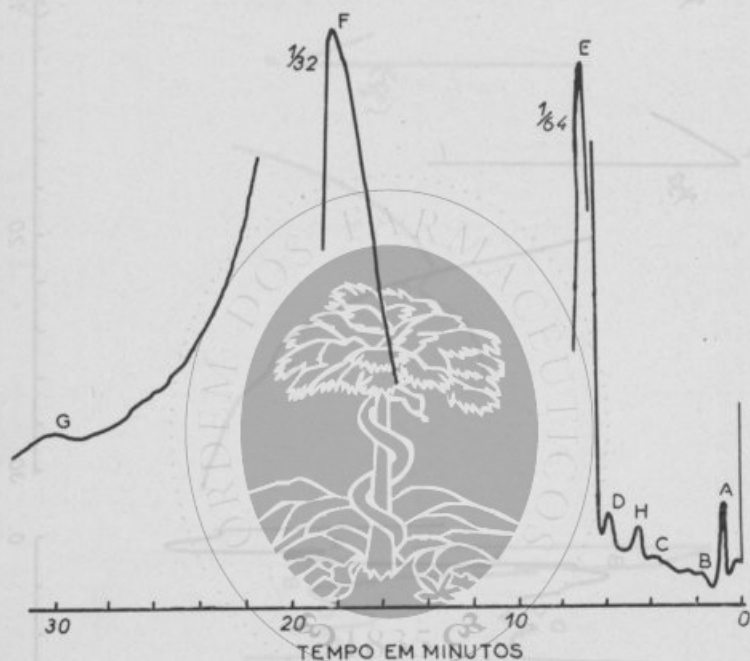


TEMPO EM MINUTOS

Cromatograma N.º 8



AGUARDENTE DE FIGO



Cromatograma N.º 9

(Mesma aguardente do crom. N.º 3, cromatograma obtido com a coluna K)

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS OBTIDOS

Comparando os cromatogramas obtidos com a fase estacionária F, para amostras dos diferentes tipos de aguardentes, verifica-se que:

- Os componentes indicados antes encontram-se presentes em todas elas.
- Nas mesmas condições de trabalho e para o mesmo tamanho da amostra, os perfis cromatográficos de duas aguardentes de tipo diferente, diferem em menor ou maior grau, e por vezes da maneira bastante nítida e característica, na zona inicial que precede a banda do etanol.
- Os perfis apresentam-se muito semelhantes para todas as amostras dum mesmo tipo de aguardente.

Assim, tomando para exemplo as bandas correspondentes ao metanol, ao acetaldeído e ao álcool isoamílico, verifica-se que:

- São as aguardentes de medronho as que apresentam o maior teor em metanol, seguidas das de bagaço, figo, alfarroba e vínicas e finalmente das aguardentes de cana.
- Quanto ao acetaldeído, são as aguardentes de bagaço as que o apresentam em maior percentagem, seguidas das vínicas, e das restantes, onde só aparece em vestígios.
- A banda correspondente ao álcool isoamílico apresenta a maior área nos cromatogramas das aguardentes de medronho.
- Para seis amostras de aguardentes de figo, quatro vínicas e quatro de bagaço, todas de 40 μ l e analisadas em condições de trabalho idênticas, foram medidas as bandas correspondentes ao acetaldeído e ao metanol e comparados os resultados obtidos:

	ÁREA DAS BANDAS		
	Aguardentes Vínicas	Aguardentes de Bagaço	Aguardentes de figo
Acetaldeído	13,4 \pm 1,2	70 \pm 16,1	Vestígios
Metanol	30,55 \pm 10,8	343,5 \pm 53,3	39,4 \pm 8,3

Os valores apresentados são os de $M \pm 2\sigma$. As áreas foram medidas por aproximação geométrica (altura \times largura a meia-altura).

RESUMO

Num aparelho Perkin-Elmer modelo 116, foram analisadas, com duas fases estacionárias diferentes (dimetileter do tetraetilenoglicol e polietilenoglicol) diversas amostras de aguardentes dos seguintes tipos: vínicas, bagaço, figo, medronho, alfarroba, cana e ainda aguardentes velhas e whiskies.

Foi verificada a presença, ao lado dos dois principais constituintes — metanol e água, de sete outros componentes presentes em pequenas quantidades: acetaldeído, folmaldeído, formato de etilo, acetato de etilo, metanol, n-panpol e álcool isoamílico.

Os cromatogramas obtidos permitem a identificação das aguardentes puras de diferentes tipos, devido aos perfis cromatográficos, que são característicos.

Antevê-se a possibilidade da análise de misturas de aguardentes de tipo diferente, através da relação das áreas dos componentes. Este aspecto está a ser estudado e será considerado num próximo trabalho.

Por último, admite-se que a separação prévia do etanol e da água, feita numa coluna preparativa, permita analisar com maior rigor os componentes já indicados e detectar outros possivelmente presentes.

SUMMARY

By means of the apparatus Perkin-Elmer, Type 116, several samples of brandies with two different steady stages (dimethylether from tetraethyleneglycol and polyethyleneglycol) were submitted to analysis. These samples of brandies were of the following types: wine, husk, fig, arbutus-berry, carob, sugar-cane and still old brandies and whiskies.

Apart the two principal elements—methanol and water—the presence of seven other components existing in small quantities was verified, such as: acetaldehyde, formaldehyde, ethyl formate, ethyl acetate, methanol, n-propanol and isoamylic alcohol.

The chromoptograms obtained allow the identification of pure brandies of different types, owing to the chromatographic profiles which are characteristic.

Through the rate of the areas of the components, the possibility of analysis of the mixtures of brandies of different type is possible. This aspect of the question, however, is under study and it will be duly considered in a further work on the subject.

Finally, it is admitted that the previous separation of ethanol and water, carried out in a suitable tube test, will allow with a much better precision the analysis of the aforementioned elements and the detection of the others which are likely to be present.

BIBLIOGRAFIA

- (1) MARTIN, A. J. P. e SYNGE, R. L. M. — *Biochem. J.*, **35**, 1358 (1941).
 (2) JAMES, A. T. e MARTIN, A. J. P. — *Analyst*, **77**, 915 (1952).
 (1) CARROL, R. B. e O'BRIEN, L. C. — Comun. apresentada na sessão de 8 de Abril de 1959 da American Chemical Society (em Boston).

REVISÕES DE CONJUNTO

ALGUMAS CONSIDERAÇÕES SOBRE POMADAS (*)

L. NOGUEIRA PRISTA

Prof. Ext. da Fac. de Farmácia do Porto

Pomadas são formas farmacêuticas de consistência mole, destinadas a serem aplicadas sobre a pele ou membranas mucosas, que se obtêm misturando substâncias medicamentosas com corpos dotados de adesividade, os quais servem de excipientes. A designação de pomada provém das antigas preparações cosméticas aromatizadas com suco de maçã reineta — o «pomme» francês.

Se uma pomada contiver grande percentagem de resina toma a designação de «unguento», reservando-se o nome de «ceroto» ou «cerato» para aquelas pomadas que possuem abundante quantidade de ceras. Para as pomadas com decidido predomínio de amido e glicerina reservamos o nome de «glicerados» enquanto que chamaremos «pastas» às que apresentam consistência espessa, devida à existência de grande percentagem de pós.

As pomadas podem destinar-se aos mais variados fins, como desempenhar uma função protectora, desinfectante, emoliente, ou até filtrante dos raios solares; podem ainda ter como finalidade ocasionar a penetração da substância medicamentosa, exercendo uma acção mais ou menos profunda, localizada ou geral, consoante o seu grau de penetração. Deste modo poderemos mesmo, como GOODMAN (1), classificar as pomadas, quanto à sua acção terapêutica, em epidérmicas, endodérmicas e diadérmicas. As pomadas epidérmicas, que devem apenas actuar na superfície da pele, produzindo um efeito meramente local, são protectoras, antisépticas, adstringentes, calmantes ou parasiticidas. As endodérmicas, em que já há uma penetração na pele, mas não através daquela, são parcialmente absorvidas e actuam como emolientes, anódinas, estimulantes ou irritantes locais. Finalmente, as pomadas diadérmicas destinam-se a proporcionar uma boa penetração medicamentosa, passando a pomada através da pele. Constituem exemplos deste tipo as pomadas de mercuriais, de beladona, de iodetos, etc.

A classificação terapêutica a que acabámos de aludir apresenta os seus defeitos por realizar uma simplificação exagerada do problema. Na realidade, ele é bastante mais complexo já que o grau de penetração depende não só do excipiente da pomada ou do facto desta constituir ou não uma emulsão, mas ainda da própria natureza da substância medicamentosa, do tipo de pele do paciente, do local de aplicação e da duração e modo de execução daquela (2), (3), (4), (5). Com efeito, a pele pode ser considerada como um gele proteico cujo teor de água e gordura aumenta da superfície para o seu interior, isto é, da epiderme

(*) Lição proferida na Soc. Farm. Lusitana (Dezembro de 1960).

para a hipoderme. A epiderme é constituída por tecido pavimentoso estratificado que se queratiniza em alguns pontos, constituindo a chamada camada de descamação ou córnea. É a queratina que dá a este tecido a sua elasticidade e solidez, a qual desaparece ao dar-se a degenerescência celular e ao libertar-se o triptofano, a tirosina e a cisteína constituintes. Esta camada está revestida por uma película de ácidos gordos e colesterol e é facilmente penetrável pelos corpos gordos.

A seguir à assentada córnea encontra-se o corpo mucoso de Malpighi, formado por 8 fileiras de células cúbicas e, finalmente, uma camada de células cilíndricas, considerada basal, que corresponde à assentada geradora.

A derme é o tecido subadjacente constituído essencialmente por tecido conjuntivo. Nela se encontram as papilas, as glândulas sebáceas e sudoríparas que atravessam a camada córnea da derme e constituem a melhor via de penetração dos medicamentos. As glândulas sebáceas, alojadas na superfície da derme, fazem geralmente parte do folículo piloso.

Finalmente a hipoderme, que representa a camada mais profunda da pele encontra-se subadjacente à derme, separando-a dos tecidos profundos.

O pH da pele está compreendido normalmente entre 5,5 e 7, valor médio que se altera em casos de diferentes dermatites. Relacionado com o pH está o rH, podendo dizer-se que uma fase electro-positiva e alcalina dos proteicos celulares corresponde à oxidação, enquanto que a redução se traduz por um desvio para a electronegatividade e acidez desses mesmos protídeos (°).

Na preparação de uma pomada consideraremos sempre a substância medicamentosa e o excipiente ou base dermatológica. As qualidades que este deverá apresentar são muito diversas e por vezes até antagónicas, dependendo do tipo de acção que se pretender. Pode porém dizer-se que um bom excipiente deverá ser miscível com as secreções aquosas ou oleosas da pele; ter um pH vizinho de 5,5-7; ter adesividade e ser por outro lado facilmente removível; não ser irritante para o tecido dérmico; ter elevado poder de absorção de água ou medicamentos líquidos e ceder com facilidade os seus princípios activos, permitindo uma rápida difusão medicamentosa.

É evidente que nenhum excipiente pode satisfazer a todos estes requisitos já que se torna ainda necessário, consoante o tipo de pomada, que a acção medicamentosa seja superficial ou profunda, local ou generalizada.

À penetração dos medicamentos através da pele opõe-se a película gorda que reveste a camada de descamação da epiderme, compreendendo-se por isso que, de uma maneira geral, os excipientes de composição semelhante à dessa camada se possam solubilizar, realizando-se a sua entrada através dos folículos pilosos e das glândulas sudoríparas. Pelo contrário, os excipientes do tipo hidrossolúvel são repelidos por aquela camada gorda, havendo necessidade, para que possam franquear essa barreira, de se lhes associar detergentes. A escolha destes deverá também ser criteriosa já que os detergentes aniónicos, que são inofensivos para a pele sã, podem provocar irritações e criar alergias

em mucosas lesadas. Os detergentes catiónicos fixam-se fortemente na queratina, desenvolvendo-se assim uma acção bastante intensa em superfície. Finalmente, os não iónicos são bem tolerados, mas a sua penetração é mais difícil dado que é também mais fraco o seu poder emulgente. Talvez os inconvenientes citados sejam de todo atenuados com o uso, que agora começa a incrementar-se, dos detergentes anfotéricos. Com efeito, muitos deles, além da sua compatibilidade quase geral, têm actividade germicida e suavizam a pele (7).

Por outro lado compreende-se que o estado físico-químico da substância medicamentosa tenha grande importância na penetração através da pele. De facto, as pomadas tipo emulsão correspondem a um estado físico que representa uma muito fácil penetração, já que as suas partículas estão muito divididas.

MONCORPS (8) e GATTEFOSSÉ (9) foram os principais percursores da utilização terapêutica das pomadas emulsão. Desta maneira utilizam-se hoje muitas pomadas emulsionadas sob a forma A/O ou O/A, o que leva a haver osmose entre o gele hídrico da pomada e o gele proteico da pele, já que as camadas tegumentares desempenham o papel de membrana semi-permeável, através da qual só passam moléculas de muito reduzidas dimensões.

De um modo geral pode estabelecer-se que os excipientes constituídos por gorduras animais ou vegetais ou os excipientes oleosos miscíveis com a água, como a lanolina, são dotados de bom poder de penetração. Pelo contrário, os excipientes constituídos por misturas de hidrocarbonetos, como a vaselina, ou os excipientes aquoso-mucilaginosos como a metilcelulose, devem de preferência ser reservados para pomadas em que se não necessite de elevada absorção medicamentosa (72).

O princípio que acabámos de anunciar é muito menos rígido do que se possa pensar, dado que a absorção é também condicionada pela natureza do próprio princípio activo, verificando-se, assim, que excipientes habitualmente dotados de fraco poder de penetração podem, com determinados princípios activos, proporcionar uma perfeita absorção medicamentosa. Está neste caso a vaselina, que dificulta a absorção do enxofre, por exemplo (10), (11), mas origina uma excelente penetração dérmica da sulfanilamida (12).

Entre os medicamentos facilmente absorvidos lembramos o iodo, o mercúrio e os metais pesados lipossolúveis. Assim, SUSSMANN (13) verificou no homem a fácil absorção do oleato de chumbo; MIYASAKI (14) observou a penetração do lactato de bismuto em coelhos e KAHLEMBERG e BARWASSER (15) puderam mostrar a fácil absorção do ácido bórico por via cutânea, facto que apresenta actual interesse, dado o aparecimento recente de intoxicações em crianças, quando pulverizadas com talcos boratados (16).

É curioso ainda o facto de as pomadas de ácido salicílico proporcionarem uma excelente absorção desse constituinte, quase independentemente do excipiente utilizado. Este facto, demonstrado por JUHL (17) e BOURGET (18), tem a sua razão de ser na forte emissão de vapores salicílicos que as pomadas libertam a 37°, explicação que pdeu ser dada em 1894 por LINOSSIER (19) e LANOIS.

A forma e local de aplicação da pomada condicionam muitas vezes o seu grau de absorção. De um modo geral, uma pomada aplicada por fricção numa região barbeada da pele, a qual tenha sido lavada com detergentes, é melhor absorvida. De certo modo, NEUMANN⁽²⁰⁾, FURBINGER⁽²¹⁾ e REILY⁽²²⁾ demonstraram isto ao verificarem a melhor absorção da pomada mercurial quando esfregada numa região pilosa do corpo. Ainda no caso desta pomada a absorção está condicionada pela presença de um detergente — o oleato de mercúrio — que se forma por reacção entre o ácido oleico do excipiente gordo e o mercúrio, usado como princípio activo.

O uso dos agentes dispersivos tem, como já acentuámos, imenso interesse na facilidade da absorção. HERRMANN, SULZBERGER e BAER⁽²³⁾, introduziram na terapêutica dermatológica, sob o nome de penetrassóis, as misturas de agentes molhantes com xilol e propilenoglicol. A miscibilidade da fase aquosa-xilol consegue-se por adição de antipirina. Este tipo de fórmulas apresenta grandes vantagens no que diz respeito à absorção, podendo, entre outros casos, salientar-se o aumento de absorção da testosterona quando assim aplicada em pintos de experiência.

Neste domínio da absorção medicamentosa é justo que lembremos os trabalhos de CZETSCH-LINDENWALD⁽²⁾, que pela primeira vez, em 1943, pode estabelecer métodos seguros do estudo da penetração das pomadas, relacionando essa penetração com uma verdadeira absorção.

Os métodos de estudo actuais servem-se muitas vezes da execução de cortes histológicos em animais de experiência, a diferentes profundidades da pele, procurando-se assim localizar os princípios activos da pomada com a qual o animal foi esfregado, ou determinar a presença do excipiente utilizado. A vaselina, por exemplo, é pesquisada pelo aumento da taxa do insaponificável no corte em estudo; a lanolina pelo acréscimo do colesterol que lhe conferiu; no que diz respeito às gorduras, conseguem-se gliceridos marcados, resultantes da sua hidrogenação pelo deutério⁽²⁴⁾,⁽²⁵⁾.

Outras vezes administram-se elementos marcados também com isótopos radioactivos. Assim o estudo da absorção do iodeto de sódio pode ser conduzido em algumas dezenas de excipientes, empregando-se INa com o isótopo 131 do iodo. A pesquisa da absorção foi confirmada pela detecção daquele elemento nas tiróides dos animais de experiência⁽²⁶⁾. Outras vezes é o carbono 14 que se utiliza como isótopo de marcação, recebendo-se o CO₂ libertado pela respiração dos animais em hidróxido de bário. Obtém-se assim carbonato de bário radioactivo que pode servir como elemento de confirmação de uma absorção geral. Também PLEIN e COL estudaram a penetração do mercúrio doce através da pele, recorrendo ao Hg²⁰³⁽²⁰⁾.

A) EXCIPIENTES

A classificação dos excipientes ou bases de pomadas tem sido intentada por diferentes processos. Inspirando-nos na classificação estabelecida por SPERANDIO⁽²⁷⁾,⁽²⁸⁾,⁽²⁹⁾,⁽⁷³⁾ e outros, dividiremos

os excipientes em 4 grupos, consoante as suas principais características físico-químicas.

Teremos assim: excipientes hidrófobos ou gordos; hidrófilos ou mucilaginosos e emulsionáveis do tipo áquo-oleosos ou do tipo óleo-aquosos.

1) **Excipientes hidrófobos ou gordos** — São excipientes constituídos por compostos dotados de propriedades repulsivas para com a água, apresentando, por isso mesmo, uma pequeníssima capacidade de absorção daquela.

Vaselina — É constituída por uma mistura de hidrocarbonetos do petróleo, estabilizados por adição de quantidades mínimas de dl- α -tocoferol. Trata-se de compostos apolares, quimicamente inertes, apenas reagindo com o fenol, que coram de castanho, e com o Bálsamo de Perú, em que se separam duas fases, razão por que se aconselha, nessa associação, o uso de óleo de rícino, em peso igual ao do Bálsamo de Perú.

A sua capacidade de hidrofilia é quando muito de 10 %, cifra susceptível de ser aumentada por associação de agentes emulsivos do tipo A/O.

Aplicada na pele em camada espessa, obstrói os poros e favorece assim, indirectamente, as proteólises anaeróbias quando haja infecção ou supuração. A sua aplicação diária provoca a formação de acantose. O seu poder de penetração é extremamente reduzido, razão que leva a aplicá-la em pomadas de acção epidérmica.

A vaselina pode apresentar-se sob a forma de vaselina amarela e vaselina branca, sendo a segunda obtida da primeira por tratamentos ácidos e oxidantes. Habitualmente utiliza-se a vaselina branca, reservando-se a amarela apenas para pomadas já de si coradas. Aparentemente, parece que a vaselina branca é mais pura, devendo por isso reservar-se para pomadas de acção mais melindrosa. Esta noção não é inteiramente certa, dado que a vaselina branca poderá conter vestígios de oxidantes usados na sua preparação. Este facto é judiciosamente anotado pela Farmacopeia Helvética⁽³⁰⁾, que estipula que se use exclusivamente vaselina amarela nas pomadas oftálmicas⁽³¹⁾.

Semelhante às vaselinas é a parafina, nas suas diversas modalidades sólida e líquida. O seu papel na tecnologia das pomadas consiste em aumentar ou diminuir a consistência dos outros excipientes, consoante se utiliza sob a forma sólida ou líquida. É habitualmente utilizada em percentagens de 2 a 5 %.

Banha — Embora o seu poder de penetração seja bastante elevado, devido especialmente à semelhança dos gliceridos constituintes com os presentes na pele, a banha tem sido banida de muitas farmacopeias já que a sua estabilidade se pode considerar bastante precária. Com efeito, escurece, aumenta a acidez e rança por auto-oxidação. A estes factos se adiciona a sua relativa reactividade, já pelo seu elevado teor em duplas ligações, já pela facilidade de originar oleo-estearatos metálicos.

Continua a ser oficial entre nós, na Espanha e na França. Na nossa Farmacopeia⁽³²⁾ emprega-se muitas vezes sob a forma de banha-

-benzoinada, que fundamentalmente é a banha desidratada pelo sulfato de sódio anidro e adicionada de benjoim. A junção desta droga confere-lhe maior estabilidade, não só pela presença antisséptica do ácido benzóico, como também pela acção anti-oxidante desempenhada pelo álcool coniferílico. Recentemente tem-se aconselhado adicionar-lhe 0,1 % de NDGA como antioxidante ⁽³³⁾, ⁽³⁴⁾ ⁽⁷¹⁾.

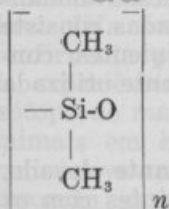
Ceras — Neste grupo de compostos consideraremos os ésteres dos álcoois e ácidos gordos, de elevado peso molecular. Entre as ceras emprega-se habitualmente a cera branca de abelhas e o espermacete. A primeira é alterável com o tempo e humidade, rançando por aumento de acidez. O segundo usa-se especialmente por conferir um aspecto nacarado às pomadas, sendo por isso largamente usado em cosmética.

Tanto a cera de abelhas como o espermacete são dotados de certo poder de absorção de água, produzindo, em determinadas condições, emulsões do tipo A/O.

Oleos-vegetais — Usam-se diversos óleos como o azeite, óleo de amêndoas, óleo de amendoim e, entre os norte-Americanos, faz-se largo consumo do óleo de sementes de algodão. A maioria das vezes estes óleos são utilizados para diminuir a consistência das pomadas particularmente ricas em ceras. É o que se verifica, por exemplo, na preparação do Cold-cream em que normalmente se encontram associados a cera de abelhas e o espermacete, havendo necessidade de se adicionar um óleo capaz de amolecer a pomada. Podem ainda ser utilizados como excipientes, sem estarem presentes as ceras, mas nesses casos são transformados de modo a que a sua consistência aumente. É o que se verifica com a pomada citrina, em que a oleína do azeite líquido é isomerizada a elaídina (sólida) por acção de vapores nitrosos.

Os óleos são incompatíveis com os oxidantes, álcalis, halogénios, metais, etc. Além disso rançam com muita facilidade, o que leva a modernamente se lhes associar antioxidantes. Entre estes tem particular utilização o NDGA que já citámos, bem como o galhato de propilo e octilo ou o butilhidroxianisol, ⁽³³⁾ ⁽³⁴⁾.

Silicones, ⁽³⁷⁾, ⁽³⁸⁾, ⁽⁴⁰⁾, ⁽⁶¹⁾, ⁽⁶²⁾, ⁽²⁶⁾ — Trata-se de compostos orgânicos de silício, polímeros do dimetilsiloxano, e correspondendo por isso à estrutura que junto se representa. São fortemente hidrófobos e podem apresentar-se sob a forma de *fluidos* ou *resinas sólidas*. Os fluidos são utilizados na preparação de pomadas, dependendo a sua viscosidade do grau de polimerização. Esta pode variar entre 0,65 a 1 000 000 de centistokes. Para estabelecer um grau de comparação lembramos que a glicerina tem cerca de 700 cs de viscosidade, ⁽²⁷⁾. São compostos bastante estáveis, pouco reactivos, podendo suportar elevada temperatura sem qualquer decomposição. Por outro lado, são verdadeiramente atóxicos, apenas fazendo excepção a esta regra o hexametildisiloxano.



Geralmente aparecem no mercado com a designação de letras e números. As letras correspondem às iniciais da casa preparadora (D. C.

= Dow Corning, p. ex.) e os números indicam o tipo de silicone e a sua viscosidade. Assim o n.º 200 indica que se trata de um silicone fluído e a viscosidade é indicada entre parêntesis, em centistokes (³⁵).

A característica principal que os faz preferir às vaselinas e gorduras animais é a sua vincada hidrofobia. Com efeito, numerosas afecções cutâneas necessitam de ser protegidas da humidade, facilitando-se assim a sua cura espontânea.

TALBOT, (³⁶), e colaboradores utilizam com maior sucesso do que nos excipientes habituais, pomadas de óxido de zinco, tintura de benjoim, violeta de genciana, anti-histamínicos e pasta de alumínio.

Também têm sido largamente utilizados como excipientes em pomadas de penicilina. Finalmente, conhecido o facto de serem extremamente permeáveis aos R. U. V., tem sido empregados na preparação de cremes filtrantes das radiações queimantes, geralmente associados a compostos capazes de reterem aquelas radiações, como o ácido p-aminobenzóico ou o salicilato de metilo, (³³), (³⁴), (⁷⁶).

Uma outra vantagem que representa o uso dos silicones é o facto de não provocarem acantose, isto é, a proliferação anormal do corpo mucoso da pele. Entre os inconvenientes que se lhe tem imputado podem salientar-se as suas incompatibilidades com as ceras, glicerina, sabões e polietilenoglicóis. Na prática, podem usar-se sob a forma de pomadas tornadas hidrófilas, para o que se lhes associa muitas vezes o álcool estearílico, quase em peso igual ao seu, e cerca de 0,25 % de sulfato duplo de laurilo e sódio.

2) Excipientes aquo-oleosos ou absorventes — São excipientes capazes de absorver grandes quantidades de água ou soluções aquosas, formando assim emulsões do tipo A/O.

Lanolina — A lanolina ou suarda é um dos excipientes mais usados na tecnologia das pomadas. Trata-se de um conjunto de ésteres gordos de diversos esteróis, com predominância do colesterol. Como tem um baixo índice de iodo é muito mais estável do que a banha, mas o cheiro repugnante à sebo e o seu difícil manejo restringem bastante a sua utilização.

Pode empregar-se *anidra*, que absorve até duas vezes o seu peso de água, e *hidratada* com 25 % de água, que é muito mais facilmente manejável. De uma maneira geral constitui uma base dotada de bom poder de penetração, mesmo assim inferior ao da banha. Emprega-se habitualmente associada à vaselina ou aos óleos vegetais, constituindo um excipiente dotado de propriedades emolientes e capaz de penetrar facilmente através dos folículos pilosos.

São os esteróis, designadamente o colesterol, os responsáveis pelo seu forte poder de retenção da água e pelas propriedades emulsionantes que apresenta. Entre as suas contra-indicações cita-se o facto de poder provocar alergias devidas à presença de álcoois alifáticos livres.

Recentemente foi introduzido no arsenal farmacêutico uma lanolina isenta de esterés de peso molecular elevado. O produto assim obtido e que comercialmente se denomina lantiol, é capaz de absorver grandes quantidades de água e possui ainda mais forte poder de penetração através da pele do que a lanolina. Com efeito, dos estudos de MALINBERG e

VINCENT, (41), sobre a absorção de anestésicos locais, resalta a enorme superioridade do lantol sobre outros excipientes. Também nos últimos 2 anos têm sido ensaiados numerosos derivados polioxietilénicos da lanolina acetilada, os quais são solúveis em água e óleos. As pomadas preparadas com estas lanolinas ficam dotadas da consistência branda e não são viscosas, (42).

Alcoois da lã — Sob esta designação descrevem-se misturas de esteróis (25 a 35 % de colesterol, 2,5 a 5,1 % de colestanol, 5,3 % de agnosterol, 21-3 a 26,6 % de lanosterol) oficializadas na Grã-Bretanha, (43), e que se apresentam como um produto castanho dourado, untuoso, que fluidifica por aquecimento, fundindo a cerca de 54.º.

Apresentam mais elevado poder emulsivo do que a lanolina e têm a vantagem de não provocar alergias, como aquela.

Alcoois alifáticos superiores — Utilizam-se o álcool cetílico, o estearílico e o cetosteárico. O primeiro figura na Farmacopeia Helvética, (30), o segundo na USP, (44), e o terceiro, que é uma mistura em partes iguais dos 2 anteriores, é oficializado em Inglaterra, (45).

Do ponto de vista de acção emulsante e poder de absorção de água são semelhantes, podendo usar-se indistintamente. Como os preparados anteriores, favorecem a estabilidade da emulsão tipo A/O.

Por vezes associa-se lanolina aos álcoois alifáticos superiores, como no caso da pomada cetilica da Farmacopeia Helvética, (30), base empregada em numerosas pomadas emulsão e dotada de uma capacidade de retenção de cerca de 60 % de água.

A cera Lanette O, sem qualquer outra indicação, é uma mistura de álcoois gordos com especial predomínio do cetílico e estearílico, fornecida no comércio pela casa Dehydag. Associada à parafina constitui a Base de Halden.

Monoestearato de glicerilo — Emprega-se geralmente associado à vaselina na percentagem de 5 %. A mistura fica consistente e as suas propriedades são semelhantes às apresentadas pelos excipientes contendo álcoois alifáticos superiores. A capacidade de absorção de água é de cerca de 40 %, quando em mistura com a vaselina, mas as suas propriedades atenuam-se ou desaparecem se estiver presente outro agente emulsivo. Foi proposto para a adenda à Farmacopeia Alemã.

Colesterol — O uso do colesterol associado à vaselina para aumentar a capacidade de absorção de água daquela, foi introduzida por Cerbeaud e data da época da 1.ª guerra mundial. O emprego desta mistura está bastante generalizado já que realiza o objectivo da lanolina, sem apresentar os inconvenientes do seu desagradável cheiro ou o facto de poder provocar fenómenos alérgicos.

Empregam-se habitualmente vaselinas colescterinadas a 1-3 %, não convindo utilizar maiores percentagens que podem actuar como destabilizantes. As associações citadas podem reter teóricamente 100 % de água, não se devendo, contudo, ultrapassar os 30 %.

No comércio existem várias vaselinas colescterinadas, mas pode utilizar-se uma boa fórmula para a sua preparação, seguindo a técnica da USP. Nesta farmacopeia a vaselina colescterinada é preparada por

fusão com 30 g de colesterol, 30 g de álcool estearílico, 80 g de cera branca e 860 g de vaselina branca, (44).

Uma outra fórmula que dá igualmente bons resultados emprega colesterol a 3 % associado a 3 % de óleo de algodão e a vaselina q. b. p. 100. Obtém-se, desta maneira, uma base de consistência mole, fundindo entre 36 e 40°, a qual é dotada de excelente poder de absorção de água. É conhecida pela designação de «aquabase» ou «aquaphor».

Uma base contendo também 95 % de hidrocarbonetos purificados adicionados de 5 % de alcoóis de lâ ricos em colesterol é a eucerina (Beiersdorf -Hamburgo). Encontra-se no comércio sob a forma de eucerina anidra ou hidratada com igual peso de água. Esta última que tem uma consistência que lembra a da manteiga e é branca, constitui a base dos conhecidos cremes Nivea, (29). As suas emulsões com os fenóis (fenol, resorcina, pirogalhol) e os alcatrões (tumenol, ictiol, óleo de cade, tigenol) não são estáveis. Estes produtos podem ser incorporados na base anidra ou misturados com pós, como amido, carbonato de magnésio, etc.

Por vezes emprega-se igualmente o colesterol associado ao éstearato de colesterilo, lanolina e vaselina (3:3:25:69), o que constitui um excipiente composto, de ponto de fusão 30-45°, podendo absorver 6 a 7 vezes o seu peso de água, mas sendo incompatível com os álcalis e a cânfora. Designa-se por base de JOHNSON-LEE. No comércio, e fornecida pela casa Dehydag, encontra-se uma massa transparente, constituída por óleos vegetais, esteróis e colesterol que é um bom excipiente de pomadas, podendo absorver elevada percentagem de água ou solução aquosa. Este produto tem a denominação comercial de Amphocerine, existindo sob formas diversas das quais a mais conhecida é a Amphocerine K. Embora seja bastante estável pode, em más condições de conservação, rançar tomando um cheiro muito desagradável. Tem sido preconizada em numerosas pomadas, designadamente de sulfamidas, ictiol, óxido amarelo de mercúrio, (46), etc.

Óleos hidrogenados — Trata-se, como o seu nome indica, de produtos obtidos por hidrogenação das duplas ligações dos ácidos constituintes dos diversos óleos vegetais. Como esta preparação é bastante difícil resulta que a sua composição e propriedades físico-químicas varia grandemente, razão por que se utilizam em pequena escala. Por outro lado, se correspondessem a produtos totalmente hidrogenados poder-se-ia esperar deles uma estabilidade perfeita, estando isentos do aparecimento de ranços. Na prática isto não se verifica, pois que como a sua hidrogenação é média possuem ainda um certo grau de insaturação responsável pelo ranço de autoxidação que por vezes apresentam. Pode, porém, dizer-se que a sua estabilidade leva a considerá-los como formas intermédias entre os óleos e os produtos do tipo vaselina.

Entre eles queremos salienta o óleo de amendoim hidrogenado que constitui um excipiente oficializado na Farmacopeia Helvética, (30). Trata-se de uma massa branca que pode absorver cerca de 75 % de água e que funde entre 38-41°. O seu índice de iodo é de 67-75 o que revela ainda percentagem elevada de duplas ligações. É compatível e pode solubilizar numerosos produtos, como 30 % de timol, 20 % de

cânfora, 17-18 % de mentol, 14-15 % de fenol, 1,75-2 % de cocaína, 1,5-2 % de ácido salicílico, 6 % de iodo, 6 % de resorcina, ⁽²⁹⁾, etc. Ao lado deste podemos lembrar ainda o óleo de rícino sulfatado e hidrogenado conhecido comercialmente pela abreviatura de SHCO. Constitui um excipiente dotado de elevada adesividade que pode ser empregado sozinho, mas que normalmente se associa à vaselina e água, constituindo variantes da base de FIERO ⁽⁴⁸⁾.

Deve procurar utilizar-se um SHCO de boa qualidade, dado que a presença de vestígios de impurezas ou radicais ácidos livres pode provocar reacções inflamatórias assinaladas por QUIMBY, SHEPARD e FIERO, ⁽⁴⁷⁾.

Spans — Por desidratação do sorbitol formam-se compostos heterocíclicos de núcleo furanósico ou piranósico, os quais se denominam sorbitanos. Os sorbitanos podem ainda sofrer nova desidratação, originando-se sorbides. Os ésteres das misturas de sorbitanos e sorbides com ácidos gordos de elevado peso molecular como o láurico, palmítico, esteárico e oleico, recebem a designação de spans e distinguem-se entre si por números, dos quais os mais vulgares são o 20, 40, 60, 80 e 85, que correspondem, respectivamente, aos mono-laurato, mono-palmitato, mono-estearato, mono-oleato e tri-oleato de sorbitanos.

Os spans são fornecidos pela firma Atlas Powder norte-americana, e encontram-se na Europa sob a designação comercial de *Crill* de origem inglesa. Na América, elaborados pela mesma firma Atlas Powder, existem os *Arlacels* que são correspondentes aos spans, mas dotados de maior pureza.

Crill N.º 1	∇	Span 20
» N.º 2	∇	» 40
» N.º 3	∇	» 60
» N.º 4	∇	» 80

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

Apresentam-se como massas ou líquidos solúveis nos óleos e dispersíveis em água. Utilizam-se habitualmente em pequenas percentagens com o fim de tornar hidrófila uma pomada e são muitas vezes associados aos agentes emulsivos do tipo contrário, embora numa quantidade tal que permita obter estabilidade. Empregam-se, deste modo, em muitas pomadas contendo carbowaxes.

3) Excipientes óleo-aquosos ou laváveis — Caracterizam-se pela elevada percentagem de água que apresentam, a qual constitui a fase externa da dispersão. Com a sua preparação conseguem-se pomadas susceptíveis de aplicação sem o inconveniente de provocarem manchas na roupa ou na pele.

Antes do seu emprego em dermatologia os excipientes óleo-aquosos foram exclusivamente empregados em cosmética. Foi somente nos

últimos anos que os dermatologistas principiaram a verificar que os «vanishing creams» constituíam excelentes bases para aplicação de medicamentos em numerosas dermatoses.

Estes tipos de excipiente apresentam graves inconvenientes como a sua fácil perda de água e a invasão pelos fungos o que leva geralmente à inclusão de um agente humectante, como a glicerina ou propilenoglicol e de um antisséptico como o ácido sórbico a 0,2 %, o cloreto de benzalcónio a 0,1 %, os sais de fenil-mercúrio a 0,01 %, a mistura de nipagim e nipazol a cerca de 0,2 % e a cloretona a 0,5 %, (83), (103).

Entre as suas vantagens há a citar o seu excelente aspecto e o facto de proporcionarem uma fácil absorção medicamentosa já que penetram bem através da pele e cedem rapidamente as substâncias activas. Por outro lado, são emolientes e lenitivos por causa da fácil volatilização da água da sua fase externa, podendo misturar-se com os exsudatos e determinar assim um contacto íntimo entre a pele e o medicamento. Essa volatilização de água a que aludimos provoca na pele uma sensação de frio que determinou a designação de cold-creams para as primitivas fórmulas de beleza constituindo emulsões do tipo O/A.

Estearatos alcalinos — São geralmente obtidos por reacção do ácido esteárico com hidróxidos, carbonatos, boratos alcalinos ou etanolaminas. Designam-se habitualmente por vanishing cream ou cremes evanescentes ou simplesmente diaderminas. Contém um agente molhante ou humectante como a glicerina ou propileno-glicol cuja concentração pode variar entre limites relativamente largos (5 a 15 %). A quantidade destas substâncias deve contudo fixar-se rigorosamente para cada diadermina, já que as concentrações mais elevadas ou menores do que o valor óptimo, diminuem a capacidade de retenção da água.

As percentagens relativas do ácido esteárico e neutralizante devem ser de tal forma que o ácido não seja neutralizado na sua totalidade, permanecendo livre cerca de 1/2 a 3/4 que ficam emulsionados pelo sabão alcalino formado.

As diaderminas dotadas de melhor aparência são preparadas com amónia diluída, embora se possam conseguir igualmente bons resultados com diaderminas potássicas ou sódicas adicionadas de 1-4 % de ácido oleico. Muitas vezes essas diaderminas destinam-se à fabricação de cremes para barbear os quais podem levar uma pequena quantidade de lanolina ou espermacete que, além da sua acção emoliente, lhes confere uma opacidade característica.

Os estearatos alcalinos são incompatíveis com os metais pesados e alcalino-terrosos bem como com os agentes catiónicos. Por outro lado, floculam pelos electrólitos fortes e conferem um pH alcalino à pomada com eles preparada.

Estearatos de glicóis — São ésteres do ácido esteárico com os glicóis, podendo apresentar uma consistência que varia da pasta à cera. Podem empregar-se para preparar as chamadas estereovaselinas (estearato de glicol-10, água-60, vaselina-20, parafina líquida-10).

Alquil-sulfatos e sulfonatos — São actualmente o principal constituinte das pomadas emulsão tipo O/A. Entre eles citaremos como principal representante, o sulfato de laurilo e sódio, conhecido comercialmente por Irium ou Gardinal, geralmente utilizado numa concentração de 1 a 2 %. Tipicamente aniónico este detergente tem, independentemente das suas incompatibilidades, a desvantagem de poder provocar irritação cutânea. É bastante utilizado associado ao álcool cetílico, estearílico ou cetostearílico que, embora sendo emulgente do tipo A/O podem, quando na presença de emulsões do tipo contrário, aumentar a estabilidade dessas emulsões.

A pomada hidrófila da USP, ⁽⁴⁴⁾, ⁽⁵²⁾, constitui um exemplo da referida associação já que se adiciona à vaselina branca um peso igual de álcool estearílico o que permite incorporar naquela, elevada percentagem de água. Este facto torna a pomada hidrófila muito recomendável como base para numerosos excipientes, pois por adição de um detergente como o sulfato de laurilo e sódio ou o polioxiestearato 40, adquire a propriedade de ser facilmente lavável tornando-se uma emulsão O/A.

Na prática corrente podem utilizar-se numerosos excipientes compostos do tipo da pomada hidrófila. Entre eles citaremos a base de Gibson, a base de Beeler, ⁽⁴⁹⁾, ⁽⁵⁰⁾, ⁽⁵¹⁾, e a base hidrófila universal. A base de Gibson emprega o álcool cetílico, vaselina e água nas percentagens respectivas de 16, 40 e 43 %. Associa ainda 1 % de sulfato duplo de laurilo e sódio. A base de Beeler utiliza 15 partes de álcool cetílico que funde a 65°, em contacto com 1 parte de cera branca e 10 partes de propilenoglicol. A esta solução adicionam-se 72 partes de água destilada, aquecida a 65°, contendo 2 partes de sulfato de laurilo e sódio. Esta base é um excelente excipiente, dotado de boa estabilidade e cujo pH anda à volta de 7. Tem sido ultimamente empregada na preparação da pomada de eritromicina.

Finalmente, a base hidrófila universal emprega álcool cetílico, estearílico, cera branca, vaselina, glicerina e um detergente do tipo do sulfato de laurilo e sódio.

Ainda do mesmo tipo de associação pode ser citada a cera emulsiva (cera emulsificans) da Farmacopeia Britânica, ⁽⁴⁵⁾, que contém álcool cetostearílico e sulfato de laurilo e sódio.

Um outro emulgente semelhante ao sulfato de laurilo e sódio é o dioctilsulfosuccinato de sódio que começa agora a ser largamente utilizado entre nós.

Neste grupo de compostos podemos incluir igualmente a cera Lanette N ou SX constituída por álcoois gordos de elevado grau de saturação, com predominância do cetílico e estearílico, adicionados a álcoois gordos sulfonados. O termo Lanette aplica-se aos álcoois alifáticos não sulfonados. A letra S refere-se ao facto de haver sulfonação e o X alude a que 10 % do seu conteúdo de álcoois está sulfonado.

A Lanette E é um sulfato de álcoois gordos superiores especialmente cetílico e estearílico. Também da casa Dehdag é o Emulgade F que é constituído por uma mistura de álcoois gordos superiores saturados (cetílico e estearílico) adicionados de sulfatos de álcoois gordos e de um agente emulsivo não iónico. Usa-se normalmente na proporção de 2 a 3 %.

Tweens (99) — Resultam dos spans por adição de cadeias polioxi-etilénicas. A sua classificação pode fazer-se como a dos spans, com números, cujo significado é semelhante. Encontram-se no mercado sob a forma de Tween 20, 40, 60, 65, 80, etc. Em Inglaterra são vendidos sob o nome de Crill correspondendo aos Tweens citados os Crill 6, 7, 8, 9 A, 10.

Os Tweens são solúveis em água e apresentam propriedades emulsivas do tipo O/A. Este diferente comportamento em relação aos spans deve-se à hidrofília introduzida na molécula pela presença do radical polioxi-etilénico, sendo tanto mais hidrófilos quanto maior for o tamanho dessa cadeia. Assim por exemplo, o Tween 81, que apresenta cadeias polioxi-etilénicas pequenas é muito menos hidrófilo do que o Tween 80 cuja composição apenas difere por apresentar radicais polioxi-etilénicos bastante mais compridos. Um dos mais usados é o Tween 80, oficializado na USP com o nome de Polisorbato 80.

Entre as incompatibilidades que se lhes têm atribuído conta-se a sua facilidade de complexação com os agrupamentos fenólicos, ocasionando separação das emulsões de muitos compostos como o fenol, ácido salicílico e resorcina, com o tempo de armazenagem (100) (*).

4) Excipientes hidrófilos ou hidrossolúveis — Estes excipientes são vulgarmente designados por «mucilaginosos», denominação criada pelo Prof. Lopez Martínez. Apresentam grande variedade de composição química desde as alquil-celuloses, alginatos, bentonites, carbowaxes até à pectina e agar-agar. Muitas vezes são conhecidos ainda pela designação de geles que contudo se deve aplicar de preferência apenas às alquil-celuloses, alginatos, pectina e agar-agar.

Alquil-celuloses (53), (54), (102) — Correntemente empregam-se a metil-celulose e a carboximetilcelulose, se bem que se possa ainda utilizar a etil-celulose. São compostos neutros, hidrófilos, podendo absorver sob a forma de mucilagens a 2 ou 5 %, grandes quantidades de produtos como o talco, carbonatos, óxidos, ácidos e álcalis fracos, sulfureto de sódio, etc.

As alquil-celuloses são compostos semelhantes às gomas ou às mucilagens mas que apresentam a vantagem de não serem atacadas pelos fungos e bactérias. Nalguns casos, porém, certas geleias de celuloses necessitam de conservantes como o nipagim ou o nipazol ou o clorobutol a 0,5 %, visto possuírem elevada percentagem de água. Dissolvem-se na água a frio, mas precipitam pelo calor. São incompatíveis com os metais pesados, com os sais de fenilmercúrio, com as gomas, clorocresol, etc. Por outro lado, a carboximetilcelulose é aniónica, apresentando, por esse facto, as incompatibilidades características.

As pomadas preparadas com alquil-celuloses perdem rapidamente a sua água devendo ser acondicionadas de modo a ser evitada essa evaporação.

(*) Muito recentemente foi introduzida no comércio a Hidroctetina (Vilcoq, Paris) que é derivada das lecitinas, sendo menos alterável do que aquelas e originando pomadas emulsão do tipo O/A.

Pode diminuir-se a sua perda de água, adicionando-se-lhes glicerina, que também torna mais fácil a incorporação de outros princípios activos, como o enxofre, óxido de zinco, benzocaína, sub-carbonato de bismuto, dermatol, etc. Estes excipientes são tipicamente destinados a uma acção protectora da pele, já que não apresentam prático poder de penetração. Com efeito, de uma lista de 52 excipientes pode ser verificado que para pomadas de iodeto de sódio se conseguia a mínima absorção quando o excipiente era a metil-celulose⁽⁵⁵⁾. GOLDSTEIN⁽⁵⁵⁾, propôs um veículo hidrófilo com base em carboximetilcelulose, chamada também tilose ou celulose-glicolato de sódio (CMC). Esse veículo é formado por CMC-21 g; dioctilsulfossuccinato de sódio — em solução a 1 %-65 g; fenol líquido-1 ml; Tween 20-0,5 ml; OH2 q. b. p. 100 ml e é uma boa pomada do tipo protector.

Alginato de sódio ⁽⁵⁾ — É o sal sódico do ácido alginico que é um ácido poliurónico composto por radicais de β -d-manurónico.

É solúvel na água produzindo soluções coloidais viscosas. Pode servir para a preparação das chamadas pastas de água contendo óxido de magnésio ou carbonato de cálcio. É incompatível com os ácidos, acridina, violeta de cristal, sais de fenil mercúrio, etc. Em presença de sais de cálcio (gluconato, citrato ou tartarato) transforma-se em gele. Carece de conservantes do tipo nipagim e nipazol. Dá má absorção visto não ter qualquer afinidade para os constituintes da pele.

Pectina — A pectina que é compatível com os medicamentos ácidos é utilizada na preparação de cremes e cosméticos. A preparação de geleias de pectina não deve ser feita a quente, pelo menos a temperaturas superiores a 80°, visto que se hidroliza perdendo 15 % da sua viscosidade.

Emprega-se em concentrações que variam dos 2 aos 10 %, muitas vezes associada à glicerina. Uma fórmula de pasta de pectina que dá bons resultados é a seguinte: pectina-7,5 g; glicerina-18 g; ac. benzóico-0,2 g; solução Ringer-q. b. p. 100 g. Trata-se, evidentemente, de um excipiente de acção local e destituído de poder de penetração, especialmente utilizado em pastas dermatológicas.

Agar-agar — O seu emprego é muito limitado podendo dizer-se que quase se restringe ao uso como veículo para pomadas de penicilina. Pode empregar-se uma boa base recorrendo à fórmula de DEQUEKER⁽⁵⁷⁾, isto é, associando mel, ácido bórico, glicerina, água, álcool e agar-agar (50; 15; 150; 280; 495; 10).

Bentonite ⁽⁵⁸⁾, ⁽⁵⁹⁾, ⁽⁶⁰⁾ — É um silicato de alumínio, hidratado, natural, oficializado na USP. Apresenta-se no estado coloidal dando por suspensão em água, geles viscosos ou suspensões coloidais estáveis. As suas moléculas estão carregadas negativamente e quando a bentonite é misturada com 6 a 7 partes de água incha, aumentando 10 a 20 vezes de volume. As geleias obtidas podem apresentar um elevado pH, incompatível com as dermatoses agudas. Tal como os restantes excipientes deste grupo pode secar com facilidade, recomendando-se associar-lhe um humectante como a glicerina ou o propilenoglicol.

Como base tipo pode ser utilizada a associação de 20 partes de bentonite com 10 de glicerol e 70 de água. O pH do gele obtido é de 7,7-7,8.

Algumas vezes pode empregar-se a «bentonite ácida» que é preparada da natural por tratamento com ácido acético seguida de lavagem aquosa. As bases contendo bentonite ácida levam geralmente 40 % deste silicato, 10 % de glicerol e 50 % de água. As bentonites tem sido utilizadas também associadas à vaselina, parafina, e a agentes emulsivos do tipo das ceras Lanette ou do monoestearato de glicerilo. Muito semelhante é o gele de sílica, isto é, de ácido silícico, conhecido vulgarmente por Hydrogel e cuja introdução na tecnologia das pomadas se deve principalmente a PROUT e HARRIS (63).

A quantidade de água que os geles devem apresentar é de cerca de 33 %, podendo este excipiente ser associado à vaselina, lanolina e óleos vegetais hidrogenados. Incompatível com o iodo, óxido de mercúrio, polifenóis e calomelanos, pode ser utilizado sem qualquer inconveniente para preparar pomadas de ácido bórico, cânfora, óxido de zinco e iodofórmio. Entre nós pode usar-se argila de Viatodos com o sucedâneo do Bentonite, já que dá boa consistência às pomadas assim preparadas.

Polietilenoglicóis (64), (65), (66), (67) — Como o seu nome indica são polímeros do óxido de etileno e por essa razão mais logicamente chamados polioxietilenoglicóis.

No comércio encontram-se sob a designação inglesa de *macrogol* ou norte-americana de *carbowaxes*, nome pelo qual são mais conhecidos. Correspondem à fórmula geral $\text{CH}_2\text{OH}(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_n\text{CH}_2\text{OH}$ em que n dá uma ideia do peso molecular, por aludir ao grau de polimerização. Distinguem-se entre si por números que dão uma indicação aproximada do seu peso molecular. Aos polietileglicóis de pequeno peso molar não se chama habitualmente carbowaxes, reservando-se esta denominação para aqueles cujo peso molar é superior a 1000.

Os de menor molécula são muitas vezes designados, entre os norte-americanos, por PEG, abreviatura que, também entre nós, já se vai utilizando.

Os termos mais baixos da série são líquidos, aumentando a sua viscosidade com o peso molecular, chegando assim o carbowax 6000 a ter uma consistência que lembra a parafina sólida. Apenas o carbowax 1000 e 1500 tem uma consistência própria de pomada (semelhante à da vaselina) o que leva a serem utilizados, por sistema, misturas de polioxietilenoglicóis sólidos e líquidos.

São compostos solúveis na água, que não mancham, tendo apenas o inconveniente de absorver muito facilmente água e por consequência secar a pele doente. Isto é altamente contra-indicado em muitas dermatoses congestivas, como eczemas, acnes, psoríases (68). Estes inconvenientes remedeiam-se, utilizando pomadas que contêm 5 a 15 % de água e sejam adicionadas de lanolina, como recomenda BUCHI (69).

No que diz respeito à absorção dos carbowaxes podem proporcionar pomadas dotadas de boa penetrabilidade. Assim, LAPIÈRE demonstrou a boa absorção das hormonas sexuais em pomadas contendo carbowax

1500 e propileglicol. CLARK (78), pôs em evidência a mais rápida difusão do sulfatiazol em bases de polietilenoglicóis.

Entre as misturas propostas de polietilenoglicóis têm sido aconselhadas, com êxito, as fórmulas de MEYERS, NADKARNI e ZOPF (74), constituídas pela associação seguinte:

- 1.º carbowax 4000 — 50; polietilenoglicol 400 — 50 g
 2.º carbowax 4000 — 47,5 g; PEG 400 — 47,5 g; álcool cetílico-5
 3.º carbowax 4000 — 50; PEG 400 — 40; span 40 — 1; OH2 — 9 g

Finalmente os polietilenoglicóis são compatíveis com numerosas substâncias e o pH das bases por eles constituídas está, na maioria das vezes, compreendido entre 6 e 7. Acontece, porém, apresentarem igualmente diversas incompatibilidades das quais destacamos as seguintes: fenol (104), resorcina, (101), barbitúricos, taninos, ácido salicílico (01), ácido undecilénico, sulfatiazol, iodo, crisarobina, pirocatequina, penicilina, bacitracina.

CARBOXAX	ASPECTO	P. F.
1000	cera de abelha	38-41°
1500	vaselina	38-41°
1540	cera de abelha	43-46°
4000	paraf. mole	53-56°
6000	paraf. dura	58-61°

Independentemente da sua utilização como excipientes normais os carbowaxs são muito utilizados na preparação de pomadas laváveis. Com essa finalidade usa-se largamente uma fórmula que transcrevemos, constituída por:

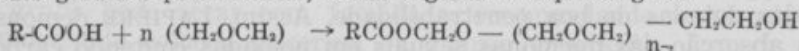
carbowax 4000 — 11 g
 álcool estearílico — 21 g
 glicerol — 17 g
 água — 51 g
 sulfato de laurilo e sódio — 0,6 g

Os ésteres dos polietilenoglicóis são também muitas vezes empregados na fabricação de pomadas usando-se especialmente o monoestearato PEG 400, fornecido ao comércio, pela Atlas Powder, com o nome de Myrj 45 (*).

Este composto é largamente empregado na manufactura de pomadas laváveis, podendo utilizar-se a fórmula de BOZZOLA (75), com bons resultados.

monoestearato de PEG 400 20
 vaselina líquida 10
 vaselina filante 70

(*) O Myrj 52, conhecido por estearato de polioxilo 40 e utilizado como substituto do sulfato de laurilo e sódio, é como todos os compostos deste tipo um ester de ácidos gordos e polioxietileno, obtido segundo o esquema geral:



Postas estas generalidades sobre excipientes surge o problema da sua selecção para elaborar bases epidérmicas, endodérmicas ou diadérmicas.

Como atrás acentuámos, a generalização neste caso é extremamente perigosa, pois que não só o excipiente, como o princípio activo e outros numerosos factores, intervém na absorção. Contudo, de acordo com HARRY (⁷⁷), podemos dizer que:

- 1) A lanolina, a banha, os excipientes constituindo emulsões O/A preparadas com gorduras naturais ou agentes emulsivos são dotados de excelente poder de penetração, podendo servir para obter pomadas diadérmicas; as diadermias ou cremes evanescentes, as Lanettes N e E e as associações de carbowax, água, sulfato duplo de laurilo e sódio e álcool estearílico, constituem excipientes, compostos deste tipo.
- 2) Os óleos vegetais como o azeite e o óleo de amendoim simples e hidrogenado, as emulsões O/A preparadas com óleos minerais, e as emulsões do tipo A/O obtidas com drogas animais ou vegetais, constituem um segundo grupo de excipientes em que a penetração se pode considerar endodérmica; como exemplos recordamos a pomada hidrófila da USP, as bases de Gibson e de Beeler, o cold-cream, etc.
- 3) As emulsões do tipo A/O obtidas com óleos minerais, os silicões, os óleos minerais como a vaselina e os geles do tipo das alquil-celuloses, pectina, agar-agar, bentonite, etc., constituem excipientes epidérmicos; a pomada cetilica da Farmacopeia Helvética e a mistura de álcool cetílico parafina e vaselina, preconizada para a adenda à Farmacopeia Portuguesa, são exemplos representativos desses excipientes.

A escolha de um ou outro tipo de excipiente deve ser feita pelo dermatologista, com auxílio do farmacêutico. Só assim podem ser obtidas pomadas em excipientes adequados ao fim em vista. Trata-se de um assunto cuja ponderação não é demais acentuar, já que antes de tudo se deve averiguar o fim a que se destina a pomada. Em função disso escolher-se-á o excipiente ou mistura própria para o tipo de penetração desejado.

Em casos gerais poder-se-á empregar uma base tipo semelhante às que mencionámos. Só solucionada esta primeira parte da preparação se pensará nos problemas de ordem técnica que hoje em dia facilmente se resolvem, com os numerosos agentes emulsivos e absorventes de que a indústria dispõe.

O que é forçoso acentuar é que tem extrema importância a escolha dos excipientes adequados aos princípios medicamentosos e à absorção que se necessita. Assim, por exemplo, parece contraindicado aviar uma pomada de alcitrão sob a forma de emulsão O/A já que esta poderia ajudar as substâncias cancerígenas daquele a penetrarem rapidamente através da pele (⁷⁹). O mesmo se diz em relação ao ácido bórico que não deve ser incorporado em bases miscíveis com a água, dada a sua conhecida toxicidade.

Quando se pretenda uma pomada contendo substâncias queratoplásticas que estimulam a queratinização da epiderme, activando o corpo de Malpighi, deverão usar-se excipientes com fraco poder de penetração. É o caso do uso do ictiol, bálsamo de peru, tumenol, resorcina, pirogalhol, crisarobina e outros reductores. O mesmo se diz em relação aos queratolíticos, que destróiem a queratina, como o ácido salicílico.

Já os emolientes como a alantoína, linimento óleo-calcáreo devem ser preparados em pomadas dotadas de mais enérgico poder de penetração, visto que têm de abrandar tecidos profundos e activar a circulação.

Os medicamentos adstringentes, os revulsivos e os cáusticos podem utilizar-se em diversos tipos de excipientes, consoante o fim a que se destinam, já que a sua acção poderá ter de se desenvolver em superfície ou em profundidade, embora não careçam de absorção total.

B) MÉTODO DE PREPARAÇÃO

A preparação das pomadas pode ser conseguida por vários processos que poderemos agrupar em: fusão ou solução; mistura e combinação química.

Fusão ou solução — O processo da solução recomenda-se como é lógico para os casos em que os princípios activos sejam solúveis nos próprios excipientes. Certas essências, por exemplo, estão neste caso em relação aos excipientes gordos, sendo por isso assim preparadas as suas pomadas. Pode ainda acontecer, e isto é o mais vulgar, que a solubilização para ser realizada necessite de encontrar os excipientes fundidos.

Opera-se, pois, neste caso, aquecendo os excipientes por ordem decrescente dos seus pontos de fusão e sobre a mistura líquida juntam-se os princípios activos, agitando até solidificação da pomada. Recentemente, PRICE e OSBORNE⁽⁵⁶⁾, baseando-se em que os constituintes mais líquidos podem funcionar como solubilizantes dos de ponto de fusão mais elevado, aconselham, contrariamente à técnica clássica, a que, numa pomada deste tipo, se proceda à fusão conjunta dos intermédios sem atender às diferenças dos seus pontos de fusão.

Entre as pomadas assim obtidas pode ser citada a pomada de cânfora, as pomadas contendo hormonas ou vitaminas lipossolúveis, as pomadas preparadas com fenóis, etc. Vem a propósito referir que a nossa Farmacopeia manda preparar a pomada de fenol por mistura do fenol líquido com vaselina. Julgamos que seria mais correcto obter esta pomada por fusão trabalhando-se com fenol cristalizado que se dissolveria no excipiente. Com efeito, o fenol líquido está parcialmente dissociado o que provoca a libertação do anião que é cáustico. Nas diversas farmacopeias pode encontrar-se esta pomada preparada normalmente por fusão, nos moldes a que aludimos, algumas vezes auxiliando a dissolução na gordura com um pouco de éter que depois se evapora.

Por vezes as pomadas podem ser obtidas por solução extractiva que geralmente se baseia numa digestão extractiva do princípio activo com álcool, que posteriormente se elimina por destilação.

Exemplo típico a pomada de rebentos de choupo com meimendro e beladona que vem inscrita na Farmacopeia Portuguesa.

Mistura — É talvez o processo mais empregado na preparação das pomadas já que se deve utilizar sempre que o princípio seja insolúvel nos excipientes. Quando os princípios activos sejam sólidos devem ser finamente pulverizados, recorrendo-se mesmo à porfirização, quando se trate de pomadas oftálmicas. Algumas vezes basta incorporar o pó lentamente no excipiente podendo utilizar-se o almofariz ou a pedra e usarem-se espátulas de ferro, osso, plástico ou borracha. Noutros casos é preciso diluir as substâncias medicamentosas com glicerina ou álcool, incorporando-se depois no excipiente. É o que acontece com muitos extractos, com a veratrina, etc. Finalmente pode ainda aproveitar-se a solubilidade de um princípio medicamentoso em outro facilitando assim a preparação da pomada. É o que sucede com a pomada de mentol com sacililato de metilo.

Quando a dissolução da substância medicamentosa é feita em água esta pode depois ser emulsionada com o excipiente gordo. Constitui-se assim uma pomada emulsão cujo tipo pode variar, consoante a fase dispersante, em A/O ou O/A.

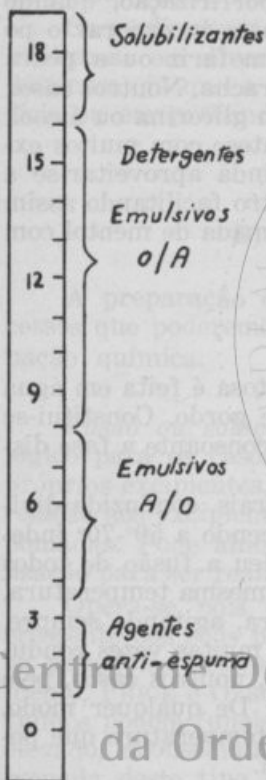
A preparação destas pomadas é, nas linhas gerais, conduzida dividindo os constituintes lípo e hidrossolúveis e aquecendo a 50°-70° independentemente, as suas duas fases. Logo que se deu a fusão de todos os constituintes oleosos e que as duas fases estão à mesma temperatura, deve adicionar-se lentamente uma das fases à outra, agitando sempre. Essa agitação que pode ser manual ou mecânica é muitas vezes conduzida tendo o cuidado de aquecer ainda a mistura e, noutros casos, pelo contrário procurando subtraí-la à acção do calor. De qualquer modo, porém, deverão evitar-se as diferenças bruscas de temperatura que podem levar à formação de grumos no seio da massa.

Constiuem exemplos deste tipo de preparação as pomadas de iodeto de potássio iodado da Farmacopeia e os diversos cold-creams como a nossa pomada rosada benzofinada. Estas pomadas representam emulsões do tipo A/O e para citarmos exemplos da emulsão contrária lembremos a pomada hidrófila, a base de Beeler, a base de Gibson e as diaderminas já atrás citadas.

As pomadas emulsão carecem de um agente conservante já que a sua invasão por bactérias ou fungos pode determinar pela acção das esterases daqueles o rançamento dos constituintes gordos, com a concomitante separação da emulsão. Por outro lado, é evidente a necessidade, para que se possa conseguir uma pomada deste tipo, de incluir um agente dotado de poder emulsivo.

Inicialmente suponha-se por exemplo que só se deveriam incluir numa pomada agentes emulsivos de acção semelhante ao sentido da

emulsão. Assim, as pomadas do tipo A/O só admitiam agentes dotados de actividade superficial capazes de emulsionar a água no óleo, enquanto que as pomadas do tipo O/A eram exclusivamente estabilizadas por agentes emulsivos desse mesmo tipo. GRIFFIN⁽⁸¹⁾, propôs a designação de equilíbrio hidrófilo lipófilo (EHL) para referir um sistema numérico que indica as concentrações relativas das porções hidrófila e lipófila das moléculas tensio-activas ou o que é o mesmo o equilíbrio das moléculas colocadas na interfase óleo-água. Desta maneira idealizou uma escala arbitrária de valores para exprimir aquela grandeza para cada gente emulsivo. A figura seguinte indica o modo de concepção da escala dos EHL⁽⁸²⁾.



Pelo que se vê quanto mais baixo for o EHL de uma substância, tanto mais acentuada é a sua afinidade para a fase gorda, enquanto que o aumento daquele equilíbrio se traduz pelo incremento das propriedades hidrófilas do sistema.

Na prática admitem-se como regras gerais que:

- 1) Nas preparações do tipo O/A o valor do EHL do emulgente ou emulgentes deve estar compreendido entre 8 e 16;
- 2) Nas preparações do tipo A/O aquele equilíbrio (EHL) deve estar compreendido entre 3,5 e 8;
- 3) Quando se pretende uma difusão muito intensa de óleo em água, isto é, óleo «solubilizado em água» deve elevar-se o EHL do sistema para valores de 16 a 18.

Actualmente existem tabelas que nos indicam os valores normais do EHL de muitas substâncias utilizadas como intermédio de pomadas. Esse valor foi em parte determinado empiricamente, mediante grande número de ensaios e também pode ser calculado por aplicação de fórmulas. Assim, o EHL de ésteres de ácidos gordos com poliálcoois, como o monoestearato de glicerilo ou o monolaurato de polioxietileno-sorbitano (Tween 20), pode avaliar-se aplicando a seguinte fórmula:

$$\text{EHL} = 20 (1 - \text{IS}/\text{IA})$$

em que IS é o índice de saponificação do ester, e IA o índice de acidez do ácido.

O cálculo para o Tween 20 virá:

$$\text{EHL} = 20 \times \left(1 - \frac{45,5}{276}\right) = 16,7$$

já que os valores de IS e IA são respectivamente 45,5 e 276.

Quando haja dificuldade na determinação do índice de saponificação, pode substituir-se a fórmula mencionada por outra $EHL = \frac{E + P}{5}$

em que E representa a percentagem de cadeias oxietilénicas e P a percentagem de agrupamentos polialcool do composto. Claro está que quando a parte hidrófila da molécula possui apenas radicais polioxietilénicos a fórmula se transforma, fazendo-se $E = 0$.

Verificou-se que a combinação de dois emulgentes, um de EHL alto e outro com baixo EHL origina melhores resultados do que o uso de um único emulgente com EHL igual ao da mistura. É por esta razão que na maioria das fórmulas recentes de pomadas emulsão se encontram associados emulgentes do tipo O/A com emulgentes do tipo A/O o que ocasionará perplexidade da parte de um preparador menos advertido.

VALORES DE EHL DE ALGUMAS SUBSTÂNCIAS

Ácido oleico	1
Monoestearato de glicerilo	3,8
Goma arábica	8
Gelatina	9,8
Oleato de trietanolamina	12
Goma adragante	13,2
Oleato adragante	18
Metilcelulose	10,5
Span 20	8,6
Span 40	6,7
Span 80	4,7
Span 85	1,8
Tween 20	16,7
Tween 60	14,9
Tween 80	15
Tween 85	11

Centro de Documentação Farmacêutica

Aparecem, deste modo, numerosas fórmulas contendo tweens (emulgente O/A) com spans (emulgente A/O) sem que a fórmula por isso perca a sua estabilidade. Com efeito, o EHL médio corresponde ao óptimo da sua estabilidade. O cold-cream da Farmacopeia Portuguesa é tipicamente uma emulsão A/O em que a cera e o espermacete desempenham as funções de emulgentes; já, porém, o cold-cream da Codex ou da U. S. P. pode parecer dotado de pequena estabilidade, dado que associa a elementos tipicamente emulsivos A/O como os nossos, o borato de sódio que produz oleato de sódio e cerotinato de sódio, emulgentes do tipo O/A. Na realidade o EHL do conjunto está perfeito o que mostra mais uma vez a utilização prática das misturas dos emulgentes.

Quando se juntam dois ou mais emulgentes pode calcular-se o EHL da mistura, tendo em conta o valor da repartição de cada um deles.

A Atlas Powder fornece tabelas em que, por simples interpolação gráfica, se fica habilitado a saber qual o EHL de uma mistura determinada de Spans-Tweens.

Um problema que pode surgir, por exemplo, consiste na determinação do tipo de emulgente a juntar a uma dada fórmula para que seja estável ou, por outras palavras, qual o EHL do emulgente (ou mistura) a associar-lhe.

A resposta a este quesito pode ser dada, consultando tabelas em que se indicam os valores convenientes do EHL para diversas substâncias ficarem estáveis em emulsão A/O ou O/A.

Transcrevemos algumas desses valores, retirados de um artigo de revisão de conjunto elaborado por L. TICE (83).

VALORES DE EHL NECESSÁRIOS PARA FINS DETERMINADOS

	Emulsão A/O	Emulsão O/A
Ácido esteárico	—	17
Álcool cetílico	4	13
Lanolina anidra	—	15
Óleos minerais	8	10
Vaselina	4	10
Azeite	—	9
Cera	5	15

Procede-se assim à determinação do equilíbrio conveniente para o que se deve determinar o valor do EHL de cada um dos constituintes da fórmula, multiplicando-se esse valor pela percentagem relativa dos constituintes na fase da emulsão. O somatório dos resultados obtidos, para cada componente, dá o valor do EHL óptimo para a fórmula ou, o que é o mesmo, sugere o valor do equilíbrio do emulgente ou emulgentes que devem ser adicionados (29).

Suponhamos assim, por exemplo, uma pomada contendo:

2,5 % de cera
25 % de vaselina
20 % de azeite
3 % de glicerina
água q. b. p. 100

Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

Isto quer dizer que a fase oleosa corresponde a (2,5 + 25 + 20) = 47,5 % do conjunto da fórmula que queremos apresentar sob a forma de emulsão O/A. Requer-se, pois, que:

- O EHL da cera seja igual a 15
- O EHL do azeite seja igual a 9
- O EHL da vaselina seja igual a 10

virá aproximadamente,

$$\begin{array}{rcl}
 \text{cera:} & 2,5/47,5 = 5,2\% \times 15 & \longrightarrow \text{EHL} = 0,78 \\
 \text{azeite:} & 20/47,5 = 42\% \times 9 & \longrightarrow \text{EHL} = 3,78 \\
 \text{vaselina:} & 25/47,5 = 52\% \times 10 & \longrightarrow \text{EHL} = 5,2 \\
 & & \text{EHL} = \underline{9,76}
 \end{array}$$

Desta maneira demonstra-se que a pomada deve ficar com um EHL de 9,76, necessitando de ser adicionada de uma mistura de emulgentes com um equilíbrio hidrófilo-lipófilo muito aproximado. É o que se pode conseguir juntando, por exemplo, partes iguais de Tween 60 e Span 60 ou com 48 % de Tween 80 e 52 % de Span 80:

$$50\% \text{ de Span 60} + 50\% \text{ de Tween 60} \longrightarrow \text{EHL} = 50\% \times 4,7 + 50\% \times 14,9 = 9,8$$

$$52\% \text{ de Span 80} + 48\% \text{ de Tween 80} \longrightarrow \text{EHL} = 52\% \times 4,7 + 48\% \times 15 = 9,64$$

A importância do EHL parece, pois, estar devidamente demonstrada. Contudo, no *J. Am. Pharm. Assoc.* de Abril de 1960, RHYNE, PAYNE e HARTMAN (⁸⁴), chamam a atenção para um novo ponto que consiste no facto de haver dependência entre a difusão dos medicamentos de uma pomada e o EHL apresentado pelo sistema. Assim puderam verificar que o sulfato de neomicina tinha o seu óptimo de difusão quando o EHL estava compreendido entre 8-16. Para o cloridrato de tetraciclina verificaram que era aconselhável ser empregado em pomadas tendo elevado EHL. As bases com muito baixo EHL dificilmente cediam os seus princípios.

Combinação química — Não queremos deixar de aludir à preparação de pomadas por combinação química. Trata-se de um processo que envolve, geralmente, a transformação do excipiente por acções várias. A pomada citrina em que a oleína presente é transformada no seu isómero sólido, elaídina, e o glicerado de amido em que se deu a gelificação a uma temperatura que depende da dureza do grão de amido, constituem exemplos desse tipo de preparação.

ENSAIO DAS POMADAS

Em face da multiplicidade de excipientes o analista de hoje depara por vezes com complicados problemas no ensaio de uma pomada. Essa complexidade aumenta sempre que na mesma pomada existam vários excipientes lípo ou hidrossolúveis. O método adoptado consiste no fraccionamento por uma série de dissolventes que podem ser o éter de petróleo, éter sulfúrico, clorofórmio, álcool de diversas graduações e água destilada. Separam-se assim os constituintes lipófilos, intentando-se seguidamente a separação dos componentes de cada um desses grupos. Deste modo, a vaselina, parafina e colesteróis são avaliados no insaponificável, enquanto que os componentes constituídos por ésteres são decompostos na saponificação.

Muitas vezes as substâncias activas são solúveis nos excipientes gordos o que complica mais ainda o problema, visto que se «desengordurarmos» a pomada, incorremos na perda dos constituintes lipossolúveis. Isto pode acontecer com hormonas esteroides, vitaminas lipossolúveis, sulfamidas, cânfora, etc.

Independentemente deste trabalho analítico que se pode dizer terá de diferir de pomada para pomada e que muitas vezes é simplifi-

cado, quando possível, com titulações em meio anidro, há um conjunto de ensaios que se podem executar e cujo interesse diz especialmente respeito à Farmácia Hospitalar ou à Indústria Farmacêutica. Entre esses ensaios citamos a determinação do pH, da consistência, da difusão, etc.

Determinação do pH ⁽⁸⁵⁾, ⁽⁸⁶⁾

Por vezes um dermatologista pode ter interesse em conhecer o pH de uma pomada ou excipiente que utiliza, já que, como acentuámos, as diversas dermatoses podem alterar o pH cutâneo. Também a região onde a pomada é aplicada condiciona o valor do pH. Assim a mucosa nasal cujo pH normal é de 7,2 tolera pomadas com oscilações de 6 a 7,6. A mucosa ocular apresenta pH mais elevado (7, 8-8, 2) e a vaginal pode ter flutuações conforme a idade da paciente ou altura do ciclo ovárico.

Frequentemente, é fácil conseguir-se uma pomada com um pH determinado, desde que esteja preparada sob a forma de emulsão O/A e tenha incorporado um soluto tampão.

Como em outro ponto acentuámos, as pomadas emulsão podem variar de pH por causa da hidrólise e libertação subsequente dos ácidos gordos constituintes dos ésteres, dos seus excipientes. O emprego de conservantes, impedindo a acção das esterases microbianas, dificulta a mencionada baixa de pH.

Claro está que o interesse do pH das pomadas se restringe aos excipientes não anidros.

A sua determinação pode ser feita sobre água destilada neutra, depois de agitada com a pomada fundida, recorendo-se então aos processos potenciométricos ou colorimétricos. Quando a pomada seja do tipo emulsão O/A pode mergulhar-se directamente o eléctrodo de vidro na pomada, procedendo-se à determinação electrométrica o que já não é possível ou aconselhável, nas emulsões do tipo contrario em que o eléctrodo ficaria revestido por uma película gorda.

A determinação colorimétrica é susceptível de ser executada por deposição de uma gota de indicador sobre a pomada, observando-se, seguidamente, a viragem. Com esta finalidade emprega-se o azul de bromotimol que é amarelo a pH 5,5, virando para verde azulado a finalmente para azul, a pH 7,2 ⁽⁸⁷⁾.

Determinação da consistência ⁽⁸⁸⁾, ⁽⁸⁹⁾, ⁽⁹¹⁾, ⁽⁹²⁾

A dureza das pomadas marca, de certo modo, a sua facilidade de aplicação e até remoção, bem como principalmente condiciona a possibilidade de sair dos tubos onde se ache acondicionada.

Os métodos propostos são muitos e assim MAHLER ⁽⁹³⁾ sugere o emprego de um cone de peso determinado (45 gramas) o qual está preso verticalmente por um fio. O cone é untado com óleo e pulvilhado com talco, fazendo-se então incidir sobre uma dada quantidade de

pomada, durante determinado tempo (geralmente 3 minutos são suficientes, havendo porém excipientes como a lanolina que necessitam de 20 minutos). Mede-se depois o diâmetro do círculo deixado na superfície da pomada pela penetração do cone o que é fácil, dada a presença de talco que demarca a zona. MAHLER calcula a dureza em função do peso do cone, do peso da pomada deslocada e da superfície. Consegue valores para cada pomada ou excipiente, os quais dão orientação acerca das propriedades da pomada. Segundo a escala de MAHLER a água tem a dureza de 0, a vaselina 70, o cold-cream duro 200, etc. Considera-se de 2000 o limite acima do qual as pomadas já não podem sair dos tubos que as acondicionam.

Semelhantes a estes métodos tem sido descritos os ensaios de espalmabilidade e extensibilidade. Com efeito, MUTINER e colaboradores idealizaram um aparelho constituído por dois vidros entre os quais colocam uma fina camada de pomada. O vidro superior é móvel e susceptível de ser puxado por um fio ligado a um prato de balança onde se colocam pesos. O peso necessário para deslocar o vidro dá ideia da espalmabilidade da pomada. Pode ainda medir-se o tempo necessário para fazer deslizar o vidro, quando acionado por massas de 80 g.

Os mesmo autores conceberam outro processo que consiste em colocar um tubo contendo a pomada em análise, submetida à pressão de massas aferidas, verificando-se depois a saída da pomada, num dado tempo.

Foi ainda criado o conceito de extensibilidade⁽⁹¹⁾ que é a superfície em milímetros quadrados ocupada por uma pomada, quando submetida a uma pressão de 200 g, à temperatura de 20°, que sai através de um orifício determinado. Pode empregar-se um pequeno cilindro com um êmbolo, no qual se coloca a pomada.

Ensaio de difusão e penetração das pomadas⁽⁹⁴⁾,⁽⁹⁵⁾,⁽⁹⁶⁾,⁽⁹⁷⁾

Para avaliação da penetração das pomadas podem ser empregados ensaios «in vivo» como os que atrás citámos, ou recorrer-se às provas laboratoriais para pesquisa da acantose ou finalmente executarem-se ensaios de simples difusão «in vitro».

A acantose é a proliferação anormal da camada mucosa da epiderme, havendo um enorme alargamento desta, não por descamação da massa córnea, como na hiperqueratose, mas por aumento das células da camada papilosa.

Entre os excipientes habitualmente utilizados, a vaselina branca e a parafina provocam acantose forte, sendo muito mal tolerados; a vaselina amarela, lanolina e banha provocam ligeira acantose; os polietilenoglicóis quase não originam acantose e os silicones não chegam mesmo a produzi-la.

Os ensaios da avaliação da acantose fundamentam-se na execução de cortes histológicos nos flancos de cobaios comparando-se as zonas de proliferação. Para isso o cobaio é esfregado diariamente, num dos seus lados com o excipiente ou pomada em estudo. Dez dias após a primeira aplicação, executam-se cortes histológicos no flanco que le-

vou a pomada e no outro, que serve de testemunha. Comparam-se histologicamente as duas zonas.

Os métodos «in vitro» baseiam-se na difusão sobre gelose em caixas de Petri e são especialmente aplicados a sulfamidas e antibióticos. Coloca-se cerca de 1 g de pomada no centro de uma caixa de Petri contendo meio nutritivo semeado com um agente microbiano, como o estafilococo dourado ou o bacilo subtilis. Depois de incubação a 37° aprecia-se o poder de difusão da pomada, medindo a zona de inibição obtida. Pode ainda empregar-se um processo colorimétrico que foi proposto por HARTMAN e LA ROCA para estudar a difusão dos princípios activos dos supositórios, o qual foi aplicado ao estudo da difusão das pomadas por SPITLLE e HARTMAN num interessante trabalho publicado no *J. Am. Pharm. Assoc.* de Maio de 1960.

De um modo geral os excipientes gordos com baixo EHL quase não cedem os seus princípios, o que porém se não verifica com pomadas de eritromicina. Os excipientes emulsionáveis do tipo O/A e os carbowaxes libertam-nos com muita facilidade.

Estes métodos que têm a vantagem de ser eminentemente fáceis de executar, estão muito longe de ser rigorosos já que só de modo muito aproximado, se pode comparar a gelose à complexidade do tecido cutâneo.

BIBLIOGRAFIA

- (1) GOODMAN H. — *J. Am. Pharm. Assoc. (Pr. Ed.)* **3**, 243, (1942).
- (2) SULZBERGER, M. e WOLF, J. — *Dermatologic Therapy in «General Practice»* — 2.ª ed. pág. 36, segundo «*Remington's — Practice of Pharmacy*», (1956).
- (3) WILLIAM, C. — *Am. J. Med. Sc.* **212**, 523, (1946).
- (4) SEEBERG, G. — *Acta dermatolog. venerolog. Sup.* **18**, 1, (1947).
- (5) LANE, C. G. e BLANK, H. — *Am. Prof. Pharm.* **13**, 357, (1947).
- (6) GORIS, A. e LIOT, L. — «*Pharmacie Galenique*», (1949).
- (7) ANDERSON, D. e FRERIMAN, A. — *J. Soc. Cosm. Chem.* **8**, 277, (1957), segundo *Circular Farmacêutica*, **16**, 74, (1959).
- (8) MONCORPS, C. — *Arch. exp. Path. Pharmacol.* **141**, 25, 50 e 67, (1929).
- (9) GATTEFOSSÉ, H. M. — «*Cosmétologie. Dermatologie esthétique*», (1947).
- (10) BASH, F. — *Arch. exp. Path. Pharmacol.* **111**, 126, (1926).
- (11) BURGI, E. — *Bruz. méd.* **16**, 1481, (1936) segundo *Techn. Pharm.* **1**, n.º 9, (1954).
- (12) *J. Pharm. Pharmacol.* **10**, 167, (1958).
- (13) SUSSMAN, P. — *Arch. Hyg.* **90**, 175, (1921).
- (14) MIYASAKI, K. — *Jap. J. Derm.* **31**, 637, 810 e 1255, (1931) segundo *Techn. Pharm.* **1**, n.º 9, (1954).
- (15) KAHLEMBERG, L. e BARWASSER, N. — *J. Biol. Chem.* **79**, 405, (1928).
- (16) *J. Am. Pharm. Assoc. (Pr. Ed.)* **19**, 494, (1958).
- (17) JUHL, V. — *Arch. Klin. Med.* **35**, 514, (1884).
- (18) BOURGET — *Ther. Monatshefte*, **7**, 531, (1893).
- (19) LIROSSIER, G. e LANNOIS, M. — *C. R. Soc. Biol. Paris*, **46**, 108 e 214, (1894).
- (20) NEUMAN, J. — *Wien. med. Wschr.* 1209, (1871) segundo *Techn. Pharm.* **1**, n.º 9, (1954).
- (21) FURBRINGER, P. — *Virchows Arch.* **82**, 491, (1880) segundo *Techn. Pharm.* **1**, n.º 9, (1954).
- (22) REILLY — *J. Am. Med. Assoc.* **36**, 250, (1901).
- (23) HERRMANN, F., SULZBERGER, M. e BAER, C. — *Science* **96**, 450, (1942).
- (24) LINDENWALD CZETSCH, H. — *Pharm. Indus.* **10**, 29, (1943).

- (25) CYR, G., SCAUEN, D., CHRISTIAN, J. e LEE, C.—*J. Am. Pharm. Assoc.* **38**, 615, (1949) e **38**, 618, (1949).
- (26) ACUTO, G.—*Boll. Chim. Farm.* **99**, 136, (1960).
- (27) JENKINS, G., FRANCKE, D., BRECHT, E. e SPERANDIO, G.—«*The Art of Compounding*», (1957).
- (28) GATTEFOSSÉ, H.—*Pharmacie*, **10**, 417 (1950).
- (29) DENOEL, A.—«*Cours de Pharmacie Pratique*», (1954)
- (30) «*Pharmacopoea Helvetica*», V° ed., (1934).
- (31) COOPER, J. e DYER, F.—«*Preparação de medicamentos*» (Trad.), (1946).
- (32) *Farmacopoeia Portuguesa*, IV, 2.ª ed., (1946).
- (33) JAMINET, F.—*Il Farmaco*, (ed. pr.), **14**, 73, (1959).
- (34) *Medicamenta*, **182**, 187, (1959).
- (35) SUNE ARBUSSÁ, J. M.—*Medicamenta*, **155**, 145, (1957).
- (36) TALBOT e colab.—*J. invest. Dermat.* **17**, 125, (1951).
- (37) HETTLITZ, V. e SCHOEN, G.—*Boll. Chim. Farm.* **91**, 359, (1952).
- (38) *Prod. Pharm.* **12**, 633, (1957).
- (39) *El Farmaceutico*—31, Outubro, (1955).
- (40) *Medicamenta*—**119**, 90, (1955).
- (41) MALIMBERG, M. e VINCENT, M.—*J. Am. Pharm. Assoc. (Pr. Ed.)* **20**, 83, (1959).
- (42) *Medicamenta*, **172**, 150, (1958).
- (43) «*British Pharmaceutical Codex*», (1954).
- (44) «*Pharmacopoeia of the United States*», XV rev. (1955).
- (45) «*British Pharmacopoeia*», (1958).
- (46) SÁ LEMOS M. J., BARBOSA, C. S. e QUIRINO ROSA, H.—*Anais Fac. Farm. Porto*, **15**, 45, 1955.
- (47) QIMBY, SHEPARD e FIERO, G.—*New York State J. med.* **43**, 157, (1943), segundo «*Remington's—Practice of Pharmacy*», (1956).
- (48) FIERO, G.—*J. Am. Pharm. Assoc. (Sc. Ed.)*, **30**, 145, (1941).
- (49) BEELER, E.—*Bull. Nat. Formulary Comm.* **11**, 27, (1943).
- (50) KOLSTAD, K. e LEE, C.—*J. Am. Pharm. Assoc. (Sc. Ed.)*, **44**, 51, (1955).
- (51) SCHEINAN, H. e LEE, C.—*J. Am. Pharm. Assoc. (Sc. Ed.)*, **44**, 7, (1955).
- (52) ZOPF, C.—*J. Am. Pharm. Assoc. (Pr. Ed.)*, **6**, 365, (1945).
- (53) BERGY, J.—*Am. Prof. Pharm.* **5**, 691, (1939).
- (54) SPALTON, L. M.—«*Emulsões Farmacêuticas*» (Trad.), (1954).
- (55) GOLDSTEIN—*J. Am. Pharm. Assoc. (Pr. Ed.)*, **13**, 550, (1952).
- (56) HUSTON, M. RIEDEL, B., MURRAY, J., FROVES, G. e BOYLE, B.—*Can. Pharm. J.* **15**, 9, (1949) segundo *Chem. Abs.*
- (57) DEQUEKER, R.—«*De arteenijormen der Belgische Pharmacopoe*» segundo A. Denoël «*Cours de Pharmacie Pratique*», (1954)
- (58) DARLINGTON, R. e GUTH, E.—*J. Am. Pharm. Assoc. (Pr. Ed.)*, **11**, 82, (1950).
- (59) BARR, M. e GUTH, E.—*J. Am. Pharm. Assoc. (Sc. Ed.)*, **40**, 13, (1951).
- (60) LESSER, M.—*Drug and Cosmet. Ind.*, **72**, 616, (1953).
- (61) PLEIN, J. e PLEIN, E.—*J. Am. Pharm. Assoc. (Sc. Ed.)*, **42**, 79, (1953).
- (62) PLEIN, J. e PLEIN, E.—*Bull. Am. Soc. Hosp. Pharm.*, **13**, 38, (1956).
- (63) PROUT e HARRIS—*J. Am. Pharm. Assoc. (Sc. Ed.)*, **29**, 372, (1940).
- (64) LESSER, M.—*Drug and Cosmet. Ind.* **69**, 317, (1951).
- (65) MEYERS, D., NADKARNI, M. e ZOPF, L.—*J. Am. Pharm. Assoc. (Pr. Ed.)*, **11**, 32, (1950).
- (66) JAMINET, F.—*Journées Pharm. Liège*, (1953).
- (67) MC. CLELLAND e BATEMAM, R.—*J. Am. Pharm. Assoc. (Pr. Ed.)*, **10**, 30, (1949).
- (68) BACH e col.—*Pharmacodynamie Biochemique*, (1954).
- (69) BUCHI—*Pharm. Acta Helv.* **25**, 37, (1950).
- (70) LAPIÈRE, C.—*Dermatológica*, (1954) segundo A. Denoël *op. cit.*
- (71) SANDELL, E.—*Farmaceutisk Revy*, **55**, 311, (1956), segundo *Galen. Acta*, **11**, 87, (1958).
- (72) SOMERS, G.—*J. Pharm. Pharmacol.* **625**, (1956).
- (73) KERN, W.—*An. Real Acad. Farm.*, **23**, 109, (1957).
- (74) NADKARNI, M., MEYERS, D. e ZOPF, L.—*Arch. Dermat. Syph.*, **64**, 294, (1951).
- (75) BOZZOLA, M.—*Boll. Chim. Farm.* **95**, 162, (1956).

- (76) *Medicamenta*, **183**, 223, 1959.
- (77) POLANO, M. — *Skin Therapeutics*, (1952).
- (78) CLARK, W. — *Am. J. Med. Sci.*, **212**, 523, (1946).
- (79) EHRENSTEIN, E. — *Am. J. Pharm.* **122**, n.º 6, (1950).
- (80) PRICE e OSBORNE — *J. Am. Pharm. Assoc.* (Pr. Ed.), **19**, 680, (1958).
- (81) GRIFFIN, W. — *J. Soc. Cosm. Chem.* **1**, 311, (1944).
- (81) GRIFFIN, W. — *J. Soc. Cosm. Chem.* **5**, 249, (1954).
- (83) TICE, L. — *El Farmacêutico*, **33**, 45, (1957).
- (84) RHYNE, J., PAYNE, W. e HARTMAN, C. — *J. Am. Pharm. Assoc.* (Sc. Ed.), **49**, 234, (1960).
- (85) *Boll. Chim. Farm.* **97**, 742, (1958).
- (86) MALANGEAU — *Journ. Pharm. Franç.*, (1950).
- (87) HAVEMEYER, R. — *J. Am. Pharm. Assoc.* (Sc. Ed.), **45**, 121, (1956).
- (88) HAVEMEYER, R. — *J. Am. Pharm. Assoc.* (Sc. Ed.), **45**, 212, (1956).
- (89) *Boll. Chim. Farm.* **98**, 116, (1959).
- (90) SORBY, D. e PLEIN, E. — segundo K. Schulte — *J. Pharm. Belg.*, **9-10**, 339, (1958).
- (91) DEL POZO, A. — *Galen. Acta*, **8**, 7-26, (1955).
- (92) *Medicamenta*, **185**, 27, (1959).
- (93) MAHLER, E. — *Structure des emulsions*, (1946).
- (94) DOCUMMUN — *Pharm. Acta Helv.*, **25**, 1, (1950).
- (95) MEYERS, D., NADKARNI, M. e ZOPF, L. — *J. Am. Pharm. Assoc.* (Sc. Ed.), **37**, 231, (1949).
- (96) MAGNER, W. e O'SULLIVAN, M. — *Can. Med. Assoc. J.*, **50**, 118, (1944).
- (97) ZONDEK, B., BRAMBERG, M. e SHAPIRO, B. — *Proc. Soc. Expt. Biol. Med.*, **50**, 116, (1942).
- (98) SPITTLE, R. e HARTMAN, C. — *J. Am. Pharm. Assoc.* (Sc. Ed.), **49**, 325, (1960).
- (99) KASTEL, A. — *Oester. Apoth. Z.* **10**, 91, (1956), *Boll. Chim. Farm.* **95**, 453, (1956).
- (100) AHSAN, S. S. e BLANG, S. M. — *Drug Standards*, **28**, 95, (1960).
- (101) AHSAN, S. S. e BLANG, S. M. — *Drug Standards*, **27**, 6, (1959).
- (102) DAVIES, R. e ROWSON, J. — *J. Pharm. Pharmacol.*, **12**, 154, (1960).
- (103) MENCZEL, E. e MEL, S. — *Drug Standards*, **28**, 40, (1960).
- (104) *Boll. Chim. Farm.* **98**, 514, (1959).
- (105) CZETSCH, H. — *Lindenwald* — *Chem. Z.*, **1**, 1793, (1943).

Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

PREPARAÇÃO INDUSTRIAL DE SUPOSITÓRIOS (*)

JOSÉ JOAQUIM IMAGINÁRIO MONTEIRO
Lic. em Farmácia

GENERALIDADES

Os supositórios são uma das formas farmacêuticas mais antigas que se conhecem; eram já usados no tempo de HIPOCRATES (1), (2). Contudo, só nas duas últimas décadas começaram a ter um mais largo emprego na terapêutica, principalmente na Europa.

Os supositórios, que antigamente se destinavam apenas a uma acção local (laxativa ou antihemorroidal), servem hoje de via de administração à maioria dos medicamentos: analgésicos, antitússicos, antigripais, sedativos, antibióticos, neurolépticos, cardiotónicos, antipiréticos, recalcificantes, diuréticos, barbitúricos, antihistamínicos, antiespasmódicos, balsâmicos (3), etc.

No caso dos antibióticos há, contudo, uma certa limitação no seu emprego por esta via de absorção. A penicilina é destruída pela penicilina se segregada pela flora intestinal se não for incorporado no supositório, laurilsulfato de sódio, produto que destrói este fermento (4), (5). A aureomicina (6) é irritante para a mucosa rectal e a sua acção por esta via não é muito eficaz. A estreptomycinina (7) não é totalmente absorvida por esta via. Sobre este assunto queremos citar o interessante trabalho de SILVA CARVALHO publicado na nossa Revista e que tem sido largamente referido na bibliografia estrangeira. O cloranfenicol é de facto o antibiótico melhor absorvido por este meio.

Apenas trataremos aqui dos supositórios como forma de absorção rectal dos medicamentos.

O seu peso pode variar dentro de certos limites, mas podemos tomar como base, os seguintes: 1 grama para lactantes; 1,5 gramas para crianças e 2 a 3 gramas para adultos.

Podem ter uma forma cilíndrica com uma das extremidades afiladas, cónica, ou ainda a forma de torpedo, que é sem dúvida a mais aconselhável (8), pois o supositório é assim mais facilmente retido pelo esfíncter rectal.

EXCIPIENTES

Sobre a natureza e características dos vários excipientes para supositórios, nada mais teremos a acrescentar à desenvolvida dissertação aqui feita por DUARTE RODRIGUES; apenas referiremos algumas considerações de ordem geral.

De todos os excipientes referidos, são ainda a manteiga de cacau e as massas «Estarinum» e «Imhausen» que mais se empregam. Estes

(*) Lição proferida na Soc. Farm. Lusitana (Fevereiro de 1961).

dois últimos excipientes são, de facto, os ideais. Além de serem inertes para a maioria, senão para a totalidade, das substâncias que se ministram sob esta forma farmacêutica, são duma grande facilidade de manipulação, por dispensarem a lubrificação dos moldes metálicos (devido à grande contracção que a massa sofre durante a solidificação) e a refrigeração, por terem um ponto de fusão muito próximo do ponto de solidificação.

Nas farmácias que não possuam frigorífico deve trabalhar-se com estas «massas», bastando para isso escolher-se um local fresco.

Normalmente há necessidade de fundir e filtrar por estopa (lavada com álcool) estes excipientes antes do seu emprego.

A indústria dispõe de banhos-maria e funis de filtração a quente de grande capacidade onde se fundem e filtram duma só vez, grandes quantidades de excipiente.

Para facilidade de trabalho costumamos distribuir as massas «Estarinum» e «Imhausen», depois de filtradas e já com o peso necessário para cada preparação, por vários recipientes. Arrefecidos em frigorífico por umas horas, desmoldam facilmente, obtendo-se uns blocos de massa que, devidamente etiquetados, estão prontos a serem rapidamente empregues.

Os excipientes para supositórios de antibióticos devem ser anidros, estéreis, neutros e não devem conter vestígios de metais pesados (ferro e cobre) e de oxidantes. Os antibióticos mais facilmente alteráveis são a penicilina, a bacitracina e as tetraciclina.

A escolha do excipiente (*) para uma determinada fórmula não é de modo algum arbitraria; há sempre que considerar certos factores, uns de ordem físico-química, outros de ordem fisiológica. Quanto aos primeiros, temos: a natureza do princípio activo, a sua compatibilidade com o excipiente e a percentagem em que entra na fórmula (há um tipo de massa «Imhausen» própria para os supositórios em que o princípio activo entra neles em pequena quantidade).

No que se refere aos factores de ordem fisiológica, temos que ter em atenção se o princípio activo se destina a uma acção local ou geral; e, neste último caso, se se pretende uma absorção rápida ou prolongada, escolhendo-se assim um excipiente em que o princípio activo seja respectivamente insolúvel ou solúvel.

Na escolha do excipiente devemos também considerar o processo de preparação que utilizarmos e as máquinas e moldes de que dispomos.

Um outro factor não menos importante é o clima do país onde os supositórios vão ser empregados; é um problema que nos surge constantemente sempre que há necessidade de exportar esta forma farmacêutica e que adiante trataremos.

Cálculo da quantidade de excipiente

Os processos a que se recorre para calcular a quantidade de excipiente necessária para preparar supositórios dum certo peso, contendo uma determinada quantidade de princípio activo, são quase sempre empíricos. Há, porém, métodos dos quais destacamos os de BUCHI, JENSEN e JORGENSEN e de MUNZEL, que nos dão excelentes resultados ^(9a), ^(9b).

Dos três, é, sem dúvida, o de BUCHI o que nos parece mais racional. Considera o «factor de substituição» do excipiente pelo princípio activo, que define como a quantidade em peso do excipiente a cujo volume corresponde o volume de 1 grama do princípio activo.

O «factor de substituição» é determinado experimentalmente, existindo tabelas com este valor para muitos dos principais princípios activos que se empregam por via rectal.

Estes valores são determinados em função de cada excipiente. Normalmente há tabelas referidas a manteiga de cacau ou a «Imhausen».

A fórmula geral proposta por BUCHI é a seguinte:

$$M = F - (f \cdot s)$$

e para uma mistura de princípios activos

$$M = F - [(f_1 \cdot s_1) - (f_2 \cdot s_2) - \dots (f_n \cdot s_n)]$$

sendo:

M = quantidade de excipiente a determinar.

F = peso de cada supositório preparado com excipiente puro, multiplicado pelo número de supositórios a preparar.

f = factor de substituição do princípio activo relativo a um determinado excipiente.

s = quantidade de princípio activo multiplicado pelo número de supositórios a preparar.

O método de MUNZEL pode considerar-se numa variante do método de BUCHI.

$$f = \frac{100 (F - G)}{G \cdot X} - 1$$

F = peso de N supositórios de excipiente puro.

G = » » » » » excipiente e princípio activo.

X = % do princípio activo por supositório.

* * *

O método de JENSEN e JORGENSEN emprega a seguinte fórmula:

$$X = \frac{(B \cdot N - C) \cdot A}{B}$$

Determina-se o peso médio A dum supositório apenas de excipiente puro. N é o número de supositórios a preparar. Mistura-se provisoriamente todo o princípio activo necessário para o número N de supositórios

com a mínima quantidade de excipiente suficiente para se obter uma massa capaz de ser moldada. O peso desta massa designa-se por C e com ela se prepara um certo número de supositórios com o peso médio B.

Resolvendo a equação obtém-se rapidamente a quantidade de excipiente a juntar à massa C para se obter o número de supositórios desejado e na devida dosagem em princípio activo.

PROCESSOS DE PREPARAÇÃO

Na grande indústria apenas são utilizados dois processos

zados dois processos na preparação de supositórios (9^o): preparação por compressão e preparação por fusão.

Preparação por compressão

A massa pode ser preparada a frio incorporando num almofariz (tratando-se de pequenas quantidades) o princípio activo na manteiga de cacau raspada. Para grandes quantidades utiliza-se uma máquina de cilindros do género das que se empregam na homogeneização das pomadas.

Outro processo consiste na incorporação do princípio activo no excipiente fundido e arrefecido até consistência própria; deixa-se depois solidificar a massa em canudos metálicos com o diâmetro do cilindro da máquina onde os supositórios vão ser preparados.

A máquina utilizada para preparar supositórios por compressão

(Fig. 1) consta dum corpo cilíndrico, oco, numa das extremidades do qual é adaptado um cunho com os moldes dos supositórios e pela outra

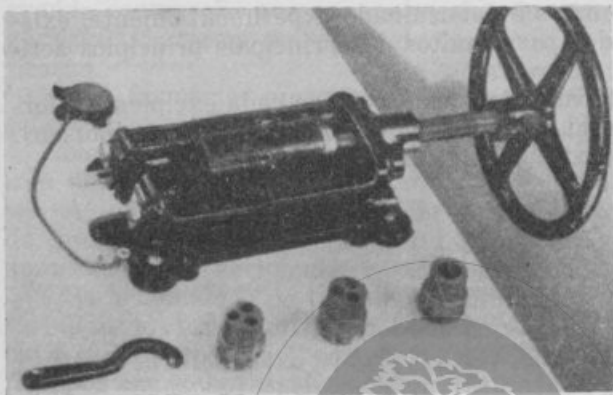


Fig. 1

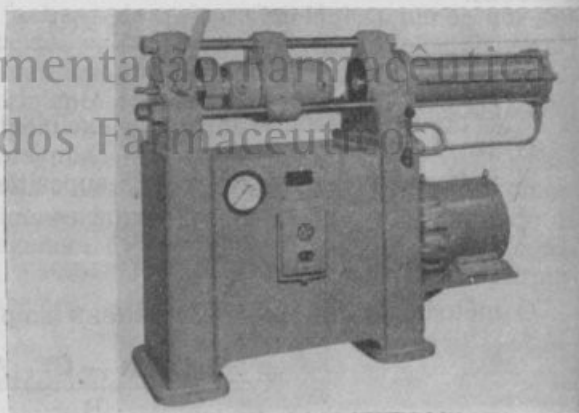


Fig. 2

extremidade penetra um êmbolo que comprime a massa colocada no tubo obrigando-a a penetrar nos moldes, tomando a sua forma.

Estas máquinas, que primeiramente eram manuais, passaram depois a ser mecanizadas obtendo-se um rendimento muito maior (Fig. 2).

Este método de preparação de supositórios tem muitos inconvenientes:

- 1) A sua mão-de-obra é bastante dispendiosa;
- 2) Só nos permite empregar como excipiente a manteiga de cacau;
- 3) Apenas permite preparar supositórios com a forma cónica ou cilíndrica;
- 4) O aspecto dos supositórios não é por vezes nada satisfatório; a mesma fórmula preparada por fusão apresenta-se muito mais homogênea (Fig. 3);
- 5) A massa conserva sempre uma certa quantidade de ar no seu seio, o que prejudica a conservação dos supositórios;
- 6) É bastante difícil a preparação da massa por incorporação dos princípios activos, a frio;
- 7) Os supositórios aderem aos cunhos de bronze que dificilmente podem ser lubrificados;
- 8) Fica sempre uma grande quantidade de massa por moldar, na máquina.

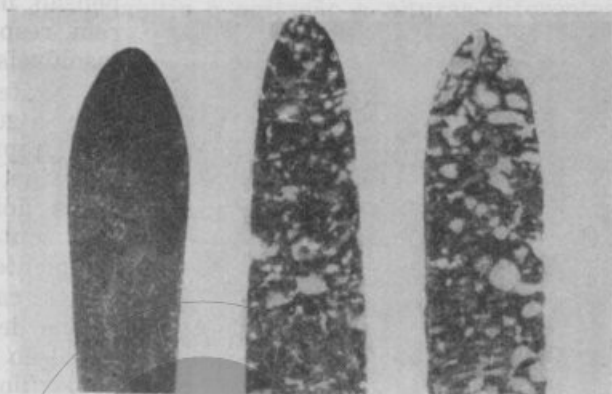


Fig. 3



Fig. 4

Por todas estas razões este processo está a ser abandonado pela maioria dos Laboratórios (10).

Preparação por fusão

Neste processo de preparação, o princípio activo é incorporado no excipiente fundido e arrefecido até consistência conveniente e a massa, depois de bem homogeneizada, é distribuída em moldes apropriados.

Podemos incorporar directamente à massa fundida, as substâncias sólidas finamente pulverizadas, ficando dissolvidas ⁽¹¹⁾ ou em suspensão na massa, conforme forem, respectivamente, solúveis ou insolúveis nesta.

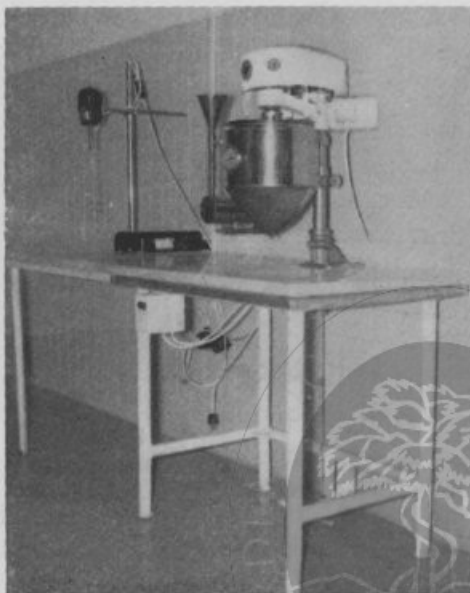


Fig. 5

Neste último caso podemos fazer a sua dissolução em solventes apropriados, tais como, azeite, glicerina, água, álcool ou éter. Estes dois últimos evaporam-se facilmente pelo aquecimento do excipiente.

Há casos em que temos necessidade de preparar uma pseudo-emulsão do princípio activo com o auxílio de água e tween 20 (ex.: Bálsamo do Peru) ou ainda uma emulsão verdadeira com água e lecitina, tween 20 ou outro qualquer agente emulsivo (ex.: extracto de beladona) para se obter uma boa homogeneização da massa.

Deve ter-se sempre bastante cuidado com a temperatura de aquecimento da massa pois, além

da possibilidade de perda do teor em princípio activo (ex.: antibióticos e produtos voláteis), podem aparecer supositórios com aspecto diferente dentro da mesma preparação ⁽¹²⁾.

Para preparar supositórios por este processo há inúmeros tipos de máquinas (Fig. 4 e 5); no entanto todas elas são formadas por uma caldeira metálica, de dupla parede, onde circula óleo, vaselina líquida ou água, com aquecimento eléctrico termo-regulado. Têm geralmente a forma cilíndrica com o fundo afunilado, para facilitar o escoamento do produto através duma torneira colocada na parte inferior. Todas elas têm acoplado um agitador mecâ-

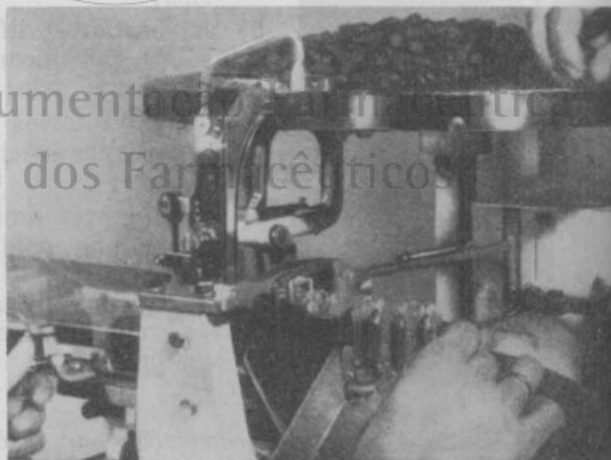


Fig. 6

afunilado, para facilitar o escoamento do produto através duma torneira colocada na parte inferior. Todas elas têm acoplado um agitador mecâ-