

Central Library of the National Museum
da Ordem do Império

SOCIEDADE TIPOGRÁFICA, LDA.
TIPOGRAFIA — ENCADERNAÇÃO
PAPELARIA

198-A, R. D. ESTEFÂNIA, 198-B
TEL. 43260 - 51423 — LISBOA



Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos



Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos



Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

Director : 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. XIII * 1963

JANEIRO - MARÇO * N.º 1

TRABALHOS ORIGINAIS

ESTUDO DE MAYTENUS SENEGALENSIS (LAM.) EXELL.

I — ISOLAMENTO E IDENTIFICAÇÃO DO TRITERPENÓIDE OLEAN-12-EN-3- β -OL (β -AMIRINA) (*)

ALBANO PEREIRA J. OR

LÍCIO SILVEIRA GODINHO

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

Assist. da Esc. de Farm. da Univ. de Lisboa
Bolseiro do I. A. C.

1. PARTE GERAL de Documentação Farmacêutica

Vimos fazendo o estudo de *Maytenus senegalensis* (LAM.) EXELL., proveniente de Moçambique e de Angola (**), a fim de determinar a substância ou substâncias responsáveis pela acção antidiarreica atribuída às folhas e caules jovens desta celastrácea.

Por um primeiro tratamento com éter do petróleo (p. e. 30-60°C) a que submetemos isoladamente o pó das folhas e dos caules, obtivemos

(*) Trabalho apresentado nas I Jornadas Farmacêuticas Portuguesas, Porto, Junho de 1962. Encontra-se também em publicação em GARCIA DE ORTA.

(**) O da primeira origem foi colhido perto de Marracuene pelo Dr. A. ROCHA DA TORRE. Posteriormente, o Dr. EDUARDO MENDES proporcionou-nos apreciáveis quantidades dos diferentes órgãos da mesma espécie, por ele recolhidos em Vila Artur de Paiva (Angola). A estes Ex.^{mos} Amigos testemunhamos o nosso agradecimento.

A primeira amostra chegou até nós por intermédio do também nosso bom Amigo Dr. GUILHERME ROCHA MACEDO, já falecido, que recordamos com muito sentimento.

soluções amarelo-esverdeadas, devido a uma certa quantidade de clorofila e outros pigmentos.

Notámos que, concentrando estas soluções, formavam-se agulhas cristalinas. Em qualquer dos casos, por evaporação total do solvente, resultou um produto esverdeado, relativamente consistente, que era constituído, na sua maior parte, por cristais.

Redissolvendo-o em benzol, foi submetido a cromatografia sobre coluna de Al_2O_3 .

As duas primeiras fracções obtidas tinham aspecto ceroso e acentuada cor de laranja e deram positiva e persistente a reacção de CARR e PRICE, reveladora da presença de carotenoides.

As cinco fracções seguintes, obtidas também por lavagem da coluna com benzol, eram cristalinas e de cor ligeiramente amarela. Deram positiva a reacção de LIEBERMANN (anidrido acético + ácido sulfúrico) com tonalidades de cor desde o amarelo esverdeado ao castanho escuro, passando pelo violáceo e violeta intenso, o que parecia indicar a presença de triterpenoides.

Após sucessivas recristalizações em metanol, obtivemos belos «ouriços» cristalinos que fundiram a $197^{\circ}C$ (corrig.).

A análise elementar forneceu resultados que estão de acordo com a fórmula $C_{30}H_{50}O$.

O exame espectrofotométrico em infra-vermelho revelava a presença de um agrupamento OH, uma dupla ligação e, muito provavelmente, uma estrutura triterpenoide.

Portanto, era de presumir que se tratava de amirina.

Em virtude de, durante as operações de extracção, termos observado a capacidade de sublimação da substância, fomos induzidos a tentar um grau mais elevado de pureza, submetendo-a a sublimação em alto vácuo.

Na verdade, aquecendo a substância a $185^{\circ}C$, sob 0,2 mm Hg, obtivemos um sublimado que fundiu a $200^{\circ}C$ (corrig.).

Ora, em relação à β -amirina, como aliás sucede com muitas outras substâncias, os valores inscritos na literatura científica para expressar as suas características físicas e físico-químicas divergem dentro de certos limites. Assim, para o ponto de fusão têm sido apresentados os valores: $193-194^{\circ}C$ ⁽³⁶⁾; $195-197^{\circ}C$ ⁽³⁵⁾; $197-197,5^{\circ}C$ ⁽²²⁾; $197-189^{\circ}C$ ⁽⁴²⁾; $198-199^{\circ}C$ ^(4, 23, 37); $199-200^{\circ}C$ ^(27, 50, 51) e até $201-202^{\circ}C$ ⁽⁴⁶⁾.

Nós tínhamos conseguido, por sublimação no vácuo, um grau de pureza que sucessivas cristalizações não haviam proporcionado.

A análise elementar da amostra purificada por sublimação continuava a estar concordante com a fórmula molecular previamente admitida e aproximava-se mais ainda do valor teórico.

O espectro no infra-vermelho era sensivelmente idêntico ao fornecido pela substância antes da sublimação, o que indicava tratar-se da mesma substância e que uma ínfima quantidade de impurezas era suficiente para fazer baixar o ponto de fusão.

Tendo procedido à determinação do poder rotatório específico encontrámos $[\alpha]_D^{20} = +82,6^{\circ}$.

Também neste aspecto são um tanto divergentes os valores indicados por outros autores, mas aqui é mais compreensível a discre-

pância, dado que os resultados variam com as condições operatórias e os dissolventes utilizados.

Eis alguns exemplos:

Autores	Valor apresentado
AMES et alt. (4)	$[\alpha]_D = +91^\circ$
DJERASSI et alt. (15)	$[\alpha]_D = +90,5^\circ$
HEILBRON & BUNBURY (22)	$[\alpha]_D^{19} (\text{CHCl}_3) = +88,4^\circ$
	$[\alpha]_D^{19} (\text{C}_6\text{H}_6) = +99,8^\circ$
KING et alt. (27)	$[\alpha]_D = +86,1^\circ$
PAQUOT (29)	$[\alpha]_D = +99,8^\circ$
TAKEMOTO & YAHAGI (45)	$[\alpha]_D^{20} = +78,75^\circ$
VEITCH & WELTON (51)	$[\alpha]_D^{20} (\text{CHCl}_3) = +87,7^\circ$

Submetida a substância a acetilação, determinámos depois o ponto de fusão, o poder rotatório e a composição elementar.

Os resultados desta última estão em concordância com a fórmula molecular $\text{C}_{32}\text{H}_{52}\text{O}_2$, ou seja um mono-acetil-derivado, o que confirma a ver na estrutura um grupo OH.

O derivado acetilado que obtivemos fundiu, depois de cristalizado, a 241°C (corríg.).

Na literatura científica encontram-se indicados os seguintes valores: $232-234^\circ\text{C}$ (17, 37); $234-236^\circ\text{C}$ (26, 36, 39, 45); $237-238^\circ\text{C}$ (24); $238-239^\circ\text{C}$ (22) e $239-240^\circ\text{C}$ (46, 50).

A sua actividade óptica, determinada em cloroformio, traduziu-se no seguinte valor: $[\alpha]_D^{20} = +77,7^\circ$.

Quanto a esta característica do acetil-derivado de β -amirina, resgamos da bibliografia estes valores:

Autores	Poder rotatório indicado
KING et alt. (27)	$[\alpha]_D = +79,8^\circ$
MUSGRAVE et alt. (26)	$[\alpha]_D (\text{C}_6\text{H}_6) = +78^\circ$
HEILBRON & BUNBURY (22)	$[\alpha]_D^{19} (\text{C}_6\text{H}_6) = +78,6^\circ$
	$[\alpha]_D^{19} (\text{CHCl}_3) = +81,4^\circ$

Obtido o *benzoil-derivado*, purificámo-lo por meio de recristalização e determinámos o ponto de fusão, a actividade óptica e a composição elementar.

Esta forneceu valores que coincidem com a fórmula $C_{37}H_{54}O_2$ correspondente a um mono-benzoil-derivado, o que reafirma a presença de um grupo OH e a fórmula molecular inicialmente admitida.

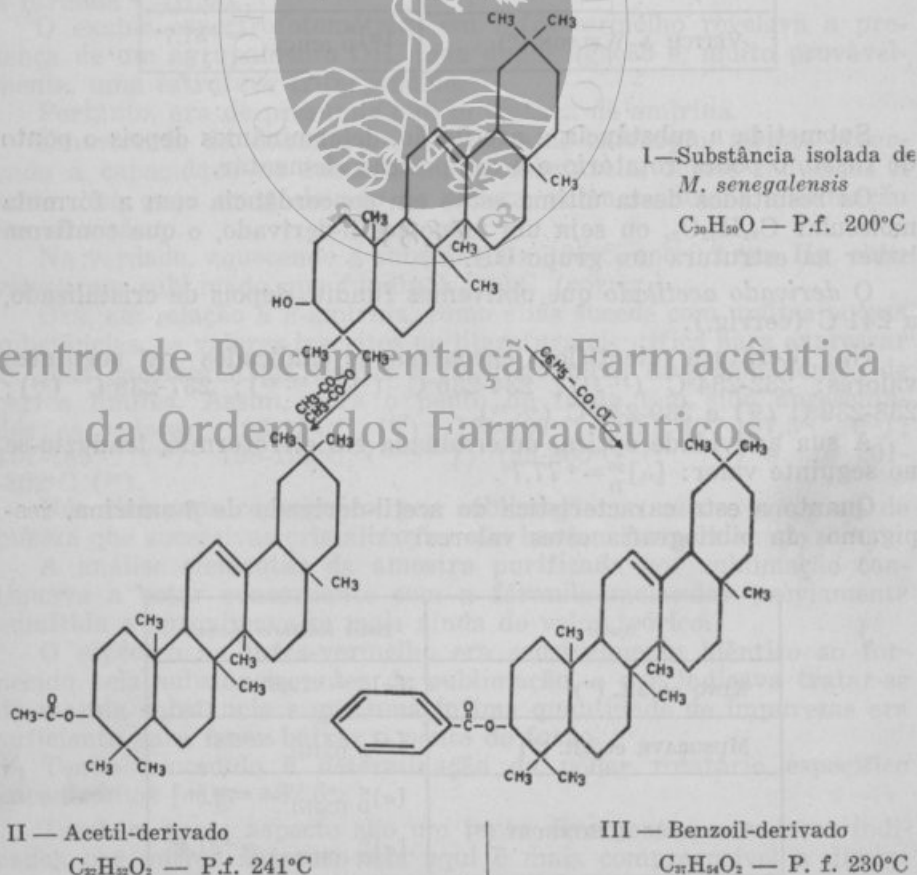
O p. f. do benzoil-derivado obtido foi 230°C (corríg.).

A bibliografia consultada regista os valores seguintes: 227-228,5°C⁽⁴⁶⁾; 229-230°C⁽²²⁾; 230,5°C⁽³⁹⁾; 230-231°C⁽⁴⁵⁾; 232°C⁽⁵¹⁾; 231-234°C⁽²⁷⁾ e 235°C⁽³⁶⁾.

Determinado o poder rotatório específico em solução clorofórmica, achámos $[\alpha]_D^{20} = +93,4^\circ$.

Para esta característica do benzoato de β -amirina, HEILBRON & BUNBURY⁽²²⁾ referem $[\alpha]_D^{10} = +100,2^\circ$, mas independentemente da grande diferença quanto à temperatura da determinação, não indicam o solvente utilizado.

Eis, em esquema, as transformações a que submetemos a substância por nós isolada:



O conjunto dos resultados por nós obtidos indicava claramente que havíamos isolado a β -amirina, mas, para uma irrefutável confirmação, era prudente determinar o p. f. misto com β -amirina genuína e fazer mesmo uma comparação de espectros no infra-vermelho.

Como não dispúnhamos de β -amirina genuína de outra proveniência, enviámos uma amostra do nosso produto ao Prof. RUZICKA, da Escola Politécnica Federal de Zurique, para que este a comparasse com β -amirina por ele isolada. Por carta do Dr. D. ARIGONI, um dos seus colaboradores, foi-nos confirmado que, na realidade, a substância por nós obtida é β -amirina ou seja Olean-12-en-3 β -ol a que corresponde a seguinte estrutura estereoquímica:

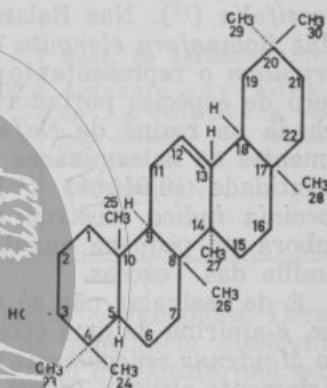
As substâncias triterpenoides, muito variadas e de complexa estrutura, têm sido objecto de intensa investigação no domínio estereoquímico.

Seria tarefa difícil e inoportuna, enunciar aqui o avultadíssimo número de trabalhos publicados. Limitar-nos-emos a referir apenas alguns dos que mais directamente se prendem com o esclarecimento da estrutura da β -amirina. Para estabelecer ou confirmar alguns dos pormenores estruturais desta, foi necessário proceder a múltiplas operações de preparação de derivados (^{1, 21}), obtenção de produtos de oxidação (^{7, 38}), estudos comparativos com a gipsogenina e o ácido boswelínico (⁵²), com o lupeol (^{3, 4, 5, 7}), com o germanicol (^{12, 13}) e com a α -amirina (^{32, 33, 43}) e até com substâncias esteróides (^{29, 30}), ciclização do basseol (¹⁶), estudo de espectros de absorção no infra-vermelho (^{10, 33}) e de ressonância nuclear magnética (^{2, 20}), além de outras.

Depois de havermos verificado a presença de β -amirina nos ramos jovens de *Maytenus senegalensis*, submetemos a idêntico estudo folhas de *M. ilicifolia*, de proveniência brasileira que nos foram facultadas pelo Prof. M. M. JANOT, director do Instituto de Química das Substâncias Naturais do «Centre National de la Recherche Scientifique» de Paris. Observámos então, com alguma surpresa, que esta espécie não contém nem sequer vestígios de β -amirina.

Esta substância triterpenoide encontra-se todavia bastante disseminada nos vegetais, quer livre quer sob a forma de éster (acetato, alofanato, palmitato). Tem sido revelada em numerosas famílias da classe das Dicotiledóneas, mas até agora nunca havia sido encontrada na família das Celastráceas.

Uma das famílias onde se encontra largamente difundida é das Ericáceas, nas espécies *Vaccinium myrtillus* (⁴⁰), *Rhododendron metternichii* (⁴⁵), *Chimaphila umbellata* (com 0,21%) (⁵¹), *Befaria racemosa* e *Pieris japonica* (⁴⁸), nesta última sob a forma de acetato. Nas Asclepiadáceas foi encontrada em *Kompitsia longiflora* (¹¹) e em *Gymnema sylvestre* (²⁵). Nas Apocináceas contém-na *Alstonia verti-*



Olean-12-en-3 β -ol
(β -amirina)

cilosa e *A. grandiflora* (35). Na família das Leguminosas, *Intsia bijuga* contém apreciável quantidade (0,37%) nas cascas (28), *Medicago sativa* apresenta-a sob a forma de acetato e alofanato e também foi revelada em giestas (36). As Lorantáceas estão representadas por *Viscum album* (24, 34, 37, 46). Nas Compostas foi isolada de *Chrysanthemum cinerariaefolium* (19) e de *Solidago leavenworthii* (9). Nas Moráceas, existe em *Morus acidosa* (47) e em *Artocarpus elastica* e *A. communis* (40), nestas últimas sob a forma de acetato. Na família das Sapotáceas foi encontrada no «Chicozapote» do México (6) e também no insaponificável da manteiga de «Karité» (14, 39), obtida das sementes de *Butyrospermum parkii*. Nas Ranunculáceas foi achada em *Anemona pratensis* (41). Nas Malpighiáceas encontra-se em *Byrsonima crassifolia* (15). Nas Balanoforáceas foi detectada nas espécies parasitas *Balanofora elongata* e *B. bulbosa* (50). Nas Labiadas é *Thymus serpyllum* o representante (44). Outra família onde existe grande número de espécies portadoras de β -amirina é a das Euforbiáceas; foi achada na resina de *Euforbia hirta* e de outras (17, 18). Existe nas sementes da balsaminácea *Impatiens balsamina*, embora em diminuta quantidade (0,015%) (32). Também nas Cucurbitáceas a espécie *Coccinia indica* mostrou conter β -amirina (20). Existe igualmente, embora em pequena quantidade, nas folhas de chá, *Thea sinensis* da família das Teáceas.

É de assinalar não só o facto de havermos isolado, pela primeira vez, β -amirina de uma celastrácea, mas também o de ela se encontrar em *Maytenus senegalensis* na forma livre e em percentagem extraordinariamente elevada (cerca de 1,26%).

2. PARTE EXPERIMENTAL

2.1. β -AMIRINA

2.1.1. Obtenção

2.1.1.1. *Extracção com éter do petróleo*

Um quilograma de pó de ramos jovens foi tratado com 3 litros de éter do petróleo (p. e. 30-60°C), deixando em maceração durante 24 horas. Filtrou-se por funil de Buchner, lavando o resíduo com mais éter do petróleo. Esse resíduo foi ainda tratado, por mais duas vezes, com dois litros de éter do petróleo de cada vez, ficando em maceração durante 6 horas, após o que foi filtrado. Os líquidos filtrados foram reunidos e concentrados por evaporação a 35-40°C, sob pressão de 25 mm de Hg, começando a aparecer agulhas cristalinas quando o volume estava muito reduzido.

Por evaporação até *secura* obtiveram-se 20,1 g de uma massa esverdeada, constituída em grande parte por cristais.

2.1.1.2. *Separação cromatográfica*

Dez gramas do extracto total obtido pelo éter do petróleo foram dissolvidos em um litro de benzol e passados através de uma coluna

de 300 g de Al_2O_3 , lavando depois esta 6 vezes com igual quantidade de benzol. As fracções foram evaporadas isoladamente até secura e, após secagem no vácuo sobre P_2O_5 , obtivemos para cada uma delas os dados que constam da tabela que segue:

Dissolvente	N.º da fracção	Peso (em g)	Caracteres
Benzol	1	1,890	Cirosa, cor de laranja
	2	0,568	» » » »
	3	3,062	Seca, amarela, cristalina
	4	1,907	Seca, branca, cristalina
	5	0,866	» » »
	6	0,357	» » »
	7	0,108	» » »
			Reacção de CARR-PRICE, positiva e persistente. (Carotenoides).
			Reac. de LIEBERMANN: Amarelo esverdeado → violáceo → violeta intenso → castanho escuro. (β -Amirina).

As fracções 1 e 2 são ricas em substâncias carotenoides. Deram positiva a reacção de CARR-PRICE (5 mg de substância dissolvidos em 0,5 ml de clorofórmio e adicionados de 4,5 ml de clorofórmio saturado de SbCl_3), aparecendo coloração azul intensa persistente durante alguns minutos.

As fracções de 3 a 7, totalizando 6,3 g, ou seja 63% do extracto total pelo éter do petróleo, contém β -amirina ainda um tanto impura. Praticada a reacção de LIEBERMANN (5 ml de substância dissolvidos em 5 ml de anidrido acético com 2% de H_2SO_4), observámos as colorações referidas na tabela anexa.

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

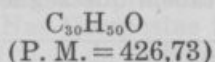
2.1.1.3. Purificação por meio de recristalização em metanol

6,190 g provenientes da reunião das fracções 3 a 7 da coluna cromatográfica, foram dissolvidos em 700 ml de metanol ebuliente. Filtrámos por talco, a quente, lavando com mais metanol ebuliente. Por arrefecimento, começou a aparecer turvação que eliminámos por meio de um filtro poroso G3. Depois de repouso em frigorífico durante algumas horas, formaram-se rosetas e «ouriços» cristalinos que foram separados por filtração, lavando-os com uma pequena porção de metanol. Depois de secagem no vácuo sobre P_2O_5 , pesaram 1,400 g e fundiram a 192°C . Por concentração das águas mães e subsequente repouso em frigorífico durante algumas horas, obtivemos nova fracção cristalina que pesou 2,4 gramas e que fundiu a 191°C .

400 mg da primeira fracção cristalina foram submetidos a três recristalizações sucessivas em metanol absoluto. Obtivemos no final 90 mg de cristais que fundiram a $196\text{-}197^\circ\text{C}$ (corrig.).

2.1.1.4. *Análise elementar do produto recristalizado*

O resultado da micro-análise elementar (*) desta substância foi:



Encontrado	Calculado
C = 84,80%	C = 84,44%
H = 11,90%	H = 11,81%
O = 4,00%	O = 3,75%

2.1.1.5. *Determinação do poder rotatório específico*

180 mg de β -amirina foram dissolvidos em 25 ml de clorofórmio e examinados em polarímetro Zeiss com tubo de 2 dm, à temperatura de 20°C, deram $A = +1,19^\circ$. Portanto, $[\alpha]_D^{20} = +82,63^\circ$.
(clorofórmio)

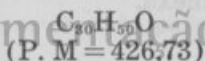
2.1.1.6. *Purificação por sublimação em alto vácuo*

O que restou da primeira fracção cristalina (1 g) foi submetido, em tubo apropriado, a sublimação em alto vácuo (0,2 mm Hg).

A 145°C sublimou uma ínfima quantidade de substância que desprezamos. A maior quantidade sublimou a 185°C e fundiu a 200°C (corríg.).

2.1.1.7. *Análise elementar do produto sublimado*

Submetido à micro-análise elementar (**), obtiveram-se estes resultados:



Encontrado	Calculado
C = 84,71%	C = 84,44%
H = 11,78%	H = 11,81%
O = 3,77%	O = 3,75%

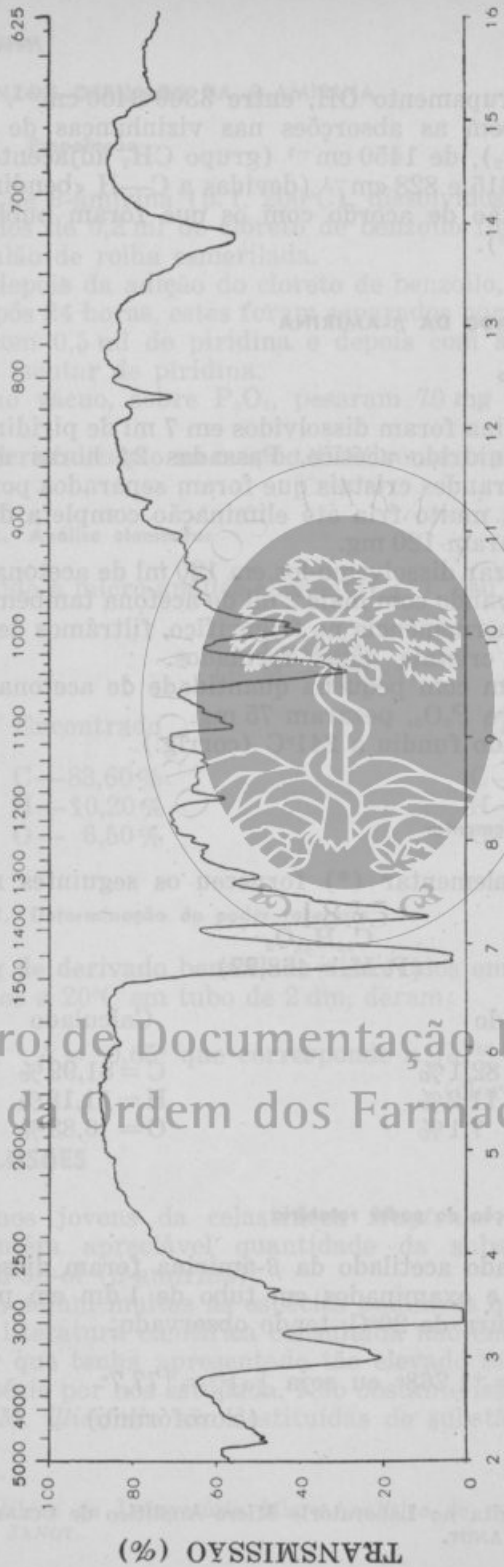
2.1.2. *Exame espectrofotométrico em infra-vermelho*

A substância foi examinada em nujol. Tal como pode verificar-se no gráfico que reproduzimos, o espectro obtido denota a absorção

(*) Amavelmente realizada no Laboratório Micro-Analítico de UCLAF (Paris), por intermédio do Prof. M. M. JANOT.

(**) Gentilmente efectuada no «Service Central de Micro-Analyse» do CENTRE NATIONAL de la RECHERCHE SCIENTIFIQUE de Gif-sur-Yvette (S. & O.) — França, por intermédio do Prof. M. M. JANOT.

NÚMEROS DE ONDAS (cm^{-1})



COMPRIMENTOS DE ONDA (μ)

Espectro no infra-vermelho (em μs) de β -Amirina isolada de *Maytenus senegalensis* (Lam.) Exell.

Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

característica do agrupamento OH, entre 3300-3400 cm^{-1} . Dignas de referência são também as absorções nas vizinhanças de 1650 cm^{-1} (correspondente a Δ_{12}), de 1450 cm^{-1} (grupo CH_2 adjacente à ligação etilénica) e de 800; 815 e 828 cm^{-1} (devidas a C—H «bending»).

Estes valores estão de acordo com os que foram publicados por COLE & THORNTON (10).

2.2. ACETIL-DERIVADO DA β -AMIRINA

2.2.1. Preparação

180 mg de β -amirina foram dissolvidos em 7 ml de piridina e adicionados de 2 ml de anidrido acético. Passadas 24 horas de repouso, tinham-se formado grandes cristais que foram separados por filtração, lavando-os com água muito fria até eliminação completa da piridina. Depois de secos, pesaram 120 mg.

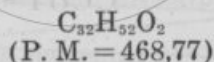
Para os recrystalizar dissolvemo-los em 120 ml de acetona ebuliente. Filtrámos por G3, lavando com mais 2 ml de acetona também ebuliente. Após duas horas de permanência no frigorífico, filtrámos de novo para separar os pequenos cristais, agora formados.

Depois de lavagem com pequena quantidade de acetona fria e secagem no vácuo sobre P_2O_5 , pesaram 75 mg.

Este acetyl-derivado fundiu a 241°C (corríg.).

2.2.2. Análise elementar

A micro-análise elementar (*) forneceu os seguintes resultados:



Encontrado

C = 81,9% — 82,1%
 H = 11,3% — 11,2%
 O = 7,1% — 7,1%

Calculado

C = 81,99%
 H = 11,18%
 O = 6,83%

2.2.3. Determinação do poder rotatório

32,6 mg do derivado acetilado da β -amirina foram dissolvidos em 2 ml de clorofórmio e examinados em tubo de 1 dm em polarímetro de Zeiss, à temperatura de 20°C, tendo observado:

$$A = +1,268^\circ \text{ ou seja } [\alpha]_D^{20} = +77,7^\circ$$

(clorofórmio)

(*) Amavelmente feita no Laboratório Micro-Analítico de UCLAF, por intermédio do Prof. M. M. JANOT.

2.3. BENZOIL-DERIVADO DA β -AMIRINA

2.3.1. Preparação

100 mg de β -amirina (p. f. 200°C), dissolvidos em 2 ml de piridina e adicionados de 0,2 ml de cloreto de benzoilo foram introduzidos em pequeno balão de rolha esmerilhada.

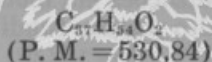
Pouco depois da adição do cloreto de benzoilo, formaram-se alguns cristais. Após 24 horas, estes foram separados por filtração, lavando-os primeiro com 0,5 ml de piridina e depois com água destilada muito fria até os isentar de piridina.

Secos no vácuo, sobre P_2O_5 , pesaram 70 mg e fundiram a 227°C (corrig.).

Após recristalização no mesmo dissolvente, o p. f. subiu para 230°C.

2.3.2. Análise elementar

Submetido a micro-análise elementar (*), deu os seguintes valores:



Encontrado	Calculado
C—83,60%	C—83,72%
H—10,20%	H—10,25%
O—6,50%	O—6,03%

2.3.3. Determinação do poder rotatório

17,4 mg de derivado benzoilado dissolvidos em 5 ml de clorofórmio e observados a 20°C em tubo de 2 dm, deram:

$$A = +0,65^\circ \text{ que corresponde a } [\alpha]_D^{20} = +93,4^\circ \text{ (clorofórmio)}$$

3. CONCLUSÕES

Os ramos jovens da celastrácea *Maytenus senegalensis* (LAM.) EXELL. contêm apreciável quantidade da substância triterpenoide Olean-12-en-3 β -ol (β -amirina).

Embora sejam muitas as espécies botânicas que contêm esta substância, na literatura científica consultada não encontramos referência a qualquer que tenha apresentado tão elevado teor (cerca de 1,26%) como a espécie por nós estudada. Não obstante isso, verificámos que as folhas de *M. illicifolia* são destituídas de substâncias triterpenoides.

(*) Gentileza do Laboratório Micro-Analítico de UCLAF, por intermédio do Prof. M. M. JANOT.

É muito pouco provável que as virtudes antidiarreicas atribuídas às folhas e ramos jovens de *M. senegalensis* sejam devidas ao tripernoide que neles encontrámos. Todavia, o estudo não deixou de ter interesse porque, por um lado, pudemos, por meio de sublimação em alto vácuo, obter β -amirina com elevado grau de pureza e, por outro, demonstrámos a presença desta substância numa espécie e numa família onde até agora nunca tinha sido encontrada.

RESUMO

Ao empreender o estudo químico de *Maytenus senegalensis* (LAM.) EXELL., celastrácea tropical, indígena de Angola e Moçambique, com o objectivo de avaliar das suas possibilidades medicamentosas, isolámos, por extracção com éter do petróleo, apreciável quantidade de um composto que, pelas tonalidades de cor com a reacção de LIEBERMANN, (anidrido acético + ácido sulfúrico), mostrou ser de natureza triterpenoide.

Depois de várias recristalizações em metanol, fundiu a 197°C. Purificado por sublimação em alto vácuo, fundiu a 200°C. Pelo seu poder rotatório específico, $[\alpha]_D^{20}(\text{CHCl}_3) = +82,6^\circ$, pela análise elementar ($\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}$), pelo seu espectro de infra-vermelho e ainda pelas características dos seus derivados acetilado (p. f. 241°C; $[\alpha]_D^{20}(\text{CHCl}_3) = +77,7^\circ$) e benzoilado (p. f. 230°C; $[\alpha]_D^{20}(\text{CHCl}_3) = +93,4^\circ$), provou-se que se tratava de Olean-12-en-3 β -ol (β -amirina).

Submetendo a idêntico estudo as folhas de *M. illicifolia* de proveniência brasileira, verificámos que são destituídas de substâncias triterpenoides.

RÉSUMÉE

En entreprenant l'étude chimique de *Maytenus senegalensis* (LAM.) EXELL., celastracée tropicale, indigène de Angola et Moçambique, cherchant à évaluer ses possibilités médicamenteuses, nous avons isolé, par extraction avec de l'éther du pétrole, une remarquable quantité d'un composé que, par les tonalités de couleur avec la réaction de LIEBERMANN (anhydride acétique + acide sulfurique) s'est avéré avoir une nature triterpénique.

Après plusieurs recristallisations dans du méthanol, il a fondu à 197°C. Purifié par sublimation en haut vide, il a fondu à 200°C. Son pouvoir rotatoire spécifique ($[\alpha]_D^{20} = +82,6^\circ$, en chloroforme), l'analyse élémentaire ($\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}$), son spectre intra-rouge et, bien ainsi, les caractéristiques de ses dérivés acetylé (p.f. 241°C; $[\alpha]_D^{20} = +77,7^\circ$, en chloroforme) et benzoilé (p.f. 230°C; $[\alpha]_D^{20} = +93,4^\circ$, en chloroforme), prouvent qu'il sagissait de Olean-12-en-3 β -ol (β -amirine).

Soumises les feuilles de *Maytenus illicifolia*, d'origine brésilienne, à une identique étude, nous avons vérifié qu'elles ne possèdent pas des substances triterpéniques.

SUMMARY

On undertaking the chemical study of *Maytenus senegalensis* (LAM.) EXELL, a tropical species of *Celastraceae* collected in Angola and Moçambique, with the purpose of knowing its medicamental possibilities, we can obtain by the extraction with petroleum ether, a great quantity of a compound, by the colours with the LIEBERMANN reactif (acetic anhydride+ sulphuric acid), appears to be a triterpenoid.

After some recrystallisations from methanol, melted at 197°C. Purified by sublimation in high vacuum, the m.p. is 200°C. By its optical rotation ($[\alpha]_D^{20} = +82,6^\circ$, in chloroform), by the elementary analysis ($C_{30}H_{50}O$), by its infrared spectrum and again by the characteristics of its acetate (m.p. 241°C; $[\alpha]_D^{20} = +77,7^\circ$, in chloroform) and of its benzoate (m.p. 230°C; $[\alpha]_D^{20} = +93,4^\circ$, in chloroform), we can conclude that the substance will be *Olean-12-en-3 β -ol* (β -amyrin).

Submitted to an identical study the leaves of *Maytenus illicifolia* from Brazilian source, we verified that they are devoid of triterpenoids.

Este trabalho foi realizado na Escola Superior de Farmácia de Lisboa — Laboratório de Farmacognosia (Prof. MENDES RIBEIRO) e Laboratório de Química Orgânica (Prof. ALMEIDA RIBEIRO) — e na Faculdade de Farmácia de Paris, nos Laboratórios do Prof. M. M. JANOT.

A todos estes Professores testemunhamos o nosso reconhecimento pelas facilidades concedidas.

Queremos, no entanto, salientar a extrema gentileza com que o Prof. M. M. JANOT recebeu um de nós (A. PEREIRA) nos seus laboratórios, durante mês e meio, e, dispensando-nos sábias orientações, acompanhou o nosso trabalho com muito interesse.

Ao Prof. L. RUZICKA, da Escola Politécnica Federal de Zurique, grande especialista de substâncias triterpenoides, assim como ao seu colaborador Dr. D. ARIGONI, agradecemos a gentileza de haverem feito a comparação da substância por nós isolada, com β -amirina da sua coleção.

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

BIBLIOGRAFIA

- (¹) ABD EL RAHIM, A. M. & CARLISLE, C. H.: «Structure of methyl-oleanolate iodoacetate; X-ray determination». *Chem. & Ind.* (London) 279-280 (1954).
- (²) ALLAN, G. G.: «Constitution of α -amyrin». *Chem. & Ind.* (London) 529-30 (1958).
- (³) AMES, T. R. & JONES, E. R. H.: «Structure of the triterpenes-an interrelation between the lupeol and the β -amyrin series». *Nature*. **164**, 1090-1 (1949).
- (⁴) AMES, T. R.; HALSALL, T. G. & JONES, E. R. H.: «Chemistry of the triterpenes. VII. An interrelationship between the lupeol and the β -amyrin series. Elucidation of the structure of lupeol». *J. Chem. Soc.*, 450-7 (1951).
- (⁵) AMES, T. R.; DAVY, G. S.; HALSALL, T. G. & JONES, E. R. H.: «The chloro- and iodoacetates of α -amyrin, β -amyrin, and lupeol». *J. Chem. Soc.*, 2506-7 (1951).
- (⁶) AZPEITIA, E.; BOWERS, A.; CRABBE, P.; MANCERA, O.; MATHEWS, J. S.; REYNOSO, J. & SALAZAR, J.: «Chemical constituents of chicozapoten». *Can. J. Chem.*, **39**, 2321-3 (1961). *Apud Chem. Abst.*, **56**, 10278 f (1962).
- (⁷) BARTON, D. H. R. & HOLNESS, N. J.: «Triterpenoids. Part. V. Some Relative Configurations in Rings C, D and E of the β -amyrin and the lupeol group of triterpenoids». *J. Chem. Soc.*, **1**, 78-92 (1952).

- (⁸) BUDZIAREK, Richard; JOHNSTON, J. D.; MANSON, Wm. & SPRING, F. S.: «*Triterpene resinols and related acids. XXII. Iso- β -amyradienonol and Iso- β -amyrenonol*». *J. Chem. Soc.*, 3019-26 (1951).
- (⁹) BURRELL, R. C. & HOUSTON, Forrest G.: «*Isolation of β -amyrin and a fatty acid of high molecular weight from *Solidago leavenworthii**». *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 447 (1948).
- (¹⁰) COLE, A. R. H. & THORNTON, D. W.: «*Infrared Spectra of Natural Products. Part. VII. The identification and Location of Ethylenic Double Bonds in Pentacyclic Triterpenoids*». *J. Chem. Soc.*, 1332-38 (1956).
- (¹¹) CROW, W. D. & MICHAEL, M.: «*The alkaloids of *Kompitsia longiflora*. I. Isolation of the alkaloids*». *Australian J. Chem.*, **8**, 129-135 (1955). Apud *Chem. Abst.*, **50**, 1056 g (1956).
- (¹²) DAVY, G. S.; HALSALL, T. G. & JONES, E. R. H.: «*Chemistry of the triterpenes. IX. Elucidation of the betulin-oleanolic acid relationships*». *J. Chem. Soc.*, 2692-702 (1951).
- (¹³) DAVY, G. S.; HALSALL, T. G. & JONES, E. R. H.: «*Chemistry of the pentacyclic triterpenes: elucidation of the betulin-oleanolic acid relationships*». *Chem. & Ind. (London)* 732 (1950).
- (¹⁴) DAWSON, M. C.; HALSALL, T. G.; JONES, E. R. H. & ROBINS, P. A.: «*The action of hydrogenschloride on butyrospermols*». *J. Chem. Soc.*, 586-9 (1953).
- (¹⁵) DJERASSI, Carl; BOWERS, A.; BURSTEIN, S.; ESTRADA, H.; GROSSMAN, J.; HERRAN, J.; LEMIN, A. J.; MANJARREZ, A. & PAKRASHI, S. C.: «*Terpenoids. XXII. Triterpenes from some Mexican and South American plants*». *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 2312-15 (1956).
- (¹⁶) DUPONT, G.; DULOU, R. & VILKAS, M.: «*Contribution à l'étude des résines d'Euphorbiacées. IV. Sur l'a-*euphob**». *Bull. Soc. Chim. France*, 808-13 (1949).
- (¹⁷) DUPONT, G.; JULIA, M. & WRAG, W. R.: «*Contribution à l'étude des résines d'Euphorbiacées. VIII. L'identification du taraxérol, de la β -amyrine et d'un nouvel alcool triterpénique, le résinoférol, comme constituants peu abondants du latex de l'Euphorbia resinifera*». *Bul. Chim. France*, 852-5 (1953).
- (¹⁸) ESTRADA, H.: «*Study of *Euphorbia hirta* var. *procumbens*, *Pedilantus calcaratus*, and *P. tehuacanus**». *Bol. Inst. Quim. Univ. Nac. Auton. Mex.*, **11**, 15-21 (1959). Apud *Chem. Abst.*, **56**, 7706 b (1962).
- (¹⁹) FUKUSHI, Shun'ichi: «*The components of the unsaponifiable matter of the wax of *Chrysanthemum cinerariifolium**». *J. Agr. Chem. Soc. Japan*, **26**, 1-2 (1952). Apud *Chem. Abst.*, **47**, 6157 g (1953).
- (²⁰) GLICK, R. E.; MUMMA, R. O. and SHAMMA, M.: «*Nuclear magnetic resonance spectra of pentacyclic triterpenes*». *Chem. & Ind. (London)*, 1092-3 (1959).
- (²¹) HAMMOOD, Y. & POORRAT, H.: «*Synthesis of substituted-amino esters and the corresponding quaternary ammonium salts of triterpenic acids belonging to the α - and β -amyrin groups*». *Proc. Pharm. Soc. Egypt*, **39**, (12) 69-75 (1957). Apud *Chem. Abst.*, **53**, 1405 b (1959).
- (²²) HEILBRON, I. & BUNBURY, H. M.: *Dictionary of Organic Compounds*. Ed. Eyre P. S. Pottiswoode Publishers. Ltd. London (1953).
- (²³) IKEDA, Hiroshi: «*Components of unsaponifiable matter of tea leaves*». *J. Agr. Chem. Soc. Japan*, **19**, 301-8 (1943). Apud *Chem. Abst.*, **46**, 1021 a (1952).
- (²⁴) ISEDA, Shun & alt.: «*Constituents of birdlime*». *J. Pharm. Soc. Japan*, **74**, 422-3 (1954). Apud *Chem. Abst.*, **49**, 5393 a (1955).
- (²⁵) KHASTGIR, Hari Narayan; GUPTA, Suhendu Kumar Sen & GUPTA, Pasupati Sen: «*Chemical investigation of the leaves of *Gymnema sylvestren**». *J. Indian Chem. Soc.*, **35**, 650-2 (1958). Apud *Chem. Abst.*, **53**, 10667 b (1959).
- (²⁶) KHASTGIR, Hari Narayan; CHOUDURI, Sailendra N. & GUPTA, Pasupati Sen: «*Roots of *Coccinia indica**». *J. Indian Chem. Soc.*, **35**, 905-6 (1958). Apud *Chem. Abst.*, **53**, 18093 f (1959).
- (²⁷) KING, L. Carrol; BALL, Charles D.; RIEGEL, Byron; SCHWEITZER, Carl E.; PERRIN, G. Smith & MEYER, Edwin W.: «*The isolation of β -amyrin from the leaves and seeds of Alfalfa*». *J. Am. Chem. Soc.*, **65**, 1168-70 (1943).
- (²⁸) KORYTNYK, W.: «*Examination of *Intsia (Afzelia) bijuga* bark*». *Australian J. Chem.*, **11**, 248-9 (1958). Apud *Chem. Abst.*, **52**, 13012 d (1958).
- (²⁹) KLYNE, W.: «*The molecular Rotations of Polycyclic Compounds. Part I. General Principles and the Correlation of the Triterpenoids with the Steroids*». *J. Chem. Soc.*, 2916 (1952).

- (30) KLYNE, W.: «Molecular rotations of polycyclic compounds. Correlation between the stereochemistry of the steroids and the triterpenoids». *Chem. & Ind.*, 172-3 (1952).
- (31) MATSUMOTO, Taro; UEYAMA, Satoshi & HIRAI, Choichiro: «The unsaponifiable matter in the seed oil of *Impatiens balsamina*». *J. Chem. Soc. Japan*, 75, 346-7 (1954). *Apud Chem. Abst.*, 48, 13835 b (1954).
- (32) MEISELS, A.; JEGER, O. & RUZICKA, L.: «Zur Kenntnis der Triterpene. 139. Mitteilung. Über die Konstitution des α -Amyrin und seine Beziehungen zu β -Amyrin». *Helv. Chim. Acta*, 32, 1075-84 (1949).
- (33) MEISELS, A.; JEGER, O. & RUZICKA, L.: «Zur Kenntnis der Triterpene. 148. Mitteilung. Über die Identität der Konfiguration der Hydroxylgruppe und der Ringverknüpfungsstelle in 9 im α - und β -Amyrin». *Helv. Chim. Acta*, 33, 700-11 (1950).
- (34) MEYER, Armin & JEGER, O.: «Zur Kenntnis der Triterpene. 136. Mitteilung. Über die Identität des α -Viscols mit β -Amyrin und des β -Viscols mit Lupeol». *Helv. Chim. Acta*, 31, 1868-71 (1948).
- (35) MUSGRAVE, O. C. & WAGNER, H. M.: «Triterpenoids of *Alstonia verticillosa*». *J. Chem. Soc.*, 2937 (1952).
- (36) MUSGRAVE, O. C.; STARK, James & SPRING, F. S.: «Nonsaponifiable constituents of Spanish broom». *J. Chem. Soc.*, 4393-7 (1952).
- (37) OBATA, Yatarô: «The components of *Viscum album*. II. Free resin acids and unsaponifiable matter of resin wax contained in the woody portions». *J. Agr. Chem. Soc. Japan*, 17, 222-9 and 18A (correction) 60 (1942). *Apud Chem. Abst.*, 45, 3912 d (1951).
- (38) OBATA, Yatarô & IWAMOTO, Kichi: «The oxidation products of β -amyirin acetate by chromium trioxide». *J. Agr. Chem. Soc. Japan*, 18, 125-8 (1942). *Apud Chem. Abst.*, 45, 3912 g (1951).
- (39) PAQUOT, C.: «Études sur l'insaponifiable du beurre de Karité. Oléagineux, 7, (4), 195-99 (1952).
- (40) RAMSTAD, Egil: «Chemical investigation of *Vaccinium myrtillus*». *J. Am. Pharm. Assoc.*, 43, 236-40 (1954).
- (41) ROLSKY, Stanislaw & PRZYBOROWSKY, Lech: «Ranunculin, triterpenes and sterols in *Anemone protensis*». *Dissertationes Pharm.*, 13, 349-55 (1961). *Apud Chem. Abst.*, 56, 8839 b (1962).
- (42) SAKATO, Yajirô: «The chemical constituents of tea. II. Theosterol and β -amyirin». *J. Agr. Chem. Soc. Japan*, 18, 524-6 (1942). *Apud Chem. Abst.*, 45, 3528 d, e, (1951).
- (43) SHAW, J. I.; SPRING, F. S. & STEVENSON, Robert: Triterpenoids. XLVI. Conversion of urs-9 (11), 12-dien-3-one into olean-11, 13 (18)-dien-3-onen. *J. Chem. Soc.*, 455-6 (1956).
- (44) SHIMANO, Takeshi; KAZUKO, Taki & AZUMA, Mitsuo: «Triterpenoids. I. A new color reaction for triterpenoids». *Am. Proc. Gifu Coll. Pharm.*, 1-3, (5) (1955). *Apud Chem. Abst.*, 52, 12579 g (1958).
- (45) TAKEMOTO, Tsunematsu & NODOKA, Yahagi: «Constituents of Ericaceae. III. Triterpenoids from the leaves of *Rhododendron metternichii*». *Yakugaku Zasshi*, 78, 304-5 (1958). *Apud Chem. Abst.*, 52, 13012 d (1958).
- (46) TS'ENG KUANG-FANG & LI SHIH CHUCH: «Chinese mistletoe. I. The chemical constituents of *Viscum album* subspecies coloratum». *Yao Hsueh Pao*, 5, 169-77 (1957). *Apud Chem. Abst.*, 56, 10587 d (1962).
- (47) TSUKAMOTO, Takeo & OHTAKI, Takeo: «Components of a mulberry bark». *I. J. Pharm. Soc. Japan*, 68, 287-9 (1948). *Apud Chem. Abst.*, 45, 9513 h, i (1951).
- (48) UEDA, K., HERZ, Werner & PACTHER, Irwin J.: «The triterpenes of *Befaria racemosa*». *J. Org. Chemistry*, 26, 271-2 (1961).
- (49) ULTÉE, A. J.: «Components of samples of latex (from a number of tropical trees)». *Pharm. Weekblad*, 84, 6570 (1949). *Apud Chem. Abst.*, 43, 4041 i (1949).
- (50) VAN DIE, J.: «Rubber hydrocarbon as an constituent of *Balanophora* species». *Ann. bogor*, 1, 181-3 (1954). *Apud Chem. Abst.*, 52, 9316 c (1958).
- (51) VEITCH, F. P. JR. & WELTON, Pearl Adair: « β -Amyrin from *Chimaphila umbellata*». *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 3530 (1951).
- (52) VOGEL, Arnold; JEGER, O. & RUZICKA, L.: «Zur Kenntnis der Triterpene. 166. Mitteilung. Zur Konfiguration der Kohlenstoffatome 23 und 24 beiden Triterpenen der β -Amyrin-Oleanolsäure Gruppen». *Helv. Chim. Acta*, 34, 2321-8 (1951).

ACÇÃO DA LUZ SOBRE O INJECTÁVEL DE ASCORBATO DE SÓDIO (*)

A. LUPI NOGUEIRA
Lic. em Farmácia

MARIA JOÃO FARIA
Eng.^a Química

MARIA LUÍSA SILVA RUIVO
Lic. em Farmácia

A alterabilidade do ácido ascórbico pela luz, referida em todas as farmacopeias e tratados de química farmacêutica, nas monografias correspondentes àquele produto, parece ser essencialmente catalizada pela luz ultravioleta, embora exista um certo desacordo sobre o comprimento de onda responsável pela foto-oxidação. Na realidade GUINAMD ^(1, 2) pretende que a radiação mais actínica se situa entre 1849 e 1942 Å, enquanto que DOUZOU ⁽³⁾ ao estudar o comportamento do ácido ascórbico frente à luz ultravioleta o faz no comprimento de onda de 2537 Å.

Talvez pelo conhecimento generalizado desta foto-alteração, o acondicionamento da solução injectável de ascorbato de sódio em ampolas de vidro amarelo difundiu-se de tal maneira que poucos laboratórios preparadores utilizam para esse efeito o vidro incolor.

Sempre discordámos do uso de vidro corado para o injectável de Vitamina C, baseando-nos no facto de que mesmo com vidro incolor, e dada a relativa impermeabilidade do vidro às radiações ultravioletas, pequena percentagem destas atingiria a solução. Por outro lado a coloração amarela resultante da oxidação durante a armazenagem seria mascarada pela cor amarela do vidro.

A acção da luz sobre a Vitamina C em solução é também referida desde longa data, embora se citem diferentes mecanismos e condições em que se dá essa foto-alteração.

Para KON e WATSON ⁽⁴⁾, em observações efectuadas sobre o leite, a redução do conteúdo em Vitamina C, por exposição à luz do dia, só tem lugar na presença do oxigénio, sendo por ela responsáveis as radiações visíveis de curto comprimento de onda. Para estes autores haveria uma activação actínica do oxigénio que induziria a decomposição do ácido ascórbico.

Mesmo na ausência de oxigénio tem sido referido que a luz ultravioleta pode catalizar a decomposição fotoquímica ⁽⁵⁾.

AREUS e ZILVA ⁽⁶⁾ confirma a formação de ácido de-hidroascórbico por exposição à luz ultravioleta de ácido ascórbico em solução tampoadada, em atmosfera isenta de oxigénio.

LORTIE e VACHER ⁽⁷⁾ também dirigiram as suas pesquisas no mesmo sentido.

Dum modo geral todos os autores admitem que a formação de ácido de-hidroascórbico seria a primeira fase dos fenómenos oxidativos, seguindo-se depois, e irreversivelmente, a abertura do anel lactónico.

PENNEY e ZILVA ⁽⁸⁾, por experiências efectuadas «in vivo» e «in vitro», mostram que o ácido de-hidroascórbico rapidamente se converte

(*) Trabalho apresentado nas I Jornadas Farmacêuticas Portuguesas, Porto, Junho de 1962.

em ácido dicetogulónico, estando a velocidade de transformação inteiramente relacionada com o pH.

Parte do ácido de-hidroascórbico pode ser convertido em ácido ascórbico. Essa transformação dá-se particularmente no fígado, onde os níveis em Vitamina C são bastante altos.

A foto-oxidação da forma reduzida é evidentemente favorecida pela elevação de temperatura. EIDEHNAN (9) demonstrou que a influência do calor é mais sensível sobre o ácido ascórbico do que sobre o ácido de-hidroascórbico.

É sobejamente conhecido o efeito catalítico positivo do ferro e do cobre nestes fenómenos oxidativos. Porém o pH do meio tem marcada influência sobre os resultados obtidos.

YIO TSUNG KU (10) afirma mesmo que em água pura a auto-oxidação térmica é difícil, embora a foto-oxidação seja violenta e reversível.

Muitas substâncias podem servir de anticatalizadores, como o glutatião, a glicina, a cisteína, etc.

Outras vitaminas, como por exemplo a lactoflavina, podem acelerar a decomposição fotoquímica, especialmente a pH menor do que 4.

MARTINI e MALATESTA (11) estudaram o potencial de oxi-redução do ácido ascórbico sob a acção da luz, na presença e na ausência de substâncias fotodinâmicas.

Em soluções de Vitamina C, fortemente acidificadas, a perda de título e a coloração não dependem da presença de oxigénio durante o aquecimento. A velocidade de decomposição parece indicar que se trata duma reacção monomolecular (12).

Estudos de AWADA e MIKI (13, 14) demonstraram que a coloração de soluções aquosas de ácido ascórbico ocorre em várias fases e que se podem representar pela expressão:

$$dA/dT = kA^{0.5}(a - A)$$

em que A é a absorção da luz e a varia de 75 a 200. Os mesmos autores relacionam k com a temperatura absoluta T pela igualdade:

$$\log k = 12,9 (2,27 \times 10^4) / 4,574 T$$

A foto-oxidação do ácido ascórbico parece dar-se apenas quando presente sob a forma de ião ascorbato (15).

Enquanto que BURGER e BEKER (16) conseguem obter ácido oxálico por simples arejamento duma solução de ácido ascórbico, a pH=8, pelo contrário CULTRERA e FERRARI (17) identificam a formação de ácido de-hidroascórbico, a pH=6, por irradiação ultravioleta, e afirmam que nenhum ácido oxálico se forma.

O facto de soluções de ascorbato de sódio, parcialmente oxidadas e portanto já amarelas, sofrerem uma descoloração quando expostas à luz solar, tinha-nos sido comunicado por MARQUES LEAL (18) e confirmado por um de nós há mais de 10 anos.

No presente trabalho decidimos tentar investigar com algum detalhe o fenómeno referido, e averiguar não só se a luz solar exerce acção perniciososa sobre o ácido ascórbico em solução, como também se à descoloração das soluções oxidadas correspondia uma reacção reversível e portanto uma recuperação do ácido ascórbico. Para tal as

ampolas cheias com solução de ascorbato de sódio foram divididas essencialmente em 2 grupos: um em que se tentou investigar a acção da luz ultra-violeta, luz difusa, luz artificial e luz solar directa, e um outro em que se obteve a coloração da solução por decomposição acelerada, expondo então posteriormente a iguais condições de luz.

Como métodos quantitativos para avaliar o teor vitamínico utilizámos a espectrofotometria no ultravioleta e as titulações com iodo e com 2,6-diclorofenolindofenol.

Servimo-nos da cromatografia em papel, descendente, no intuito de detectar diferentes produtos de alteração obtidos com os dois grupos já referidos.

PARTE EXPERIMENTAL

I — Preparação da solução de ascorbato de sódio (10%)

Utilizámos a seguinte fórmula:

Ácido l-ascórbico	110 g
Bicarbonato de sódio	51,4 »
Metabissulfito de potássio	0,5 »
Água bidestilada recentemente fervida e resfriada p. b. p.	1 000 ml

Encheram-se ampolas de 2 ml e de 5 ml de vidro incolor e de vidro amarelo, em atmosfera de anidrido carbónico.

Separámos algumas ampolas que não sofreram qualquer tipo de aquecimento e as restantes permaneceram durante 30 minutos a 100°C.

II — Esquema do trabalho

Tentámos avaliar, não só o efeito de vários tipos de luz sobre a solução de ascorbato de sódio contida em ampolas, como também o efeito das mesmas irradiações sobre a referida solução propositadamente alterada por aquecimento na estufa durante tempos variáveis.

Para tal dividimos as ampolas preparadas, em 11 grupos:

- 1) Antes da «esterilização».
- 2) Depois da «esterilização» (100°C-30 minutos).
- 3) Exposição à luz ultravioleta.
- 4) Exposição à luz difusa (luz solar indirecta).
- 5) Exposição à luz artificial.
- 6) Exposição à luz solar directa.
- 7) Aquecimento na estufa a 70°C (decomposição acelerada).
- 8) Decomposição a 70°C seguida de exposição à luz ultravioleta.
- 9) Decomposição a 70°C seguida de exposição à luz difusa.
- 10) Decomposição a 70°C seguida da exposição à luz artificial.
- 11) Decomposição a 70°C seguida da exposição à luz solar directa.

A exposição à luz ultravioleta foi feita em aparelho Germkill modelo GL-115, a 25 cm de distância.

Como luz artificial utilizou-se a intensidade luminosa duma vulgar lâmpada de 250 watts, também à distância de 25 cm. Para observação

do efeito da luz difusa (luz solar indirecta), as ampolas foram colocadas perto duma janela virada a nascente.

Como já referimos, a solução de ascorbato de sódio foi acondicionada em ampolas de 2 e de 5 ml, de vidro incolor e de vidro amarelo.

III — Métodos analíticos utilizados para apreciar a alteração do ácido ascórbico

a) Método iodométrico

Seguimos a técnica descrita na Farmacopeia Portuguesa (19).

b) Método com o 2,6-diclorofenolindofenol

A técnica de ensaio foi a descrita na Farmacopeia Americana (U. S. P. XVI) (20).

c) Método espectrofotométrico

Por diluição em água até à concentração de 1 mg% e fazendo a determinação do espectro no U.V. encontramos um único máximo a 265 m μ com um mínimo a 220 m μ . Baseados no trabalho de DAGLISH e col. (21) adoptámos a seguinte técnica:

Diluir 0,8 ml da solução de ascorbato de sódio contida na ampola (a 100 mg/ml) em tampão de acetato de sódio/ácido acético 0,1 M, pH = 4,6, até completar o volume de 100 ml. Retirar 1 ml, adicionar 1 ml duma solução a 1 mg/ml de cianeto de potássio e completar novamente o volume de 100 ml com o mesmo tampão. A diluição final deverá portanto conter o correspondente a 8 mcg/ml de ácido ascórbico e 10 mcg/ml de cianeto de potássio.

A partir da 1.ª diluição (contendo 800 mcg/ml de ácido ascórbico) prepara-se outra retirando 1 ml e completando até 100 ml com tampão citrato de sódio-ácido clorídrico, de pH = 3 (Farmacopeia Portuguesa).

Com as soluções assim preparadas determinámos as absorções no ultravioleta, de 210 a 320 m μ , a intervalos de 10 m μ , traçámos os gráficos correspondentes a pH = 4,6 e pH = 3.

A preparação do tampão de acetato de sódio-ácido acético é feita do seguinte modo:

Pesar 13,609 g de acetato de sódio e diluir com água até 1000 ml.

Pesar 6,005 g de ácido acético glacial e completar com água o volume de 1000 ml.

Misturar as duas soluções em partes iguais.

d) Cromatografia em papel

Aproveitando as indicações de DIEMAIR e col. (22) efectuámos cromatografias em papel, descendentes, no sistema butanol-ácido acético-água (4:1:5).

O papel esteve previamente em atmosfera saturada do mesmo sistema.

A revelação fez-se com reagente molibdénico constituído pelas seguintes soluções:

1) Molibdato de amónio a 15% em amónia a 1%.

2) Tampão pH = 3,8.

Pesar 2,1008 g de ácido cítrico, dissolver em 20 ml de Na OH N/1 e diluir com água até 100 ml. A 50 ml desta solução adicionar 50 ml de HCl N/10.

3) Ácido sulfúrico concentrado.

Na ocasião do emprego misturar 3 ml da primeira solução; 2 ml da segunda e 3 gotas da terceira.

IV — Resultados obtidos

A) Com ampolas de 2 ml

a) *Ensaio com a matéria-prima*

Utilizámos ácido-l-ascórbico puríssimo satisfazendo aos requisitos da U. S. P. XVI e Farmacopeia Portuguesa.

Tomando essa substância como padrão traçámos os espectros no U.V. (210 a 320 m μ), a pH = 3 e pH = 4,6.

Os máximos apresentaram-se respectivamente a 245 e 265 m μ .

O ponto isobéstico verificou-se a 250 m μ , conforme o descrito por DIEMAIR e col.

A diferença nas leituras, das duas curvas, em 245 e 265 m μ depende apenas da concentração e dos valores do pH seleccionados. Uma vez mantidos estes fixos, a relação entre a maior diferença e a menor diferença será uma constante para o ácido ascórbico.

De acordo com o que acabámos de dizer as curvas padrão para o ácido ascórbico puríssimo foram as que se representam no gráfico n.º 1.

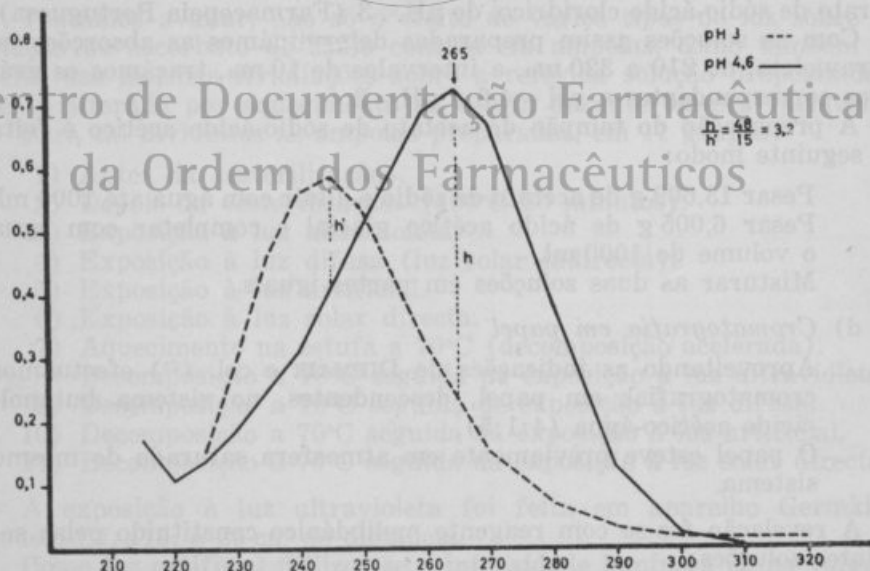


Gráfico 1

9) *Efeito da luz difusa sobre a solução do ascorbato de sódio previamente alterada pelo calor*

QUADRO VIII

Métodos analíticos	1 dia de estufa seguido de 6 dias de exposição		4 dias de estufa seguidos de 5 dias de exposição	
	vid. incolor	vid. amarelo	vid. incolor	vid. amarelo
Iodométrico	99	102	92,4	91
2,6-diclorofenolindofenol.	100,6	101,3	100,9	99
Espectrofotométrico	—	—	$\frac{h}{h'} = 4,33$	—
Cromatografia	Rf = 0,33	Rf = 0,33	Rf ₁ = 0,33 Rf ₂ = 0,15	Rf ₁ = 0,33 Rf ₂ = 0,15

QUADRO IX

Métodos analíticos	8 DIAS DE ESTUFA					
	2 dias de exposição		5 dias de exposição		8 dias de exposição	
	vid. incolor	vid. amarelo	vid. incolor	vid. amarelo	vid. incolor	vid. amarelo
Iodométrico	82,3	83	84	83,2	86,24	88
2,6-diclorofenolindofenol.	86	79	89,7	—	92,6	84,3
Espectrofotométrico	$\frac{h}{h'} = 12,25$	—	$\frac{h}{h'} = 6$	—	$\frac{h}{h'} = 4,4$	—
Cromatografia	Rf ₁ = 0,33 Rf ₂ = 0,15	Rf ₁ = 0,33 Rf ₂ = 0,15	Rf ₁ = 0,33 Rf ₂ = 0,15	—	Rf ₁ = 0,33 Rf ₂ = 0,15	Rf ₁ = 0,33 Rf ₂ = 0,15

Centro de Documentação Farmacêutica

10) *Efeito da luz artificial sobre a solução de ascorbato de sódio previamente alterada pelo calor*

QUADRO X

Métodos analíticos	1 dia de estufa seguido de 5 dias de exposição		4 dias de estufa seguidos de 2 dias de exposição		4 dias de estufa seguidos de 5 dias de exposição	
	vid. incolor	vid. amarelo	vid. incolor	vid. amarelo	vid. incolor	vid. amarelo
Iodométrico	101	101	98	98	93	93,3
2,6-diclorofenolindofenol.	101,3	102,6	96,1	95,4	98,9	99
Espectrofotométrico	—	—	$\frac{h}{h'} = 10$	—	$\frac{h}{h'} = 4,8$	—
Cromatografia	Rf = 0,33	Rf = 0,33	Rf ₁ = 0,33 Rf ₂ = 0,15	Rf ₁ = 0,33 Rf ₂ = 0,15	Rf ₁ = 0,33 Rf ₂ = 0,15	—

QUADRO XI

Métodos analíticos	8 dias de estufa seguidos de 2 dias de exposição		8 dias de estufa seguidos de 5 dias de exposição		8 dias de estufa seguidos de 8 dias de exposição	
	vid. incolor	vid. amarelo	vid. incolor	vid. amarelo	vid. incolor	vid. amarelo
Iodométrico	82,3	83	84,5	81,8	82,7	81,8
2,6-diclorofenolindofenol.	92,7	85	87,7	87,7	93,4	89,5
Espectrofotométrico . . .	$\frac{h}{h'} = 12,25$	—	$\frac{h}{h'} = 4,88$	—	$\frac{h}{h'} = 5$	—
Cromatografia	Rf ₁ = 0,33 Rf ₂ = 0,15	—	Rf ₁ = 0,33 Rf ₂ = 0,15	—	Rf ₁ = 0,33 Rf ₂ = 0,15	Rf ₁ = 0,33 Rf ₂ = 0,15

11) *Efeito da luz solar directa sobre a solução do ascorbato de sódio previamente alterada pelo calor*

QUADRO XII

Métodos analíticos	1 dia de estufa seguido de 5 dias de exposição		4 dias de estufa seguidos de 3 dias de exposição		4 dias de estufa seguidos de 5 dias de exposição	
	vid. incolor	vid. amarelo	vid. incolor	vid. amarelo	vid. incolor	vid. amarelo
Iodométrico	101	101	97	100	92,4	91,5
2,6-diclorofenolindofenol.	101,8	101,8	97,4	97	98,9	100
Espectrofotométrico . . .	—	—	$\frac{h}{h'} = 4$	—	$\frac{h}{h'} = 1,53$	—
Cromatografia	—	—	Rf ₁ = 0,33 Rf ₂ = 0,15	—	Rf ₁ = 0,33 Rf ₂ = 0,15	—

da Ordem dos Farmacêuticos

QUADRO XIII

Métodos analíticos	8 dias de estufa seguidos de 2 dias de exposição		8 dias de estufa seguidos de 5 dias de exposição		8 dias de estufa seguidos de 8 dias de exposição	
	vid. incolor	vid. amarelo	vid. incolor	vid. amarelo	vid. incolor	vid. amarelo
Iodométrico	81,4	81	82,7	81	82,3	85,6
2,6-diclorofenolindofenol.	83,3	82	87,7	88	91,5	81,9
Espectrofotométrico . . .	$\frac{h}{h'} = 9,4$	—	$\frac{h}{h'} = 5,75$	—	$\frac{h}{h'} = 4,6$	—
Cromatografia	Rf ₁ = 0,33 Rf ₂ = 0,15	—	Rf ₁ = 0,33 Rf ₂ = 0,15	—	Rf ₁ = 0,33 Rf ₂ = 0,15	Rf ₁ = 0,33 Rf ₂ = 0,15

Para melhor observação podemos condensar os resultados dos ensaios

QUADRO XIV

Ensaio

Dias de estufa a 70°C	Dias de luzes	Ampolas de vidro incolor						
		Método iodométrico				Método do 2,6-diclorofenol		
		L. U. V.	L. D.	L. A.	L. S.	L. U. V.	L. D.	L. A.
1	0	103				103		
1	5	101	99	101	101	103,2	100,6	101
4	0	97,7				100		
4	2	98	98	98	97	96,8	98,7	96
4	5	91,1	92,4	93	92,4	98,6	100,9	98
8	0	85,3				87,8		
8	2	84	82,3	82,6	81,4	83,8	86	92
8	5	81,8	84	84,6	82,7	89,7	89,7	87
8	8	82,7	86,2	82,7	82,3	86,9	92,9	90
0	1	105	105	105	105	105	105	105
0	4	105	105	106	105	106	107	108
0	8	105	103	103	105	105,7	102,5	105

L. U. V. — Luz ultravioleta
 L. D. — Luz difusa (luz solar indirecta)
 L. A. — Luz artificial
 L. S. — Luz solar directa

titulométricos no seguinte quadro:

imétricos

QUADRO XV

Ampolas de vidro amarelo									
L. S.	Método iodométrico				Método do 2,6-diclorofenolindofenol				
	L. U. V.	L. D.	L. A.	L. S.	L. U. V.	L. D.	L. A.	L. S.	
101,8	101	102	101	101	98,7	101,3	102,6	101,3	
97,4	96	98	98	100	98,7	94,9	95,4	97	
98,9	92,4	91	93,3	91,5	99	99	99	100	
83,3	83	83	83	81	81,6	79	85	82	
87,7	82,7		81,8	81	87,7	83,2	87,7	88	
91,5	83,6	88	81,9	81,9	90,1	84,3	89,5	85,6	
107	105	105	105	106	105	106	107	107	
107	105	105	100	106	107	107	108	108	
105	102	104	104	103	105	105	100,8	107,6	

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

As curvas obtidas nos ensaios espectrofotométricas obedeceram ao tipo condicionamento do espaço. Porém podemos resumir as suas principais

QUADRO XV

Curvas espectrofotométricas

Dias de estufa	Dias de exposição	Luz ultravioleta			Luz difusa	
		pH = 4,6 265 m μ	pH = 3 245 m μ	$\frac{h}{h'}$	pH = 4,6 265 m μ	pH = 3 245 m μ
1	0	—	—	—	—	—
1	5	—	—	—	—	—
4	0				pH = 4,6 265 m μ = 0,67	pH = 3 245 m μ = 0,50
4	2	0,67	0,50	$\frac{0,46}{0,11} = 4,18$	0,67	0,40
4	5	0,68	0,50	$\frac{0,53}{0,11} = 4,81$	0,68	0,50
8	0				pH = 4,6 265 m μ = 0,67	pH = 3 245 m μ = 0,50
8	2	0,61	0,41	$\frac{0,47}{0,05} = 9,4$	0,59	0,49
8	5	0,59	0,43	$\frac{0,43}{0,08} = 5,37$	0,59	0,42
8	8	0,58	0,44	$\frac{0,54}{0,10} = 5,4$	0,57	0,43
0	8	0,73	0,50	$\frac{0,50}{0,13} = 3,8$	0,75	0,56

Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

das indicadas no gráfico 1, e não as reproduzimos por necessidades de características no seguinte quadro:

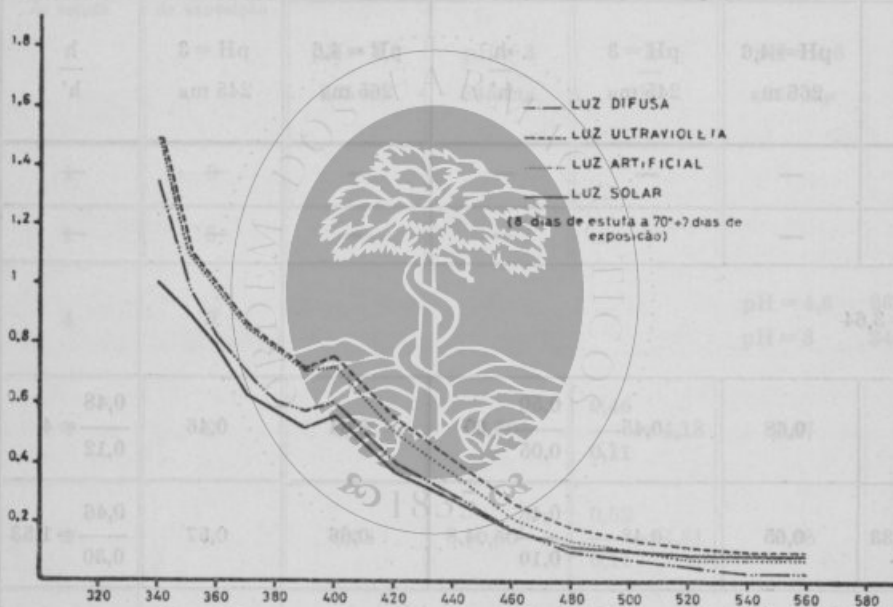
tométricas no U.V.

AMPOLAS DE VIDRO INCOLOR						
Luz artificial				Luz solar directa		
$\frac{h}{h'}$	pH = 4,6 265 m μ	pH = 3 245 m μ	$\frac{h}{h'}$	pH = 4,6 265 m μ	pH = 3 245 m μ	$\frac{h}{h'}$
—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—
$\frac{h}{h'} = \frac{0,51}{0,14} = 3,64$						
$\frac{0,50}{0} =$	0,68	0,45	$\frac{0,50}{0,05} = 10$	0,64	0,46	$\frac{0,48}{0,12} = 4$
$\frac{0,52}{0,12} = 4,33$	0,65	0,48	$\frac{0,48}{0,10} = 4,8$	0,66	0,57	$\frac{0,46}{0,30} = 1,53$
$\frac{h}{h'} = \frac{0,42}{0,10} = 4,2$						
$\frac{0,45}{0,04} = 11,25$	0,60	0,37	$\frac{0,49}{0,04} = 12,25$	0,62	0,43	$\frac{0,47}{0,05} = 9,4$
$\frac{0,42}{0,07} = 6$	0,60	0,42	$\frac{0,44}{0,09} = 6$	0,61	0,45	$\frac{0,46}{0,08} = 5,75$
$\frac{0,44}{0,11} = 4,4$	0,57	0,42	$\frac{0,45}{0,09} = 5$	0,59	0,46	$\frac{0,46}{0,10} = 4,6$
$\frac{0,52}{0,14} = 3,7$	0,70	0,53	$\frac{0,50}{0,11} = 4,5$	0,73	0,54	$\frac{0,53}{0,11} = 4,8$

A partir de $320\text{ m}\mu$ e dentro da zona visível determinámos também o espectro nas soluções que amareleceram por aquecimento na estufa a 70°C .

As soluções amarelas, não expostas a qualquer tipo de irradiação, não apresentaram nenhum máximo, enquanto que após exposição, à luz solar directa se notou um pequeno máximo, bastante nítido contudo, em $400\text{ m}\mu$, apenas com 2 dias de iluminação.

Com 8 dias de exposição aos diferentes géneros de irradiação ensaiados, esse máximo é observável em todas as curvas, conforme se pode ver no gráfico n.º 2.



Centro de Documentação Farmacêutica

Gráfico 2

da Ordem dos Farmacêuticos

Além deste facto, confirmou-se uma nítida descoloração por exposição à luz solar directa, que no entanto não era paralela à recuperação do ácido ascórbico.

Porque os resultados obtidos nos pareceram pouco concludentes e o tempo de ensaio insuficiente, prolongámos as nossas observações até 30 dias de exposição, utilizando ampolas de 5 ml.

B) Resultados obtidos com ampolas de 5 ml

Preparada a solução de ascorbato de sódio de modo a conter 100 mg/ml (+10%) enchemos ampolas de 5 ml de vidro incolor e de vidro amarelo e procedemos aos ensaios já indicados, utilizando as mesmas técnicas.

Os resultados dos ensaios titulimétricos, expressos em mg/ml, correspondendo à média de 5 determinações para cada método analítico figuram no quadro n.º 16.

Pelas razões já apontadas também nos é impossível reproduzir aqui todas as curvas espectrofotométricas determinadas. Tentamos resumir as principais características dos espectros no ultravioleta no quadro n.º 17.

V — Discussão dos resultados

A) Ensaios titulimétricos

Analisando os quadros referentes a estes ensaios, com ampolas de 2 ml e de 5 ml observamos o seguinte:

1.º — A «esterilização» da solução de ascorbato de sódio (100°C durante 30 minutos) não conduz a uma diminuição significativa do teor vitamínico.

2.º — Pelas duas técnicas de doseamento utilizadas não há alteração significativa do teor vitamínico nas ampolas contendo solução de ascorbato de sódio, por efeito da exposição à luz ultravioleta, luz difusa, luz artificial e luz solar directa, o que confirma a tese inicial de que não há necessidade nem vantagem da utilização de vidro amarelo para as ampolas destinadas a acondicionar esta solução injectável.

3.º — Embora com a fórmula utilizada para a preparação da solução injectável de ascorbato de sódio não haja possibilidade de consumo de iodo a não ser devido ao ião ascorbato, o método iodométrico conduziu a resultados ligeiramente inferiores aos do método com o 2,6-diclorofenolindofenol.

O final do ensaio é muito mais fácil de observar com o método iodométrico do que no outro caso.

Porém a especificidade do 2,6-diclorofenolindofenol para avaliação do teor ascórbico é reconhecidamente maior, em especial se atendermos ao facto de que muitas fórmulas para a preparação desta solução injectável utilizam substâncias que reagem com o iodo nas condições de ensaio.

Conhecendo expressamente a composição da referida solução e sabendo de antemão que o consumo de iodo será apenas promovido pela presença da Vitamina C, torna-se muito mais prático o método iodométrico.

Nas soluções já francamente decompostas, do mesmo modo julgamos preferível a utilização do 2,6-diclorofenolindofenol.

4.º — A decomposição térmica da referida solução injectável segue aparentemente a cinética duma reacção monomolecular.

QUADRO XVI

Ensaio

Dias de estufa	Dias de exposição	Ampolas de vidro incolor						
		Método iodométrico				Método do 2,6-diclorofenol		
		L. U. V.	L. D.	L. A.	L. S.	L. U. V.	L. D.	L. A.
2	0	107,7				103,4		
2	5	106,8	106,8	107,8	107,2	105,0	106,0	105,6
2	14	107,9	106,8	104,7	105,4	103,7	104,8	105,5
2	31	106,0	103,7	104,9	107,2	103,0	100,0	102,5
5	0	103,5				95,9		
5	4	100,3	101,6	100,0	102,4	99,3	101,5	94,8
5	15	100,8	99,0	101,0	99,4	96,0	97,0	98,0
5	30	99,0	101,4	100,8	99,3	100,3	99,0	94,5
9	0	92,4				82,0		
9	4	91,3	92,8	91,7	94,7	83,7	85,5	86,7
9	14	89,9	88,9	89,8	88,0	91,0	89,9	88,8
9	31	89,7	88,5	88,9	89,1	76,2	94,6	91,6
20	0	63,7				42,0		
20	6	67,1	66,5	70,8	63,8	63,5	64,6	70,2
20	15	63,5	67,9	62,8	68,3	73,0	72,5	70,7
20	30	67,1	66,4	67,8	56,0	49,7	56,9	55,1
30	0	29,2				30,4		
30	5	34,3	36,1	46,6	37,3	31,1	37,1	43,8
30	15	44,9	40,8	48,4	43,3	34,0	46,5	50,8
30	30	51,0	41,2	48,9	43,1	39,1	40,0	37,7
0	6	109,8	109,5	107,5	109,8	113,0	103,7	105,0
0	15	110,0	111,0	109,4	108,2	105,1	106,9	105,3
0	30	110,5	108,8	110,0	108,6	102,9	104,4	105,9

ulimétricos

Ampolas de vidro amarelo									
enol	Método iodométrico				Método do 2,6-diclorofenolindofenol				
L. S.	L. U. V.	L. D.	L. A.	L. S.	L. U. V.	L. D.	L. A.	L. S.	
	108,7				103,7				
106	106,0	106,0	107,5	106,8	106,0	105,6	105,6	105,0	
104,7	106,0	105,4	103,5	105,2	101,9	105,8	106,0	106,8	
103,0	103,5	105,9	104,7	105,2	101,0	103,5	104,0	—	
	103,7				95,9				
96,1	84,2	101,7	95,0	94,9	93,7	93,3	92,0	95,3	
95,8	93,0	97,0	95,0	93,5	95,0	94,0	89,0	96,9	
99,0	91,9	94,2	98,8	94,3	95,0	92,8	92,0	93,0	
	87,3				80,3				
86,7	86,1	88,9	85,0	87,3	81,9	83,7	79,8	85,5	
89,3	89,4	84,1	84,3	88,0	82,0	85,9	83,7	87,0	
90,0	83,6	85,7	85,5	81,6	78,9	89,7	89,3	85,9	
	63,0				49,0				
61,9	63,5	63,4	69,5	62,5	63,7	63,8	64,9	65,0	
69,7	69,5	64,8	59,4	65,1	70,0	69,0	64,5	72,2	
52,3	66,0	61,8	58,1	62,5	52,0	50,0	57,8	53,3	
	25,9				29,4				
30,7	—	—	—	—	—	—	—	—	
39,2	—	—	—	—	—	—	—	—	
38,2	—	—	—	—	—	—	—	—	
103,7	109,5	110,5	110,7	108,8	112,0	109,7	101,5	105,0	
107,2	111,0	106,7	109,8	106,3	109,8	109,6	103,0	104,0	
105,8	112,1	109,3	111,2	107,2	106,0	108,2	106,9	107,6	

Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

5.º — Foram encontrados valores significativamente mais elevados com o método do 2,6-diclorofenolindofenol nos casos em que depois de acentuada decomposição térmica se seguia uma exposição prolongada aos vários tipos de irradiação.

Isto parece indicar que os produtos de decomposição do ácido ascórbico são parcialmente titulados pelo 2,6-diclorofenolindofenol.

6.º — Parece haver uma certa reversibilidade de reacção ao exporem-se as soluções propositadamente decompostas, aos vários tipos de irradiação.

Essa recuperação do ácido ascórbico, particularmente notável nas ampolas que sofreram decomposição acelerada a partir dos 9 dias de estufa a 70°C atingiu em casos raros os 20 mg/ml embora o valor médio total fosse de 7 mg/ml.

7.º — A alterabilidade da solução de ascorbato de sódio foi maior, nas condições de ensaio, com as ampolas de vidro amarelo.

8.º — As únicas condições de ensaio perfeitamente reprodutíveis foram as de exposição à luz ultravioleta e luz artificial.

Pelo contrário a luz difusa (luz solar indirecta) e a luz solar directa variaram, como é óbvio, com as condições meteorológicas. Neste último caso, às variações de intensidade luminosa há que acrescentar as inevitáveis variações térmicas inerentes à exposição à luz solar, variações que seriam de sinal contrário às provocadas pela irradiação luminosa. Na verdade se por um lado os raios luminosos ocasionam uma parcial recuperação do ácido ascórbico, paralela a uma nítida descoloração das soluções alteradas, por outro o aquecimento provocado pela exposição à luz solar directa ocasiona uma termodecomposição com o conseqüente aumento de coloração.

9.º — No conjunto de resultados e comparando os efeitos de exposição aos diferentes tipos de irradiação nas ampolas que sofreram prévia decomposição acelerada, observa-se que a luz artificial e a luz difusa conduzem a melhor recuperação do ácido ascórbico.

Pelas razões apontadas na alínea anterior a exposição à luz solar directa não alcançou os bons resultados em que, de princípio, estávamos esperanças.

B) Ensaio espectrofotométricos

A técnica de ensaio agora adoptada, já há anos experimentada por um de nós ⁽²³⁾ em solução de ascorbato de sódio não alteradas ou pouco alteradas, trouxe-nos algumas surpresas nos resultados obtidos.

A relação $\frac{h}{h'}$ considerada por DAGLISH e col. como específica do

ácido ascórbico revelou-se-nos pelo contrário como bastante variável e com probabilidades de variações consideráveis para pequenos erros,

Dias de estufa	Dias de exposição	AMPOLAS DE VIDRO INCOLOR												AMPOLAS DE VIDRO AMARELO											
		Luz ultravioleta			Luz difusa			Luz artificial			Luz solar			Luz ultravioleta			Luz difusa			Luz artificial			Luz solar		
		pH = 3 245 m μ	pH = 4,6 265 m μ	$\frac{h}{h'}$	pH = 3 245 m μ	pH = 4,6 265 m μ	$\frac{h}{h'}$	pH = 3 245 m μ	pH = 4,6 265 m μ	$\frac{h}{h'}$	pH = 3 245 m μ	pH = 4,6 265 m μ	$\frac{h}{h'}$	pH = 3 245 m μ	pH = 4,6 265 m μ	$\frac{h}{h'}$	pH = 3 245 m μ	pH = 4,6 265 m μ	$\frac{h}{h'}$	pH = 3 245 m μ	pH = 4,6 265 m μ	$\frac{h}{h'}$	pH = 3 245 m μ	pH = 4,6 265 m μ	$\frac{h}{h'}$
2	0	pH = 3 245 m μ = 0,54 pH = 4,6 265 m μ = 0,73 $\frac{h}{h'} = 4,4$												pH = 3 245 m μ = 0,54 pH = 4,6 265 m μ = 0,71 $\frac{h}{h'} = 4,25$											
2	5	0,56	0,73	$\frac{0,51}{0,15} = 3,9$	0,54	0,70	$\frac{0,49}{0,14} = 3,5$	0,57	0,70	$\frac{0,47}{0,18} = 2,6$	0,55	0,69	$\frac{0,47}{0,14} = 3,3$	0,55	0,69	$\frac{0,50}{0,16} = 3,1$	0,52	0,69	$\frac{0,49}{0,13} = 3,7$	0,52	0,67	$\frac{0,47}{0,14} = 4$	0,55	0,69	$\frac{0,47}{0,14} = 3,5$
2	15	0,52	0,75	$\frac{0,52}{0,07} = 7,4$	0,53	0,70	$\frac{0,46}{0,10} = 4,6$	0,58	0,71	$\frac{0,43}{0,14} = 3$	0,57	0,73	$\frac{0,48}{0,13} = 3,6$	0,55	0,72	$\frac{0,48}{0,12} = 4$	0,53	0,72	$\frac{0,48}{0,09} = 5,3$	0,53	0,70	$\frac{0,48}{0,13} = 3,6$	0,57	0,73	$\frac{0,48}{0,13} = 3,6$
2	30	0,55	0,72	$\frac{0,48}{0,11} = 4,3$	0,47	0,73	$\frac{0,54}{0,11} = 5,4$	0,48	0,72	$\frac{0,52}{0,05} = 10$	0,56	0,73	$\frac{0,49}{0,11} = 4,4$	0,52	0,67	$\frac{0,44}{0,12} = 3,6$	0,40	0,70	$\frac{0,55}{0} = \infty$	0,43	0,68	$\frac{0,49}{0,03} = 16$	0,51	0,69	$\frac{0,49}{0,10} = 4,9$
5	0	pH = 3 245 m μ = 0,51 pH = 4,6 265 m μ = 0,70 $\frac{h}{h'} = 4,33$												pH = 3 245 m μ = 0,51 pH = 4,6 265 m μ = 0,68 $\frac{h}{h'} = 4,16$											
5	4	0,44	0,65	$\frac{0,47}{0,07} = 6,7$	0,47	0,59	$\frac{0,40}{0,14} = 2,8$	0,46	0,62	$\frac{0,43}{0,10} = 4,3$	0,51	0,61	$\frac{0,37}{0,16} = 3$	0,43	0,54	$\frac{0,37}{0,12} = 3$	0,44	0,57	$\frac{0,43}{0,15} = 3,3$	0,35	0,47	$\frac{0,32}{0,08} = 4$	0,44	0,56	$\frac{0,37}{0,11} = 3,3$
5	15	0,43	0,63	$\frac{0,45}{0,09} = 5$	0,42	0,65	$\frac{0,47}{0,05} = 9,4$	0,40	0,67	$\frac{0,50}{0,01} = 50$	0,47	0,72	$\frac{0,53}{0,10} = 5,3$	0,38	0,57	$\frac{0,42}{0,08} = 5,2$	0,40	0,60	$\frac{0,45}{0,07} = 6,3$	0,36	0,62	$\frac{0,49}{0,01} = 49$	0,39	0,65	$\frac{0,50}{0,05} = 10$
5	30	0,43	0,64	$\frac{0,47}{0,06} = 7,8$	0,45	0,65	$\frac{0,47}{0,08} = 5,8$	0,44	0,64	$\frac{0,46}{0,06} = 7,6$	0,42	0,69	$\frac{0,53}{0,10} = 5,3$	0,38	0,55	$\frac{0,40}{0,04} = 10$	0,38	0,56	$\frac{0,40}{0,05} = 8$	0,37	0,54	$\frac{0,40}{0,05} = 8$	0,32	0,47	$\frac{0,31}{0,04} = 7$
9	0	pH = 3 245 m μ = 0,40 pH = 4,6 265 m μ = 0,51 $\frac{h}{h'} = 4,38$												pH = 3 245 m μ = 0,34 pH = 4,6 265 m μ = 0,44 $\frac{h}{h'} = 4,28$											
9	4	0,38	0,60	$\frac{0,48}{0,02} = 21$	0,37	0,62	$\frac{0,45}{0} = \infty$	0,39	0,71	$\frac{0,55}{0,0} = \infty$	0,41	0,61	$\frac{0,48}{0,05} = 8,6$	0,39	0,61	$\frac{0,44}{0,01} = 44$	0,36	0,59	$\frac{0,42}{0} = \infty$	0,33	0,59	$\frac{0,46}{0,00} = \infty$	0,38	0,58	$\frac{0,42}{0,02} = 14$
9	14	0,49	0,66	$\frac{0,46}{0,10} = 4,6$	0,49	0,67	$\frac{0,47}{0,09} = 5,2$	0,42	0,62	$\frac{0,43}{0,05} = 8,6$	0,51	0,65	$\frac{0,42}{0,13} = 3,2$	0,45	0,60	$\frac{0,41}{0,09} = 4,5$	0,45	0,62	$\frac{0,43}{0,09} = 4,7$	0,43	0,60	$\frac{0,41}{0,08} = 5$	0,44	0,58	$\frac{0,39}{0,09} = 4,9$
9	30	0,29	0,55	—	0,31	0,62	—	0,28	0,62	—	0,31	0,64	—	0,27	0,54	—	0,32	0,56	—	0,25	0,58	—	0,27	0,59	—
20	0	pH = 3 245 m μ = 0,25 pH = 4,6 265 m μ = 0,38 $\frac{h}{h'} = 6,7$												pH = 3 245 m μ = 0,30 pH = 4,6 265 m μ = 0,46 $\frac{h}{h'} = 5,8$											
20	6	0,34	0,47	$\frac{0,32}{0,02} = 16$	0,43	0,64	$\frac{0,46}{0,05} = 9,2$	0,42	0,55	$\frac{0,37}{0,07} = 5,28$	0,40	0,52	$\frac{0,27}{0,07} = 3,8$	0,38	0,50	$\frac{0,34}{0,08} = 4,3$	0,34	0,39	$\frac{0,19}{0,09} = 2,1$	0,35	0,47	$\frac{0,32}{0,06} = 5,3$	0,44	0,59	$\frac{0,31}{0,07} = 4,4$
20	15	0,36	0,44	$\frac{0,28}{0,07} = 4$	0,37	0,47	$\frac{0,28}{0,07} = 4$	0,28	0,38	$\frac{0,25}{0,02} = 12$	0,30	0,34	$\frac{0,21}{0,05} = 4,25$	0,24	0,32	$\frac{0,20}{0,02} = 10$	0,22	0,24	$\frac{0,14}{0,02} = 7$	0,28	0,35	$\frac{0,23}{0,03} = 7,6$	0,23	0,26	$\frac{0,16}{0,04} = 4$
20	30	0,04	0,07	—	0,05	0,09	—	0,00	0,02	—	0,08	0,18	—	0,06	0,07	—	0,06	0,10	—	0,03	0,08	—	0,02	0,06	—
30	0	pH = 3 245 m μ = 0,16 pH = 4,6 265 m μ = 0,21 $\frac{h}{h'} = 11$												pH = 3 245 m μ = 0,22 pH = 4,6 265 m μ = 0,26 $\frac{h}{h'} = 6,5$											
30	5	0,07	0,07	—	0,09	0,08	—	0,07	0,07	—	0,07	0,07	—	0,09	0,09	—	0,08	0,07	—	0,07	0,07	—	0,07	0,47	—
30	15	0,25	0,31	$\frac{0,19}{0,03} = 6,3$	0,22	0,28	$\frac{0,16}{0,03} = 5,3$	0,26	0,34	$\frac{0,20}{0,04} = 5$	0,26	0,34	$\frac{0,20}{0,04} = 5$	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
30	29	0,07	0,14	—	0,05	0,00	—	0,00	0,04	—	0,08	0,17	—	—	—	—	0,00	0,11	—	—	—	$\frac{0,52}{0,11} = 4,7$	—	—	—
0	6	0,51	0,73	$\frac{0,51}{0,09} = 5,6$	0,50	0,73	$\frac{0,54}{0,09} = 6$	0,53	0,77	$\frac{0,55}{0,10} = 5,5$	0,56	0,75	$\frac{0,52}{0,12} = 4,3$	0,54	0,71	$\frac{0,47}{0,12} = 3,9$	0,52	0,72	$\frac{0,51}{0,12} = 4,2$	0,55	0,74	$\frac{0,50}{0,12} = 4,1$	0,56	0,75	$\frac{0,52}{0,12} = 4,3$
0	15	0,56	0,75	$\frac{0,47}{0,11} = 4,2$	0,52	0,73	$\frac{0,53}{0,08} = 6,6$	0,51	0,70	$\frac{0,50}{0,10} = 5$	0,50	0,72	$\frac{0,52}{0,08} = 6,5$	0,52	0,74	$\frac{0,54}{0,09} = 6$	0,48	0,70	$\frac{0,53}{0,08} = 6,6$	0,52	0,70	—	0,48	0,70	$\frac{0,52}{0,08} = 6,5$



Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

na determinação da curva espectrofotométrica. Contudo, para alterações relativamente grandes, o aspecto das curvas a pH = 4,6 e pH = 3 varia muito, de tal maneira que é impossível determinar os valores $\frac{h}{h'}$.

Esse facto aconteceu sistematicamente com as ampolas aquecidas na estufa durante 9, 20 e 30 dias e expostas às diferentes luzes durante 30 dias.

A título de exemplo reproduzimos os gráficos n.ºs 3 e 4.

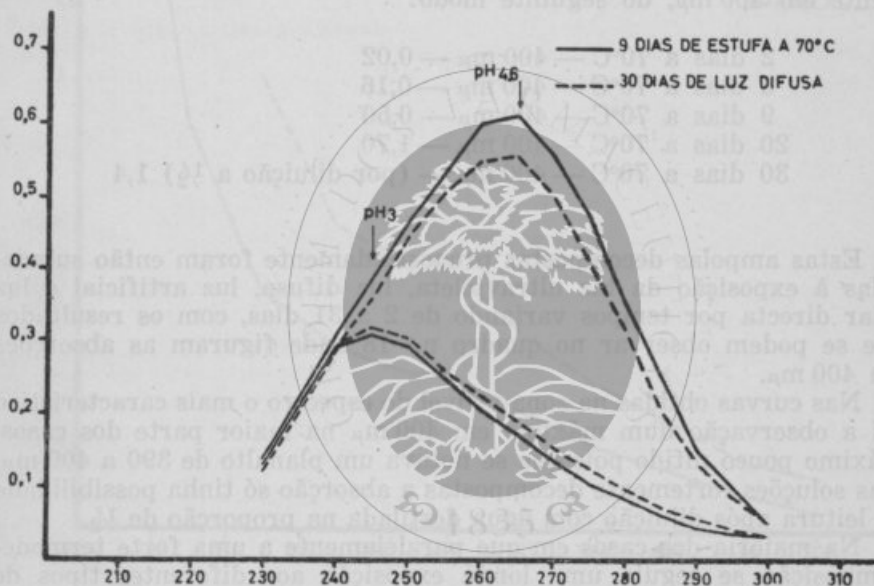


Gráfico 3

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

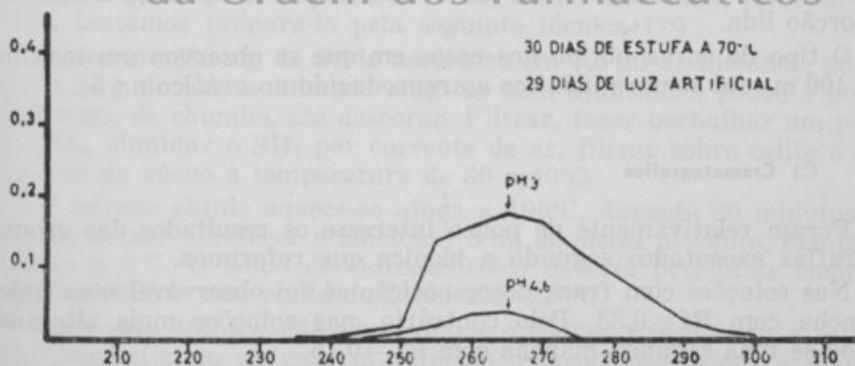


Gráfico 4

Tal como procedemos para as ampolas de 2 ml também determinámos o espectro na zona visível a partir de $320\text{ m}\mu$, nas soluções amareladas.

Praticamente as soluções logo após a «esterilização» mostraram uma curva decrescente, sem máximos que a partir de $380\text{ m}\mu$ não tinha qualquer absorção.

A exposição durante os 30 dias à luz ultravioleta, luz difusa, luz artificial e luz solar não mudou essas características. Pelo contrário, e como era de esperar, a decomposição acelerada por aquecimento na estufa a 70°C , aumentou progressivamente a absorção, particularmente em $400\text{ m}\mu$, do seguinte modo:

2 dias a 70°C	—	$400\text{ m}\mu$	—	0,02
5 dias a 70°C	—	$400\text{ m}\mu$	—	0,16
9 dias a 70°C	—	$400\text{ m}\mu$	—	0,50
20 dias a 70°C	—	$400\text{ m}\mu$	—	1,70
30 dias a 70°C	—	$400\text{ m}\mu$	—	(por diluição a $\frac{1}{2}$) 1,4

Estas ampolas decompostas propositadamente foram então submetidas à exposição da luz ultravioleta, luz difusa, luz artificial e luz solar directa por tempos variando de 2 a 31 dias, com os resultados que se podem observar no quadro n.º 18 onde figuram as absorções em $400\text{ m}\mu$.

Nas curvas obtidas na zona visível do espectro o mais característico foi a observação dum máximo em $400\text{ m}\mu$ na maior parte dos casos, máximo pouco nítido pois que se notava um planalto de 390 a $400\text{ m}\mu$. Nas soluções fortemente decompostas a absorção só tinha possibilidade de leitura após diluição com água destilada na proporção de $\frac{1}{2}$.

Na maioria dos casos em que paralelamente a uma forte termodecomposição se seguia uma longa exposição aos diferentes tipos de luz, o máximo a $400\text{ m}\mu$ praticamente desapareceu.

No entanto, no intuito de tornar mais comparáveis as absorções lidas na zona visível do espectro, os valores que indicámos no quadro n.º 18 foram todos referidos ao comprimento de onda de $400\text{ m}\mu$. Em todos os casos a absorção em $400\text{ m}\mu$ não correspondeu à máxima absorção lida.

O tipo de curva obtido nos casos em que se observou um máximo em $400\text{ m}\mu$ foi sempre idêntico ao reproduzido no gráfico n.º 5.

C) Cromatografias

Foram relativamente de pouco interesse os resultados das cromatografias executados segundo a técnica que referimos.

Nas soluções com fraca decomposição só foi observável uma única mancha com $R_f = 0,33$. Pelo contrário, nas soluções mais alteradas notou-se uma segunda mancha com $R_f = 0,15$.

Admitimos que esta segunda mancha corresponda a uma concentração de ácido de-hidroascórbico, superior a 3%. Com o intuito de

confirmar esta hipótese pensámos preparar soluções de ácido de-hidroascórbico de concentrações variadas e com elas executar não só a mesma técnica cromatográfica como também os ensaios titulimétricos e espectrofotométricos.

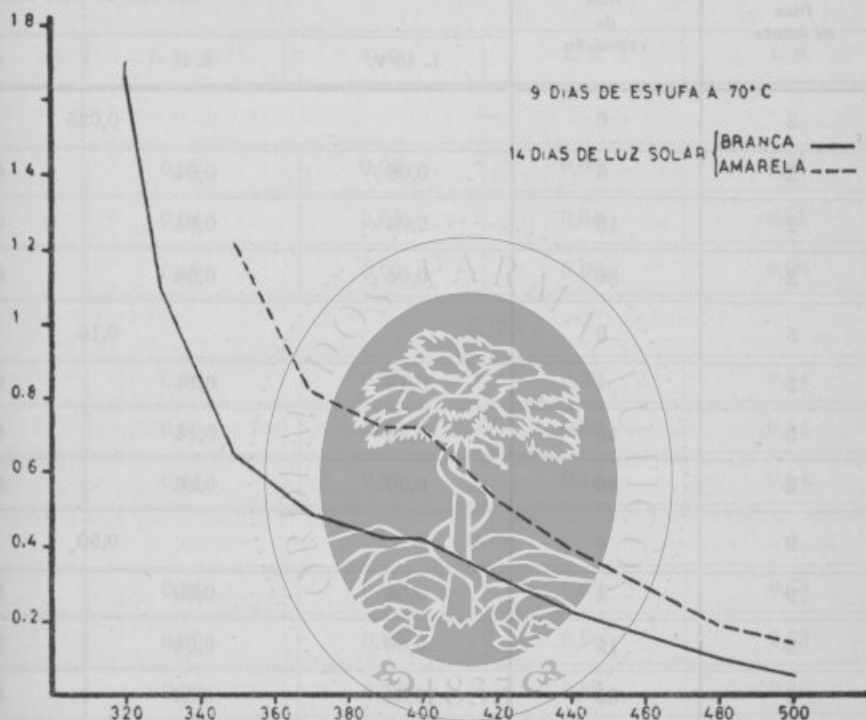


Gráfico 5

Centro de Documentação Farmacêutica

Dado que nos foi impossível conseguir no mercado o referido produto, tentámos prepará-lo pela seguinte técnica (24):

Dissolver 880 mg de ácido ascórbico em 7,5 ml de metanol; adicionar 1,24 g de iodo sublimado e agitar bem ajuntando, pouco a pouco, carbonato de chumbo, até descorar. Filtrar, fazer borbulhar um pouco de SH_2 , eliminar o SH_2 por corrente de ar, filtrar sobre celite e concentrar no vácuo à temperatura de 30 a 40°C.

O xarope obtido aquece-se ainda a 100°C, durante 20 minutos, no vácuo; deixar arrefecer e adicionar 3 ml de álcool absoluto, mantendo 2 dias a 0°C. O ácido de-hidroascórbico deveria precipitar como pó microcristalino com ponto de fusão 220°-225°C.

Com esta técnica não observámos qualquer precipitado e feita a cromatografia no sistema já referido apenas observámos a mancha correspondente ao ácido ascórbico e uma outra, muito pequena, sobreposta à primeira.

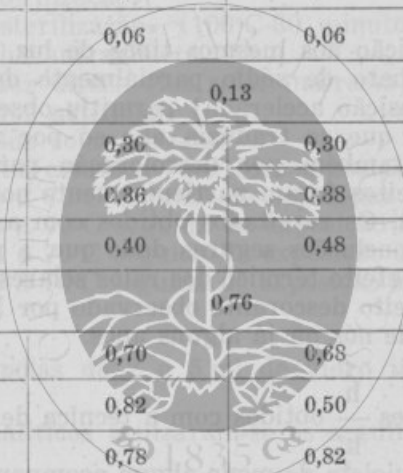
QUADRO XVIII

Densidades

Dias de estufa	Dias de exposição	Ampolas de vidro incolor		
		L. U. V.	L. D.	L. A.
2	0	0,025		
2	5	0,06	0,04	0,06
2	15	0,04	0,04	0,04
2	30	0,04	0,04	0,06
5	0	0,15		
5	4	0,18	0,14	0,16
5	15	0,28	0,14	0,20
5	30	0,30	0,26	0,30
9	0	0,50		
9	4	0,64	0,50	0,54
9	15	0,60	0,54	0,50
9	30	0,64	0,54	0,54
20	0	± 1,60		
20	6	1,8	1,8	1,8
20	15	Diluído a ½ 0,96	Diluído a ½ 0,68	Diluído a ½ 0,88
20	30	Diluído a ½ 0,70	Diluído a ½ 0,88	Diluído a ½ 0,90
30	0	Por diluição a ½ → 1,2		
30	5	Diluído a ½ 1,6	Diluído a ½ 1,34	Diluído a ½ 1,2
30	15	—	—	—
30	30	Diluído a ½ 1,3	Diluído a ½ 1,20	Diluído a ½ 1,6

icas em 400 m μ

Ampolas de vidro amarelo				
L. S.	L. U. V.	L. D.	L. A.	L. S.
			—	
0,02	0,08	0,08	0,06	0,06
0,01	0,04	0,04	0,04	0,01
0,04	0,10	0,06	0,06	0,06
		0,13		
0,18	0,34	0,36	0,30	0,34
0,06	0,50	0,36	0,38	0,34
0,14	0,44	0,40	0,48	0,54
		0,76		
0,30	0,84	0,70	0,68	0,78
0,42	0,90	0,82	0,50	0,72
0,22	0,84	0,78	0,82	0,66
		1,80		
1,6	1,8	1,8	1,8	1,8
Diluído a ½	Diluído a ½	Diluído a ½	Diluído a ½	Diluído a ½
0,84	1,4	0,78	1,1	0,90
Diluído a ½	Diluído a ½	Diluído a ½	Diluído a ½	Diluído a ½
1,1	0,92	0,84	1,14	1,1
			—	
Diluído a ½	—	—	—	—
1,5	—	—	—	—
—	—	—	—	—
Diluído a ½	—	—	—	—
1,5	—	—	—	—



Centro de Documentação Farmacéutica
da Ordem dos Farmacêuticos

VI — Conclusões

Apesar de alguns resultados serem nitidamente incongruentes, as teses que pusémos no início do trabalho praticamente ficaram demonstradas, e assim, dos resultados observados e da discussão dos mesmos podemos concluir o seguinte:

1.º — Nem a luz solar directa, nem a luz ultravioleta ou a luz difusa (luz solar indirecta), ou ainda a luz artificial, tiveram qualquer influência significativa sobre o teor vitamínico da solução de ascorbato de sódio contida em ampolas de vidro incolor ou de vidro amarelo.

2.º — A exposição aos mesmos tipos de luz, de ampolas contendo solução de ascorbato de sódio parcialmente decomposta por efeito térmico (decomposição acelerada) permitiu observar uma reversibilidade de reacção, que se traduzia não só por recuperação do ácido ascórbico, como também por descoloração parcial das soluções já coradas. Estes efeitos foram particularmente notáveis com a luz artificial e luz difusa. Os resultados obtidos com a luz solar directa não nos permitiram conclusões seguras dado que, a par da variação luminosa se somava o efeito térmico dos raios solares, que anulava parcialmente o nítido efeito descorante observado por MARQUES LEAL e confirmado por um de nós há já alguns anos.

3.º — Os valores $\frac{h}{h'}$ obtidos com a técnica de ensaios espectrofotométricos no ultravioleta de modo algum acompanharam paralelamente ou proporcionalmente as variações do teor vitamínico.

4.º — Como consequência das conclusões anteriores podemos afirmar que não há vantagem em acondicionar soluções de ascorbato de sódio em ampolas de vidro amarelo e que, pelo contrário o uso deste vidro, muitas vezes devido à libertação de ferro, pode catalizar a oxidação do ácido ascórbico, além de mascarar a observação da coloração amarela das soluções alteradas de ascorbato de sódio.

RESUMO

A observação casual de que ampolas contendo soluções de ascorbato de sódio, parcialmente oxidadas e portanto já amarelas, sofriam uma nítida descoloração quando expostas à luz solar directa, originou o presente trabalho em que os AA. tentaram investigar com certo detalhe se a essa descoloração correspondia uma recuperação de ácido ascórbico e também se a exposição à luz solar, luz artificial e luz ultravioleta

de ampolas contendo a referida solução ocasionava qualquer quebra de título. A solução de ascorbato de sódio obedecia à seguinte composição:

Ácido l-ascórbico	110 g
Bicarbonato de sódio	51,4 »
Metabissulfito de potássio	0,5 »
Água bidestilada recente q. b. p.	1 000 ml

As ampolas foram divididas em 11 grupos:

- 1) Antes da «esterilização».
- 2) Depois da «esterilização» (100°C-30 minutos).
- 3) Exposição à luz ultravioleta.
- 4) Exposição à luz difusa (luz solar indirecta).
- 5) Exposição à luz artificial.
- 6) Exposição à luz solar directa.
- 7) Aquecimento na estufa a 70°C (decomposição térmica).
- 8) Decomposição a 70°C seguida de exposição à luz ultravioleta.
- 9) Decomposição a 70°C seguida de exposição à luz difusa.
- 10) Decomposição a 70°C seguida de exposição à luz artificial.
- 11) Decomposição a 70°C seguida de exposição à luz solar directa.

Utilizaram-se ampolas de 2 e 5 ml de vidro incolor e de vidro amarelo.

Como métodos analíticos utilizaram-se os seguintes:

- 1) Método iodométrico
- 2) Método com o 2,6-diclorofenolindofenol
- 3) Método espectrofotométrico no U.V. e no visível
- 4) Cromatografia descendente no sistema butanol-ácido acético-água (4:1:5).

da Ordem dos Farmacêuticos

Dos resultados obtidos os AA. concluíram:

- a) A exposição durante 1 a 30 dias a qualquer dos tipos de luz referidos (n.ºs 3 a 6) não traz alteração significativa do teor em ascorbato de sódio.
- b) A decomposição térmica acelerada (n.º 7) segue aparentemente a cinética duma reacção monomolecular.
- c) As soluções previamente alteradas pelo calor quando expostas aos referidos tipos de irradiação (n.ºs 8 a 11) são parcialmente descoradas (particularmente nos casos 9 e 10), observando-se uma recuperação do ácido ascórbico oxidado. Estes dois efeitos não são proporcionais.

- d) A utilização de vidro amarelo para acondicionamento da solução de ascorbato de sódio em ampolas não só não traz qualquer vantagem, como pelo contrário pode ser prejudicial, quer pela libertação de vestígios de ferro que vão catalizar a decomposição do ácido ascórbico, quer mascarando a observação da cor amarela das soluções de ascorbato de sódio parcialmente alteradas.

SUMMARY

The accidental observation that the ampoules containing solutions of sodium ascorbate, partially oxidized, and thus already yellow, are subjected to a clear discoloration when under the direct action of the sunlight, has originated the present experience in which the authors tried to check in a certain detail both wether to such a discoloration corresponds a recuperation of sodium ascorbate, and, too, if the exposition under the sunlight, the artificial light and ultraviolet rays, of ampoules containing that solution cause any breaking of its titration. The solution of sodium ascorbate presented the following composition:

L-ascorbic acid	110 g
Sodium bicarbonate	51,4 »
Potassium metabisulfite	0,5 »
Water q. s.	1000 ml

The ampoules were distributed among 11 groups, as follows:

- 1) Before «sterilization»
- 2) After «sterilization» (100° — 30 minutes)
- 3) Under exposition to the ultra-violet light
- 4) Exposition to the diffused light (indirect sun light)
- 5) Exposition to the artificial light
- 6) Exposition to direct sunlight
- 7) Heating by stove at 70°C (decomposition by heat)
- 8) Decomposition at 70°C, followed by exposition to the ultra-violet light
- 9) Decomposition at 70°C followed by exposition to the diffused light
- 10) Decomposition at 70°C followed by exposition to the artificial light
- 11) Decomposition at 70°C followed by exposition to the direct sunlight

2 ml and 5 ml ampoules of colourless and yellow glass were used. As methods of analysis, the following ones were used:

- 1) Iodometric method
- 2) With the 2,6 — diclorophenolindophenol method
- 3) Epectrophotometric method in U. V. and in visible
- 4) Descending chromatography in the butanol-acetic acid-water (4:1:5) system

From the results caught, the authors have found that:

- A) The exposition from 1 to 30 days, under some one of the types of light above referred (n^o 3 to 6) doesn't cause any significant alteration in the content of the sodium ascorbate;
- B) The accelerated thermic decomposition seems to follow the kinetics of a monomolecular reaction;
- C) The solutions previously altered by heat when exposed to the mentioned types of radiation (n^os 8 to 11) are partially descoloured (namely in the cases 9 and 10), a recuperation of the oxidized ascorbic acid being found. These two effects are not proportional ones;
- D) The use of yellow glass for filling of the solution of sodium ascorbate in ampoules not only doesn't carry any advantage but can also, on the contrary, become impairing, both through the yielding of iron vestiges, which are going to catalyse the decomposition of the ascorbic acid, and troubles the observation of the yellow colour in the solutions of sodium ascorbate partially altered.

BIBLIOGRAFIA

- (¹) GUINAND, S. e VODAR, B.: *Compt. rend.*, **2B**, 526-8 (1941).
- (²) GUINAND, S.: *Compt. rend.*, **213**, 1003-4 (1941).
- (³) DOUZOU, P. e GALLON, D.: *Compt. rend.*, **242**, 3132-4 (1956).
- (⁴) KON, S. K. e WATSON, M. B.: *Biochem. J.*, **30**, 2273-90 (1936).
- (⁵) KELINE, A. E. e ZILVA, S. S.: *Biochem. J.*, **32**, 1561-5 (1938).
- (⁶) ARCUS, C. L. e ZILVA, S. S.: *Biochem. J.*, **34**, 61-6 (1940).
- (⁷) VACHER, M. e LORTIE, Y.: *Compt. rend.*, **213**, 726-8 (1941).
- (⁸) PENNEY, J. R. e ZILVA, S. S.: *Biochem. J.*, **37**, 403-17 (1943).
- (⁹) EIDELMAN, M. M.: *J. Physiol.*, **22**, 688 (1937).
- (¹⁰) KU, YIO TSUNG: *Kiūtsato Arch. Exptl. Med.*, **15**, 80-99, por C. A., **34**, 33232 (1938).
- (¹¹) MARTINI, E. e MALATESTA, L.: *Boll. Soc. ital. biol. sper.*, **21**, 154-5 (1946).
- (¹²) LAMDEN, M. P. e HARRIS, R. S.: *Food Research*, **15**, 79-89 (1950).
- (¹³) AWADA, ETSUO e MIKI, TOMONORI: *J. Pharm. Soc. Japan*, **76**, 355-8/19561.
- (¹⁴) DOUZOU, P. e GALLON, D.: *Compt. rend.*, **242**, 3134 (1956).
- (¹⁵) BURGER, M. e BECKER, K.: *Am. Soc. Brewing Chemists Proc.*, 78-83, por C. A., **48**, 4176 (1951).
- (¹⁶) CULTRERA, R. e FERRARI, G.: *Ann. Chim.*, **49**, 176-82, Rome (1959).
- (¹⁷) LEAL, A. MARQUES: *Comunicação pessoal*.
- (¹⁸) *Farmacopeia Portuguesa* (1946).
- (¹⁹) U. S. P. XVI (1961).
- (²⁰) DAGLISH, C. C.: *Biochem. J.*, **49**, 638 (1951).
- (²¹) DIEMAIR, W.; JANECKE, H. e RAGAB, M. H. H.: *Anal. Chem.*, **152**, 36 (1956).
- (²²) NOGUEIRA, A. LUPI: *Tese de doutoramento a publicar*.
- (²³) EULER, H. V. e LISTERT, B.: *Chemie und Biochemie der Reduktone und Reduktonate*, pág. 224.

(Trabalho realizado no Laboratório Sanitas)

NOTA SOBRE A ANÁLISE DE UMA SOLUÇÃO INJECTÁVEL DE CAFEÍNA, SALICILATO DE SÓDIO E HEXAMETILENATETRAMINA (*)

MARÍLIA TEIXEIRA

Assist. do Lab. da C. R. P. Q. F.

J. BALTAZAR

Director do Lab. da C. R. P. Q. F.

Foi solicitada ao Laboratório da Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos a análise qualitativa e quantitativa da solução injectável com a seguinte composição:

Hexametenatetramina	2 g
Salicilato de sódio	0,3 g
Cafeína	0,1 g
Água destilada q.b.p.	5 cm ³

Com o referido pedido não foi presente qualquer método analítico relativo ao medicamento.

Ainda que se trate de uma associação de fármacos bem conhecidos, a determinação quantitativa de cada um deles não pode efectuar-se pelas técnicas correntes utilizadas para as mesmas substâncias quando puras, salvo no que se refere à hexametenatetramina que pode ser doseada pelo método da F.P.

Assim, o doseamento ponderal da cafeína, pela habitual técnica de extracção pelo clorofórmio, não é praticável em virtude da interferência da urotropina, também solúvel neste dissolvente.

O método iodométrico de WIRTH (1), que temos usado com resultados satisfatórios noutros produtos, nomeadamente na análise de comprimidos de ácido acetilsalicílico com cafeína, não pode ser utilizado por fornecer, neste caso, resultados exageradamente elevados, pela presença, também, da hexametenatetramina.

Por sua vez, o salicilato de sódio não pode ser doseado pela técnica preconizada pela Farmacopeia Portuguesa por interferência ainda da urotropina.

Dados os factos apontados e ainda que outras soluções se pudessem adoptar para a resolução do problema, foi a análise efectuada segundo a técnica que a seguir se descreve.

PARTE EXPERIMENTAL

Determinação da hexametenatetramina

Este componente pode ser doseado segundo a técnica indicada na F. P. para o produto oficial, devendo, porém, notar-se que no decor-

(*) Trabalho apresentado nas *I Jornadas Farmacêuticas Portuguesas*, Porto, Junho de 1962.

rer do ensaio subsiste o cheiro a formol, mesmo conservando o soluto ácido sobre o banho de água durante muitas horas.

Pelos nossos ensaios verificámos, com amostras de urotropina pura,, que ao fim de uma hora de aquecimento os resultados eram idênticos aos obtidos com pelo menos oito horas de aquecimento.

Deste modo, a técnica de ensaio preconizada pela Farmacopeia Portuguesa pode ser acentuadamente abreviada, reduzindo o tempo de aquecimento para cerca de uma hora.

Sem que qualquer dos outros componentes interfira no ensaio, pôde a hexametenatetramina ser doseada do seguinte modo:

— Medir 2,5 cm³ da solução injectável para matrás de capacidade apropriada, adicionar 40 cm³ de ácido sulfúrico normal e aquecer a banho de água, durante uma hora, substituindo a água que se evapora; diluir o soluto depois de frio com 20 cm³ de água, ajuntar duas gotas de soluto heliantina e soluto normal de hidróxido de sódio até viragem.

O teor em hexametenatetramina, por 5 cm³ de soluto, é dado pela expressão:

$$(40 - n) \times \frac{280,376}{4000}$$

sendo n o número de cm³ do soluto normal de hidróxido de sódio.

Determinação da cafeína

A cafeína em solução clorofórmica apresenta um máximo de absorção no U.V. em 276 m μ , sendo possível, na ausência de substâncias interferentes, dosear esta base xantica por espectrofotometria. O valor de $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ descrito por SJOSTROM e NYKAREN (2) seria 518 e segundo M. LEAL e Col. (3) 485. Nos nossos ensaios, trabalhando com uma cafeína exsicada, encontrámos o valor 490, que está mais de harmonia com o obtido por estes últimos autores e foi o adoptado nas nossas determinações.

O salicilato de sódio, que em meio aquoso apresenta forte absorção em 276 m μ , não interfere no ensaio espectrofotométrico por ser insolúvel no clorofórmio. A urotropina, embora solúvel neste dissolvente, é completamente transparente naquele comprimento de onda.

A técnica utilizada foi portanto a seguinte:

— Evaporar à secura, a banho de água, 0,5 cm³ do soluto injectável, tratar o resíduo com várias porções de clorofórmio até completar o volume de 100 cm³. Medir 10 cm³ deste soluto e diluir para 100 cm³ com o mesmo dissolvente. Determinar a densidade óptica da solução em 276 m μ , usando tinas de quartzo de 1 cm de espessura.

O teor em cafeína, por 5 cm³ de soluto, é dado pela expressão:

$$E \times \frac{V}{100} \times 5$$

$$490 \times 0,5$$

em que E é a extinção lida e V o volume total em cm³ a que foi diluída a amostra.

Determinação do salicilato de sódio:

O ácido salicílico dissolvido em hidróxido de sódio N/10 apresenta na região do U.V. um mínimo de absorção em 263 m μ e um máximo em 296 m μ , tendo neste último comprimento de onda um E¹% igual a 256.
1 cm

Ainda que a cafeína neste comprimento de onda exerça apenas uma ligeira interferência, torna-se contudo, necessário isolar o ácido salicílico.

A técnica de ensaio seguida foi a seguinte:

— Medir para uma ampola de decantação 5 cm³ da solução injectável, adicionar ácido clorídrico, gota a gota, até obter reacção nitidamente ácida e agitar o líquido ácido com 5 vezes 20 cm³ de éter sulfúrico. Juntar os solutos etéreos, agitá-los com 5 vezes 15 cm³ de hidróxido de sódio N, reunir os líquidos alcalinos e completar o volume de 100 cm³ com hidróxido de sódio normal. Tomar 10 cm³ desta solução, completar 100 cm³ com água destilada e finalmente diluir 10 cm³ desta última solução até 100 cm³ com soda N/10.

Determinar a densidade óptica em 296 m μ , usando finas de quartzo de 1 cm de espessura.

O teor em salicilato de sódio, por 5 cm³ do soluto, é dado pela expressão:

$$E \times \frac{V}{100} \times 1,159$$

$$256$$

em que E é a densidade óptica observada, V o volume total em cm³ a que foi diluída a amostra e 1,159 o factor de conversão do ácido salicílico em salicilato de sódio.

No quadro a seguir indicam-se os resultados obtidos no soluto injectável enviado para análise e num soluto idêntico preparado por nós.

	Soluto enviado para análise	Soluto preparado no Laboratório
Hexametenatetramina	1,99 g	1,99 g
Cafeína	0,097 g	0,099 g
Salicilato de sódio	0,308 g	0,296 g

CONCLUSÕES

Propõe-se um método de análise para uma associação, sob a forma de solução injectável, contendo hexametenatetramina, cafeína e salicilato de sódio.

A hexametenatetramina pôde ser determinada pela técnica volumétrica descrita na F. P. visto a presença dos outros componentes não interferir no ensaio.

A cafeína foi doseada por espectrofotometria depois de eliminado o salicilato de sódio. Este, por sua vez, foi determinado também por espectrofotometria, depois de isolado dos restantes componentes.

Verificou-se que o método descrito na F.P. para o doseamento da hexametenatetramina pode ser abreviado, fixando o tempo de aquecimento em uma hora.

SUMMARY

It is proposed an analytical method for an association as a form of an injectable solution, containing hexametenatetramine, caffeine and sodium salicylate.

It was possible to determine the hexametenatetramine by the volumetric technique described in the Portuguese Pharmacopeia considering that the presence of the other components does not interfere in the test.

The caffeine was dosed by spectrophotometry, after eliminating the sodium salicylate that was also determined by spectrophotometry, after isolated from the remaining components.

It was verified that the method described in the Portuguese Pharmacopeia for the determination of hexametenatetramine can be abbreviated by marking the heating time for one hour.

BIBLIOGRAFIA

- (¹) WIRTH, C. M. P.: *Drug Stand.* 20, 226 (1952).
 (²) SJOSTROM, E, e NYKAREN, L.: *J. Am. Pharm. Assoc. (Ed. Sc.)* 47, 248 (1958).
 (³) LEAL, M.: INÁCIO, M. M. L. e ANDRADE, M. A.: *Rev. Port. Farm.* 11, 259 (1961).

(Trabalho realizado no Laboratório da Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos).

IDENTIFICAÇÃO E DOSAGEM DA BENDROFLUMETIAZIDA E SEUS COMPRIMIDOS (*)

ALUÍSIO MARQUES LEAL

Director dos Serv. Farm. do Hosp. S. Maria

MARIA BEATRIZ S. RAMOS LOPES

Chefe de Serv. dos Serv. Farm. dos H. C. L.

A bendroflumetiazida ou benzidrofluometiazida ou 1,1 dióxido de 6-trifluoro-metil-7-sulfamil-3,4-di-hidro-3-benzil-benzotiadiazina surgiu no arsenal terapêutico como fruto de investigação sistemática no campo dos sali-diuréticos, derivados da benzotiadiazina.

Foi em 1957 que NOVELLO e SPRAGUE descobriram o primeiro composto deste grupo, a clorotiazida, novo diurético oral, que, tendo ainda na sua molécula o grupo $-SO_2NH_2$, não provocava, ao contrário da acetazolamida, eliminação de bicarbonato ou outros iões, além do Cl^- e Na^+ , em quantidades equivalentes e abundantes. No ano seguinte surgiu a hidroclorotiazida, dez vezes mais activa que a clorotiazida e, desde então, numerosos têm sido os derivados introduzidos na terapêutica, uns de actividade aproximadamente análoga e outros muito mais activos, em especial a tricolorometiazida, benzotiazida, ciclo-pentiazida e politiazida, permitindo uma terapêutica eficaz, com diminuição de efeitos secundários, por redução de doses.

Assim, a bendroflumetiazida apresenta uma actividade terapêutica cem vezes superior à da clorotiazida e, enquanto os comprimidos desta estão doseados a 500 mg, a hidroclorotiazida é a 50 mg e a bendroflu-metiazida a 5 mg ou 2,5 mg.

A clorotiazida foi oficializada no «British Pharmaceutical Codex» de 1959 ⁽¹⁾ e na U. S. P. XVI ⁽²⁾ e a hidroclorotiazida na 1.ª Adenda da mesma Farmacopeia, agora publicada ⁽³⁾.

Anteriormente, algumas comunicações haviam sido feitas sobre características físico-químicas e doseamento da clorotiazida e hidro-clorotiazida ^(4 a 12).

Recentemente ⁽¹³⁾ foram descritas características de absorção no U. V. e a separação, por electroforese e cromatografia, de alguns sali-diuréticos, entre os quais a hidroclorotiazida.

Foi, ainda, estudado um método espectrofotométrico de doseamento da hidroclorotiazida ⁽¹⁴⁾ baseado numa reacção corada com ácido sulfúrico e fenol.

Muito recentemente, GHELARDONI ⁽¹⁵⁾ apresentou um método geral de doseamento dos derivados benzotiadiazínicos, baseado na hidrólise alcalina dos mesmos, com libertação de uma amina, que é diazotada e copulada com o dicloridrato de naftiletilenadiazina, com formação de um composto corado que permite a determinação espectrofotométrica. Este mesmo autor descreve a curva de absorção da bendroflu-metiazida em $OHNa$ 0,01 N.

O interesse da possível industrialização da bendroflumetiazida, e o número reduzido de elementos analíticos publicados à data em que,

(*) Trabalho apresentado nas I Jornadas Farmacêuticas Portuguesas, Porto, Junho de 1962.

pela primeira vez, tomámos contacto com este fármaco (Nov. 1960) levou-nos a ensaiar algumas reacções e métodos de doseamento que já havíamos estudado para a clorotiazida e hidroclorotiazida (16).

Estudámos assim várias reacções coradas e de precipitação que, aliadas a outras características, permitem a identificação diferencial da clorotiazida, hidroclorotiazida e bendroflumetiazida.

O doseamento da bendroflumetiazida e seus comprimidos é feito por espectrofotometria no U. V., em condições experimentais que descrevemos e ainda por anidrovolumetria, numa adaptação da técnica descrita para a hidroclorotiazida por DE PAULIS e colab. (10).

Apresentamos, pela primeira vez, as curvas de absorção da bendroflumetiazida no U. V. em solução alcoólica e ácida e, ainda, no infra-vermelho, características estas que permitem a identificação e doseamento do produto puro e dos seus comprimidos.

PARTE EXPERIMENTAL

1) Propriedades físico-químicas

A bendroflumetiazida com que trabalhamos, tinha ponto de fusão 214-216° (cita-se 210-215°) (17). É um pó cristalino, branco ou muito levemente amarelado, solúvel nos alcoois, na acetona e nos álcalis diluídos; insolúvel na água (mesmo a quente), nos ácidos, no clorofórmio e no éter.

Usámos um produto recristalizado, por adição de éter à solução em acetona, que não apresentou modificação no ponto de fusão.

O espectro de absorção no infra-vermelho, de uma dispersão de bendroflumetiazida em brometo de potássio, apresenta aspecto característico (fig. 1) (*).



Fig. 1

(*) Agradecemos ao Prof. Alberto Correia Ralha, Director do Laboratório de Polícia Científica, a obtenção deste espectro. A determinação foi efectuada num Perkin-Elmer, modelo 21, com prisma de cloreto de sódio, sendo a diluição de 1:299 em brometo de potássio.

No U. V. estudámos o espectro de absorção da bendroflumetiazida, na concentração de 1 mg %, dissolvida em álcool absoluto, OHNa 0,01 N e OHNa 0,001 N e ainda em ClH 0,1 N (fig. 2).

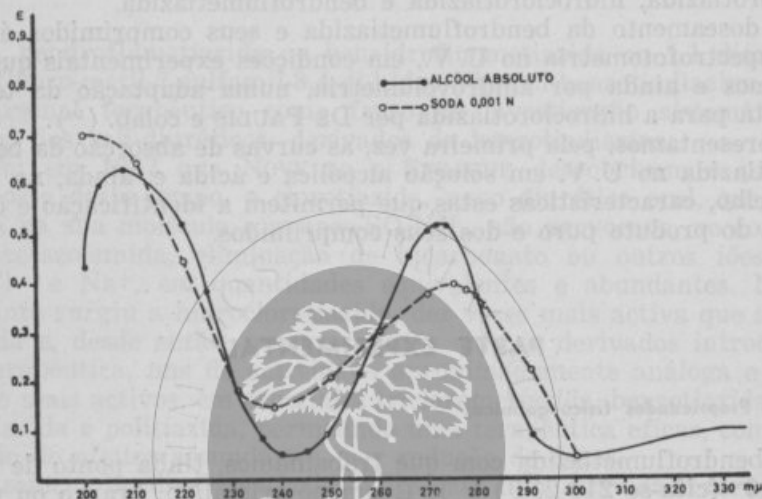


Fig. 2

No álcool há dois máximos principais, a 207-208 $m\mu$ e a 270-273 $m\mu$ (sendo de maior interesse o de 270-273 $m\mu$), e um mínimo a cerca de 240 $m\mu$. Podemos referir para $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ a 271 $m\mu$ o valor de 505 ± 10 .

Os espectros em soluções alcalinas mostraram-se de menos interesse analítico. GHELARDONI e colab. (15) estudaram o espectro em OHNa 0,01 N só desde 230 a 320 $m\mu$, referindo o máximo a 273,5 $m\mu$ e $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 418; nós confirmámos os seus resultados e efectuámos, ainda, o espectro em OHNa 0,001 N, desde cerca de 200 $m\mu$.

O espectro em ácido clorídrico 0,1 N mostra-se de igual interesse e vizinho do que havíamos obtido em álcool absoluto.

Sobre a bendroflumetiazida executámos uma série de reacções coradas e de precipitação, seguindo, em parte, as directrizes já fixadas, em trabalhos anteriores, por um de nós (LEAL) (18). Nos casos em que se utilizaram soluções, o composto foi dissolvido em água, a 1%, com a adição de 8 ml % de OHNa N/1 e as reacções estudadas foram as seguintes: ácido sulfúrico, ácido clorídrico, ácido azótico, reagente de Nessler, ácido pícrico, iodo, bromo, nitrato de prata, sulfato de cobre, cloreto mercúrico e vanilina-clorídrica.

Têm interesse especial na identificação deste salidiurético as reacções seguintes:

R. do ácido sulfúrico concentrado (obtenção de coloração violácea intensa e imediata, a frio, estável, por adição de 1 ml de SO_4H_2 conc. a

0,05 mg da droga); a do bromo (obtenção de pp. abundante, de cor creme, amorfo (*), por adição de 4 ml de água de bromo F. P. a 2 ml da solução alcalina da droga); as do nitrato de prata e do cloreto mercúrico (formação de precipitado imediato, branco, gelatinoso) e a do sulfato de cobre (formação de precipitado imediato, azul claro, abundante, parcialmente microcristalino). A obtenção ao fim de algum tempo, de pp. microcristalino com o iodo (sobre a solução parcialmente neutralizada com ácido azótico) e com o ácido pícrico (19) devem ser motivadas pela diminuição de alcalinidade da solução e separação da bendroflumetiazida. Verificámos que o aspecto cristalino desses precipitados, ao microscópio, era semelhante ao que se obtém pela adição de ácidos minerais diluídos à mesma solução de bendroflumetiazida.

Interessa como reacção diferencial entre a bendroflumetiazida a clorotiazida e a hidroclorotiazida, especialmente a reacção do ácido sulfúrico, que é positiva com a primeira e negativa com as segundas.

Para a identificação da bendroflumetiazida nos comprimidos procedemos do seguinte modo: esgotar o pó de dez comprimidos com acetona (10+5 ml) e evaporar o filtrado à secura; o resíduo, que funde a 212-215°, cora de violáceo com ácido sulfúrico e, dissolvido em álcool absoluto na concentração de 1 mg% apresenta no U. V. dois máximos (a 207-208 m μ e a 270-273 m μ) e um mínimo (a cerca de 240 m μ).

2) Métodos de doseamento

Para estudo da adaptação da espectrofotometria no U. V. ao doseamento do produto, começámos por verificar a lei de BEER no comprimento de onda de 271 m μ com soluções de 0,2 a 1,4 mg% em álcool absoluto. As extinções obtidas mostraram-se proporcionais às concentrações (fig. 3).

Fizemos ensaios no produto puro e nos comprimidos preparados por nós e existentes no mercado, usando E $_{1\text{cm}}^{1\%}$ 505 (**).

Os resultados oscilaram entre 98,4 e 100,4% para o produto puro, partindo de 100 mg e efectuando duas diluições sucessivas com o álcool, de modo a obter uma solução a \pm 1 mg%.

Para a determinação quantitativa dos comprimidos (que contém 5 ou 2,5 mg) procedemos do seguinte modo: pulverizar 10 comprimidos, pesar o pó equivalente a 25 mg de substância activa e completar com álcool absoluto o volume de 100 ml; deixar em contacto cerca de 30 minutos, agitando de vez em quando, filtrar e diluir novamente 2 ml até 50 ml com o mesmo dissolvente. Ler a extinção a 271 m μ e calcular a quantidade de bendroflumetiazida.

(*) O pp, lavado e seco, decompõe-se a cerca de 100°.

(**) Agradecemos aos Laboratórios Sanitas, Atral, Iberfar e Alter as amostras de comprimidos de bendroflumetiazida que gentilmente nos enviaram.

Ensaio efectuados em comprimidos (preparados com adjuvantes habituais: amido, lactose, talco, ácido alginico, estearato de magnésio) depois de sujeitos, durante tempo variável, a ensaios de alteração acelerada a diferentes temperaturas (20°, 40°, 60° e 100°) não mostraram diferenças nítidas no doseamento espectrofotométrico — o que faz admitir uma boa estabilidade do medicamento.

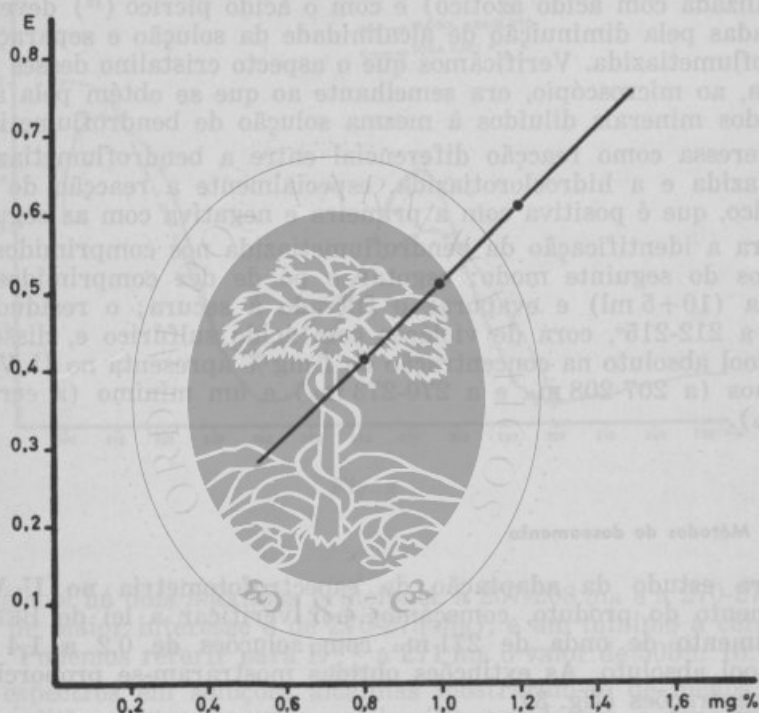


Fig. 3

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

Baseados no trabalho de DE PAULIS e colab. (10) começámos por experimentar a anidrovolumetria, adaptando com resultados razoáveis, a técnica por eles usada para a hidroclorotiazida e trabalhando do seguinte modo:

Dissolver cerca de 0,5 g de bendroflumetiazida (p) num veículo constituído por uma mistura de 50 ml de etilenadiazina anidra p. a. e 100 ml de acetona p. a. (prêviamente arrefecida e neutralizada com metóxido de sódio 0,1 N em presença de 0,5 ml de solução saturada de azovioleta, em benzeno). Adicionar solução de metóxido de sódio 0,1 N até viragem do vermelho a azul, levando ao mesmo tom inicial.

Sendo n o número de mililitros gastos de solução de metóxido de sódio 0,1 N, a percentagem de bendroflumetiazida é dada pela seguinte fórmula: $n \times 2,1/p$ (1 ml de metóxido de sódio 0,1 N = 0,0210 g de bendroflumetiazida).

Encontrámos valores compreendidos entre 96 e 101 % e parece-nos que, além da existência duma zona de viragem larga, o método apresenta a desvantagem da necessidade de utilização de uma etilenadiazina incolor (recentemente destilada ou mantida em ampola fechada).

A adaptação da anidrovolumetria ao ensaio de comprimidos parece-nos pouco segura, pelo menos sem extracção prévia da substância activa, e implica uma quantidade de medicamento maior que a espectrofotometria.

CONCLUSÕES

1) A obtenção de coloração violácea com SO_4H_2 é característica da bendroflumetiazida, permitindo diferenciá-la da clorotiazida e hidroclorotiazida.

2) Os espectros no U. V. da bendroflumetiazida, em soda 0,001 N e 0,01 N, em ácido clorídrico 0,1 N e em álcool absoluto apresentam diferenças nítidas em relação aos descritos para a clorotiazida e hidroclorotiazida. Tem interesse particular o espectro no álcool, com dois máximos (a 207-208 e 270-273 $m\mu$) e um mínimo (a cerca de 240 $m\mu$), sendo o primeiro máximo nitidamente diferente dos daqueles compostos.

3) A espectrofotometria no U. V. na zona de 271 $m\mu$, da solução alcoólica a 1 mg %, permite o doseamento da bendroflumetiazida para avaliação de pureza e para o ensaio dos comprimidos ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 505 \pm 10$).

4) O espectro no I. V., não referido também na literatura, apresenta aspecto característico.

5) A anidrovolumetria com metóxido de sódio, numa mistura de etilenadiazina e acetona e usando como indicador o azo-violeta, permite igualmente o doseamento do produto puro, embora com resultados mais irregulares.

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

SUMMARY

The AA. have studied some identification reactions, and assay methods of bendroflumethiazide and its tablets. The conclusions are the following:

- 1 — The violet colour obtained with sulphuric acid is characteristic.
- 2 — The U. V. spectrum in 0,001 N sodium hydroxide, 0,01 N hydrochloric acid and absolute alcohol are also different from those of chlorotiazide and hydrochlorotiazide. Also is referred the I. V. spectrum.
- 3 — The spectrophotometry in 1 mg % alcoholic solution is used to control the purity of the drug and to assay the tablets.
- 4 — The nonaqueous titration with sodium methoxide, in ethylene diamine, with azoviolet as indicator has also been tried in the assay of bendroflumethiazide with good results.

BIBLIOGRAFIA

- (¹) *British Pharmaceutical Codex* (1959).
- (²) *Pharmacopeia of the United States* (1960).
- (³) *Pharmacopeia of the United States* (1960) I Adenda (1962).
- (⁴) FERRARI, G. e MARCON, E.: *Boll. Chim. Farm.*, **97**, 385 (1958).
- (⁵) RUGGIERI, R.: *Boll. Chim. Farm.*, **98**, 372 (1959).
- (⁶) PROTTO, C. e BANCHETTI, A.: *Boll. Chim. Farm.*, **97**, 451 (1958).
- (⁷) CHARNICKI, W. F. e colab.: *J. Am. Pharm. Assoc.* (Ed. Pr.), **48**, 659 (1959).
- (⁸) ORTEGA, J. A. H. e colab.: *An. Farm. Hosp.*, **3**, 39 (1960).
- (⁹) CHIANG, H. C.: *J. Pharm. Sc.*, **50**, 885 (1961).
- (¹⁰) PAULIS, D. e DIPIETROMARIA, G.: *Boll. Chim. Farm.*, **99**, 15 (1960).
- (¹¹) RUGGIERI, R.: *Boll. Chim. Farm.*, **99**, 20 (1960).
- (¹²) REHM, C. R. e SMITH, J. B.: *J. Am. Pharm. Assoc.* (Ed. Sc.), **49**, 386 (1960).
- (¹³) CALÓ, A. e colab.: *Arch. Pharm. Chemi.*, **68**, 265 (1961).
- (¹⁴) VACHEK, J.: *Ceskoslov Farmac.*, **10**, 515 (1961).
- (¹⁵) GHELARDONI, M. e FEDI, M.: *Boll. Chim. Farm.*, **101**, 26 (1962).
- (¹⁶) MARQUES LEAL, A.: *Relatório apresentado à D.G.S. (Comissão dos Medicamentos Novos)*.
Ref. Lab. Juva.
- (¹⁷) MARQUES LEAL, A.: *Sulfonamidas — Tese de Doutoramento em Farmácia* (1943).
- (¹⁸) MARQUES LEAL, A.: *Relatório apresentado à D.G.S. (Comissão dos Medicamentos Novos)* (1960).



Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

SUMMARY

For the purpose of studying the reaction of the method of determination of the concentration of the drug and to establish the relationship between the color and the concentration of the drug, the following experiment was carried out:—

1—The violet colour obtained with sulphuric acid is characteristic of the drug.

2—The violet colour obtained with sulphuric acid is characteristic of the drug.

3—The violet colour obtained with sulphuric acid is characteristic of the drug.

4—The violet colour obtained with sulphuric acid is characteristic of the drug.

5—The violet colour obtained with sulphuric acid is characteristic of the drug.

6—The violet colour obtained with sulphuric acid is characteristic of the drug.

7—The violet colour obtained with sulphuric acid is characteristic of the drug.

8—The violet colour obtained with sulphuric acid is characteristic of the drug.

9—The violet colour obtained with sulphuric acid is characteristic of the drug.

10—The violet colour obtained with sulphuric acid is characteristic of the drug.

11—The violet colour obtained with sulphuric acid is characteristic of the drug.

12—The violet colour obtained with sulphuric acid is characteristic of the drug.

13—The violet colour obtained with sulphuric acid is characteristic of the drug.

14—The violet colour obtained with sulphuric acid is characteristic of the drug.

15—The violet colour obtained with sulphuric acid is characteristic of the drug.

16—The violet colour obtained with sulphuric acid is characteristic of the drug.

17—The violet colour obtained with sulphuric acid is characteristic of the drug.

18—The violet colour obtained with sulphuric acid is characteristic of the drug.

19—The violet colour obtained with sulphuric acid is characteristic of the drug.

20—The violet colour obtained with sulphuric acid is characteristic of the drug.

NOTA SOBRE O ENSAIO DE ESTERILIDADE DA SOLUÇÃO INJECTÁVEL DE ASCORBATO DE SÓDIO

A. LUPI NOGUEIRA e MARIA EMÍLIA FARIA

No n.º 4 da Revista Portuguesa de Farmácia, 12, 470 (1962), foi publicado um sumário, em inglês, do referido trabalho, a que foram inteiramente alheios autores, quer no que respeita à retroversão (que se deve ao Centro Português de Línguas), quer à própria revisão tipográfica.

Dada a manifesta impossibilidade do texto ser compreendido, mesmo por quem domine bem a língua inglesa, transcrevemos seguidamente o mesmo sumário, mas com os termos técnicos e construção que permitem a sua compreensão:

SUMMARY

The authors having never found contamination in ampoules containing a solution of sodium ascorbate, even when no any «sterilization» had been made, they have made qualitative and quantitative assays, by using as culture media, the media of *tioglicolate*, liquid Sabouraud, nutrient agar-agar and Sabouraud agar-agar.

As test organism the *Bacillus subtilis* and *Micrococcus aureus* were used. In the solid media, countings were made of colonies, with and without addition of sodium ascorbate injection.

The authors have made, also, tests by the method of cylinders in plates.

The results obtained enable us to conclude that the germistatic and germicidal power of the sodium ascorbate can conceal the results of the sterility tests.

As for the penicillin, through the penicillinase, also here there would be the need of the ascorbic-oxydase, for the anticipated consumption of Vitamine C.

REVISÕES DE CONJUNTO

PREPARAÇÕES ORAIS DE ACÇÃO PROLONGADA (*)

LUÍS DA SILVA CARVALHO

Ex-Assist. de Farm. da Univ. de Coimbra
Director Técnico dos Laboratórios Atral

Desde há muito que se deu conta da vantagem e, em muitos casos, da necessidade de a terapêutica dispor de preparações de acção prolongada.

No campo das preparações injectáveis, como todos sabem, já há muito tempo e continuamente, que se têm encontrado soluções elegantes e, por vezes, de total eficiência, para conseguir o prolongamento da acção terapêutica.

O mesmo não se pode referir quando se consideram as preparações destinadas à administração *per os*. Neste caso, dado que os fenómenos de absorção são muitíssimo mais complexos e sujeitos a variações individuais, tem sido mais difícil a elaboração de preparações galénicas satisfatórias a usar pela via oral providas desta característica.

Por esta circunstância é que só relativamente há pouco tempo, digamos há um lustro, têm vindo a aparecer preparações destinadas à via oral possuidoras de um verdadeiro comportamento de acção retardada.

O interesse por este tipo de preparações tem sido sucessivamente crescente, podendo apontar-se o ano transacto como um de excepcional expansão e divulgação.

Como se sabe, em muitos casos, mesmo na generalidade dos casos, a absorção de uma droga administrada oralmente numa dose singular determina uma concentração aguda nos tecidos: uma subida a um cume elevado para, em seguida, rapidamente decair, o que, em representação gráfica, dá uma linha quebrada com um ângulo bastante agudo.

Como é óbvio, tal comportamento oferece evidentes desvantagens ou mesmo riscos: atinge-se, em regra, uma concentração desnecessária, como, por vezes, inconvenientemente elevada — o que, sob o ponto de vista de tolerância medicamentosa pode revestir-se de grande inte-

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

resse. Se fosse possível evitar estas culminâncias de concentração, certas drogas ver-se-iam isentas de certas reacções secundárias indesejáveis que ocasionam.

Por outro lado, este tipo de absorção e eliminação geral — elevação brusca da concentração nos tecidos seguida de queda rápida dos seus valores — implica, pelo menos, um adequado encurtamento dos tempos de administração medicamentosa, obrigando a esquemas posclógicos que pecam por serem, por um lado, desnecessariamente encarecidos, e, por apresentarem, por outro, acréscimo de incómodo para os doentes.

Como é notório, não obstante o encurtamento dos espaços de tempo entre as administrações, não se evitam totalmente, em regra, as depressões de concentração de droga, lapso de tempo em que o organismo fica privado da acção medicamentosa.

Sob este ângulo de apreciação, de um modo geral, apresentar-se-ia como uma fórmula de administração *per os* terapêuticamente ideal aquela que permitisse assegurar uma absorção da substância medicamentosa mantida, em concentrações terapêuticas por uma forma contínua, o mais prolongadamente possível, pelo mais extenso lapso de tempo.

Nestes últimos tempos, têm-se processado algumas soluções práticas para a resolução deste problema, desenvolvendo-se uma crescente aceitação das preparações destinadas a produzir um efeito terapêutico prolongado após a administração oral.

Dado o verdadeiro sucesso que está merecendo este tipo de preparação, pareceu-nos que ele podia constituir um tema de certo interesse a apresentar nestas palestras do nosso Sindicato, se, ao mesmo tempo que se desenvolvesse o seu conceito, se procedesse a uma revisão crítica, panorâmica, em que se assinalassem as suas dificuldades e limitações, a sua real projecção e o seu verdadeiro valor.

Designações e conceito

Várias designações têm sido usadas para descrever as preparações de acção prolongada.

Assim têm-se designado de preparações, medicação ou terapêutica de acção ou de cedência, prolongada, mantida, sustentada ou retardada; medicação ou terapêutica oral de repositório ou de depósito, etc., etc.

Cremos que a designação de «preparação ou medicação oral de acção prolongada», embora bastante genérica, mostra-se aceitável e satisfatória em português.

Em todo o caso, tornava-se recomendável que a esta ou outra designação fosse oficialmente ligado um certo número de precisões e características que tornassem capazmente definidas as preparações que pudessem ser adjectivadas com tal designação.

Trata-se no fundo de estabelecer, em termos ajustados, o conceito de um tal tipo de medicação.

Nos termos mais singelos, «medicamentos orais de acção prolongada» é designação atribuível a todas aquelas preparações que, mercê de técnicas galénicas adequadas, proporcionam uma duração

mais longa do efeito terapêutico em relação ao obtido com a mesma droga medicamentosa administrada sob a forma das preparações convencionais.

Na realidade, porém, tal noção está expressa em termos excessivamente simplistas. Não fica adequadamente definido o justo carácter de preparação oral de acção prolongada, caracterizando-a apenas pelo facto de os seus efeitos se exercerem por um período de tempo mais dilatado do que aquele que, normalmente, se atinge com os preparados clássicos; de exigir se torna, antes de mais, que uma tal preparação assegure que esse efeito possua, durante esse lapso de tempo, uma conveniente expressão terapêutica.

Por outro lado, é notòriamente desejável e compreensivelmente exigível que tal tipo de preparações faculte a cedência medicamentosa prolongada por forma perfeitamente pré-estabelecível e susceptível de avaliação analítica.

Excluindo o propósito de estabelecermos uma definição precisa deste novo tipo de forma galénica, acrescentaremos que o conceito de medicação oral de acção prolongada diz respeito a preparações que, administradas numa dose singular, fornecem, inicialmente, uma parte da substância ou substâncias medicamentosas, sendo a porção restante cedida durante um certo período, prolongado, de tempo, em regra de 6 a 10-12 horas, por uma forma gradual e contínua.

Em muitos casos, em certos tipos de preparações de administração oral em que se procurou o prolongamento de acção, os fornecimentos medicamentosos fazem-se por forma bastante intermitente, estabelecendo-se na curva representativa da concentração medicamentosa no organismo mais de um máximo, destacados no tempo, e que são separados entre si por quedas acentuadas de concentração. Neste caso, tais preparações devem preferentemente, designar-se de «*acção repetida*», em vez de «*acção prolongada*».

O problema que se põe consiste em obter uma preparação que proporcione uma acção terapêutica eficaz mantida uniformemente por um longo período de tempo, sem esquecer a regra de posologia que considera óptima concentração de uma droga aquela que permite obter os desejados resultados terapêuticos com a mínima quantidade da mesma.

A existência de preparações possuindo a capacidade de veicularem substâncias medicamentosas que, administradas oralmente, permitem a sua cedência por uma forma pré-determinada e avaliável constitui uma forma recente de formulação galénica.

É certo que tal possibilidade actual pode encontrar uma precedência na tentativa, já mais de secular, de dispor de uma técnica que permitisse as substâncias medicamentosas de comprimidos revestidos serem capazes de resistir ao ataque gástrico para só serem postas em liberdade e, portanto, absorvidas, na região intestinal. Não obstante esta possível antiga filiação, os objectivos a atingir são bem distintos nos dois casos e os princípios e os fins em que assentam as preparações orais de acção prolongada fazem delas algo de novo e de progressivo na administração oral das drogas.

Pode tentar representar-se grâficamente o comportamento da absorção medicamentosa facultada por um preparado de acção pro-

longada, exprimindo a concentração medicamentosa no organismo em função do tempo. Obtém-se, assim, a representação de uma curva num sistema de eixos, inscrevendo-se no de ordenadas os tempos e no de abcissas as concentrações das drogas correspondentes.

Uma curva representando uma concentração aproximando-se do ideal poderá ser conseguida nas perfeitas preparações de acção prolongada; traduz a obtenção de concentrações medicamentosas, após a administração de uma única dose, que se mantêm prolongadamente dentro dos limites das concentrações tidas como óptimas eficazes, sem accentuadas quedas dentro dessa gama de valores.

Pode acontecer que o fornecimento de uma antecipada ou exagerada quantidade de droga acarrete um demasiado precoce afluxo medicamentoso, originando uma adição à primeira dose e promovendo uma concentração com uma acção tóxica.

Este diagrama, embora esquemático, permite compreender a *necessidade de se dispor de certo número de dados informativos* respeitantes a determinada substância medicamentosa, quando se procure atribuir-lhe uma forma galénica de acção prolongada.

Por outro lado, permitirá ainda depreender um *certo número de limitações* a que se encontra sujeita a possibilidade de apresentação de determinadas drogas sob esta forma de medicação. Fácilmente se conclui que as substâncias que possuírem um índice terapêutico mais elevado, ou seja apresentarem a possibilidade de emprego dentro um mais dilatado âmbito posológico, são as mais adequadas à apresentação de medicamentos do tipo que nos ocupa.

Por outro lado, também é de depreender que uma questão importante quando a uma substância medicamentosa se pretenda conferir-lhe uma acção prolongada é o conhecimento do seu chamado poder acumulativo biológico (ou meia-vida terapêutica ou biológica) o qual pode ser definido como o tempo necessário para que metade da droga medicamentosa administrada seja inactivada no organismo (*) ou eliminada dele.

Sob um ângulo prático para o ponto de vista que aqui nos ocupa, torna-se de depreender que as substâncias medicamentosas que permaneçam no organismo durante longo tempo, sob a forma activa, apresentam também, e consequentemente, um poder acumulativo elevado, susceptível de manter a concentração de teores terapêuticos prolongados. Para tais drogas, o interesse das preparações de acção prolongada é limitado, e a sua apresentação terá de ter em ajustada conta o facto no que diz respeito às quantidades de suplementos medicamentosos em relação às doses normais e aos tempos de cedência medicamentosa — sem o que poderão ocorrer fenómenos tóxicos. Se o poder acumulativo é pelo contrário fraco, e portanto o período de permanência da substância inalterada no organismo é breve, avulta a necessidade de uma dose de manutenção mais elevada, ministrada mais frequentemente — por uma forma contínua numa preparação ideal.

(*) Esta inactivação ocorre, como se sabe, por decomposição ou assimilação (metabolismo).

Dados teóricos em que assenta o princípio explorado neste tipo de medicação

Embora sumariamente, mostra-se, no entanto, de interesse apontar certos dados teóricos donde são deduzíveis princípios em que assenta o tipo de medicação que nos ocupa.

TEORELL estudou a cinética da destruição de uma droga administrada extravascularmente, portanto incluindo a absorção gastrointestinal, e estabeleceu uma fórmula matemática em que se consideram, em função do tempo, a concentração da droga na preparação retardante, no sangue, nos tecidos, bem como a quantidade eliminada e inactivada.

Utilizando a sua equação, TEORELL calculou números que lhe permitiram a construção de curvas de apreciável significado.

Estas curvas, teoricamente traçadas, tiveram confirmação, recente, nos resultados experimentais que SWINTOSKY e associados encontraram ao estudar a cinética de absorção, distribuição e excreção do sulfatiltiadiazol (1).

Uma droga que é rapidamente absorvida e está sujeita a eliminação pelos rins ou a inactivação nos tecidos atinge, rapidamente, uma concentração máxima no sangue depois de administração e, a partir de então, diminui exponencialmente.

A concentração máxima nos tecidos é atingida muito pouco tempo depois de ocorrer a culminância no sangue. Em seguida, a inactivação e a eliminação reduzem a concentração, tanto nos tecidos como no sangue.

As diferenças de grau de reabsorbilidade de uma droga (da sua preparação para o sangue) desempenham uma acentuada influência sobre as curvas de acumulação no sangue e nos tecidos. Segundo as curvas que TEORELL construiu, quando a absorção de uma droga é lenta, a máxima concentração atingida mostra-se deprimida, mas a duração é prolongada. Segundo os seus termos «a quantidade máxima de droga circulante no sangue é directamente proporcional à dose administrada e aproximada e directamente proporcional à intensidade de eliminação».

Este enunciado de TEORELL exprime um comportamento geral que terá de ser tomado, como uma espécie de premissa, ao estabelecer-se a pormenorização de factores intervenientes nos mecanismos a estruturar em qualquer processo em que se pense para obtenção e manutenção de concentrações terapêuticas das drogas, após a sua administração.

Mas esta redução de absorção também diminui concomitantemente as alturas das concentrações atingidas.

Sob o ponto de vista teórico, todos estes factores, em conjunto, devem ser considerados na formulação de uma medicação oral de acção prolongada.

No entanto, a equação estabelecida por TEORELL não permite deduzir os efeitos, sobre as concentrações no sangue e nos tecidos obtidos pela absorção de uma dose inicial de uma droga medicamentosa, quando passam a ser absorvidas, sequentemente novas quantidades, reduzidas, mas contínuas; ainda que, por isso, a expressão

matemática de TEORELL não seja, inteiramente, aplicável à medicação de efeito prolongado, os conceitos básicos que envolve são de necessária consideração ao apreciarem-se os dados teóricos deste tipo de medicação.

Os resultados experimentais dos trabalhos de NELSON⁽²⁾, de SWINTOSKY e associados⁽¹⁾ e de outros, entre eles os do próprio TEORELL, têm levado à aceitação de um dado que representa uma base em que assenta a administração oral de acção prolongada: é atingível o fim em vista a obter por este tipo de medicação, praticando uma única administração de um preparado em condições de ceder, para uma imediata absorção, a quantidade de droga calculada para atingir a concentração terapêutica; estabelecida esta, ela é mantida no sangue e nos tecidos, *desde que a droga afluja à corrente circulatória por uma forma contínua e a ritmo constante*. Este desiderato ideal é aproximadamente atingido pela absorção de pequenas doses reforçadoras, a intervalos regulares, curtos.

Do que fica referido, facilmente se depreende que, se se torna necessário conhecer as características no que se reporta à absorção, inactivação e eliminação de uma dada droga medicamentosa, quando se pretende estabelecer a sua posologia ao ser administrada, oralmente, sob uma forma galénica clássica, com a maioria de razão, no caso de se tratar de uma droga apresentada sob a forma de preparação de acção prolongada, se terá de, conscienciosamente, apreciar esse conjunto de factores interferentes nas concentrações atingíveis.

Para a consciente formulação de uma preparação deste tipo, ou seja, para se estabelecer a quantidade que devem ser libertadas ao longo do período de tempo de absorção medicamentosa e, portanto, de manutenção terapêutica, necessário se torna conhecer algumas propriedades e comportamento da droga a administrar, como concentrações mínimas terapêuticas no sangue e nos tecidos, o ritmo de absorção em vários pontos do tracto gastrointestinal, o pKa (a constante de dissociação) as cadências de inactivação nos tecidos e de eliminação renal.

Como, para muitas drogas, os ritmos de inactivação tissidular e de eliminação são, por vezes, desconhecidos e impossíveis de determinar por técnicas analíticas correntes, lança-se mão, em muitos casos, como se sabe, de um valor biológico usável como medida da inactivação e eliminação, que é a meia-vida terapêutica da droga.

Para NELSON, a quantidade de dada droga a administrar *per os* que é necessária para manter a concentração terapêutica pode ser matematicamente avaliada, tendo precisamente em conta a meia-vida terapêutica da substância medicamentosa.

Estabeleceu uma equação que dá a quantidade de droga requerida para manter a concentração adequada por certo lapso de tempo, entrando precisamente com a meia-vida terapêutica:

$$A = 0,693 \text{ b h}/t_{1/2}$$

em que A é a quantidade de substância necessária para manter a concentração por um dado número de horas; h é o número de horas;

b a dose inicial necessária para resultar o efeito terapêutico e $t_{1/2}$ a meia-vida terapêutica da droga.

Interessa-nos apontar estas noções teóricas para se poder avaliar a delicadeza de princípios teóricos com que se joga, mesmo *a priori*, a que depois se vêm associar verdadeiras dificuldades de natureza técnica.

Que drogas podem ser apresentadas sob a forma de preparações para administração oral? Que substâncias oferecem nítida vantagem em serem assim fornecidas? Que compostos não devem ser administrados sob a forma de uma tal medicação?

Considerada uma droga, como saber se é razoável ser prescrita como um medicamento de acção prolongada?

Antes de mais, como ponto muito importante a considerar — como já se referiu — há que se conhecer o chamado poder acumulativo biológico da droga.

As drogas que permanecem longo tempo no organismo sem sofrerem qualquer alteração, isto é, mantendo-se sob uma forma activa, são as que, como é óbvio, apresentam um elevado poder acumulativo, mantendo duradouramente a concentração terapêutica. Para um tal tipo de droga é destituída de interesse a apresentação sob a forma de uma preparação de acção prolongada. Pelo contrário, para as substâncias para as quais é curto o período de permanência que se mantêm inalteradas no organismo, torna-se importante o prolongamento da acção, a qual nos termos clássicos da medicação comum, só era conseguida pela administração de doses de manutenção mais elevadas e mais frequentes.

Nesta ordem de ideias, é, por exemplo, aceitável este tipo de medicação para sulfonamidas que apresentem excreção rápidas, e naturalmente elevada hidrossolubilidade, o que assegura inocuidade e eficiência (manutenção de concentrações de droga no sangue relativamente constantes); o mesmo não sucedendo com sulfonamidas cujas moléculas já de si disponham de uma acção prolongada.

Como se sabe, o metabolismo e excreção de algumas vitaminas hidrossolúveis são muito rápidas, pelo que, nos casos de necessidade de suplementação vitamínica se recomenda administrar diariamente múltiplas doses da vitamina deficitária. O fornecimento de vitaminas em preparação de acção prolongada mostra-se, pois, justificado.

Os exemplos, poder-se-iam multiplicar largamente.

Desde que satisfaçam a condição acabada de apontar, serão, então, todas as drogas próprias para serem administradas sob a forma de uma preparação oral de acção prolongada?

A reflexão de um momento leva-nos a reconhecer que não se prestam muito facilmente a este tipo de preparações aquelas drogas que: a) não são adequadamente absorvidas na parte inferior do tracto intestinal (já que é nesta região entérica que grande parte da absorção destas preparações é permitida ocorrer); b) que requerem grandes quantidades para cada dose.

Se se tomar em conta as contingências e condicionalismos de natureza fisiológica, por um lado, que presidem à absorção das preparações

de acção prolongada (nuns tipos de preparações, porventura, mais do que noutros) e, por outro, os condicionalismos e contingências de ordem farmatecnológica, é fácil concluir, como natural consequência daquelas circunstâncias, que nas preparações de administração oral prolongada é inevitável uma certa imprecisão de dosificação. Logo, como corolário, é deduzível que todas aquelas drogas para as quais, pela sua natureza ou comportamento, ou pela acção terapêutica a que são chamadas a desempenhar, a precisão de posologia se reverta de suprema importância, não se prestam e não devem ser administradas em medicação oral de acção prolongada. Um número considerável de drogas encontram-se nestas circunstâncias, sendo os glucosidos digitálicos um exemplo das mesmas.

Quando uma droga é incompleta ou irregularmente absorvida por administração oral em confronto com o que ocorre pela aplicação parenteral, é plenamente aceitável que essa irregularidade de absorção ainda mais se deverá acentuar ao passar a ser administrada sob uma forma de acção prolongada. Consequentemente, drogas que mostrem um tal comportamento deverão também ser excluídas de apresentadas neste tipo de preparações.

Um certo número de drogas comportam-se deste modo, fáceis de precisar pois apresentam uma acentuada diferenciação entre as doses recomendadas para as vias oral e parenteral. Servem, como exemplo, certas substâncias ganglionicobloqueadoras, usadas no tratamento da hipertensão.

É evidente que de acordo com o comportamento da droga, ou seja, conforme a sua maneira de actuar, consoante o seu efeito terapêutico, assim se deverá estabelecer adequadamente, envolvendo uma certa especificidade, a quantidade que deve ser prescrita como «dose inicial» e o ritmo, ou seja, a quantidade por unidade de tempo, que deve ser posta em liberdade e que constituirá a quantidade ajustada a uma conveniente dose de manutenção.

Finalmente, como é óbvio, para que uma preparação de acção prolongada seja aceitável, necessário se torna que as novas condições a que a droga activa é submetida e fica sujeita não afectem o seu efeito terapêutico; por outras palavras, o preparado de acção prolongada deve ser fisiologicamente viável (como se poderá avaliar pelas recuperações totais comparativas eliminadas).

Como se sabe, as possibilidades de que se pode lançar mão para se conseguir um prolongamento de acção medicamentosa são sumariáveis em três grupos: meios galénicos (ou seja modificação das propriedades físicas das drogas pela sua apresentação), químicos e fisiológicos.

Ora sucede que, aplicados a preparações destinadas à administração parenteral, qualquer destes tipos de mecanismos são mais facilmente exploráveis do que ao serem usados em preparações para emprego oral.

Particularmente, os meios fisiológicos imprimindo modificações da absorção e da excreção, mostram-se (têm-se, pelo menos, mostrado até hoje) muito mais facilmente utilizáveis no caso da medicação parenteral do que no de preparações orais.

Relembrando, fugidamente, apontaremos que os principais *meios galénicos* (ou físicos, se preferirem) podem consistir na selecção de excipientes adequados, na escolha do tamanho das partículas das drogas, na sua configuração, na escolha do revestimento que se lhes aplique, na associação de adsorventes transportadores insolúveis, etc.

Assim, todos temos presente que modificações no veículo de uma preparação injectável (na sua natureza ou pela junção de substâncias modificadoras da viscosidade, etc.) são susceptíveis de acarretarem variações no tempo de absorção das drogas activas: o emprego de um óleo (com a presença, eventual, ainda, de agentes reforçadores do retardamento da absorção como, por exemplo, o monoestearato de alumínio, em certas preparações, como as suspensões oleosas penicilínicas) ou a utilização de certos outros veículos de outra natureza, em vez de um veículo aquoso, é meio explorado para promover o prolongamento do efeito terapêutico, por retardamento da absorção medicamentosa; o uso de um veículo aquoso tendo presente substâncias de alto peso molecular (gelatina, polivinilpirrolidona, etc.) permite igualmente, a mesma modificação. Do mesmo modo, é conhecido que outros meios igualmente físicos, como modificações no tamanho do cristal das drogas, a sua hidróinsolubilidade e o seu revestimento com películas hidrófobas (ceras, estearatos, etc.) podem imprimir marcas alterações no tempo de absorção de substâncias administradas pela via parenteral.

Os *meios químicos* consistem na modificação da estrutura química da substância medicamentosa e podem traduzir-se numa salificação, esterificação, eterificação, etc., na introdução de certos grupos químicos, no avolumamento das moléculas, na formação de compostos de adição (tanatos, albuminatos).

O recurso a estas modificações já de há muito que vem sido explorado, continuando nos dias de hoje a encontrar crescente utilização. Apenas recordaremos os clássicos exemplos da insulina e da penicilina G hidrossolúvel para compostos mais insolúveis (insulina-zinco, etc.; penicilinas G procainica, benzatinica, etc.). Clássico, ainda o emprego de certos ésteres de determinadas hormonas esteróides; neste caso associa-se como factor de retardamento de absorção a necessidade de uma acção esterásica dos tecidos, libertando a droga sob forma álcool, que é a possuidora da actividade terapêutica.

Os *meios fisiológicos* cifram-se, pela escolha do local da aplicação, modo de aplicação, pela administração de inibidores de absorção, ou de alterantes do ritmo de inactivação das drogas, e pela administração de bloqueadores da eliminação. Estes últimos, como se sabe, podem actuar por impedimento do poder de secreção tubular, por acção competitiva de uma droga que possua mais elevado coeficiente de eliminação do que a droga medicamentosa a reter no organismo (como os derivados do ácido *p*-aminoipúrico) ou por meio de uma inibição selectiva do sistema de fermentos tubulares necessários à secreção (como, por exemplo, a caronamida e o benemide).

É evidente que, em muitas circunstâncias, estes três tipos de mecanismos — galénicos, químicos e fisiológicos — intervêm simultânea e interdependentemente. Assim, por exemplo, a associação de um agente

inibidor de reabsorção a dada droga medicamentosa envolve conjuntamente uma solução galénica e fisiológica do problema.

Nas preparações destinadas à administração oral, igualmente cada um destes mecanismos são exploráveis; simplesmente, por esta via, além do prolongamento de acção ser naturalmente realizável em termos muito mais limitados do que na administração parenteral, infelizmente, as condições quantitativas de absorção são, consideravelmente, mais complicadas e sujeitas a acentuadas variações individuais.

Esta é a principal razão que explica que a forma para administração parenteral de acção prolongada já há tanto, e por vezes por modo inteiramente cabal, tenha sido explorada, enquanto a preparação de medicamentos desta natureza destinados à via oral só nos últimos anos foi encarada e desenvolvida.

TÉCNICAS PREPARATÓRIAS E RESPECTIVOS MECANISMOS DE ACÇÃO

São diversas as técnicas de obtenção das preparações de administração oral de acção prolongada, encontrando-se algumas patenteadas.

Vários mecanismos podem conduzir, por forma mais ou menos aproximada, à finalidade de atingir com uma correcta preparação de acção prolongada.

De início, dois grandes grupos se poderão estabelecer:

1 — processos em que o retardamento da absorção da droga medicamentosa se faz por fenómenos de natureza física (reforço da protecção à acção desintegrante, principalmente do meio gastrointestinal).

2 — processos em que há uma retenção da droga, opondo-se à sua pronta e fácil absorção, por um fenómeno de natureza química.

Os métodos preparatórios, em termos sumários, podem esquematizar-se em 4 grupos baseados nos seguintes princípios:

a) Vestimento da droga ou drogas activas por produtos mais ou menos resistentes à digestão gástrica e dissolvíveis lentamente no meio intestinal.

b) Ligação de certas resinas permutónicas às drogas activas.

c) Obtenção de compostos químicos de adição ou complexos.

d) Impregnação ou imbibição das substâncias medicamentosas em solução de agentes os quais formam, uma vez evaporado o dissolvente, uma massa a qual cede gradualmente aquelas substâncias.

Quanto à forma galénica, final, as preparações de acção prolongada para administração oral podem apresentar-se em:

a) Comprimidos.

b) Cápsulas.

c) Suspensões e emulsões.

Os comprimidos de acção retardada podem ser obtidos por diversas técnicas.

Vamos apreciar diferentes tipos de acção prolongada que têm sido explorados, apontando as suas características.

A ordem pela qual vamos expor e apresentar as diferentes preparações não corresponde a uma sequência de aperfeiçoamento e maior eficiência; em parte, é ditada pela prioridade de aparecimento e em parte pela coordenação de parentesco entre elas.

I — Métodos em que as drogas activas são revestidas por uma película de agentes gastrorresistentes e lentamente enterossolúveis

Um grande número de técnicas exploradas assenta no resultado das drogas activas serem revestidas por uma película de agentes gastrorresistentes e lentamente enterossolúveis.

Estes métodos assentam directamente no mesmo princípio e nos mesmos conhecimentos do processo que há muitas dezenas de anos é utilizado na preparação das chamadas pílulas, drageias e cápsulas entéricas, por se dissolverem ou desintegrarem no intestino, sendo gastrirresistentes.

Nestes comprimidos ordinários com revestimento entérico, verifica-se, igualmente, como nas preparações de acção prolongada, um retardamento da absorção da droga — e tais comprimidos podem ser assinalados como precursores da medicação que nos ocupa — simplesmente, a totalidade da dose da substância medicamentosa é cedida de uma única vez, simultaneamente.

Como se sabe, aliás, a aplicação destes revestimentos era ditada por alguma das seguintes outras intenções: *a)* evitar o contacto da mucosa gástrica com substâncias que sobre ela exercem uma acção irritante; *b)* proteger drogas que são alteradas ou tornadas inactivas pelo suco gástrico; *c)* facultar uma concentração elevada no intestino de drogas cuja acção se deve exercer nesse local.

São, porém, diferentes os novos tipos de preparação que se podem obter explorando o princípio de revestimento com agentes gastrorresistentes.

Comprimidos (ou drageias) de acção repetida

Rigorosamente, como adiante se reconhecerá, este tipo de preparações não corresponde a um verdadeiro preparado de acção prolongada.

Podem preparar-se as drageias que incluem mais que uma dose de substância activa (geralmente duas), com localizações nitidamente separadas e a que correspondem comportamentos de cedência diferentes.

São as chamadas *drageias de acção repetida*.

Em última análise, trata-se do conteúdo de duas doses numa única drageia, separadas por um revestimento entérico.

Prepara-se um comprimido com a quantidade de substância medicamentosa que fornecerá a segunda dose e que constituirá o núcleo ou parte central da futura drageia; exteriormente a este centro, assim revestido, gastrirresistente, é aplicada uma outra camada incluindo a restante quantidade de substância activa; esta camada — que representa a dose inicial — é obtida pelo processo de drageificação ou, antes, por compressão em máquina de revestir por compressão, finalizando-se este comprimido por uma drageificação clássica.

Como é óbvio, o comportamento de um comprimido assim preparado com uma dupla dose, além da comodidade para o doente, por redução das administrações, terapêuticamente não apresenta qualquer benefício sobre a administração de duas doses individuais a intervalos separados.

Na realidade, a distribuição, por assim dizer, cortada em que a substância activa se encontra no comprimido, faculta ao doente a substância medicamentosa por forma descontínua, bifásica: uma dose inicial concentrada, seguida de um período de não cedência de droga. Depois de decorrido o tempo necessário para que o revestimento protector do núcleo se desintegre, libertando esse mesmo núcleo, novo afluxo de droga medicamentosa se verifica, igualmente em elevada concentração. No fundo, analisando bem o que ocorre, tudo se passa, em última análise, como se ao doente fosse administrada uma dupla dose, separada por algum lapso de tempo.

Desta sorte, verificam-se igualmente neste caso, os inconvenientes apontados para a administração clássica de multi-doses, como sejam a inadequada posologia, visto alternarem sobredosagens com sub-dosagens.

É evidente que este tipo de preparação falha grandemente às duas condições fundamentais que definem uma preparação oral de acção prolongada, como sejam a manutenção contínua da acção terapêutica e a possibilidade de obtenção de resultados eficazes com doses medicamentosas mais reduzidas.

Por outro lado, sob o ponto de vista da técnica, este método, assentando numa estreita dependência da prática de um revestimento entérico, está sujeito ainda a conhecidos condicionalismos. Como é sobejamente sabido por todos aqueles que se dedicam a este tipo de revestimento, na manufactura em grandes quantidades, é difícil, se não impossível, nas condições gerais em que na prática de rotina se executa essa aplicação, obter uniformidade de espessura do revestimento (como se reconhece, facilmente, pela acentuada variação no tempo de desintegração), ou mesmo até, num ou noutro comprimido, a íntegra continuidade do revestimento gastrirresistente.

Esta incontestada irregularidade do revestimento representa, só por si, uma apreciável contingência deste processo.

Mas outra irregularidade se mostra de considerar.

É muitíssimo variável, como o revelaram observações aos raios X, o tempo que uma drageia se mantém no estômago antes de atravessar o piloro. Sendo assim, como o comportamento total da drageia, ou seja o momento de libertação da segunda dose, está exactamente dependente da passagem para o meio entérico, compreende-se quanto, porventura, possa ser irregular a actuação medicamentosa de uma preparação apresentando tais condicionalismos.

Este tipo de preparação tem sido apresentado sob a designação patenteadada de «Repetabs».

Comprimidos com «cores» cedendo lentamente a substância activa

Como uma variante deste sistema mais simples apontado (ou seja um *core* ou núcleo central revestido por aplicação retardante, a que se

sobre põe uma quantidade de droga de libertação fácil por não estar revestida), pode a quantidade de substância medicamentosa que há-de constituir a dose de manutenção ser cedida lentamente não apenas por ao *core* do comprimido ser aplicado adequado revestimento retardante da desintegração, mas por o próprio granulado que serviu para a confecção desse núcleo central incluir agentes retardantes da absorção.

HERMELIN⁽³⁾ requereu uma patente de manufactura de uma preparação que consiste na obtenção de comprimidos da seguinte forma:

O pó composto, obtido pela mistura homogénea da substância activa e dos excipientes, é tratado malaxando-o, intimamente, com uma mistura de agentes retardantes do ataque desintegrante de um meio aquoso, constituído por um verniz, ácido esteárico e óleo de rícino (nas proporções respectivas de 1 galão, 2 onças e 8 onças).

A massa assim obtida é seca, pulverizada grosseiramente e humedecida com nova porção da mistura retardante até resultar nova pasta que, novamente seca, é dividida (sob a forma de um granulado fino). Este é submetido a compressão, para constituir o núcleo central de um comprimido definitivo, que, por sua vez, é revestido com a mistura retardante. Uma adequada quantidade de droga activa é então aplicada, na drageificadora, que passará a constituir a porção de substância activa a ser inicialmente libertada e absorvida. Por fim, recobrimdo, os comprimidos são revestidos com camada de açúcar.

Pormenorizando a técnica, indicaremos que aos *cores*, colocados numa drageificadora, são aplicadas várias vezes (até ao seu arredondamento), quantidades suficientes da mistura daqueles 3 produtos, humedecendo completamente as suas superfícies, em alternância com junção de caulino em quantidade para secar a película superficial húmida.

Os *cores* assim tratado são retirados da drageificadora e secos durante 24 h (tornando-se o revestimento fixo e endurecido). Novamente colocados estes *cores* assim revestidos na drageificadora, são humedecidos e polvilhados, alternadamente, com xarope comum e substância activa até total consumo da quantidade desta destinada à camada exterior. Preferentemente, esta camada medicamentosa será revestida com o revestimento convencional de açúcar (aplicações de xarope comum, porventura corado).

Este processo tem as desvantagens gerais do método clássico de drageificação: a sua morosidade e a possibilidade de alteração das drogas pelos humedecimentos e secagens que implica.

A Casa Ciba desenvolveu uma técnica de preparação — e que constitui a patente de invenção norte-americana 2.887.438 em que, precisamente, se superam as desvantagens, apontadas, resultantes da forma clássica de drageificar, pela técnica de aplicação de revestimento a seco, utilizando as máquinas hoje existentes para o efeito⁽⁴⁾.

Neste caso, há igualmente um núcleo central incluindo a dose de manutenção da substância activa, e uma camada periférica contendo a quantidade de substância a ser inicialmente fornecida, mas, além do retardamento do núcleo não se fazer por aplicação de revestimento sobre a sua superfície, mas por o granulado usado para a sua obtenção encerrar substâncias retardantes, a superioridade em relação à técnica anteriormente descrita está na exploração da dupla compressão.

Esta preparação é constituída por um comprimido com uma dupla estrutura: prepara-se um núcleo, central que cederá, progressivamente, as quantidades de droga activa necessárias à manutenção da concentração terapêutica. Neste núcleo existe a maior porção da droga activa, numa íntima mistura com certas substâncias (cera de carnaúba e álcool estearílico) que são inabsorvíveis no tracto gastrointestinal.

À volta deste centro, é aplicada a seco, por compressão, uma mistura de uma porção de droga activa, numa quantidade à volta de metade da incluída no reduto central, com diluentes, aglutinantes e lubrificantes clássicos.

Se existir na fórmula mais do que uma substância activa, pode interessar que as suas actuações se venham a executar em tempos distintos, podendo, neste caso, uma das drogas ficar incluída no comprimido central e a outra na camada periférica envolvente.

A técnica preparatória do núcleo central consiste em fundir uma mistura em partes iguais de cera de carnaúba e de álcool estearílico, adicionar-lhe a adequada fracção da substância ou substâncias medicinais, agitar o conjunto até solidificar. Granular, por passagem em tamis, adicionar 1% de estearato de magnésio, como lubrificante, uniformizar e comprimir.

A camada exterior envolvente é preparada misturando, intimamente, a parte remanescente de drogas activas destinadas à absorção imediata com polietileno-glicol 6000 (numa quantidade à volta de 5 por cento do total), lactose e açúcar (nas proporções, relativas, à volta de 4 p. do primeiro para 1 parte do segundo) e talco (à volta de 5 por cento do total).

Esta mistura de pós é passada por tamis de conveniente número de malhas por cm², é humedecida com uma solução aglutinante hidroalcoólica de goma arábica e adragante em partes iguais e a massa granulada por passagem em tamis. O granulado é seco à volta de 40°, novamente tamisado e comprimido em máquina própria para aplicar revestimento a seco, envolvendo o *core* anteriormente descrito.

A teoria da actuação destes comprimidos é facilmente interpretável. A camada exterior, aplicada por compressão à volta do comprimido central, permite uma fácil absorção e, como consequência, uma rápida resposta fisiológica imediatamente após a ingestão. O núcleo central é submetido a um processo de excipiação que, em conjunto com os movimentos a que fica submetido devido aos espasmos, lentamente lhe extrai toda a substância terapêutica por ele disseminado.

Numa outra variante, os *cores* não resultam apenas de compressão de granulado obtido como descrito, se não de compressão de um tal granulado com grânulos de substância activa revestidos por *shellac*.

Várias firmas apresentam produtos correspondentes a este tipo de preparações, como as preparações *Extentabs* de A. H. Robins Co., Inc., *Dura-Tablets* S. M. de Wynn Pharmacal Corp., *Timespan Tablets* de Hoffman-La Roche, Inc., *Sustained* de Thos. Leeming & Co., Inc., *Endurets Tablets* de Geigy Pharmaceuticals, *Longtabs* de Ciba Pharmaceutical Corp., etc.

Outros laboratórios como Ayerst Laboratories, Intermedico, Norging Laboratories, Inc., The Stuart Co., etc. tem ainda preparações enquadráveis neste grupo.

Pertencente ainda a este tipo de preparações, encontramos o processo que constitui uma patente norte-americana requerida em 1957 para Smith, Kline and French (*) (5).

(*) Esta patente foi exemplificada com drogas simpatomiméticas (como o sulfato de dextroanfetamina), com anti-histamínicos (como o mateato de cloropropenpiridamina), com barbitúricos (como o amobarbital) e com antibióticos (como a penicilina G procaína).

Neste caso, não existe verdadeiramente um *core* incluindo a dose de substância activa de manutenção e uma camada periférica contendo a dose de droga inicialmente a libertar. Tanto esta como aquelas doses encontram-se distribuídas por todo o comprimido.

Emprega-se para preparar tais comprimidos uma mistura de um granulado corrente e de um granulado de acção retardada, este último obtido dispersando a substância activa, sólida, em material gorduroso resistente à desintegração no trato gastrintestinal e lentamente nele dispersível.

Para se preparar este granulado de acção retardada, a substância medicamentosa sólida, num grau de divisão adequado, isolada ou previamente associada com um diluente (caulino, lactose, amido), é misturada com os produtos gordurosos retardantes da absorção que não devem ser usados numa proporção inferior a 50 por cento do pó (substância activa ou substância activa diluída).

Estes produtos são ácidos, alcoóis ou ésteres gordos, isolados ou em misturas, e podem ser modificados com produtos cerosos naturais ou sintéticos.

Os ácidos gordos podem ter de 10 a 22 átomos de carbone e podem ser, por exemplo, os ácidos decenóico, docasanoico, esteárico, palmítico, láurico ou mirístico.

Como alcoóis gordos, possuindo de 14 a 31 átomos de carbone, podem ser, por exemplo, os alcoóis laurílico, cetílico, estearílico, miristílico, miricílico, araquílico, carnúbilico ou cerílico.

Os ésteres podem ser mono-, di- ou triglicerílicos obtidos de ácidos gordos tendo de 10 a 22 átomos de carbone, como, por exemplo, os mono-, di- e triesteáratos de glicerilo, mono-, di- e tripalmitatos de glicerilo, mono-, di- e trilauratos de glicerilo, mono-, di- e tridocosonatos de glicerilo, mono-, di- e tricapratos de glicerilo, mono-, di- e trimiristatos de glicerilo, mono-, di- e tridecenoatos de glicerilo.

O material ceroso modificador (que deve ser utilizado numa proporção de 25 por cento do total do material retardante) é um éster de um ácido tendo de 12 a 31 átomos de carbone e um álcool gordo de igual número de átomos de carbone, ou uma mistura deles. Foram citados, como exemplos, o palmitato de miricilo, cera das abelhas, o palmitato de cetilo, espermacete, cerotato de mericilo, cera de carnaúba, miristato de cetilo, palmitato e cerotato de cerilo, melissato de miricilo, palmitato e miristato de estearilo e laurato de laurilo.

O granulado de acção retardada é preparado misturando as substâncias activas ao material retardante previamente fundido ou usando um solvente orgânico (tetracloreto de carbone, clorofórmio, tricloroetileno, éter do petróleo, etc.). A mistura é então solidificada e pulverizada; com o pó assim obtido, prepara-se um granulado para comprimir em termos clássicos, usando como solução humedecente e aglutinante um xarope (solução aquosa de um açúcar numa concentração à volta de 75 por cento de sacarose, glucose, lactose, ou outro açúcar mono- ou dissacarido, isolado ou em mistura) ou uma solução ou pseudo-solução de gelatina, goma arábica, goma adragante, gelose, um alginato, pectina, sorbitol, etc., numa proporção de 10 a 25 por cento, consoante o caso.

O granulado resulta por passagem por um tamis de malhas largas, sendo os grânulos assim obtidos secos e forçados a atravessar um tamis de maior número de malhas. A este granulado adiciona-se granulado de droga livre, isto é, granulado destituído de agentes retardantes. Estes dois granulados, que devem apresentar grânulos com aproximadamente as mesmas dimensões, misturam-se intimamente e comprime-se o conjunto numa máquina de comprimir corrente. Preferentemente, os grânulos de cada tipo de granulado devem conter a mesma quantidade de substância activa, sendo a proporção usada de granulado de acção não retardante acentuadamente inferior à quantidade de granulado com droga retardada (normalmente, a proporção mais conveniente é 50 por cento, mas pode, nalguns casos, estar indicado que seja ainda menos).

A droga livre, que dará os primeiros fornecimentos à absorção, e a droga que é cedida lentamente encontram-se, pois, neste caso, misturadas nas mesmas zonas do comprimido.

Como é compreensível, e o facto permitirá, um prolongamento de acção mais regular, em vez de se usar um único granulado de acção retardante, pode usar-se uma mistura de diversos granulados cedendo a substância activa com distintas facilidades, isto é, com ritmos de cedência diferentes.

Para isso, cada distinto granulado foi preparado por granulação de grânulos obtidos utilizando materiais gordurosos-cerosos de acção retardada diferente ou quantidades distintas de um mesmo agente retardante, ou associando as duas variantes.

Com este artifício, conseguir-se-á, como é óbvio a manutenção das adequadas concentrações terapêuticas medicamentosas por uma forma mais contínua.

HAMADA (6), dois anos depois, requereu uma patente que, pela descrição operatória e materiais usados, é bastante idêntica à de SVEDRES, anteriormente descrita.

Da mesma forma, preparam-se comprimidos por compressão corrente, a partir de uma mistura (depois de junção de lubrificante) de 2 granulados. Um constituído por grânulos correntes, de desintegração pronta (usando-se como excipientes sacarose e anidro) e outro preparado, tal como na patente de SVEDRES, misturando a substância activa com agentes retardantes diversos (óleos hidrogenados, ácidos gordos, ceras), como o óleo de ricino hidrogenado, previamente fundidos e agitando até resultar mistura homogênea, granulado, depois de arrefecimento, por passagem através de um tamis.

Esta patente foi exemplificada com o gluconato de quinidina. (Por ventura, os distintos granulados podem ser diferentemente corados, resultando comprimidos com uma aparência marmoreada).

Com uma variante deste tipo de preparações, podem considerar-se comprimidos preparados com grânulos revestidos.

Em vez do granulado de desintegração retardada, obtido como se descreveu, os comprimidos podem ser preparados utilizando grânulos revestidos com revestimentos de desigual espessura usando as mesmas substâncias de revestimento para preparar os diferentes grânulos ou aplicando revestimentos com substâncias diferentes que proporcionem diferentes tempos de desintegração.

Uma parte dos grânulos poderá ser desprovida de qualquer revestimento, constituindo a dose a ser absorvida inicialmente.

Torna-se recomendável neste caso que os grânulos revestidos sejam comprimidos num meio diluente de consistência algo branda, que se desempenha de uma missão protectora, almofadando, por assim dizer, os grânulos, evitando a rotura da película de revestimento, durante o acto de compressão. Para o efeito, é usável um excipiente ceroso ou gorduroso. Não obstante esta precaução, é possível rotura ou deformação do revestimento durante a compressão, o que evidentemente vai afectar o comportamento do comprimido no seu ritmo de absorção.

Comprimidos com esta estrutura foram apresentados, por exemplo, pelas firmas Key e Searle.

Comprimidos de multicamadas contendo cada uma delas a substância activa em graus de cedência diferente.

Ligando-se ao tipo de preparações acabado de descrever, encontram-se comprimidos de multicamadas. A existência das actuais máquinas que facultam a obtenção de comprimidos com uma tal estrutura, permitiu que se preparassem comprimidos de diferentes camadas para cada uma das quais se utilizou granulados cedendo diferentemente a substância activa. Por vezes, são apenas comprimidos duplos de núcleo central provido de lenta hidrodispersão. A camada exterior é naturalmente de composição tal que rapidamente se desintegre após a ingestão, proporcionando a dose medicamentosa inicial, enquanto outra camada deve ser preparada com um granulado tal que faculte uma lenta cedência durante o percurso do tracto intestinal. Em muitos casos, tratam-se de comprimidos a 3 camadas.

Grânulos revestidos encapsulados

O princípio em que assenta a técnica deste tipo de preparações pode ser considerado idêntico ao que presidiu à concepção dos comprimidos de acção repetida que já analisámos, mas os resultados práticos que tais preparações permitem obter são bastante diferentes, superiores.

Teóricamente, o grupo de preparações que neste momento estamos a considerar, são no fundo de acção multi-repetida. Esta frequência de repetição permite resultar, na prática, um comportamento algo assemelhável à de uma cedência contínua.

Esta técnica consiste em se preparar grânulos de reduzidas dimensões de substância activa, de preferência de forma esférica, a que foram aplicados revestimentos de materiais lentamente digeríveis ou dispersíveis no tracto gastrointestinal que, pela sua variação de espessura ou de sua natureza, oferecem tempos desiguais de libertação das drogas activas.

Como é compreensível, a multiplicidade destes distintos tempos de cedência pode permitir o funcionamento de uma praticamente contínua cedência, por um período de tempo tão extenso como 10-12 h, desde que se faça uso de um grande número desses pequenos grânulos assim revestidos.

Até certo ponto, as desvantagens apontáveis aos comprimidos de acção repetida são superadas nestoutro tipo de preparações.

A irregularidade, possível, consequente à variação de permanência de um comprimido no estômago, isto é, a larga variação de tempo (que pode ir de alguns minutos até 12 horas) antes de atingir o duodeno, não pesaria aqui, por que a passagem através do piloro de tão pequenos grânulos seria fisiologicamente mais fácil e, portanto, mais regular.

Por outro lado, a desvantagem de duas ou mais cedências em elevadas quantidades separadas por intervalos de queda ou falhas de concentração está um tanto banida. A circunstância da substância activa se apresentar num elevado número de grânulos que, procura-

damente e por deficiências próprias da técnica operatória, apresentam comportamento individual vário, proporciona que o comportamento geral do total dos grânulos de uma cápsula se traduza numa cedência bastante gradual e uniforme da substância activa que incluem.

É, por outro lado, natural esperar um comportamento compensatório de uns grânulos em relação aos outros. Se alguns grânulos não se desintegram no local do tracto digestivo em que está previsto, ou seja, ao fim de um período de tempo pré-estabelecido, é evidente que a circunstância, dado o seu número relativamente reduzido no conjunto, não pode assumir um grande significado.

Estatisticamente, é altamente provável que cada dose venha a promover a desejada resposta terapêutica — opina BLYTHE (7).

A preparação destes grânulos pode ser executada seguindo uma das duas técnicas fundamentais:

a) a partir de um açúcar granuloso (ou outra droga inerte funcionando de núcleo), sobrepor-lhe, por revestimento em drageificadora, uma dada quantidade de droga activa; b) preparar um granulado da própria droga, uniformizando dentro de determinadas dimensões por selectivas tamizações.

Alguns destes grânulos são usados sem se lhe aplicar qualquer revestimento de desintegração demorada (*). Os restantes são submetidos a aplicação de revestimentos diferentes, por aplicações de produtos diferentes em dissolventes, voláteis, adequados, em drageificadoras. Por ventura, poder-se-á usar um único agente de revestimento adequadamente seleccionado, resultando a diferença de comportamento entre grânulos revestidos com o mesmo produto por variações da espessura da película aplicada (o que se consegue por variação de concentração da solução usada ou/e do número de aplicações).

Noutros casos, preferentemente, usar-se-ão, para a obtenção dos grânulos de distintos tempos de desintegração, diferentes composições de líquidos de revestimento.

Como é compreensível, a simples variação de concentração de um mesmo agente de revestimento ou, com a maioria de razão, a utilização de diferentes agentes, implica o jogo de se dispor de adequados dissolventes.

Em regra, coram-se de distintas colorações os grânulos providos de ritmos desintegrantes diferentes, sendo a utilidade de um tal pormenor de permitir distinguir, durante certas operações técnicas, os grânulos uns dos outros, e também desempenhar um certo efeito psicológico, junto de médico e doentes.

Em princípio, os grânulos revestidos podem ser utilizados em várias preparações finais. Por outras palavras, um conjunto de grânulos possuindo diferentes tempos de desintegração, numa quantidade adequada a constituir uma dose de efeito prolongado, pode ser administrado ao doente, sob formas de apresentação distintas, a fim de permitir a administração de doses rigorosas e uniformes.

(*) Nalguns casos, estes grânulos isentos de qualquer revestimento retardante podem ser substituídos simplesmente pela droga cristalina ou em pó.

Essa mistura de grânulos de comportamento diferente pode ser incluída dentro de uma cápsula gelatinosa, sendo então a apresentação de cápsulas gelatinosas, contendo no interior grânulos de colorações distintas.

Várias empresas farmacêuticas estrangeiras preparam medicamentos de acção retardada precisamente sob esta apresentação.

Uma dessas firmas é *Smith, Kline & French Laboratories* introduzindo tais cápsulas sob o nome registado de «Spansule», e para as quais BLYTHE requereu uma patente (*) (2). Este tipo de preparação foi nela descrito destinando-se à aplicação a drogas simpatomiméticas.

Os principais dados desta patente resumem-se em:

Cada cápsula contém uma quantidade de grânulos variável de 50 a 400, preferentemente à volta de 100, recobertos por um revestimento de cera-gordura, tendo cada grânulo à volta da mesma quantidade de droga. O peso dos grânulos revestidos vai de 2 a 4 vezes o dos grânulos não revestidos.

Preferentemente, é de usar 3 grupos de grânulos (podendo esta pluralidade ir de 2 a 8 grupos).

Foi reconhecido que se X é a requerida espessura de revestimento para ceder até ao fim de 9 horas e o número de grânulos revestidos é Y , o primeiro grupo revestido deverá ter um revestimento mediano de X/Y , o grupo seguinte o revestimento mediano de $2X/Y$, o imediato $3X/Y$ e assim por diante, dependendo o número de grupos.

(Seguindo esta fórmula, foi encontrado que, seguindo a técnica de revestimento descrito para resultar um revestimento médio pré-determinado para qualquer grupo, os revestimentos podem variar dentro de uma gama à volta de 30 a 40 por cento para mais ou menos do revestimento mediano).

A patente foi exemplificada com uma preparação de sulfato de d-anfetamina a 15 mg (com dose inicial preferentemente de 3 a 5 mg) e outro exemplo em que a este agente simpaticomimético (15 mg) se associa um sedativo barbitúrico, o amobarbital (97,5 mg).

O modo operativo consiste em colocar na drageificadora açúcar granuloso de dimensões adequadas, tamisado, humedecê-lo, com a drageificadora em movimento, por junção de xarope comum, vertido lentamente ou com uma solução sacarina-gelatina-gomosa (açúcar 100 p, gelatina 8 p, goma arábica 6 p e água 10 partes). Polvilhar com uma mistura de 80 % da substância activa (sulfato de

(*) É de citar que a primeira preparação deste tipo foi referida bastantes anos por LIPOWSKI e constituindo matéria de uma patente (1) se bem que, neste caso, o autor não finalizava a preparação incluindo os grânulos em cápsulas gelatinosas, mas administrando-os em colheres das de chá. Como materiais de revestimento utilizava ésteres e éteres celulósicos com ou sem junção de resinas, gorduras, queratina e glúten.

Preparava 10 grupos de grânulos, com um diâmetro à volta de 1 a 2 mm. Cada dose administrada correspondia à volta de 100 grânulos e incluía 10 grupos de grânulos (cada representado por 10 grânulos): o 1.º grupo era obtido por aplicação de um revestimento dos agentes retardantes, o 2.º grupo por 2 revestimentos e assim por diante, apresentando o décimo grupo, finalizadas as 10 aplicações, um revestimento com a espessura à volta de 1/10 mm.

d-anfetamina e 20 % de sulfato de cálcio diidrato). Secar os grânulos com ar quente. Repetir, para aplicar 3 adicionais revestimentos, a junção de xarope, pó medicamentoso e excisão, de modo aos grânulos ficarem com a quantidade desejada de substância activa.

Os grânulos são então humedecidos com xarope e pulverizados com talco, rolados até secarem e removido o excesso de talco pelo vácuo.

Um quarto destes grânulos é removido e constitui a parte que, sem agentes retardantes, fornecerá à dose inicial.

As restantes $\frac{3}{4}$ partes mantêm-se na drageificadora e são revestidas com uma solução obtida misturando nas preparações de 9 p de monoestearato de glicerilo e 1 p de cera branca e 30 p (em vol.) de tetracloreto de carbono (*). A solução antes de ser aplicada, por meio de pulverizador, é aquecida a 70°. Uma vez aplicada, os grânulos são secos com ar e a operação de revestimento repetida até o peso ter aumentado 10 por cento, ocasião em que $\frac{1}{3}$ do remanescente existente na drageificação é retirado e pulverizado com talco numa outra drageificadora.

O remanescente do lote foi novamente revestido com a solução de cera-gordura e seco até o peso ter aumentado mais 10 por cento e então dividido ao meio; uma metade, ou seja $\frac{1}{4}$, da quantidade inicial é removido e polvilhado com talco, como as anteriores fracções.

O quarto final sobejante na drageificadora foi ainda tratado pela solução retardante do mesmo modo que as anteriores fracções e até novo aumento de 10 por cento do peso inicial e então pulverizado com o talco.

Os 4 grupos de grânulos assim obtidos são finalmente colocados conjuntamente num recipiente e cuidadosamente misturados para resultar mistura uniforme.

No exemplo do sulfato de d-anfetamina a 15 mg, finalmente a mistura dos grânulos, num número à volta de 100, foi introduzida em cápsulas gelatinosa n.º 3, e no caso do exemplo de 15 mg de sulfato de d-anfetamina + 97,5 mg de amobarbital cada cápsula gelatinosa n.º 1 foi cheia com à volta de 350 grânulos (sendo de notar que neste exemplo se elaboraram apenas 3 grupos de grânulos).

Deve-se assinalar que uma coisa aparentemente tão simples como a preparação dos grânulos revestidos, pode apresentar reais dificuldades, lançando-se mão dos processos clássicos de revestimento em drageificadoras.

WURSTER⁽¹⁰⁾ apresentou o ano passado um processo para rápido revestimento de partículas de drogas, que poderá constituir uma feliz solução para este problema.

Neste processo, nas suas linhas simples, as partículas da substância activa são revestidas e secas quando suspensas, em movimento por meio de uma corrente de ar. O processo implica a utilização de um dispositivo que apresenta uma coluna vertical dentro da qual as partículas de droga a revestir são suportadas por meio de uma corrente de ar, enquanto a solução do agente de revestimento é atomizado. O tempo necessário para a secagem é regulável variando o ritmo de

(*) Qualquer outra cera hidrossolúvel não digestível pode substituir a cera branca. Assim, por ex., cera do Japão, parafina, cera de carnaúba, ou substâncias semelhantes a ceras, tal como esteróis, como por exemplo o colesterol.

Por sua vez, o monoestearato de glicerilo pode ser substituído por quaisquer outros sólidos lentamente digestíveis, como certos ésteres gordos, certos ácidos gordos e certos alcoóis gordos de elevado peso molecular, como, por ex., ácido esteárico, ácido palmítico, triestearato de glicerilo, palmitato de etilo, estearato de diglicólico, ministato de glicerilo, monoestearato de glicol trietilénico, álcool cetílico, álcool estearílico, etc. É preferível o uso de ácidos gordos sólidos e alcoóis tendo de 12 a 22 átomos de carbone, ou ésteres dos mesmos ácidos gordos sólidos.

atomização, a temperatura da corrente de ar suspensor ou ambos os factores.

Este processo que se apresenta com diversas utilidades no campo da técnica farmacêutica, já que até é aplicável a partículas com tamanho e configurações diversas, apresenta-se como muito explorável no caso da aplicação de películas com o fim de regularem a libertação da droga, ou seja na preparação de preparados de acção prolongada.

Noutra patente, descreve-se a preparação de pérolas de cedência prolongada, em que o revestimento não se aplica sobre pérolas contendo a droga medicamentosa, mas esta é intimamente misturada com *shellac* de tal forma que se obtém uma massa de cuja estrutura a substância activa é excipida lentamente no tracto intestinal.

Várias outras técnicas (algumas patenteadas) têm sido descritas, mas são enquadráveis nalgum dos tipos de preparações anteriormente apontados. As diferenças, geralmente estão em pequenos pormenores de reduzida importância.

LOWEY requereu uma patente ⁽¹¹⁾ caracterizada por revestimentos de etilcelulose, resultando a inclusão num comprimido de grânulos muito especificamente preparados com a característica de disporem de uma larga pluralidade de revestimentos, entre os quais se interpõe talco.

Sobre as naturezas das drogas podem-se ainda fazer umas ligeiras recomendações e aplicáveis a mais de um método, com características genéricas:

— Quando a substância medicamentosa já se apresenta sob duas formas de diferente solubilidade, estará indicado usar-se a mais solúvel para a camada exterior, para a camada que se há-de dissolver mais rapidamente no líquido estomacal. Assim, HERMELIN, na sua patente ⁽³⁾, usou fenobarbital para o «core» e fenobarbital sódico na camada medicamentosa que o revestia.

— É variável a quantidade de droga medicamentosa utilizada para a resposta inicial em relação à quantidade a usar para a quantidade de efeito de manutenção, consoante o tipo de preparado (e até conforme a natureza da droga).

Assim na patente de Hermelin já descrita, que foi exemplificada com fenobarbital, a quantidade de substância activa da camada exterior de acção imediata é igual à quantidade do núcleo que há-de ceder a dose medicamentosa de manutenção.

Porém, muito genericamente, a quantidade de substância activa de manutenção é superior 2 ou mais vezes à de fornecimento imediato no estômago. Assim, na patente de COOPER e WINDHEUSER ⁽⁴⁾, exemplificada com o anti-histamínico cloridrato de tripelenamina, a relação da quantidade no «core» para o revestimento é de 2 para 1.

— A dose inicial é menor, habitualmente, do que a dose singular normal das substâncias medicamentosas activas, evitando-se, assim, os numerosos efeitos secundários consequentes a um valor de concentração elevada no organismo.

Ao lado destas medidas, constituindo técnicas distintas da preparação clássica de um comprimido, como se sabe, certos pormenores da prática corrente preparatória podem ser considerados para adjuvar o retardamento da desintegração e, portanto, da absorção.

A compressão, por exemplo: uma compressão forte leva, só por si, a um acréscimo do tempo de desintegração.

O emprego de lubrificantes hidrófobos leva a demorar a desintegração. Assim, excluir o amido e usar o talco e o estearato de magnésio.

TÉCNICAS QUÍMICAS

1 — Por combinação da droga com resinas permutiônicas das quais a droga é gradualmente eluída durante a sua passagem através do tracto gastrointestinal.

2 — Por formação de drogas complexas (que por hidrólise no tracto digestivo cedem gradualmente a porção fisiologicamente activa da molécula).

II — Compostos de adsorção sobre resinas permutiônicas

Um dos processos de obtenção de preparações de acção medicamentosa prolongada assenta no emprego, adequadamente explorado, de resinas ionopermutadoras.

Como é sabido, hoje existem muitos tipos de resinas sintéticas permutiônicas providas de propriedades físicas e químicas muito distintas. Estas resinas são insolúveis na água e na maior parte dos solventes orgânicos.

Possuem na sua molécula grupos polares em posições precisas, as quais se repetem a intervalos regulares.

Estas resinas ionopermutadoras podem ser cationicas ou aniônicas, fortes ou fracas. As cationicas fortes são geralmente resinas sulfonadas do tipo polistireno e as cationicas fracas, em regra, resinas ácidos carboxílicos. As resinas permutadoras aniônicas fracas são, na maior parte, aminas alifáticas e as aniônicas fortes são sais de amónio quaternário.

As resinas permutiônicas, como se sabe, já apresentavam uma larga aplicação na actividade farmacêutica, quer no campo analítico, como seja na prática cromatográfica, quer no campo farmacológico, originando toda uma gama de diversos agentes terapêuticos (*).

Além dos primeiros empregos farmacêuticos, a partir de certa data, estes compostos passaram também a ser utilizados, digamos, como transportadores, tendo fixada na sua molécula a molécula de drogas

(*) Assim, referindo os exemplos mais divulgados, resinas cationopermutadoras, administradas na dieta, têm sido usadas como agentes capazes de reduzir a absorção de sódio e, portanto, como agentes controladores do equilíbrio hídrico do organismo. Apresentam-se assim, como agentes terapêuticos utilizáveis em casos de insuficiência cardíaca congestiva, nefrose e cirrose hepática.

Resinas anionopermutadoras têm sido usadas para reduzir os efeitos prejudiciais de acidose, incluindo o excesso de carga de trabalho que recai sobre os rins na remoção de sulfatos e fosfatos.

Estas resinas têm ainda sido utilizadas como agentes promotores de redução da acidez gástrica, na úlcera péptica — terapêutica vantajosa sobre o emprego de antácidos, visto estes originarem certos riscos como eructação, alcalose, obstipação, etc., que não ocorrem pelo emprego das resinas permutiônicas.

Na preparação de certas fracções de sangue têm sido ainda utilizadas resinas permutiônicas, em mais de um tempo até da sua obtenção: inicialmente, para a obtenção do plasma, uma resina permutiônica é usada para remover do sangue os iões cálcicos, tornando-o incoagulável e, num prosseguimento da preparação, volta a haver intervenção de resinas para remover do produto o zinco que apareceu pelo anterior emprego de um reagente, fraccionador do plasma, glicina-zinco.

Um emprego conhecidíssimo e desde há muito explorado destas resinas, não só na farmácia como noutras indústrias, verifica-se, como se sabe, na preparação de água desmineralizada ou purificada, que figura já nalgumas farmacopeias e cujo âmbito de aceitação está progressivamente alargando-se.

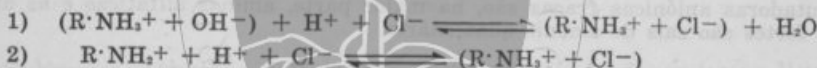
terapêuticas, formando-se complexos droga-resina que libertam a fracção activa, progressiva e lentamente, no tracto gastrointestinal, em certas condições de pH.

O processo por que actua uma resina permutiônica não é, como se sabe, único, como estudos quantitativos o tem revelado. Além de factores de equilíbrio, existem também considerações de ordem cinética. Troca de pequenos catiões sobre uma resina ácida forte pode ser compreendida como um processo de equilíbrio, já que este é atingido bastante rapidamente. Porém, para permuta entre uma base orgânica volumosa e uma resina ácida fraca, um equilíbrio, se mesmo um verdadeiro equilíbrio existe, é somente conseguido muito lentamente avolumando de importância os fenómenos de natureza cinética.

Os estudos cinéticos realizados por NACHOD e WOOD⁽¹²⁾ com resinas permutiônicas mostraram que o ritmo de troca de pequenos iões sobre uma resina-ácida forte pode ser expressa por uma equação de uma reacção bimolecular.

KUNIN e MYERS, levando a efeito um pormenorizado estudo da cinética da troca de ácidos sobre uma resina base fraca, verificaram que ritmo de absorção era principalmente determinado pelo ritmo de difusão do ácido através da estrutura gele da resina. Isto foi reconhecido pelo facto de que a quantidade Y de anião absorvido depois de um tempo t estava relacionado com t por uma equação parabólica: $Y/Y_{\infty} = Kt^{1/2}$. Em apoio desta suposição, é apontável o facto de se ter verificado ser o ritmo de permuta dependente do tamanho das partículas de resina.

HEYMANN e O'DONNELL⁽¹³⁾ indicaram que, no caso de mudança aniônica entre uma solução ácida e uma resina (amina) base fraca, dois mecanismos são possíveis:



No primeiro há uma troca iónica, enquanto no segundo ocorre verificar-se uma absorção molecular do ácido. (Segundo estes autores, não se dispõe de métodos precisos para determinar qual é o principal mecanismo).

KRESSMAN e KITCHENER⁽¹⁴⁾, estudando o equilíbrio entre catiões orgânicos volumosos e a forma amónio de uma resina ácido (fenolsulfónico) forte, concluíram que este equilíbrio pode ser representado pela lei da acção da massa e que, uma vez que as afinidades das bases para a resina, medidas à custa de constantes de equilíbrio, aumentam com o acréscimo do tamanho iónico, as bases devem ser fixadas sobre as resinas por forças diferentes das simples forças Coulomb, as quais fixam iões inorgânicos sobre tais resinas. Estes autores observaram contudo, que o aumento do tamanho iónico reduz o ritmo de absorção das bases orgânicas. No caso da solução de cloridrato de quinina, verificaram que o equilíbrio não foi atingido depois de vinte semanas de contacto com a resina.

A natureza das resinas variará, obviamente, com a natureza das drogas a fixar (*).

(*) WINTERS e KUNIN⁽¹⁵⁾ verificaram considerável absorção de alcalóides pela resina comercialmente designada por Amberlite IRC 50 (que é uma resina ácido carboxílico monofuncional).

KUNIN e BARRY⁽¹⁶⁾ estudaram quantitativamente a inter-reacção de soluções alcoólicas de quinina com resina Amberlite IRC 50.

SAUNDERS e SRIVASTAVA⁽¹⁷⁾ estudaram o ritmo de absorção e de eluição da quinina por uma resina ionopermutadora ácido carboxílico, a Amberlite IRC 50, tendo determinado as condições mais favoráveis, estendendo, depois o seu estudo à absorção, por várias resinas permutiônicas ácidos carboxílicos, de algumas bases orgânicas⁽¹⁸⁾. LEE HUYCK⁽¹⁹⁾ referiu que a resina Amberlite IRC 50 seria muito adequada para absorver uma base como a efedrina.

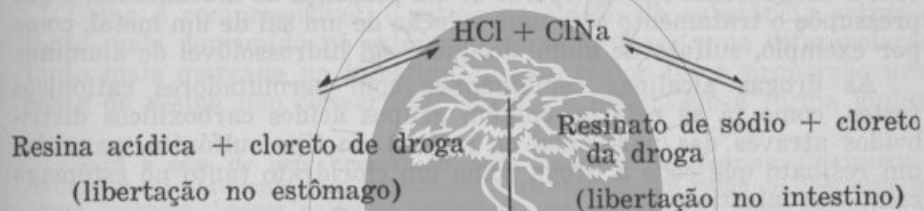
A inter-reacção da resina com este alcalóide seria principalmente um processo de absorção molecular mais do que permutiônica.

CHAUDHRY e SAUNDERS (20) mostraram, em 1956, que a combinação química de uma droga com uma resina permutiônica apropriada produz um sal que, quando actuado pelos iões dos sucos digestivos do tracto gastrointestinal, libertaria a droga, pondo-a em condições de ser absorvida, por uma forma segura e constante, durante um extenso lapso de tempo.

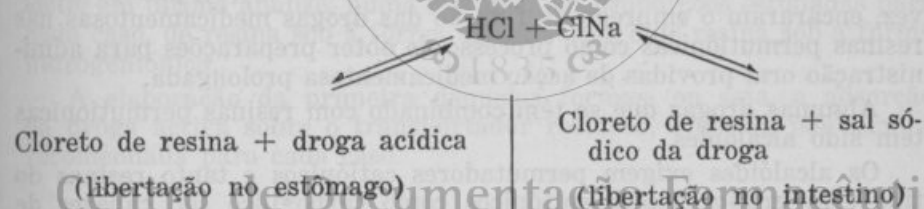
As drogas básicas combinam-se com uma resina ionopermutadora originando um, digamos, «resinato» e as substâncias acídicas combinam-se com as resinas de carácter básico para produzirem um sal de resina.

As reacções que se desenvolvem são esquematizáveis, como seguem:

Resina ionopermutadora ácida + droga básica \rightleftharpoons resinato de droga.



Resina ionopermutadora básica + droga acídica \rightleftharpoons sal de resina.



da Ordem dos Farmacêuticos

Tanto o resinato da droga como o sal de resina são hidroinsolúveis.

A libertação da substância activa faz-se segundo os esquemas equacionais representados, não sendo portanto afectada pela acção de fenómenos de natureza fisiológica (acção enzimática, peristalsis, etc.), mas apenas é controlada pelas leis (normais) que regulam a velocidade das reacções químicas.

A vantagem, portanto, das preparações de acção retardada obtidas por este processo está em que o fornecimento das substâncias medicamentosas é apenas dependente da presença de iões no tracto gastrointestinal. Ora como a sua concentração total neste tracto se encontra dentro de limites estreitos, ou seja, com carácter muito constante, acontece que, consequentemente, o ritmo de troca entre o resinato da droga e os iões, portanto, o ritmo de libertação de droga e seguinte absorção serão igualmente constantes.

Citaremos algumas breves generalidades sobre a obtenção das preparações complexas de droga medicamentosa-resina permutiônica.

Como já se aludiu, a técnica preparatória envolve uma combinação de uma substância activa com a resina permutiônica.

A droga pode evidentemente ser ácida ou alcalina, e as resinas que se mostram usáveis são de diversas naturezas.

Se a droga é um ácido (por exemplo, na preparação de resinas tendo adsorvido ácido *p*-aminossalicílico) terá de se usar uma resina capaz de adsorver ácidos, geralmente designada de resina permutadora aniônica. Trata-se de uma base fraca. Uma tal resina é constituída por um núcleo resinoso que aprisiona um certo número de funções básicas, resultando um produto resinoso, base fraca, capaz de adsorver ácidos. Essas funções podem ser grupos amino primários, secundários ou terciários ou um anião amónio quaternário. Neste último caso, a reacção com a droga ácida tem de operar-se em presença de hidroxiliões, o que pressupõe o tratamento com uma solução de um sal de um metal, como por exemplo, sulfato de alumínio que é sal hidrossolúvel de alumínio.

As drogas alcalinas combinam-se com permutadores catiónicos (estes, como já se referiu, contêm grupos ácidos carboxílicos distribuídos através das partículas de resina) do tipo sulfónico, para dar um resinato que cede a droga como um cloridrato tanto no estômago como nos intestinos.

CHAUDHRY e SAUNDERS⁽²⁰⁾ descreveram certas particularidades destas preparações.

Foram, aliás, estes cientistas, do Departamento de Química-física da Escola de Farmácia da Universidade de Londres que, pela primeira vez, encararam o emprego da fixação das drogas medicamentosas nas resinas permutiônicas como processo de obter preparações para administração oral providas de acção medicamentosa prolongada.

Algumas drogas que se têm combinado com resinas permutiônicas têm sido alcalóides.

Os alcalóides exigem permutadores catiónicos e tanto resinas do tipo com grupos ácidos sulfónicos como carboxílicos são capazes de fixá-los, formando sais resina nos quais o alcalóide se encontra quimicamente combinado com o permutador iónico.

Não é indiferente que a resina catiónica seja do tipo ácido carboxílico ou ácido sulfónico.

Por exemplo, CHAUDHRY e SAUNDERS⁽²⁰⁾ verificaram que o resinato de efedrina proveniente de uma resina do tipo ácido carboxílico liberta a base alcalóidica muito rapidamente em solução ácida e portanto não seria conveniente para ser usada como uma preparação de acção prolongada, uma vez que facilmente todo o alcalóide transportado seria eluído no estômago.

Os resinatos de resina ácido sulfónicos permitem uma mais reduzida cedência em solução ácida.

Por outro lado, na medicação prolongada está indicado que se use uma preparação em que só parte da resina se encontre convertida, ou que com o resinato (resina na forma de droga) se misture uma certa

quantidade de resina sob a forma iónica (o que, sob o ponto de vista prático, vem dar o mesmo).

Esta recomendação assenta em que a presença da forma hidrogeniónica da resina exerce uma reacção reversível da absorção da droga. Durante o tempo em que a resina permanecer em contacto com o meio gástrico em que predomina o ácido clorídrico, este efeito de reversibilidade mantém-se; porém, assim que passe ao intestino, o efeito cessa, verificando-se um acréscimo, no ritmo de libertação da droga, quer dizer, aumentam as quantidades libertadas para os seguintes períodos de tempo.

Por outras palavras, representações gráficas considerando no eixo das ordenadas a percentagem de droga libertada e no das abcissas o tempo, a curva de cedência da substância activa (e portanto a curva de absorção) sobe.

Como é compreensível, o ritmo de elução da substância activa é tanto mais deprimido no estômago, para se fazer uma diferenciação tanto mais marcada no intestino, quanto maior for a proporção presente de resina não convertida, isto é, de resina sob a forma iónica.

Para o caso de uma preparação desta natureza de efedrina, CHAUDHRY e SAUNDERS⁽²⁰⁾ obtiveram uma preparação apresentando um ritmo de libertação da droga excepcionalmente uniforme utilizando uma mistura de resina sob a forma de efedrina equivalente a 1 parte de peso de droga e 3 partes de peso equivalente de resina sob a forma hidrogeniónica.

Uma preparação farmacêutica de um complexo droga-resina consiste, em última análise, numa mistura, em proporções estudadas para cada caso, de resina sob a forma droga activa e de resina sob a forma hidrogeniónica.

A elaboração da primeira daquelas formas, ou seja, a adsorção da droga activa sobre o transportador resinoso, é obtida por técnica recomendada para cada caso.

A título de exemplo, indicaremos que para obtenção de uma preparação de acção prolongada de efedrina, CHAUDHRY e SAUNDERS⁽²⁰⁾ operaram preparações da resina na forma hidrogénio, do seguinte modo:

Resina «Zeo-Karb 225», que é uma resina sulfonada de polistireno ligada com 9 por cento de difenilbenzeno, foi ciclizada duas vezes entre as formas sódio e hidrogénio e a forma final hidrogénio foi cuidadosamente lavada com água destilada e superficialmente exsicada, a 40°, até o teor de humidade se reduzir a cerca de 25 por cento. Em seguida, o produto foi tamisado, para obtenção de partículas com dimensões apropriadas.

Os complexos de resina com drogas activas adsorvidas podem ser usados tal qual, ou, se se desejar, pode-se-lhe dar uma forma galénica, como com ela preparar cápsulas, comprimidos, pó composto, ou ainda como suspensão, emulsão, etc.

Os materiais com que forem associados deverão ser compatíveis, mas normalmente podem sem prejuízo misturar-se com aromatizantes ou corantes, com alguns agentes suspensores e emulsionadores (como bentonite, metilcelulose, carboximetilcelulose e sal de sódio, mucilagens de gomas, gelatina) com certos antácidos, etc.

Algumas preparações deste tipo têm sido apresentadas no comércio farmacêutico, principalmente elaboradas pela casa norte-americana R. J. Strassenburg Co. que patenteou o sistema com o nome de «Strasonic Principle».

Um composto de adsorção resina foi preparado combinando o ácido p-aminossalicílico com uma resina adsorvente ácida. E este composto poderia ser administrado em doses de PAS mais elevadas do que correntemente sem ocasionar desconforto gastrointestinal⁽²¹⁾.

Há um produto norte-americano da *Squibb*, que se vende com a designação comercial de «Rezipas», cuja preparação se encontra patenteada⁽²²⁾ e que é precisamente constituído por uma resina poliamínica tendo em si adsorvido ácido p-aminossalicílico sob a forma aniónica.

O complexo de resina com codeína na proporção de 30 partes em peso combinado com 20 partes em peso de resina («lonal») permitiu reduzir a quantidade de codeína requerida para controlar uma dor moderada para 30 mg (50 mg de complexo) modificação que produziu satisfatório grau de suspensão da dor durante as 12 horas seguintes à administração de uma única dose oral⁽²³⁾.

Um complexo de resina iónica-anfetamina, no comércio sob a designação de «Biphetamine», foi experimentada, clinicamente⁽²⁴⁾, obtendo-se supressão de apetite e perda de peso depois da administração de uma cápsula deste preparado com resultados superiores aos resultados obtidos mesmo com uma dose mais elevada de um comprimido clássico de anfetamina, e as reacções secundárias foram um tanto menores do que com a terapêutica por comprimidos de igual teor em droga activa.

A dose de 20 mg de anfetamina (mistura nas proporções de 1:3 de levo e dextro-anfetaminas) mostrou preencher as necessidades de um período de 10 a 14 horas..

Um complexo resina diidrocodeína, associado a feniltoloxamina igualmente sob a forma de um complexo resinoso, no comércio com a designação de «Tussionex», mostrou ser capaz de exercer uma acção anti-tússica durante um período de 8-12 horas (sem abolir completamente a natural protecção dos mecanismos da tosse)⁽²⁵⁾.

A supressão da tosse por um período de 8-12 horas seguinte à administração de uma única dose deste produto (equivalente a 5 mg de diidrocodeína) determinou resultados superiores (e sem reacções secundárias) aos usualmente obtidos pela administração daquela droga cada 2 a 4 horas.

Apreciação crítica das preparações complexas droga-resina

A avaliação favorável a este tipo de preparações resulta, fundamentalmente, da dedução, já anteriormente formulada, de que a elução de uma droga do complexo resina dependeria apenas da concentração de iões presentes⁽²⁶⁾, a qual, por não apresentar grandes variações nos sucos digestivos, permitiria a libertação da droga com bastante constância, independente de circunstâncias fisiológicas.

Ao lado desta primordial vantagem, o facto de as resinas permutiônicas serem muitíssimo hidroinsolúveis, representaria um facto favorável a este tipo de medicação, visto a sua administração não ocasionar efeitos tóxicos, salvo se administradas em grandes quantidades de forma a poderem perturbar a concentração cálcica nos líquidos do organismo.

Circunstancialmente, uma vantagem da apresentação de uma droga sob a forma de um complexo de resina poderá ser (embora na generalidade dos casos isso não suceda e, mesmo, em princípio o suporte resina seja isento de actividade) a própria resina actuar, em

virtude de qualquer mecanismo, reforçando a acção da droga medicamentosa.

Assim, por exemplo, tem sido referido que certas resinas permutiónicas podem potenciar a acção de drogas analgésicas, devido a certas aminas que contêm, apresentando elas próprias reduzida ou mesmo nula acção analgésica (^{23 e 27}).

Em todo o caso, as preparações complexas droga-resinas não são possuidoras de um comportamento totalmente inafectado por danos circunstanciais ou o seu uso nem sempre e em todas as circunstâncias é isento de desfavor.

Tem-se referido, por observação tanto na América como na Inglaterra, uma actividade não esperável de preparados complexos de anfetamina-resinas.

Segundo CHAUDHRY (²⁸), o ritmo de cedência deste tipo de medicação poderia depender, de entre outros diversos factores, de particularidades da própria droga medicamentosa, como o tamanho molecular e a constante de dissociação.

Além disso, o ritmo de cedência medicamentosa a partir de um complexo resinoso encontra-se na dependência da concentração de iões permutáveis na vizinhança. Grandes quantidades dos complexos podem originar uma certa depleção no local desses iões, o que poderia ocasionar uma redução no ritmo da permuta e portanto da cedência medicamentosa.

Por outro lado ainda, será de esperar que toda a droga não seja deslocável da resina.

Ainda se poderá referir que uma eventual desvantagem destas preparações está em não se poder dispor de uma preparação absolutamente padronizada, uma vez que uma tal preparação se encontra na dependência da utilização de resinas permutiónicas de composição constante.

Em certa medida na cedência medicamentosa tem importância o grau de ligações cruzadas nas resinas utilizadas para preparar o complexo medicamentoso (²⁰), e as amostras de uma mesma resina podem variar um pouco de fabricante para fabricante.

É finalmente de acrescentar que o uso clínico prolongado de resinas permutiónicas pode ocasionar efeitos prejudiciais. GREENMAN e colab. (³⁵), referiram a observação de certas perturbações bioquímicas e dados sintomas clínicos durante o tratamento de insuficiência cardíaca durante o tratamento prolongado com resinas permutiónicas.

III — Sais ou Complexos Químicos fracamente hidrossolúveis

Um outro mecanismo que se tem explorado para se conseguir o prolongamento da acção de drogas a administrar oralmente, tem sido a preparação de sais ou complexos de reduzida solubilidade nos líquidos do tracto digestivo, resultando, quando administrados em doses adequadas, efeitos terapêuticos prolongados.

Inicialmente, o processo foi sobretudo usado com aminas orgânicas dos seus sais em cujo grupo se encontram representados muitos agentes terapêuticos.

Têm sido exploradas preparações comerciais, neste campo, de diversos alcalóides como codeína, atropina, e morfina, de anfetamina, de anti-histamínicos (como a profenpiridamina) e, ultimamente, de Cianocobalmina (se bem que seja de notar que o tanato de Vitamina B₁₂ tenha sido apresentado para a administração parenteral (29 e 30).

Uma característica surpreendente destes compostos é a sua relativa uniformidade de composição.

A técnica de preparação dos tanatos de amina varia ligeiramente a solubilidade da amina, mas o método geral conveniente é o seguinte, apontado por CAVALLITO e JEWELL (31):

A base amínica é dissolvida num pequeno volume de um álcool (metílico, etílico ou propílico) e por cada equivalente molecular de base junta 374 g de ácido tânico numa solução do álcool.

Deste modo emprega-se um ligeiro excesso (10 % de excesso) da relação 1 para 5 dos pesos moleculares do pentadigalil glucose (*), C76 (H₁₂O₄₆, para o da amina (**).

CAVALLITO e JEWELL (31) reconheceram que a presença de electrólitos e o abaixamento do valor de pH aumentam o ritmo de libertação da amina do tanato.

Na prática das preparações galénicas, têm-se utilizado ácidos poligalacturónicos concomitantemente com o tanato, esperando aumentar deste modo a libertação inicial da amina, a fim de resultar uma concentração terapêutica inicial adequada.

Uma contingência deste processo de obtenção de preparações de acção retardada está em que o ritmo de cedência da droga activa, uma vez que é muito dependente do valor de pH, está sujeita a grandes variações de individuo para individuo.

KILE (32) procedeu a um estudo clínico de uma mistura de amino simpaticomiméticos e um anti-histamínico sob a forma de tanatos. Embora seja de anotar que não foram praticados ensaios de «contrôle» com aqueles agentes terapêuticos sob a forma usual, referiu ter observado uma definitiva vantagem terapêutica dos tanatos em cerca de 80 por cento dos doentes usados.

Um estudo clínico respeitante ao poligalacturonato de quinidina foi levado a efeito por SHAFTEL e HALPERN (33). Embora neste caso, o prolongamento de absorção não se tivesse evidenciado no homem, os autores, pela verificação de ausência de reacções secundárias, julgam a preparação recomendável nos doentes em que os sais inorgânicos clássicos de quinidina promovem perturbações do aparelho digestivo. A absorção do tracto gastrointestinal seria aliás, mais uniforme com este sal do que com os correntes (31).

(*) O ácido galotânico é estruturalmente idealizável como o éster/pentadigalato de glucose.

(**) A relação 1 para 5 de ácido tânico para a amina mostra-se a preferível (também existem possibilidades para outros compostos em que as relações ácido-amina são de 1 para 4 e 1 para 6) por fornecer complexos menos solúveis.

A precipitação do tanato formado é completada pela junção de um excesso de água gelada. O precipitado obtido é separado por filtração, cuidadosamente lavado com água gelada e seco na estufa de vácuo. Resulta um sólido amorfo de cor quase branca a amarela, relativamente hidrossolúvel.

Por diálise, têm-se experimentado a influência de um certo número de factores sobre o ritmo de cedência da amina difusível do complexo.

O pectinato (ou complexo) de diidrocodeinona foi, recentemente, avaliado clinicamente por BRITAIN⁽²⁵⁾. Embora ainda aqui seja de formular o reparo de não se confrontar o novo composto da base analgésica com os sais correntes da mesma, os autores concluíram que a analgesia pós-operatória se desenvolveu por períodos de tempo 3 vezes superiores aos que habitualmente seriam obtidos com outros analgésicos usuais e ligeiros os efeitos secundários.

PREPARAÇÕES LÍQUIDAS

Duas apresentações diferentes, correspondentes a dois processos distintos, têm sido concebidos e explorados nas preparações líquidas orais de actuação prolongada.

Estruturalmente, representam duas formas galénicas distintas: Num caso, trata-se de uma suspensão e noutro de uma emulsão.

Suspensão aquosa

A suspensão é constituída por partículas de dimensões muito reduzidas, adequadamente revestidas, por agentes hidrofobos apropriados, segundo técnicas adequadas e em seguida dispersadas num meio aquoso.

Os métodos de revestimento das partículas finíssimas podem ser diferentes e com eles, em parte, também distintamente exploráveis são os agentes de revestimento.

Pequenas diferenciações de técnica podem ser apontadas: A substância medicamentosa é dispersa numa solução volátil de uma gordura solidificada (tem-se usado, por exemplo, uma solução clorofórmica de óleo de rícino hidrogenado) ou é dispersa numa mistura fundida de diversos produtos cerosos (*).

Em qualquer dos dois casos, a preparação intermédia líquida, tendo as partículas insolúveis medicamentosas no seu seio, é pulverizada, obrigando-se a passar através de um pulverizador. No primeiro caso, o líquido volátil evapora-se, deixando a superfície das partículas revestidas de uma película de óleo hidrogenado, sólido à temperatura ambiente, e, no segundo caso, da mistura cerosa.

Quando o produto de revestimento apresente um ponto de fusão e de solidificação mais baixos, não é usável o sistema de revestir passando por pulverizador. A técnica, então, consiste em dispersar igualmente a droga activa, em grau de divisão conveniente, no seio do produto de revestimento fundido e congelar para solidificar, dividindo-se, em seguida, a massa sólida resultante, em partículas finas. Como agente com características que obrigam a estoura técnica, tem-se indicado, por exemplo, o éster glicérido de certos ácidos gordos.

Estes três métodos de revestimento das partículas da substância medicamentosa a suspender constituem matéria de uma patente norte-americana de 1957⁽²⁶⁾.

(*) São utilizáveis, evidentemente outros agentes como polímeros do silicone, derivados da celulose, compostos polivinílicos, etc.

Obtidas, por qualquer destes três mecanismos apontados, partículas de substância medicamentosa revestidas, elas são então dispersas num veículo aquoso com um agente dispersante apropriado, resultando uma suspensão de acção medicamentosa prolongada.

Igualmente se pode preparar uma suspensão de acção medicamentosa prolongada, como já se referiu, dispersando num meio aquoso uma droga fixada em resinas permutiônicas. R. J. Strassenberg Co. apresentaram o «Tussionex Liquid».

Emulsão

A droga em natureza é dispersa num veículo oleoso que, por sua vez se encontra emulsionado num meio aquoso da preparação (37). Trata-se, portanto, de uma emulsão do tipo óleo-em-água obtida à custa de agentes emulsionantes, apresentando o óleo, dispersa no seio das suas gotículas, a substância medicamentosa.

Nestas circunstâncias, resulta retardamento da absorção nalguns casos. Este tipo de preparação tem sido particularmente explorado para as sulfamidas, pelo facto de que são geralmente prescritas em doses que não seriam facilmente comportadas por comprimidos de acção prolongada (como se sabe em regra estas substâncias prescrevem-se em dose de 0,5 g). Ora mesmo 1 g de droga activa pode ser administrada numa colher das de chá (5 cm³ de uma preparação líquida).

Vejamos, sumariamente, como urge que se faça, as particularidades, a delicadeza operatória e os factores interferentes na tecnologia preparatória destas duas formas.

Suspensão aquosa

Como se compreende, dois factores fundamentais intervêm neste caso: a) o tamanho das partículas cristalinas da droga medicamentosa; b) a natureza dos materiais óleo-cerosos usados no revestimento hidrossolúvel da substância activa ou seja a natureza da película circundante da droga; c) a espessura dessa mesma película exterior. Isto, por um lado, mas por outro, a natureza e, portanto, a eficiência do agente suspensor também pode assumir grande influência no ritmo de absorção da substância activa, bem como a viscosidade da preparação (aliás, igualmente bastante relacionada com o agente suspensor usado).

A variação de todos estes factores, isolada e conjugadamente, presta-se a interferir no comportamento da preparação sob o ponto de vista do retardamento da sua absorção.

Emulsão

Quanto à forma emulsão, é evidente que toda uma gama de factores igualmente se mostram de considerar intervenientes no comportamento final deste tipo de preparações, Sem esquecer o grão de cristal

da substância activa insolúvel, a natureza e eficiência do emulsificador ou emulsificadores usados, interferirá encarada a sua actuação sob mais de uma faceta.

No caso da emulsão, não é apenas o grau de divisão da droga medicamentosa que interferirá no ritmo de absorção, mas também, e, em certos casos, não menos marcadamente, a intensidade de divisão das gotículas oleosas dispersas, portadoras e aprisionadoras da substância activa. E como se sabe, no grau de divisão das gotículas, ou seja na estrutura da emulsão, não é já apenas interferente o agente emulsionante utilizado, mas também a técnica preparatória seguida e a aparelhagem usada (correlacionada, aliás, com a técnica de preparação), estendendo, bem entendido, estas interferências já não apenas à fase propriamente de emulsificação, mas à de estabilização final da própria emulsão resultante (homogeneização, etc.).

Para ainda se poderem mostrar mais complexos os diferentes factores intervenientes no comportamento da emulsão no que se reporta à acção da substância activa, foi observado que a própria natureza da droga medicamentosa poderá condicionar os resultados.

SVENSON e associados (38) verificaram, no animal e no homem, que o comportamento deste tipo de emulsões é distinto conforme a natureza da droga.

Por outras palavras, o facto de este tipo de preparação facultar um prolongamento de acção com determinada droga não permite concluir que idênticamente venha a ocorrer com qualquer outra.

A apresentação sob a forma de emulsão, pelo menos com a estrutura que apresentámos e que corresponde a um tipo de medicação prolongada que foi estudada pelos Laboratórios Hoffman-La Roche, não confere, pelo menos sempre, adequada satisfação. Na realidade, o prolongamento de acção é muito escasso em relação a uma comum suspensão aquosa da simples substância medicamentosa.

Foram apreciadas as concentrações sanguíneas resultantes da administração oral de uma forma líquida de acção prolongada de Sulfaetiltiadiazol (Sul-Spanson de SK & F) por FOLTZ (39), FARQUHAR (40), VIEK *et al.* (41) e DAESCHNER *et al.* (42). SABLONSKY (43) referiu resultados clínicos (bons) obtidos com o emprego terapêutico da mesma preparação.

da Ordem dos Farmacêuticos

VANTAGENS E LIMITAÇÕES GERAIS DE PREPARAÇÃO DE ACÇÃO PROLONGADA

Já, na *Introdução*, deixámos transparecer algumas das vantagens que pode oferecer a medicação oral de acção prolongada. Vamos, neste local, sistematizar a concretizar mais os benefícios de um tal tipo de medicação.

Na preparação ideal que se procura, as drogas são fornecidas permanentemente e numa taxa constante durante um extenso período de tempo.

Desta sorte, se evitam as flutuações indesejáveis de concentração nos tecidos do organismo, que correm com as administrações intermitentes.

As perdas devidas aos processos normais metabólicos e à excreção estão continuamente a ser restabelecidas, resultando uma actuação terapêutica ininterrupta por um certo número de horas.

As consequências benéficas do emprego de preparações de acção prolongada resultam directamente da mimização das variações de concentrações sofridas pelas drogas medicamentosas no sangue e nos tecidos, e verificáveis, como aludimos, com a administração periódica de preparados clássicos.

Daqui resulta que estas preparações, quando elaboradas de modo a proporcionarem um comportamento em correspondência com o conceito de uma perfeita e eficiente forma de acção prolongada, permitem um certo número de desejáveis vantagens.

a) Redução do número de doses administradas, o que faculta um certo número de vantagens de ordem prática. A maioria das substâncias medicamentosas actualmente em uso são administradas em única dose para cada 12 ou 24 horas acarreta certas vantagens: evita a necessidade dos doentes serem despertados de noite; reduz, consideravelmente, nos hospitais, o tempo dedicado pelos enfermeiros à administração dos medicamentos aos doentes; nos tratamentos ambulatoriais, permite um mais fácil e seguro cumprimento das indicações clínicas no que diz respeito à posologia, o que leva a uma resposta mais regular e eficiente da terapêutica.

b) A manutenção de uma concentração adequada (se não óptima) da droga no organismo por períodos de tempo prolongados, suprimindo-se assim as quedas dos teores das substâncias medicamentosas inevitáveis na administração por doses fraccionadas.

Desta sorte, consegue-se manter, por uma forma constante a concentração terapêutica da droga, o que se apresenta particularmente desejável em dados casos.

Em certas enfermidades tratadas por quimioterápicos, o bom resultado do tratamento pode estar dependente desta constância de acção terapêutica. Por vezes, esta permanência de ataque evitará o aparecimento de formas de organismo com resistência adquirida.

Noutros casos, embora sem se revestir da importância do anteriormente apontado, pode a medicação de acção prolongada proporcionar um benefício mais consistente ao doente que não se atinge com as repetidas doses de preparações clássicas, como no caso de medicação antitússica, antiasmática, etc.

Por outro lado, evitando-se a necessidade de aumentar o quantitativo de cada dose para reduzir as quedas de concentração intradose, minimiza-se a possibilidade do aparecimento de reacções secundárias produzidas por essas doses elevadas.

c) Reduzir a total quantidade de droga necessária a administrar, para obtenção de um efeito fisiológico óptimo devido a permitir um mais eficiente aproveitamento do seu emprego.

Esta circunstância pode ser de grande interesse quando a droga possuir uma certa toxicidade ou outra acção cujo efeito não seja de desprezar para certas concentrações sanguíneas. Por outro lado, a administração de determinados fármacos é acompanhada de certos riscos que, evidentemente, diminuem reduzindo a frequência dessa administração.

Se se tratar de uma substância muito cara, é evidente que tem o seu interesse diminuir o custo do tratamento, por redução do número de doses a administrar.

Esta limitação do número de aplicações facilita muitos tratamentos ambulatoriais que, de outro modo, exigiriam maiores cuidados ou recursos.

Resulta, assim, que se mostra teòricamente vantajoso o emprego daquele tipo de preparações quando:

a) A eficácia de determinado agente terapêutico se encontre dependente da manutenção de teores terapêuticos no sangue e tecidos. É o caso, por exemplo, de certos quimioterápicos, como antibióticos e sulfonamidas (*).

b) A droga ocasione efeitos desagradáveis todas as vezes que se proceda à sua administração, reduzindo-se portanto a incidência desses efeitos. É o que ocorre, por exemplo, no caso da administração de ácido nicotínico.

c) Se torne desejável que o efeito terapêutico se mantenha por uma forma prolongada, isto é, cobrindo a maior parte do tempo diário. Será o caso, por exemplo, do emprego de anti-histamínicos em certas situações cuja manifestação comprometa as condições de trabalho ou de repouso.

Contra-indicações

Respeitantemente a certo número de drogas, pode apresentar-se contra-indicado o emprego de preparações de acção prolongada.

Assim naturalmente:

a) Com drogas que já de por si actuam por uma forma duvidosa, isto é, possuam uma meia-vida biológica longa. (É o caso, hoje corrente, de várias drogas, como por exemplo certas sulfamidas).

b) Com substâncias para cuja utilização se mostre conveniente ou recomendável uma posologia estreitamente precisa. (Tal é o caso de certos cardiotónicos, como glicosidos digitálicos ou trinitrato de glicerilo).

c) Com as drogas que habitualmente apresentem uma absorção irregular.

d) Com compostos que apresentem um índice terapêutico muito baixo, isto é, uma ligeira diferenciação entre as doses terapêutica e tóxica.

É evidente que fora destes casos formalmente contra-indicados, poderão existir certos fármacos para os quais nenhum interesse demonstrável advenha do emprego deste tipo de medicação.

Ao lado das indicações terapêuticas para que expressamente foi idealizado o tipo de medicação de acção prolongada, podemos referir um caso, circunstancial, em que, por a droga se apresentar sob esta forma de medicação, se evitou a consumação de uma tentativa de suicídio.

Num caso de envenenamento agudo por dexanfetamina que PATHY relata na revista *British Medical Journal* (4), este considera possível que a ausência

(*) Daqui os esforços que se têm promovido para atingir este objectivo por modificações adequadas da estrutura molecular dos respectivos compostos.

de sintomas graves fossem parcialmente devidos à forma sob que a droga ingerida se apresentava: em «spansule».

Tratava-se de uma rapariga de 20 anos, não casada, e que havia tido uma criança 2 meses antes do envenenamento; encontrava-se muito deprimida e havia ingerido nada menos de 42 cápsulas de 15 mg de dexanfetamina (ou seja um total de 600 mg). Foi admitida no hospital 9 horas após, e submetida à terapêutica adequada. Treze horas depois da admissão, teve a primeira dejectão intestinal após a ingestão das cápsulas. Neste conteúdo fecal, foi praticado um exame de pesquisas dos grânulos e somente 1 grânulo foi encontrado, o que sugere que, provavelmente, absorveu a grande maioria se não a totalidade da droga ingerida. (Aos grânulos desta preparação tem sido atribuído um período de desintegração à volta de 8 horas).

Parece que neste caso, o que salvou esta rapariga do seu acto de desespero — tendo apenas sofrido um estado de excitação, elevação do pulso, dificuldade em dormir — foi a medicação utilizada ser de acção prolongada.

MÉTODOS DE AVALIAÇÃO

Os métodos de análise deste tipo de preparações estão fora do escopo da nossa lição, pois o assunto só por si, constituiria largo tema a poder ser desenvolvido.

Apenas assinalaremos o seguinte:

Podem ser praticados «in vitro» ou «in vivo».

Nestes últimos, como no fundo se trata de apreciar uma modificação de acção da droga, certas avaliações são usáveis como um índice da acção farmacológica, e como tal, como métodos gerais de avaliação da actuação das preparações de acção prolongada. A natureza das provas pode depender das circunstâncias relativas às substâncias medicamentosas.

Pode consistir em dosar a concentração relativa das drogas em fluídos do organismo (no sangue, no líquido cefalorraquidiano ou na urina) ou em determinar, por provas bioquímicas, a variação ocorrida pós-administração sobre o teor da glucose sanguínea, sobre o quantitativo de electrólitos excretados na urina, etc.

Entretanto, variadíssimos ensaios desta natureza têm sido praticados, quer «in vitro» quer «in vivo» (45 a 53a).

As avaliações de natureza clínica têm igualmente sido numerosas. Já apontámos outras referências além das várias já anteriormente citadas (50b, 52a e 54).

O aperfeiçoamento e o alargamento do emprego da medicação de acção prolongada abre um largo campo de investigação não só farmacêutico, no afinamento e criação de novos processos, no estabelecimento de significativos métodos de avaliação, mas também do estudo fisiológico do mecanismo de absorção das drogas.

Poderá parecer talvez ousado falar na criação de outros processos, Não o é, inteiramente. Não percamos, por exemplo, de vista que uma possibilidade de regular e prolongar a duração da acção de uma droga — afinal precisamente o que constitui o princípio em que assenta a medicação de acção prolongada — estaria num mais completo e racional aproveitamento da decomposição fermentativa das drogas.

Não nos esqueçamos do número extraordinariamente elevado de fermentos existentes nos vários líquidos digestivo e nos diferentes locais do tracto gastrointestinal, actuando a valores de pH distintos.

O seu aproveitamento racional e tão completo quanto possível poderia levar a preparações de acção pré-estabelecida, mas seguramente daremos conta das enormes dificuldades a vencer para se explorar este campo, este rico manancial posto à nossa disposição. Excluindo a dificuldade que se adivinha dos processos técnicos a que se teria de recorrer não só na obtenção de preparações a que se exigirá comportamento mais rigoroso pré-estabelecido, há que contar com o necessário aprofundamento do próprio conhecimento do mecanismo de absorção.

Sem dúvida exigirá um plano de trabalho pleno de metodologia e de largueza.

Em todo o caso, talvez seja de aceitar que um tal caminho poderia conduzir a aperfeiçoamentos notáveis da medicação oral de acção prolongada.

Encarando a segurança da resposta da medicação oral de acção prolongada pelos prismas que lhe servem de base, a duração de permanência da droga e reabsorção, há que realçar no devido valor que o organismo humano é uma máquina extremamente complexa que reage com muito individualismo.

Apesar das dificuldades que se acumulam, e talvez até por elas mesmas, é de aceitar e de desejar que se intensifiquem os estudos respeitantes a esta nova forma de apresentação medicamentosa, de modo a justamente se extractar dela todos os benefícios de ordem terapêutica que é razoável esperar.

As especiais dificuldades e contingências das preparações orais de acção prolongada levantam e permitem equacionar certos profundos e delicados problemas de natureza teórica que estão quase inteiramente por resolver.

Para se apreciar o volume de trabalho que há a dispender para se chegar eventualmente no futuro a preparações de acção prolongada mais previamente estandardizada, lembremo-nos apenas desta grande e importante verdade: Apesar do homem se encontrar prestes a conhecer, «de visu», «in loco», a superfície dos planetas próximos, desconhece quase inteiramente os segredos de como se exerce no seu intestino a absorção das substâncias!...

É curioso assinalar que a necessidade teórica deste estudo para conduzir à obtenção de racionais preparações de acção prolongada promete abrir caminho ao conhecimento teórico desse tão importante fenómeno fisiológico da vida humana.

Não esquecendo embora que os organismos são máquinas não funcionando sob um padrão modelo, em todo o caso, é evidente que no dia em que se dispuserem de dados mais seguros, hoje ainda bastante ignorados, sobre as leis que presidem à absorção das drogas do tracto gastrointestinal, então a exploração dessas leis poderá levar a uma maior automatização da absorção e, portanto, à manipulação de preparações mais racionais, mais científicas no seu preconcebimento e, portanto, indubitavelmente, com maior dose de sucesso e segurança terapêutica.

APÊNDICE

O largo lapso de tempo decorrido entre a leitura desta lição e a sua publicação — mais de três anos — justifica que se junte um pequeno *Apêndice* onde se aprecie o desenvolvimento que a medicação oral de acção prolongada tomou entretanto, a confirmação ou não do seu valor e os progressos verificados se avaliar o seu real benefício e interesse.

Tal lapso de tempo é susceptível de corrigir a perspectiva de que então se dispunha e de permitir mais justa ideia da posição e valimento deste tipo de medicação. Daqui, não fugirmos a, rapidamente, traçarmos este *Apêndice*, complementando o que anteriormente havíamos escrito, facto que, ao mesmo tempo, nos faculta a publicação de uma *Bibliografia* actualizada.

Foram infundadas as nossas esperanças? Acentuou-se desde então o interesse por estes medicamentos? Têm eles correspondido às vantagens e benefícios para que foram concebidos? Surgiram técnicas novas de preparação?

O interesse teórico pela medicação de acção prolongada oral mantém-se e subsiste, necessariamente, até, com maior acuidade do que no primeiro momento, dada a justificação do lugar e finalidade que este tipo de medicação se propõe ocupar e atingir.

O interesse comercial tem-se desenvolvido. A posição de vendas a que preparações deste tipo de medicação atingiram, no mercado norte-americano, por exemplo, é verdadeiramente notável (*).

São preparações que continuam a merecer a melhor atenção, avaliada não só através de artigos de divulgação como de publicações de trabalhos variadíssimos de índole diversa, respeitantes a todas as naturezas de problemas a equacionar neste tipo de medicação, desde a tolerância à eficiência, dos métodos de avaliação «in vitro» aos de apreciações clínicas.

Além dos trabalhos de revisão publicados pouco antes da elaboração da nossa lição (^{55 a 59}), outros posteriormente têm surgido, embora tratados com profundidade, muito diferentes (^{60 a 63}).

Os medicamentos de acção oral prolongada passaram, por outro lado, a ser incluídos, com o devido desenvolvimento, nas recentes edições dos bons livros clássicos (⁶⁴), ou mesmo tratados sob determinados ângulos específicos em livros de especialidade (⁶⁵).

São medidas ainda do sério interesse desta medicação o elevado número de trabalhos publicados de estudo de técnicas laboratoriais de avaliação desta medicação, tanto «in vitro» como «in vivo» (^{66 a 79a} etc.).

Vários trabalhos vieram confirmar que as substâncias foram absorvidas por períodos mais extensos de preparações de acção prolongada do que dos preparados ordinários, quer na investigação animal (^{74 e 75} etc.), quer no homem (^{74, 80 a 83} etc.), bem como na utilização clínica (⁸⁴ etc.).

(*) Em 1959, as preparações de acção prolongada atingiram um volume de 87 milhões de dólares, representando 4 por cento do movimento farmacêutico. Em 1961, a venda do produto deste tipo teria subido a 100 milhões de dólares.

Por outro lado, sempre se reconheceu que as reacções secundárias são mais reduzidas sendo, como é óbvio, as concentrações sanguíneas resultantes, sempre menos elevadas do que as obtidas com as preparações convencionais (*).

Vários dos trabalhos posteriormente publicados têm trazido contribuições confirmativas de pormenores ou pontos de vista anteriormente estabelecidos.

Assim, por exemplo, sobre a utilização das resinas permutónicas — sem dúvida processo muito valioso de obter preparações de acção prolongada — confirmaram-se de novo experimentalmente os diferentes factores já assinalados que podem interferir na velocidade de elução da resina, sobretudo a constante de dissociação das resinas catiónicas e o diâmetro do poro da resina (^{19 a 26}). Precisaram-se as melhores condições da sua utilização (^{19 a 26}).

Igualmente se tem confirmado que a cedência de resinatos de droga de resinas catiónicas do tipo ácidos carboxílicos é influenciada pelo valor de pH (²¹).

Têm surgido novas técnicas respeitantes às preparações de acção prolongada?

Na realidade, quando pronunciamos a nossa lição, já este campo se encontrava bastante explorado e não era fácil aparecerem novas técnicas fundamentalmente distintas das anteriormente consideradas.

Quanto a processos preparatórios uma ou outra patente posteriormente terá sido descrita, mas de um modo geral, nenhuma novidade básica apresentam e apenas diferenças de pormenores de somenos significado. Assim, no caso de esférulas encapsuladas, ROSENTHAL (²⁷) descreveu a preparação de pequenos fragmentos com configuração cilíndrica em cuja obtenção intervêm materiais como a zeína ou Kafirin. WAGNER (²⁸) utilizou materiais de revestimento sensíveis a variações de pH na preparação de «pellets» de acção prolongada.

Revestimento dos princípios activos com ésteres ácidos alifáticos de di- e trisacaridos que se quebram, por acção enzimática, em extensão extraordinariamente reduzida mas, não obstante, suficiente para assegurar a absorção das drogas no organismo (em associação com vários dos anteriores corpos gordos citados) foi requerida como patente (²⁹).

Para comprimidos de penicilina de acção retardada foi estabelecida uma patente (³⁰) em que se faz actuar vários agentes retardantes de absorção.

Centro de Documentação Farmacêutica

Nova técnica preparatória: Comprimidos com um esqueleto de material plástico inerte inabsorvível dos Farmacêuticos

Posteriormente à nossa lição, um outro mecanismo de obtenção de prolongamento de acção medicamentosa foi explorado. Queremos reportar-nos ao processo primeiramente descrito em 1960 por SJÖGREN e

(*) É curioso notar uma excepção que foi assinalada por SJÖGREN e OSTHOLM (³¹). Trata-se dos resultados obtidos com comprimidos de acção prolongada de cloridrato de diidromorfinona com os quais foram obtidos limiares de dor mais elevados do que os obtidos com componentes correntes, revelando sempre aqueles uma maior eficácia do que estes, mesmo inicialmente após a administração.

A explicação deste surpreendente resultado seria filiável na circunstância dos comprimidos convencionais ocasionarem como reacções secundárias náuseas e vômitos que levariam à perda de substância medicamentosa, o que não ocorreria no caso dos comprimidos de acção prolongada em que os efeitos secundários estão muito reduzidos (ou pelo menos no tipo de comprimidos ensaiados por estes AA.: substância activa a impregnar um suporte celulósico).

FRYKLÖF^(91 a 92) e que constitui matéria de uma patente, dando origem a uma característica preparação a que se deu a designação de *Duretter*.

O princípio em que assenta é o seguinte: a preparação de acção prolongada consiste de um material de suporte de resina plástica porosa a que a substância medicamentosa é firmemente incrustada. Os comprimidos *Duretter* são produzidos comprimindo um granulado contendo a substância activa num material plástico insolúvel. No comprimido este material plástico forma um esqueleto de estrutura firme e porosa na qual a droga é dispersada. A maior parte da droga fica enclausurada dentro do material plástico.

O material plástico, insolúvel nos líquidos do tracto gastrintestinal, vai cedendo a estes, e neles se vão dissolvendo, apenas as partículas de substância activa que se encontram à superfície. Assim é, visto aos líquidos digestivos não ser dado atingir as partículas de droga incrustadas por baixo, até que as partículas superficiais se hajam dissolvido. A droga aprisionada nos comprimidos vai sendo excipiada apenas através dos poros formados pela dissolução de outras partículas medicamentosas.

Desta sorte, resulta uma cedência progressiva da droga a partir da estrutura do comprimido com uma consequente acção prolongada.

O ritmo de cedência das substâncias medicamentosas pode ser diferente, dentro de largo âmbito, mercê de modificações adequadas do processo de preparação.

Este tipo de comprimidos de acção prolongada ofereceria a vantagem do ritmo de cedência medicamentosa se encontrar grandemente subtraído à influência de variação das quantidades de líquido, do tratamento mecânico, dos enzimas digestivos, das variações de pH, viscosidade, tensão superficial e concentração electrolítica.

Quanto ao desconforto que, porventura, se possa aceitar que este tipo de comprimidos possa ocasionar nos doentes pela ingestão do esqueleto de plástico insolúvel, referem estes autores não se ter verificado quaisquer queixas nesse sentido durante 5 anos de experimentação deste tipo de preparações.

O ritmo de absorção deste tipo de preparações foi apreciado tanto «in vitro» como «in vivo», por SANNERSTED⁽⁹³⁾, com comprimidos de nitrato de sódio e por SJÖGREN e ÖSTHOLM⁽⁹⁴⁾ no gato, com comprimidos de nitroglicerina e comprimidos de cloridrato de lobelina e no homem com comprimidos de brometo de amónio, de creatinina, de penicilina V potássica, de cloridrato de diidromorfinona.

O tempo decorrido após a leitura da nossa lição permite apreciar mais justamente o valor (já que o interesse não é de discutir) da medicação de acção prolongada, bem como se foram aperfeiçoando e completando os dados de apreciação.

Este ponto — avaliação adequada destas preparações como agentes terapêuticos — é fulcral. Por isso, nos deteremos um pouco mais analisando-o, já que as publicações aparecidas desde então têm contribuído para esclarecer melhor este importante aspecto.

É evidente que o próprio simples exame teórico dos princípios e dados em que se baseia cada um dos diferentes processos de obtenção das diversas preparações orais de acção prolongada permite aceitar que certas delas responderão muito melhor do que outras às exigências que é razoável pedir-se-lhes.

No entanto, é bem patente que, mesmo seleccionado o melhor processo de preparação, necessário se torna controlar cada lote preparado e estudar a melhor fórmula quando se pretenda adoptar o mesmo processo a novas drogas. Para a selecção da mais conveniente fórmula, urge dispor de um método de avaliação adequado.

Satisfazer esta necessidade, eis uma das primeiras dificuldades.

No campo, pois, da avaliação de uma dada preparação oral de acção prolongada, podem-se pôr 2 problemas distintos: não só a apreciação da eficácia clínica da preparação, mas também uma determinação quantitativa «in vivo», capaz de correlacionar-se com o efeito clínico, e que permita o trabalho de afinação de uma fórmula galénica, ou seja, a selecção da mais vantajosa fórmula.

Seleccionada, por esse modo, a melhor fórmula, complementarmente, surge a vantagem de estabelecer especificado comportamento em adequadas provas «in vitro», a fim de assegurar a reprodutibilidade das características dos futuros lotes (isto é, o controle farmacêutico), por processos mais simples e rápidos.

Vejam, pois, as dificuldades inerentes à resolução de cada um dos problemas de avaliação citados e até que ponto têm sido superados.

O comportamento destas preparações, «in vivo», ou seja, a variação da taxa de cedência medicamentosa no animal e no homem, tem sido apreciado fundamentalmente pela avaliação do grau e duração de absorção, pelo tempo de manutenção das concentrações sanguíneas terapêuticas e da duração de eliminação urinária, já que o melhor método para avaliar a acção terapêutica de dada droga — a medida dinâmica da concentração da droga no local da acção — é impraticável na maioria dos casos. Mais do que medidas quantitativas da actividade das drogas, tem-se lançado mão de doseamentos de concentração das substâncias medicamentosas.

Vários trabalhos têm mostrado que as concentrações sanguíneas das substâncias medicamentosas, os dados sobre a sua excreção urinária ou dos seus metabolismos e o valor da sua meia-vida biológica, quando relacionados com a resposta terapêutica, são utilizáveis para avaliar uma preparação de acção prolongada (*) (**).

É de assinalar que a utilização destes processos, quando se trate certas drogas, nem sempre é praticável.

(*) Nesta apreciação, tanto os valores das concentrações sanguíneas como da excreção urinária depois da administração da droga sob a forma de medicação prolongada devem ser comparados com correspondentes concentrações e valores obtidos com a droga administrada sem tratamento retardante.

(**) Alguns investigadores têm usado como processo os raios X para apreciar a desintegração de preparações radiopacas de acção prolongada. Ora, além das dificuldades de interpretar as imagens roentgenológicas, a verdade é que a desintegração de uma preparação no tracto gastrointestinal não assegura a adequada absorção das substâncias activas.

Por vezes, estas avaliações quantitativas das concentrações da droga não são possíveis devido às baixas concentrações atingidas no organismo (*) ou ao desconhecimento do seu metabolismo.

Por outro lado, há sérios outros aspectos a ponderar na possibilidade de se usar tais princípios.

A meia-vida biológica, quando obtida pelos valores de taxas sanguíneas ou urinárias, pode não oferecer directa relação com a resposta terapêutica da droga — em última análise, o que verdadeiramente interessa na apreciação da eficácia medicamentosa. Quando, nestes casos, se procure estabelecer a meia-vida biológica à custa de alguma resposta fisiológica ou efeito secundário (para a avaliação, aliás, dos quais terá de existir método adequado), poderão ainda tais respostas à administração medicamentosa não representar a acção verdadeiramente específica que a droga se destina desempenhar.

Por outro lado, certas drogas passarão por complicados ciclos de absorção-excreção, de tal sorte que se tornam inaplicáveis as expressões matemáticas correntemente utilizadas para interpretar os dados da excreção urinária.

Como se compreenderá, *o problema da avaliação de uma dada preparação (e conseqüentemente o estudo de planeamento de uma nova fórmula) não é sempre isento de enormes dificuldades.*

Em tais casos, poder-se-á ter que fazer apelo a uma experimentação clínica, cuidadosamente controlada, como a mais rigorosa forma de avaliação de certas preparações de acção prolongada.

Quisemos, assim, patentear um problema delicado como é o estabelecimento controlado de uma fórmula e a verificação segura da sua real eficiência.

Sob o ângulo das variações individuais, há um pormenor que também deve ser referido e que, em boa verdade, poderia limitar a segura eficiência da medicação de acção prolongada.

Não se trata já apenas das variações individuais no que se reporta ao ritmo e ao grau de intensidade da absorção, mas também à variação individual da resposta.

É conhecido que a dose de uma droga que é necessária para produzir o seu característico efeito pode ser imprescindível tornar-se algumas vezes superior noutro grupo de doentes.

Esta circunstância, que não poderá em rigor ser inteiramente esquecida, restringe um pouco a segurança da eficiência de uma medicação que, podendo ter a vantagem de uma permanência de efeito, a exerce num plano de atenuada intensidade, eventualmente nalguns casos em valores abaixo de certas necessidades individuais.

Para finalizar levantamos o seguinte problema:

Qual afinal o real valor deste tipo de preparações — hoje que já se dispõe de mais elementos para se proceder a uma apreciação mais criteriosa.

(*) Estão neste caso, por exemplo, certas drogas anti-histamínicas que circulam em fraca concentração e sofrem rápida eliminação.

Antes de mais, há que, com sinceridade, reconhecer este problema: manifestos dados de apreciação têm seguramente levado à observação de que os diferentes tipos de preparações que correm no mercado dão muito diferente grau de satisfação às exigências de uma verdadeira medicação de acção prolongada.

Nesta ordem de ideias, várias questões podem surgir, desde a necessidade de se usar uma terminologia para cada caso, por ventura, mais específica, até ao conceito — que se torna necessário destacar — de que técnica satisfatória para obter preparação de determinada droga pode não ser igualmente conveniente para outras.

Esta variação do valor dos vários tipos de preparações é, por outro lado, a percebível tendo apenas em conta uma apreciação teórica das diferenças entre esses tipos de preparações.

Vários problemas, aliás, se podem sobrepor, (alguns principais dos quais foram anotados nas Limitações) o que, em rigor, leva a concordar ser real uma certa dificuldade na formulação deste tipo de medicação.

Aliás, esta classe de preparados não chegou, evidentemente, ainda a uma fase de estabilização. Apesar da grande variabilidade de técnicas, este tipo de medicação continua em fase de desenvolvimento.

Pelo menos há que decorrer certo tempo que permita seleccionar os produtos que dêem satisfação.

De muito trabalho ainda se carece para se inteirar da real resposta de uma preparação, desde a fixação de adequados métodos analíticos, não só «in vitro» como de avaliação das substâncias activas ou dos seus metabolitos nos elementos do organismo onde interessa apreciar as suas concentrações (no sangue, na urina, nos tecidos), até ao estabelecimento de métodos clínicos objectivos (*).

Um outro pormenor devemos referir: deve assinalar-se que, presentemente, se salienta a necessidade de precisar uma terminologia classificada destinada a este tipo de preparações.

A tendência actual é de, pelo menos, usar 3 designações que permitiriam subentender certa distinção de comportamento entre as preparações: preparações ou medicação oral de cedência *mantida* (em língua inglesa, «oral sustained release preparation») que se destinaria às preparações mais perfeitas: aquelas que numa dose singular proporcionariam um rápido estabelecimento de uma resposta dentro da concentração sanguínea terapêutica e manteriam este nível por um certo período de tempo, habitualmente de 10 a 12 horas; preparações ou medicação de acção *prolongada* (em inglês, «oral prolonged-action medication») em que a manutenção deste nível terapêutico não era assim tão rigoroso e dentro das quais se poderia precisar as «preparações orais de *acção repetida*» nas quais, durante o tempo da acção

(*) É de salientar que, em muitas avaliações clínicas destas preparações, vários reparos se podem apresentar ao modo como o trabalho foi orientado, desprezando-se correntemente mesmo a simples técnica de experimentação em paralelo com um «placebo». Tornar-se-ia necessário que na avaliação das drogas no homem se utilizassem as técnicas apropriadas e se respeitassem as mesmas normas de rigor com que se conta na experimentação animal (10).

prolongada, se verificam nítidas quedas dos níveis terapêuticos alterantes com subidas, o que promove uma acção prolongada intermitente.

Parece-nos justificado terminar a apreciação do valor desta nova medicação, reproduzindo, o final de um artigo, aliás de apreciação crítica a este tipo de medicações, dos Drs. J. A. CAMPBELL e A. B. MORRISON, dos Laboratórios de Drogas e Alimentos do Departamento de Saúde e Conforto nacionais de Ottawa, Canadá, em que se define a posição que, em consciência, o Clínico deveria tomar em presença desta medicação.

«É pertinente perguntar qual a posição que deve tomar o clínico ao dispor-se a prescrever preparações de acção prolongada. Deve a si próprio pôr as seguintes questões:

- 1 — É necessário ou desejável o efeito prolongado?
- 2 — É relativamente importante a precisão posológica?
- 3 — Tem o produto em causa mostrado através de provas críticas o necessário efeito prolongado?
- 4 — Dispõe o preparador de preciso contrôlo farmacêutico?
- 5 — É possível avaliar objectivamente a resposta que pode ser obtida com a medicação de acção prolongada comparada com aquela encontrada quando preparações convencionais da droga não usadas?

Se as respostas a estas questões são predominantemente positivas, o médico encontrar-se-á numa posição de poder julgar o mérito da preparação. Se elas são predominantemente negativas, há reduzida justificação para o uso de uma droga numa fórmula de acção prolongada».

Compreensivelmente, o comportamento de uma medicação oral de acção prolongada deve encontrar-se perfeitamente assegurado, de acordo com o que se lhe pretenda imprimir e correspondente ao que os respectivos anúncios lhe atribuam.

Se assim não fora, além de um justificado descrédito, levantar-se-ia para o clínico um sério problema de consciência ao prescrever este tipo de medicação, dada a circunstância de as drogas administradas em tal apresentação serem fornecidas numa quantidade que habitualmente é tripla da dose normal.

Torna-se imprescindível que o comportamento seja tal qual o anunciado — evidentemente, com os desvios quantitativos razoavelmente aceitáveis; assim se torna necessário, não só para evitar o risco de prejuízos quando a sua cedência fosse exageradamente pronta, mas igualmente também, no caso inverso, quando aquela se processasse num ritmo excessivamente lento.

Seja como for, teremos de terminar concordando que a *medicação oral de acção prolongada dispõe hoje de um lugar próprio, assinalado, na Terapêutica.*

BIBLIOGRAFIA

- (¹) SWINTOSKY, J. V.; FOLTZ, E. L.; BONDI, A. JR. e ROBINSON, M. J.: «Sulfathiazoladiazole. III. Kinetics of absorption, distribution and excretion». *J. Am. Pharm. Assoc. (Sc. Ed.)*, **47**, 136 (1957).
- (²) NELSON, E.: «A note on mathematics of oral sustained release products». *J. Am. Pharm. Assoc. (Sc. Ed.)*, **46**, 572 (1957).
- (³) HERMELIN: *U. S. Patent*, n.º 2,809,916 (1958).
- (⁴) COOPER e WINDHEUSER: *U. S. Patent* n.º 2,887,438 (1959).
- (⁵) SVEDRES, E. V., (to Smith, Kline & French): «Method of making a sustained release pharmaceutical tablet and product of the method». *U. S. Patent* n.º 2,793,979 (1957).
- (⁶) HAMADA: *U. S. Patent* n.º 2,895,881 876-882 (1960).
- (⁷) BLYTHE, R. H.: «The formulation and evaluation of sustained release products». *Drug Standards*, **26**, 1 (1958).
- (⁸) BLYTHE, R. H.: «Sympathomimetic preparation». *U. S. Patent* n.º 2,738,303 (1956).
- (⁹) LIPOWSKI: «Ei du Pont de Memours & Co.». *Brit. Patent* n.º 743,097.
- (¹⁰) WURSTER, D. E.: «Air—suspensions technique of coating drug particles. Preliminary report». *J. Am. Pharm. Assoc. (Sc. Ed.)*, **48**, 451 (1959).
- (¹¹) LOWEY, H.: «Ethyl cellulose coatings for shaped medicinal preparations». *U. S. Patent* n.º 2,853,420 (1958).
- (¹²) NACHOD, F. C. e WOOD, W.: «The reaction velocity of ion exchange». *J. Amer. Chem. Soc.*, **66**, 1380 (1944).
- (¹³) HEYMANN, E. e O'DONNELL, I. J.: «Anion-exchange resins (Acid adsorption) or (anion exchange)». *J. Colloid Sci.*, **3**, 479 (1948).
- (¹⁴) KRESSMAN, T. R. E. e KITCHENER, J. A.: «Cation exchange with a synthetic phenolsulphonate resin. Part. IV. A note on equilibria in presence of solvents». *J. Chem. Soc.*, p. 1211 (1949).
- (¹⁵) WINTERS, J. C. e KUNIN, R.: «Ion exchange in the pharmaceutical field». *Ind. Eng. Chemistry*, **41**, 460 (1949).
- (¹⁶) KUNIN, R. e BARRY, R. E.: «Carboxylic weak-acid type, cation-exchange resins». *Ind. Eng. Chemistry*, **41**, 1269 (1949).
- (¹⁷) SAUNDERS, L. e SRIVASTAVA, R.: «The absorption of quinine by a carboxylic and ion exchange resins». *J. Chem. Soc.*, **3**, 2915 (1950).
- (¹⁸) SAUNDERS, L. e SRIVASTAVA, R.: «The absorption of some organic bases by carboxylic acid ion-exchange resins. Part. I. Equilibrium studies». *J. Chem. Soc.*, **2**, 2111 (1952).
- (¹⁹) LEE HUICK, C.: «Absorption and liberation of ephedrine from ion-exchange resins». *Amer. J. Pharm.*, **122**, 228 (1950).
- (²⁰) CHAUDRY, N. C. e SAUNDERS, L.: «Sustained release of drugs from ion exchange». *J. Pharm. & Pharmacol.*, **8**, 975 (1956).
- (²¹) HOLLANDER, A. G.: «Para-aminosalicylic acid-resin complex: studies in absorption, serum electrolytes, and tolerance». *Amer. Rev. Tuberc.*, **72**, 548 (1955).
- (²²) GUSTUS, E. L.: «Composition containing polyamine resin having adsorbed there on an anion of para-aminosalicylic acid». *U. S. Patent* n.º 2,721,827, 25 Oct. (1955).
- (²³) CASS, L. J. e FREDERIK, W. S.: «The clinical investigation of a codeine resin complex. A long acting analgesic for oral administration». *New Engl. J. Med.*, **259**, 1108 (1958).
- (²⁴) FREED, S. C.; KEATING, J. W. e HAYS, E. E.: «Amphetamine-resin complex for prolonged appetit suppression». *Ann. Int. Med.*, **44**, 1136 (1956).
- (²⁵) CHAN, Y. T. e HAYS, E. E.: «A resin complex for prolonged antitussive effects». *Amer. J. Med. Sci.*, **234**, 207 (1957).
- (²⁶) TOWNSEND, E. H.: «Prolonged cough suppression. Combination of dihydrocodeinone and phenyltoxicamine with ion-exchange resin». *New Engl. J. Med.*, **258**, 63 (1958).
- (²⁷) BECKER, B. A. e HAYS, E. E.: «Prolongation and potentiation of oral codeine analgesia in rats». *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, **99**, 17 (1958).
- (²⁸) CHAUDRY, N. C.: «Discussion». *J. Pharm. & Pharmacol.*, **8**, 985 (1956).
- (²⁹) THOMPSON, R. E. (To Armour & Company): «Long-acting Vitamin B₁₂». *U. S. Patent* n.º 2,920,015 (1960).

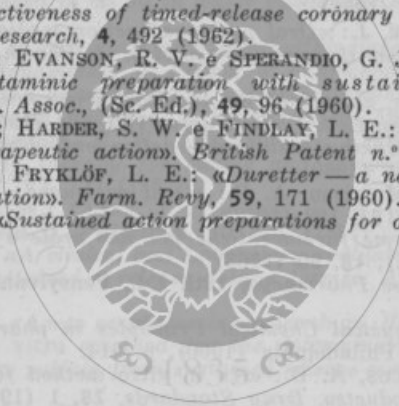
- (30) DAVIS, R. L.; O'CONNOR, J.; WONG, V.; LAWTON, A. L. e CHOW, B. F.: *Metabolic studies of vitamin B₁₂ (Depinar)*. *Proc. Soc. Expt. Biol. & Med.*, **101**, 211 (1959).
- (31) CAVALLITO, C. J. e JEWELL, R.: «Modification of rates of gastrointestinal absorption of Drugs. I. Amines». *J. Am. Pharm. Assoc. (Sc. Ed.)*, **43**, 165 (1958).
- (32) KILE, R. C.: *Ant. Med. Clin. Therapy*, **5**, 578 (1958).
- (33) SHAFTEL, N. e HALPERN, A.: «The clinical study of quinidine polygalacturonate». *Am. J. Med. Sci.*, **236**, 184 (1958).
- (34) HALPERN, A.; SHAFTEL, N. e MONTE BOVI, A. J.: «The synthesis and study of quinidine polygalacturonate». *Am. J. Pharm.*, **130**, 190 (1958).
- (35) BRITAIN, C. J. C.: «Dihydrohydroxycodone pectinate». *Lancet*, **2**, 544 (1959).
- (36) ROBISON, M. J. e SVEDRES, E. V. (To Smith, Kline & French): «Sustained release pharmaceutical preparations». *U. S. Patent n.° 2,805,977*.
- (37) FEINSTONE, W. H.: «Sulfonamides in adsorbable lipide-aqueous emulsion». *U. S. Patent n.° 2,867,565* (1959).
- (38) SVENSON, S. E.; DELORENZO; W. F.; ENGELBERG, R.; SPOONER, M. e RANDALL, L. O.: «Absorption and chemotherapeutic activity of acetyl sulfisoxazole suspended in an oil in water emulsion». *Ant. Med. & Clin. Therapy*, **2**, 148 (1956).
- (39) FOLTZ, E. L.: «Comparison of sulfaethylthiadiazole plain sustained release, with other sulfonamides». *J. Pharm. & Pharmacol.*, **119**, 145 (1957).
- (40) FARQUHAR, J. D.: «Evaluation of sulfaethylthiazole (SETD) in common infectious states in children». *J. Pediatrics*, **50**, 190 (1957).
- (41) VIEK, N.; CAMPBELL, E. W.; GISLASON, G. J. e BONDI, A.: «Sulfaethylthiadiazole (SETD) therapy for simple and complicated urinary tract infections». *J. Urol.*, **77**, 777 (1957).
- (42) DAESCHNER, C. W.; CLARK, J. L. e YOW, E. M.: «A comparative evaluation of sulfonamides». *J. Pediatrics*, **50**, 531 (1957).
- (43) SABLOSKY, L.: «A clinical and Laboratory evaluation of sulfaethylthiadiazole (SETD) in sustained — release dosage forms». *Ant. Med. & Clin. Therapy*, **4**, 729 (1957).
- (44) PATHY, M. S.: «Acute amphetamine poisoning». *Brit. Med. J.*, **1**, 946 (1957).
- (45) ROYAL, J.: In vitro «method for the determination of the rate of release of amphetamine sulfate from sustained release medication». *Drug Standards*, **26**, 41 (1958).
- (46) CAMPBELL, T. J. e THEIGAGT, J. G.: «Determination of drug release from gradual release preparations». *Drug Standards*, **26**, 73 (1958).
- (47) SOUDER, J. C. e ELLENBOGEN, W. C.: «Laboratory control of dextro amphetamine sulfate sustained release capsules». *Drug Standards*, **26**, 77 (1958).
- (48) ROYAL, J.: «A comparison of in vitro rates of release of several brands of dextro amphetamine sulphate sustained release capsules». *Drug Standards*, **27**, 1 (1959).
- (49) SHENOY, K. G.; CHAPMAN, D. G. e CAMPBELL, J. A.: «Sustained release in pelleted preparations as judged by urinary excretion and in vitro methods». *Drug Standards*, **27**, 77 (1959).
- (50) WAGNER, J. G.: «Sustained action oral medication II. The kinetics of release of Drugs to fluids» in vitro. *Drug Standards*, **27**, 178 (1959). *Ib.*, **28**, 30 (1960).
- (51) LJUNGBERG, S.: «Über die prüfung der Zerfallbergeit von tabletten mit verlängerter wirkung». *Svensk Farmaceutisk Tidss.*, **63**, 33 (1959).
- (52) WIEGAND, R. G. e TAYLOR, J. D.: «An exponential expression for in vitro release of drug from sustained-release preparations». *Drug Standards*, **27**, 165 (1959). *Ib.*, **28**, 31 (1960).
- (52a) BISHOLFF, R. J.: «The use of a new sustained-release antibacterial agent in general practices». *Ant. Med. Clin. Therapy*, **3**, 399 (1956).
- (53) FAILLA, L. e MAGNI, C. C.: «Nuova Tecnica di controllo delle preparazioni ad uso orale in microconfeti ad assorbimento ritardato». *Il Farmaco (Ed Pr.)*, **14**, 752 (1959).
- (53a) VLIET, E. B.: «A suggested in vitro procedure for measuring the rate of drug release from timed release tables and capsules». *Drug Standards*, **27**, 96 (1959).

- (^{25b}) TOWNSEND, E. H. JR.: «Prolonged cough suppression». *New Engl. J. Med.*, **258**, 63 (1958).
- (^{25c}) GREEN, MAYER A.: «One year's experience with sustained-release antihistamine medication». *Ann. Allergy*, **12**, 273 (1954).
- (^{25d}) ROGERS, H. L.: «Treatment of allergic conditions with sustained-release chlorpropenpyridamine maleate». *Ann. Allergy*, **12**, 242 (1958).
- (^{25e}) SPIELMAN, A. D.: «Treatment of common allergy diseases with sustained release Theruhistin». *R Ann. Allergy*, **16**, 242 (1958).
- (²⁴) CASS, L. C. e FREDERICK, W. S.: «The clinical evaluation of sustained release antitussives». *Ann. Int. Med.*, **49**, 151 (1958).

APENDICE

- (²⁵) DRAGSTEDT, C. A.: «Oral medication with preparations for prolonged actions». *J. Am. Med. Assoc.*, **168**, 1652 (1958).
- (²⁶) STEMPEL, E.: «Prolonged drug actions». *J. Am. Pharm. Assoc. (Pr. Ed)*, **20**, 393 (1959).
- (²⁷) LANG, E.: «Oral verwendete arzneiformen mit verlangerter wirkung». *Schw. Apoth. Ztg.*, **96**, 173 (1958).
- (²⁸) LAZARUS, J. e COOPER, J.: «Oral prolonged action medicaments: their pharmaceutical control and therapeutic aspects». *J. Pharm. & Pharmacol.*, **11**, 257 (1959).
- (²⁹) ZILLI, A.: «Moderne acquisizioni de tecnica farmaceutica; le preparazioni ritardato per uso orale». *Boll. Chim. Farm.*, **100**, 134 (1961).
- (³⁰) ROBINSON, M. J.: «Making sustained — action oral dosage forms». *Drug & Cosmetic Ind.*, **87**, 466 (1960).
- (³¹) CAMPBELL, J. A. e MORRISON, A. B.: «Oral prolonged — action medication». *J. Am. Med. Assoc.*, **181**, 102 (1962).
- (³²) RIGAMONTI, S.: «Forme farmaceutiche per uso orale e cessione protratta». *Il Farmaco (Ed. Pr.)*, **18**, 90 (1963).
- (³³) «Remington's Practice Pharmacology», 12th Ed., Pennsylvania, (1961). Chapter, **38**, p. 495-511.
- (³⁴) MARTIN, N. A.: «Physical Chemical Principles in pharmaceutical sciences». *Physical Pharmacy*, Philadelphia (1960), p. 514.
- (³⁵) NASH, R. A. e MARCUS, A. D.: «An in vitro method for the evaluation of sustained release products». *Drug Standards*, **28**, 1 (1960).
- (³⁶) WAGNER, J. C.: «Sustained action oral medication. II. The kinetics of release of drugs to fluids» in vitro. *Drug Standards*, **28**, 30 (1960).
- (³⁷) DEEB, G. e BECKER, B. A.: «Absorption of sustained — release oral amphetamine preparations in the rat». *Toxicol. Appl. Pharmacology*, **2**, 410 (1961).
- (³⁸) MORRISON, A. B.; PERUSSE, C. B. e CAMPBELL, J. A.: «Relationship between in vitro desintegration time and in vivo release of vitamins from a triple-dose spaced-release preparation». *J. Pharm. Sci.*, **57**, 623 (1962).
- (³⁹) BECHMANN, G. e SPEISER, P.: «Protrahierte wirkstoffabgabe aus peroralen, festen arzneiformen». *Pharm. Acta Helv.*, **37**, 252 (1962).
- (⁴⁰) HEIMLICH, R. K.; MACDONNELL, R. D.; POLK, A. e FLANAGAN, L. T.: «Evaluation of an oral sustained release dosage form of trimeprazine as measured by urinary excretion». *J. Pharm. Sci.*, **50**, 213 (1961).
- (⁴¹) HEIMLICH, R. K.; MACDONNELL, R. D.; FLANAGAN, L. T. e O'BRIEN, D.: «Evaluation of a sustained release form of phenylpropranolamine hydrochloride by urinary excretion studies». *Pharm. Sci.*, **50**, 232 (1961).
- (⁴²) ROSEN, E.: «Relationship of in vitro release to urinary recovery in man of a sustained-release preparation of S35 prochlorperazine». *J. Pharm. Sci.*, **50**, 98 (1963).
- (⁴³) SJÖGREN, J. e OSTHOLM, I.: «Absorption studies with a sustained release tablet». *J. Pharm. & Pharmacol.*, **13**, 496 (1961).
- (⁴⁴) NASH, J. F. e CRABTREE, R. E.: «Absorption of tritied d-desoxyephedrine in sustained-release dosage forms». *J. Pharm. Sci.*, **50**, 134 (1961).
- (⁴⁵) MOURATOFF, G. J. e BSTTERMAN, R. C.: «Serum iron absorption tests of a sustained-release form of oral». *J. News Drugs*, **1**, 157 (1961).
- (⁴⁶) HOCK, C. W.: «A clinical evaluation of an anticholinergic agent in a sustained-release dose form». *Current Therapeutic Research*, **4**, 363 (1962).

- (79) MORRISON, A. B.; PERUSSE, C. B. e CAMPBELL, J. A.: «Physiologic availability and in vitro release of riboflavin in sustained-release vitamin preparations». *New Engl. J. Med.*, **263**, 115 (1960).
- (79) HIRSCHER, D. A. e MILLER, O. H.: «Drug release for cation exchange resins». *J. A. P. A.*, N. S. **2**, 105-108 (1962).
- (79a) SJÖGREN, J.: «Laboratory control of Duretter, a sustained release tablet». *Dansk. Tidsskr. Farm.* **34**, 189 (1960).
- (80) HOLLISTER, L. E.: «Studies of delayed-action medication. Meprobamate administered as compressed tablets and as two delayed-action capsules». *New Engl. J. Med.*, **266**, 281 (1962).
- (81) GREENBERG, S. M.; HERNDON, D. R.; MACDONNELL, T. L.; FLANAGAN e BONDI, A.: «Human availability studies of five vitamins in sustained release form». *Amer. J. Clin. Nutrition*, **2**, 324 (1961).
- (82) HEYMAN, J. J.; KRUMHOLZ, W. e MERLIS, S.: «The influence of different pharmaceutical preparations of meprobamate on the rate of absorption in humans». *Current Therapeutic Research*, **4**, 416 (1962).
- (83) STEVENSEN, T. D.: «Therapeutic assay of a sustained-release form of oral iron». *Current Therapeutic Research*, **4**, 107 (1962).
- (84) ROBBINS, G. P. e THOMPSON, W. B.: «Observations of the clinical and physiological effectiveness of timed-release coronary dilator therapy». *Current Therapeutic Research*, **4**, 492 (1962).
- (86) SMITH, H. A.; EVANSON, R. V. e SPERANDIO, G. J.: «The development of a liquid antihistaminic preparation with sustained release properties». *J. Am. Pharm. Assoc.*, (Sc. Ed.), **49**, 96 (1960).
- (90) MILLAR, J. F.; HARDER, S. W. e FINDLAY, L. E.: «Penicillin tablets having sustained therapeutic action». *British Patent n.º 829,005*, Feb. 24 (1960).
- (91) SJÖGREN, J. e FRYKLÖF, L. E.: «Duretter—a new type of oral sustained action preparation». *Farm. Revy*, **59**, 171 (1960).
- (92) SJÖGREN, J.: «Sustained action preparations for oral use». *Farm. Revy*, **58**, 233 (1959).



Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

RESUMOS

TECNOLOGIA FARMACÊUTICA

AMPOLAS PLÁSTICAS PARA VACINA LÍQUIDA DE VARIÓLA

ESPMARK, A. e LINDNER, S.: *Biotechnology and Bioengineering*, 4, 323 (1962)

Descreve-se a manufatura de ampolas plásticas de cloreto de polivinilo de uma dose singular de vacina líquida antivariólica.

A vacina (corada de verde) é injectada em tubos de cloridrato de polivinilo os quais são então fechados por soldadura por alta frequência para resultar ampolas de 16 mm de comprimento. As ampolas são abertas com tesouras estéreis e a vacina é espremida directamente sobre a pele.

Este sistema de fechar é vantajoso, uma vez que se observa tendência para a exsiccção pela vacina fechada a temperaturas elevadas. Metade de uma ampola é suficiente para obter 2 pequenas gotículas. Para estas serem bem visíveis sobre a pele é que a vacina é corada de verde (0,0002% de Corante alimentar verde n.º 3, corante n.º 42 053 do *Colour Index 1956*).

Nos últimos 5 anos, apenas ampolas plásticas têm sido rotineiramente utilizadas na Suécia, tempo durante o qual cerca de 3 milhões de doses têm sido aplicadas, com satisfação.

L. S. C.

TEMPERATURA DE AMOLECIMENTO E DE LIQUEFAÇÃO DOS SUPPOSITÓRIOS

SETNIKAR, I. e FANTELLI, S.: *J. Pharm. Sci.*, 52, 38 (1963)

Na definição de «supositórios» inscrita nas Farmacopeias, a referência de que devem amolecer, fundir ou dissolver-se à temperatura do corpo carece de significado desde que não se refiram os métodos para determinar estas características. Os AA. assinalam que esses diferentes métodos descritos na literatura podem dar resultados muito diversos, permitindo a aceitação como satisfatórios, pela determinação da temperatura de fusão em tubo capilar, de certos supositórios que

não amolecem, não fundem, nem se dissolvem quando colocados na região rectal. Por outro lado, salienta-se também a necessidade de fixar um método aceitável para a verificação de que um supositório é suficientemente rijo para ser introduzido no recto quando conservado e aplicado, quer à temperatura ambiente normal quer nos climas quentes.

Todos estes factos levaram os AA. (que já haviam publicado um trabalho sobre o mesmo assunto em *J. Pharm. Sci.* 51, 566, 1962) a apresentar um novo dispositivo destinado a determinar o tempo de amolecimento e de liquefação dos supositórios e que consiste, em linhas gerais, num tubo estrangulado de ± 12 mm de diâmetro (mantido dentro dum banho de água corrente, com termómetro e aquecido muito lentamente) onde o supositório é fixado por uma vareta de vidro ligada a um cilindro de chumbo (cujo conjunto pesa 500 g).

Neste trabalho os AA. definem *temperatura de amolecimento* (ST) a mínima para a qual se observa o deslocamento da vareta de vidro em virtude do começo de liquefação do supositório; a *temperatura de liquefação* (LT) corresponde àquela em que se observa a liquefação total, (com passagem do produto através da zona estrangulada do tubo) e o deslocamento completo da vareta de vidro. Outra constante — denominada *peso de desintegração* («colapsing weight» ou CW) a determinada temperatura — é o mínimo peso necessário para que o supositório perca a sua forma inicial; denominam ainda *temperatura de fusão em tubo capilar*, (CMT) a determinada pelo método habitual com tubo aberto (em banho de água ou de parafina líquida consoante a solubilidade do excipiente) e *temperatura de liquefação no incubador* (ILT) aquela em que $\frac{2}{3}$ do supositório (colocado num banho dentro dum pequeno cesto metálico) passa através da rede do cesto.

Deste trabalho, — em que os AA. determinaram as constantes atrás referidas em 27 excipientes lipossolúveis e 17 hidrossolúveis e se discutem os resultados obtidos — podem tirar-se as seguintes conclusões mais importantes:

— dos excipientes gordos (lipossolúveis) só 8 apresentaram propriedades tão satisfatórias, ou melhores, que o óleo de cacau (estaria num A, BB e Pi, Imhausen H. W e OG, Suppocice A e VI-tin 136);

— os excipientes hidrossolúveis (com ST e LT altos) parecem os ideais para os climas quentes; mas deve ter-se em conta que eles só se «liquefazem» por um processo de desidratação da mucosa rectal, que é antificiológico, por vezes irritante, doloroso e lento, originando uma libertação tardia da droga activa do supositório;

— os excipientes com LT inferior a 37° fundem também na zona rectal, o que não é verdade com todos os que têm CMT inferior a essa temperatura, pois as diferenças entre a CMT e a LT atingem por vezes 6°.

Ao concluir o resumo deste trabalho queremos anotar que a Adenda da Farmacopeia Portuguesa (Ed. 1962) é o primeiro livro oficial que inclui uma técnica simples (embora discutível e talvez susceptível de aperfeiçoamento futuro, perante os trabalhos recentes sobre esta matéria e o que venha a ser fixado noutras farmacopeias) para determinação do tempo de fusão ou de dissolução dos supositórios.

ANÁLISES BIOQUÍMICAS

UMA NOVA REACÇÃO DE FLOCULAÇÃO APLICÁVEL AO ESTUDO
DAS HEPATOPATIASTEIXEIRA, F. & CORRÊA, B.: *J. Soc. Cienc. Med. Lisb.*, 126, 247 (1963)

A reacção de acetato de cobre de SELLEK & FRADE foi modificada pelos autores no sentido de acelerar e acentuar os fenómenos de turvação e floculação. Deste modo, após vários ensaios optaram pela seguinte fórmula do reagente:

- 1) Soluto mãe de acetato de cobre: Dissolvem-se 200 mg de Acetato de Cobre, quimicamente puro, em 500 ml de água bidestilada.
- 2) Reagente modificado:

Soluto de Acetato de Cobre	18,75 ml
Soluto de Ninidrina a 2% em Acetona	250,0 ml

Completar a 1000 ml com água bidestilada.

A reacção consiste em medir para um tubo do fotocolorímetro 20 μ c de soro (correspondente à pipeta de Sahli) e juntar 3 ml do Reagente. Ao fim de 5 minutos ler a D. O. ou T% e calcular as unidades de turvação segundo a curva da calibração de SHANK & HOAGLAND.

O valor normal é de $4,86 \pm 0,55$ unidades de turvação.

Segundo os autores os resultados são equivalentes aos do «test» de MAC-LAGAN, sendo porém muito mais marcada a diferença de turvação entre soros normais e patológicos.

Centro de Documentação Farmacéutica H. S. S.

da Ordem dos Farmacêuticos

STANDARDIZAÇÃO DA METODOLOGIA DOS «TESTS»
DE SENSIBILIDADE BACTERIANA

O. M. S. — *Série de Rapports Techniques*, n.º 210, Genève (1961)

A Organização Mundial de Saúde publicou o n.º 210 da Série de Informações Técnicas resultante da II Conferência da Comissão de Peritos sobre Antibióticos. Interessa de sobremaneira aos analistas a leitura do presente trabalho que vamos passar a resumir.

No que diz respeito às indicações do «test» de sensibilidade afirma que nem sempre é necessário fazer um «test» de sensibilidade quando soubermos, antecipadamente, que certos microrganismos são sensíveis a determinados antibióticos. É o caso do *Streptococcus pyogenes* do grupo A ou do *Pneumococcus*. Ou, quando a natureza da infecção não

pode ser determinada levando à obtenção de uma cultura mista de bactérias de patogenidade duvidosa.

Pelo contrário, um «test» de sensibilidade é de recomendar, a partir de infecções provocadas por microrganismos facilmente resistentes, tais como, *Staphilococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiellas*, etc. Ou, quando, antecipadamente, soubermos que o emprego de determinado antibiótico facilmente conduz a uma modificação da resistência da bactéria em causa (estreptomina, por exemplo).

A escolha dos antibióticos para a execução do «test» de sensibilidade deve ser feita a partir do antibiótico representativo de determinada família ou de actividade análoga ou próxima, sendo os resultados expressos no antibiótico empregado. Assim:

Penicilinas: Empregar a penicilina G.

Estreptomina e Dihidroestreptomina: Empregar qualquer deles.

Tetraciclina: Empregar a tetraciclina propriamente dita.

Grupo da Neomicina: (Neomicina, Kanamicina, Framicetina e Paromomicina): Empregar um deles, de preferência, aquele que se deseja aplicar.

Polimixina B e Colistina: Empregar um deles.

Vancomicina e Ristocetina: Empregar um deles.

Grupo da Eritromicina: (Eritromicina, Oleandomicina, Spiramicina): Empregar um deles. Empregar os dois últimos quando se deseja aplicá-los em vez do primeiro.

Em cada grupo os antibióticos destinados aos exames laboratoriais deverão ser escolhidos após entendimento entre o analista e o clínico.

Recomenda a O. M. S. a execução dos «tests» de sensibilidade a partir de uma cultura pura, isolada da infecção bacteriana em causa, em gelose simples ou adicionada de sangue consoante a exigência da bactéria em estudo, contida em caixas de Petri bem secas na estufa. A incubação deverá ser feita a 37° durante 18-24 horas e impregnado de discos de sensibilidade para a técnica de difusão. O antibiótico a empregar depende da bactéria em causa, devendo, quando se emprega sulfonamidas empregar um meio que impeça a formação do ácido para-amino-benzóico. O emprego dos nitrofuranos para certas bactérias também é muito importante.

H. S. S.

FARMACOGNOSIA

A INSULINA DOS PEIXES, NOMEADAMENTE DA CAVALA E DO ATUM

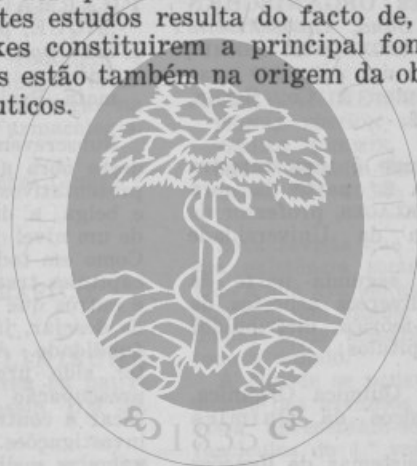
IUSUKÉ TAKENAKA: *Prod. Pharm.* 17 9 421-423 (1962)

Após a citação da bibliografia respeitante às mais importantes insulinas de mamíferos (porco, carneiro, baleia, cavalo, homem), o autor chama a atenção para a diferença de estrutura química que apresentam, conforme a origem zoológica.

Recorda que o pâncreas dos peixes, embora desprovido de ilhéus de LANGERHANS, segrega tal quantidade de insulina através do corpúsculo de STANNIUS, que o torna 20 a 50 vezes mais rico em insulina do que o pâncreas do porco.

Põe também em relevo alguns dos seus próprios trabalhos e ainda os de outros investigadores japoneses sobre as insulinas dos peixes. Assim, por meio de técnicas apropriadas (precipitações no ponto iso-eléctrico, cromatografia e electroforese em papel, cromatografia sobre carboximetilcelulose) foram obtidas insulinas cristalizadas não só do pâncreas de baleia, mas também do de cavala e de atum. Qualquer destes dois peixes citados segrega duas espécies de insulina que diferem, fundamentalmente, no arranjo dos ácidos aminados. Todavia, em qualquer dos casos, os que se acham nos extremos da cadeia são nitidamente diferentes dos que existem nas insulinas de mamíferos.

A importância destes estudos resulta do facto de, na alimentação dos japoneses, os peixes constituírem a principal fonte de proteínas animais. Por isso estes estão também na origem da obtenção da insulina para usos terapêuticos.



A. P.

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

BIBLIOGRAFIA

LEHRBUCH DER ORGANISCHEN CHEMIE, II Band, THEORETISCHE UND ALLGEMEINE ORGANISCHE CHEMIE, por F. KLAGES, 1 vol. enc., 639 pgs., Walter de Gruyter & Co, Berlin, 1962. Pr. 56 DM.

O presente volume é uma terceira edição, revista, da 2.^a parte da obra bem conhecida de KLAGES, professor de Química Orgânica da Universidade de Munique.

O autor, nesta segunda parte da obra, aborda os diversos aspectos da química orgânica teórica, distribuídos pelos seguintes capítulos:

- 1 — História da Química Orgânica.
- 2 — Métodos físicos da Química Orgânica.
- 3 — Ligações e sistemas de ligações em Química Orgânica.
- 4 — Reacções e Mecanismos das reacções em Química Orgânica.
- 5 — Tautomeria.
- 6 — Forças intermoleculares e propriedades associativas.
- 7 — Estereoquímica e química no espaço.

Todos os capítulos são apresentados tendo em conta as aquisições mais modernas e são numerosas as citações bibliográficas bem como as tabelas, as figuras e os esquemas elucidativos. Embora não tenha sido esquecido nenhum dos problemas da química orgânica teórica eles são, no entanto, apresentados sem exageros de instrumental matemático com o fim de tornar acessíveis as matérias à maioria dos químicos orgânicos. Em resumo: é uma obra de aconselhar para quem se queira iniciar no estudo da química orgânica teórica e conheça, ao mesmo tempo, a língua alemã.

A. Ralha

PHARMACODYNAMIE BIOCHIMIQUE, por BACQ e col., 1 vol. enc., 1228 pgs., 128 figs., Masson et Cie., Éditeurs, 120, boulevard Saint-Germain, Paris, 6^e. Pr. 140 NF.

Subscvem os diferentes capítulos desta obra alguns dos nomes mais representativos da farmacologia francesa e belga, a darem garantia antecipada de um nível que a sua leitura confirma. Como em todas as obras deste tipo há capítulos tratados com maior felicidade e outros que ficam aquém do que seria de desejar, já em extensão, já em profundidade. Alguns deles parecemos ter sido prejudicados pela excessiva preocupação dos seus autores em destacar a contribuição das suas próprias investigações. No conjunto, é de assinalar a melhoria sensível em relação à 1.^a edição, que precedeu de 5 anos a actual; é, por isso, de esperar que numa futura edição — e certamente a haverá — se atinja ainda um maior equilíbrio entre as diversas matérias.

O título de Farmacodinamia bioquímica traduz o desejo, expresso pelos Autores, de correlacionar dois ramos das ciências básicas cada vez com maiores afinidades e interpenetrações. A estrutura e o desenvolvimento geral da obra não diferem, no entanto, por forma muito apreciável dos adoptados na maioria dos tratados modernos de farmacologia. No 1.^o Cap. são expostos, por forma sucinta, algumas das noções mais importantes de Farmacologia geral — absorção e destino das drogas no organismo, variação individual, relações entre estrutura química e actividade farmacológica, etc. Os grandes capítulos da parte fundamental da obra, a Farmacologia especial, são, assim ordenados: aminas biogénicas e sistema nervoso central, hormonas, vitaminas, prótidos, lípidos e factores

essenciais, portadores de sulfidrilo e antagonistas, aniões e catiões, quimioterapia e medicamentos reguladores das funções dos principais sistemas. Os três últimos sub-capítulos — farmacodinamia do olho, medicamentos actuais em dermatologia e opacificantes radiológicos — são de feição essencialmente prática que se afasta da orientação geral da obra.

Como apêndice, de indiscutível utilidade, figuram uma chave de interpretação de nomes químicos (adoptada do tratado de Gaddum), tabelas de doses médias e máximas (compiladas das Farmacopeias internacional, francesa e belga) e, por último, um índice bem organizado que ocupa mais de sessenta páginas.

Este tratado, o mais completo e actual dos publicados em língua francesa, merece sem reserva um lugar na estante dos estudiosos da Farmacologia.

F. Peres Gomes

NOTICIÁRIO BIBLIOGRÁFICO

ZEITSCHRIFT FÜR KLINISCHE CHEMIE, ed. por WALTER DE GRUYTER & Co. Berlim, 30, assin. DM 36.

Foi recebido no Sindicato, o primeiro número da revista Zeitschrift für Keimische Chemie, dirigida por VON JOACHIM BRUGSCH e ERNST SCHÜTTE, assistida por conselheiros científicos alemães, americanos, suecos e suíços.

O objectivo da publicação é, segundo BRUGSCH e SCHÜTTE, a difusão de técnicas de química clínica ligadas portanto à patologia e à fisiologia, e torná-las acessíveis a todos os especialistas.

Acentuam aqueles autores, a necessidade da aplicação do método histórico-comparativo, como critério científico da verdade o que não impedirá a liberdade de investigação, mas evitará o aparecimento de trabalhos desprovidos de originalidade.

O primeiro artigo refere-se ao tratamento de anemia perniciosa do fígado; o segundo à diferenciação com fins clínicos, entre lipídoses simples (chamadas «pathothesaurosos» por LETTERER) e lipídoses com alterações dos lípidos séricos; o terceiro refere-se ao equilíbrio de absorção dos medica-

mentos; o quarto trata da determinação dos lípidos totais à excepção dos ácidos gordos livres, em 1 ml de soro; o quinto refere-se ao isolamento dos cromogénos Porter-Silver numa fracção de esteróides conjugados não polares e o sexto ao retardo da eliminação da gordura por doentes arterioescleróticos comparada à eliminação por indivíduos saudáveis quando da administração intravenosa de gordura emulsionada.

Consideramos a revista de extraordinário interesse e actualidade sobretudo para os que se dedicam à bioquímica clínica.

M.^a R.^a Ornelas

ANGEWANDIE CHEMIE — INTERNATIONAL EDITION IN ENGLISH ed. por VERLAG CHEMIE, Postfach 129/149, 694 Weinheim/Bergstr. — Alemanha, assin. DM 60.00.

Esta revista que vai no 75.º ano da sua existência começou, em 1962, devido à sua grande expansão, a editar-se também, em inglês com o fim de se tornar mais acessível aos leitores de todo o mundo.

A fim de se poder apreciar a diversidade dos assuntos tratados nesta revista apresentam-se os títulos de 3 fascículos do 1.º volume da edição internacional:

Vol. 1 — n.º 9 (Set. 1962)

The Chemistry of Sulfur Tetrafluoride — W. C. SMITH.

The Synthesis of Nucleosides — T. L. V. ULBRICHT.

Lactams, Their Polymerization and use as Raw Materials for Fibers — R. GRAF et al.

Long Periods in Draw Polyethylene — E. W. FISCHER et al.

The Patenting of Chemical Inventions in the Federal Republic of Germany — V. VOSSIUS.

Vol. 1 — n.º 11 (Nov. 1962)

Attempts to Synthetize Tetramethylcyclobutadiene — R. GRIEGEE.

The isomerization of Aziridine Derivatives — H. W. HEINE.

Dyeing of Poly (acrylonitrile) Fibers with Azatrimethinecyanines — J. VOLTZ.

Biology and Biochemistry of Reproduction and Contraception — W. JOCHLE.

Vol. 1 — n.º 11 (Nov. 1962)

The Structure of Ice — R. BRILL.
 Reactivity of Dichloro and Trichloropyrimidyl Dyes and the Sensitivity of their Dyeings to Hydrolysis — O. THUMM et al.

Special Properties of the Sugars in Cardioactive Glycosides — T. REICHS-TEIN.

Automatic Activity Measurements during the Separation of Radioactive Compounds by Thin-Layer Chromatography — P. E. SCHULZE et al.

Problems in the Theoretical Treatment of Reactions Occurring at the easily Passivated Metal Anodes — K. J. VETTER.

Aos artigos mencionados, contendo vasta bibliografia, há que acrescentar, em qualquer dos números, numerosas comunicações e resumos de grande interesse sob os mais variados aspectos da Química Aplicada.

A. Ribeiro

DIVERSAS PUBLICAÇÕES RECEBIDAS

UM FARMACÊUTICO ILUSTRE DO SÉCULO XVI, por J. C. CORREIA ROSA, 1 vol. br., 19 pgs., ed. por Rotary Club de Lisboa, 1958.

MALADIES MÉDITERRANÉENNES ET EXOTIQUES, 1 vol. br., 39 pgs., ed. por Laboratoires Midy, 1962.

ÉCONOMIE — ACQUISITION ET CESSION D'UNE OFFICINE, por L. PEHUET, 1 vol. br., 52 pgs., ed. por U. T. I. P., 1963.

PRÉCIS DE PATHOLOGIE NÉO-NATALE, 1 vol. br., 39 pgs., ed. por Laboratoires Midy, 1962.

GRANDEZA E MISÉRIA DO MEDICAMENTO, por A. C. CORREIA DA SILVA, 1 vol. br., 25 pgs. Porto, 1963.

BIOLOGIE — POTABILITÉ DES EAUX por A. DESJOBERT, 1 vol. br., 50 pgs., ed. por U. T. I. P., 1963.

CÁLCULO ESTATÍSTICO (introdução ao suplemento da F. P. IV) por A. PIRES RODRIGUES, 1 vol. br., 23 pgs., ed. por Sever, Freitas & Freitas (Filho), 1962.

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

SECÇÃO PROFISSIONAL

SOMBRIOS ASPECTOS DA PROFISSÃO FARMACÊUTICA (*)

JOAQUIM FRANCISCO SOEIRO TORRINHA

Lic. em Farmácia

O tão famigerado quanto extemporâneo anteprojecto das Análises Clínicas — extemporâneo não por falta de oportunidade que essa é flagrante e continua a impor-se, mas sim por ter sido improvisado —, sobre o qual tanta luz se derramou em discussões entre a Classe Farmacêutica, com o Ministro da Saúde e, há bem poucos dias ainda, com a saída a lume da publicação do Prof. RAMOS BANDEIRA, teve como exclusivo mérito o de chamar a atenção da nossa Classe para o perigo eminente em que se encontra o exercício de uma das suas múltiplas facetas, sem dúvida das mais importantes.

Nunca, com efeito, semelhante sacudidela tinha estremecido tão fortemente o nosso sentimento gregário, o que é prenúncio, ou melhor, certeza concreta, de que a nossa consciência associativa existe, porque foi despertada.

A inesperada reacção em bloco dos profissionais de Farmácia que exercem o ramo das Análises, fez-se sentir e, gostoso é dizê-lo, com eficiência pelo menos relativa. Mas se nestas «Jornadas» esse espírito de coesão em massa não se fortificar, e esquecermos o toque de clarim que tão estrondosamente reboou pelos ares, não podemos contar com outra coisa que não seja o esmagamento puro e simples das nossas justas reivindicações.

Eis aqui um dos méritos que eu imputo, desde já, a estas reuniões que de há tanto se faziam sentir como uma necessidade inadiável e que é forçoso continuarmos, alargando cada vez mais o seu âmbito científico-profissional.

A força reside na união e a troca de impressões é sempre construtiva. Dos esquemas aqui apresentados, ventilados e discutidos, se alguns há que terão de ser postergados na sua consecução, ou excluídos mesmo, outros persistirão e ajudarão a estruturar uma Reforma basilar da nossa Profissão, Reforma que é instantânea e sem a qual estamos condenados a continuar perdendo cada vez mais terreno nos campos que se nos abrem para a vida.

O que cada um de nós traz a esta Reunião é fruto de uma observação vivida, e por isso tem a força da experiência e o valor de uma realidade existente. Cumpre-nos ajudar com essa experiência a criação de melhores dias para a Farmácia.

Antes de para aqui vir passei a vista novamente sobre o Relatório das Carreiras Médicas, precioso documento que dá, teoricamente, satisfação quase plena aos legítimos anseios de uma Classe.

E digo quase porque sempre há-de haver descontentes em tudo, mesmo naquilo que parece estar perfeito. No entanto o próprio Relator confessa que a dificuldade em pôr em prática tudo o que ali se prevê é manifesta, onerosa e carece de tempo.

(*) Trabalho apresentado nas I Jornadas Farmacêuticas Portuguesas, Porto, Junho de 1962.

Embora não se acredite completamente na execução cabal e instantânea de todos os anseios ali esboçados, houve, ao menos a coragem de os enunciar e pôr em equação. A seu tempo virá a entrada em vigor.

Ora nós Farmacêuticos o que temos feito sobre o arranjo e estruturação da nossa Profissão?

Pouco mais do que nada, e o que se tem tentado carece de vertebração, é incipiente, apoiado por uns, contrariado por outros. Não podemos continuar com antagonismos irredutíveis nem intolerância de ideias. Primeiro do que tudo temos de nos pôr de acordo sobre o que pretendemos e depois é só dar forma ao propósito.

Uma prova evidente de que as soluções pretendidas, depois de devidamente equacionadas e estudadas, são dignas de atenção e aceites por parte dos responsáveis ou governantes, está na aprovação há bem pouco tempo feita do novo Estatuto da Carreira Hospitalar Farmacêutica, diploma esse que já satisfaz a maioria. À custa de reuniões periódicas, sistematizadas, com programa definido de antemão, cientes todos dos seus direitos e deveres e das prerrogativas que o exacto cumprimento deles lhe trariam como compensação, não hesitaram os Farmacêuticos Hospitalares em apresentar as bases concretas da Reforma que reputavam necessária e justa. Não cabe aqui a análise do diploma a que me refiro, aliás feita com o brilhantismo que lhe é peculiar pelo Doutor A. MARQUES LEAL na Sessão Inaugural destas «Jornadas», nem a minha qualidade de «externo» me dá autoridade para isso.

Fica apenas vincado com este ligeiro apontamento quanto pode a persistência e interesse na resolução de problemas que nos são vitais.

O caminho que temos a seguir nós «os externos» — eu chamo «externos» aos que não trabalham nos hospitais — é exactamente o mesmo. Simplesmente acho que deveríamos, antes, procurar estabelecer algumas condições, sem as quais se torna impossível em parte, ou pelo menos mais susceptível de imperfeições, o Plano para a nossa Reforma.

Reconhecer os defeitos é fácil. Dar-lhe solução cabal, já não digo perfeita, é mais difícil. Mas ter coragem para proparar aos sete ventos, quebrando com estrondoso fragor as portas da «torre de marfim» em que nos encastrámos, as deficiências das coisas que muitos julgam ter atingido a perfeição, isso é uma virtude.

Assim quando o Bastonário da Ordem dos Médicos em 1959 escrevia: «A Medicina que exercemos está muito aquém da praticada nos países de civilização mais avançada», praticava um sublime acto de penitência e atirava corajosamente a primeira pedra à «torre de marfim».

Ao denunciar que havia falta de meios de formação do pessoal para organizar quadros técnicos de boa qualidade e em número suficiente, atacando mesmo as raízes da Profissão que são as Universidades, então fazia ruir de uma assentada todo o edificio.

Fazia ruir sim, o que era fácil, mas logo soube arranjar quem construisse o novo edificio orgânico — e aí está a virtude.

Ora com a Farmácia o problema equaciona-se com os mesmos termos, e a solução, por caminhos diferentes, tem de alcançar a meta com que todos sonham: —

Meios para preparar técnicos competentes e suficientes, preparação de gerações de profissionais capazes de perfeita e eficientemente cumprirem a missão para que foram preparados.

A consequência flagrante de tudo isto ressalta imediatamente: elevação do nível profissional, à qual por sua vez corresponderão equivalentes garantias e recíprocas compensações, por parte daqueles a quem os serviços serão prestados.

É opinião nossa, arreigada por muito amadurecida, que é impossível partir para uma meta elevada sem escalonarmos por degraus a chegada a ela. Não podemos alcançar o acume da espiritualidade que anseamos para a nossa profissão, sem amassarmos com vigor e firmeza o caminho que nos levará até lá. De que nos serve pedir ou gritar que temos este ou aquele direito se de facto as condições mínimas e basilares para a sua obtenção não estão satisfeitas?

Enquanto não partirmos do princípio que a natureza e a amplitude do Curso de Farmácia, são os ditames que trarão ao profissional a qualidade académica necessária e suficiente para o dignificar e elevar à altura da de outros cursos,

enquanto não compreendermos isto e não o realizarmos, havemos de andar sempre tresmalhados do grosso do rebanho.

Enquanto não conseguirmos unificar o nosso Curso, acabando com o Curso Profissional de 3 anos por absoleto e anacrónico, teremos de suportar sempre o estigma do vexame.

Fundamentalmente o que necessitamos é criar para a Farmácia — importante ramo da Arte de Curar — o espírito científico, e já porque não somos muitos, temos de colocar todos a um nível igual e elevado para se poderem colher os melhores frutos. A escassez em número tem de ser suprida pela qualidade, e a única forma de alcançar este desideratum é tornar obrigatória a licenciatura a todos os estudantes de Farmácia.

Todos os males de que enferma a Farmácia como Ciência — e alguns até dos que a pungem como Profissão — têm a sua origem bem radicada na duplicidade de cursos.

Não é possível criar o espírito universitário num indivíduo em três anos, já porque esse lapso de tempo é extremamente curto para o efeito, como também porque, como dizia o Prof. EDUARDO COELHO na sua oração de sapiência de abertura do ano lectivo de 1961-1962 *«a verdadeira reforma da Universidade, aquela que as condições culturais, sociais e as necessidades científicas nacionais exigem não está feita. Continuamos adormecidos na concha e a vida passando vai por cima de nós»*.

A falta de interesse da maior parte dos colegas pelas coisas da sua Profissão, não se pode filiar no desânimo não, porque eles não combatem; consideram-se vencidos o que é diferente.

A razão porque não manifestamos publicamente um sentido de cultura que muitos dos nossos possuem, e que só por si ajuda a enobrecer uma Classe, está na escassez de elementos humanos com espírito universitário suficientemente evoluído, para produzir e apreciar essas manifestações culturais.

A razão porque não conseguimos manter uma literatura profissional a um nível alto, apesar de tantas e tão infrutíferas tentativas de autênticos valores reais da Farmácia Portuguesa, está precisamente na falta desse espírito universitário. Essas publicações vivem precariamente, graças a esforços individuais, que acabam por cansar, e as despesas são cobertas algumas vezes por meio de esmolas de alguns, o que também fatiga.

A razão porque não nos debatemos com a mesma intransigência, pelos gravíssimos problemas que nos vão ensombrando a pequena aura que alguns dias gozaram os nossos antepassados, devemos procurá-la na mesma falta de espírito universitário.

A duplicidade de cursos cria carreiras diferentes a cada grupo de recém-formados, bem diferentes mesmo, o que traz como consequência problemas vitais e de ordem prática bem diferenciados, e na verdade tão diferenciados que quase se torna inacreditável.

E quase dá vontade de não verberar semelhantes atitudes, por serem evidentemente filhas de uma lógica errada e consequência de uma incompleta formação universitária.

E termino este capítulo como comecei: é opinião nossa, é mesmo arreigada convicção, que para estruturarmos uma Reforma Profissional é condição «sine que non», terminar com a duplicidade de Cursos. A Farmácia é só uma, e os que a exercem têm de falar todos a mesma linguagem, aprender portanto pela mesma Cartilha.

A diferenciação faz-se posteriormente com a Especialização, que é outro fenómeno que temos de encarar a sério. Mas guardemo-lo para outra ocasião, pois o fim que me propuz foi tocar ao de leve nos mais importantes dilemas que nos escurecem o porvir.

Definido e concretizado o regime de Curso Único, e criadas as Especializações, há razões para alargar mais o âmbito das nossas aspirações e para nos batermos mais vivamente pelos direitos que daí nos advirão.

Um deles e talvez o mais importante, porque é sem sombra de dúvida um dos que traz mais prestígio à Classe, e com ele uma fonte de lucros que a Farmácia propriamente dita cada vez mais nos regateia — é o das Análises de Aplicação à Clínica.

São negras e sombrias as perspectivas da nossa Profissão para o futuro, e os rudes golpes que a pouco e pouco lhe vão vibrando, partindo de todos os lados

até mesmo daqueles que, ao contrário, deveriam ajudá-la a manter com a dignidade que merece, auxiliam e apressam um desabar já esperado.

Verificamos serem muitos os temores que nos assaltam, como consequência de conclusões que tiramos à custa dum raciocínio temporão sobre acontecimentos vindouros, os quais já vislumbramos através da estreita nesga que os altos responsáveis, muito a custo, vão deixando transparecer por detrás do véu que cobre e encobre a verdade nua e crua.

Não se lobra a ponta de coragem da parte de quem de direito, susceptível de colocar as coisas no seu devido lugar, e assentar de uma vez para sempre nas directrizes definitivas que deviam guindar a Farmácia ao lugar de relevo que deve ocupar na vida cultural, científica, social e industrial da Nação.

As feridas vão grassando sem que bálsamo algum lhes barre a progressão, e mais profundamente e pior do que elas, há uma dor íntima que correndo e minando o espírito da Classe, onde já asentou arraiais, lhe trouxe um profundo sentimento de desalento, que à custa de ingratidões e desconsiderações sucessivas, os levou à descrença em tudo e em todos.

Aparámos um a um os golpes mais dolorosos, expressos nas formas mais degradantes, a princípio com relativa indiferença, enquanto eramos menos e com o espírito ainda crédulo no sentido do bem, e cientes de que a hora de justiça havia de chegar; depois, acutilados com tantas injustiças e já com o inconformismo próprio da descrença e do desânimo, certos como estamos de que se não reagirmos e fizermos sentir que somos alguém, uma Classe, uma força viva, com direitos a pedir e deveres a cumprir, iremos parar a um lugar de subalternidade que nunca desejámos e que a nossa preparação científico-profissional repudia.

O desandar da roda terminou com a tentativa de esbulhamento do nosso acesso ao ramo das Análises de Aplicação à Clínica, se não feito de uma maneira assaz radical, como seria o desejo egoísta dos que a tal se propuseram, pelo menos com um cerceio muito acentuado do âmbito em que os nossos direitos e os nossos conhecimentos se podiam e deviam aplicar.

Como tradução dessa demolidora doutrina, na qual aflora um egoísmo inédito, contrária à onda de liberdade de direitos que se tornou moda na actualidade, vimo-nos em frente de um Anteprojecto de Análises de Aplicação à Clínica, sem a participação activa e necessária da Classe Farmacéutica, no qual no entanto e apesar disso se deliberava sobre Ela.

O conhecimento desse anteprojecto causou viva surpresa, desapontamento e consternação na nossa Classe, como não podia deixar de ser, e deixa no coração dos que a ela se devotam uma cicatriz indelével.

Mas uma vez que o debate se levantou sem ser da nossa iniciativa, cumpre-nos agora tomar as rédeas e pôr as pintas nos ii.

Não podemos, ao vermos surgir dificuldades para o nosso exercício num ramo onde fomos dos primeiros e dos melhores, e onde ainda somos senão dos melhores pelo menos os de maior número, não podemos dizia eu, continuar a viver na sombra, encolhidos, amedrontados pelo espectro da irradiação, como figurantes de segunda ordem, quando temos «papel» para ser dos de primeira. Há que exigir um Estatuto de Análises de Aplicação à Clínica, um Regulamento sério que acutele os direitos de todos que têm capacidade científica conferida pela Universidade para o exercício das Análises.

Estas «Jornadas» foram criadas para ventilar estes problemas, moldando-os num ambiente familiar, profissional, e ao apresentá-los aqui em linhas gerais e mal alinhavadas ainda, isso só significa que a queixa que cada um de nós fizer é a ajuda para resolver por bem os magnos problemas da Classe a que pertencemos.

Unidos e esclarecidos, mostrando os males e procurando-lhes as mezinhas, agitando-os com frenesi e levando-os ao conhecimento dos meios responsáveis, — é a melhor maneira, e a única, de resolvermos alguns. Não podemos esperar que os estranhos os resolvam e muito menos ainda que sejam eles primeiro do que nós, e sem a nossa comparticipação ou conhecimento, a tentar solucioná-los. Cada Classe conhece os meandros do seu mister e tem a obrigação, e a competência também, para achar o valor das incógnitas.

A tentativa feita com o Anteprojecto a que me refiro, se não esbarrasse contra a pleiade de vontades fortes dos colegas que mourejam nesse campo de actividade, teria causado o maior dano que pensar se pode nos arraiais da Farmácia.

A veemência dos ataques feito à Classe, durante os debates verbais acerca da matéria desse diploma, deixou-nos a triste impressão de que há um interesse mesquinho a urdir uma teia em que esperam envolver-nos.

E triste é dizê-lo, esse ardid não se escuda em razões de ordem científica, que ponham problemas de competência ou de sabedoria. São de outra ordem! Agora que os conhecemos estamos mais à-vontade para nos defendermos.

O Farmacêutico tem feito Análises em todos os tempos, é curial a nossa tradição, nesse campo, fomos dos primeiros e ainda hoje somos em muito maior número, e prestando ao País o benefício, nem por todos reconhecido, de uma remota, longa e quase completa rede de cobertura analítica. Levámos, e estamos mantendo, o benefício do auxílio do diagnóstico clínico a quase todos os concelhos do País, sem olhar ao valor da remuneração, e, para o podermos continuar fazendo, com a firmeza e a consciência científica, que só uma prática post-curso podem dar, temos de enfrentar as mais sérias dificuldades. O estágio que procuramos e que devia ser feito nos Hospitais Escolares, Cívics ou Regionais de grande movimento, são-nos sistematicamente defesos e, só por força de pedidos particularmente feitos, um ou outro consegue lá entrar.

Oficialmente não podemos ser admitidos nesses excelentes centros de prática analítica, onde os meios de trabalho e os produtos a analisar são dos melhores e mais variados. E no entanto este «statu quo» que ninguém tentou modificar a nosso favor, que é afinal para o bem da Nação, não tem justificação.

Porém, no próprio texto do Relatório das Carreiras Médicas, encontramos matéria e razões para justificar a nossa pretensão de admissão ao estágio e ao exercício da profissão de analistas dos Hospitais Cívics, únicos creio, onde, até ao presente, nos tem sido sistematicamente dificultado e vedado o ingresso, com manifesto prejuizo para nós individualmente, para a Classe colectivamente, para as condições de funcionamento eficientes dos Serviços respectivos dos Hospitais e, sobretudo, para os próprios doentes.

Lá vem escrito ao descrever-se a posição técnica e administrativamente frouxa em que se exerce a actividade hospitalar, com as cores vivas arrancadas à paleta de uma realidade confrangedora, o seguinte:

«Perante insuficiências de tão grande monta, salas de operações, aparelhos, laboratórios e instalações funcionando só algumas horas por dia, com um rendimento mínimo — um verdadeiro desperdício de tempo, energia e equipamento...».

«Resultado: a assistência é inferior e caríssima. As médias de internamento nos hospitais centrais de Lisboa são elevadíssimas. Cada doente ocupa um leito muito além do tempo necessário... Impedindo que outros o utilizem, encarecendo assim nitidamente a diária. A pequena produtividade dos serviços é um índice do seu fraco desenvolvimento técnico e administrativo».

São penosamente lapidares estas asserções, e põem a descoberto que o farmacêutico analista podia ajudar a minorar estas causas de ineficiência que acarretam atrasos e demoras, uma das quais e das mais importantes seria contrariada pelo aumento dos quadros de analistas hospitalares, ordenando-os e escalonando-os de modo a poder-se utilizar o tempo e o material dos laboratórios, com o fim de elevar o número de análises diárias e diminuir, consequentemente, os dias de internamento que o doente consome ingloriamente à espera de vez, para serem satisfeitas as suas requisições de análises.

Mas é tão manifesta a falta que se nota de especialistas para os vários serviços hospitalares diferenciados, nomeadamente para os de Análises Clínicas, que o mesmo Relatório diz:

«Qualquer hospital sertanejo tem Raios X, laboratório, sala de operações, adquiridas pelo Estado, por subscrição ou benemerência pública ou particular. Mas salvo raríssimas excepções não se passa daí... «As técnicas instrumentais não servem para nada, quando não há quem as saiba utilizar.»

Ora nós estamos aptos a fazê-lo.
Reconhecido também como efectivamente o é que:

«o hospital é hoje, e sê-lo-á daqui em diante, o poderoso concorrente do médico isolado»,

forçoso é admitir que para o especialista de análises que viva à margem dos serviços hospitalares, o rendimento económico auferido do seu trabalho irá progressivamente diminuindo, não só porque os doentes se encaminham cada vez mais para os serviços de especialidade hospitalares, como também o facto de se trabalhar neles conferir foros de maior competência, segurança e garantia de resultados ao doente.

A não admissão dos analistas farmacêuticos a esses serviços, acarreta-lhes, como logicamente se deduz, um real decréscimo de rendimento e de prestígio profissional.

E sempre baseando as minhas deduções no espírito que informou o relator das «Carreiras Médicas» ao admitir que:

«como estabelecimento do Estado (o Hospital), não pode eximir-se à educação dos médicos, nem das profissões correlativas (enfermeiras, administradores, técnicos, etc.)»

e visto que isso

«não é concessão ou intransigência, é um imperativo inerente aos seus fins»,

os quais como está previsto na Base XII do Projecto do Estatuto da Saúde e Assistência, visam a uma função de ensino e formação de profissionais e investigadores, não posso deixar de exigir como necessária a presença do farmacêutico analista nesses quadros hospitalares, porque se ele não está implicitamente incluído nas atrás referidas profissões correlativas, está, pelo menos no vago e impreciso etc.

O farmacêutico especializado em Análises de Aplicação à Clínica exerce uma função relacionada com a Saúde, e como tal tem o direito de estagiar, estudar, investigar e desenvolver-se num ambiente propício, e êsse só lho pode dar o Hospital.

Esta conclusão é ainda reforçada pelo facto de a Farmácia Portuguesa não possuir Institutos, Centros de Investigação ou de Formação post-escolares, como os têm por exemplo os Engenheiros, os Veterinários e os Médicos.

Estamos plenamente de acordo com a asserção do Dr. MILLER GUERRA quando escreve:

«A prática hospitalar não pode ser privilégio de alguns; deve constituir um benefício para todos.»

E é uma grande verdade; pena é que não seja exequível, exactamente porque não o desejem de modo egoístico algumas pessoas.

E ao escrever ainda; que:

«os hospitais devem servir para melhorar o nível da medicina rural»...

repetia outra enorme verdade e pisava uma tecla capital.

Mas para que tudo o que fica dito e escrito para trás, possa corresponder à realidade exacta, há apenas e somente que aceitar como fundamental o que o Dr. CORELIANO FERREIRA escrevia num Boletim de Assistência Social de 1958:

«Há que aceitar a necessidade de confiar a pessoal técnico, devidamente preparado, a responsabilidade das tarefas técnicas.»

Nesta máxima se encerra e concretiza todo o pensamento de hoje: os homens elegem-se pela sua capacidade e aptidão para a aplicação e o desenvolvimento das técnicas.

ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS

Lab

ANTITÓXICO-LAB, injectável (de 2 c.c. e 5 c.c.)
ANTITÓXICO-LAB, forte
ATROPA-LAB, comprimidos
ATROPA-LAB PAPAVERINA, comprimidos
ATROPENAL, comprimidos
CALMO-LAB
CANFOCALCIO, injectável
CITRUS-LAB, injectável (5 % e 10 %)
CITRUS-LAB, NASAL
DI-SULFA-LAB, comprimidos
LABCILINA, injectável (Normal, forte e infantil)
LABDIAZINA, comprimidos
LABMICINA, injectável (Normal, forte e infantil)
LACTIL-LAB (Caldo e comprimidos)
LISADOS-LAB, injectável (de 6 e 12 ampolas 2 c.c.)
LISADOS (1 e 12 ampolas de 5 c.c.)
NADIODO, injectável
NADIODO VITAMINADO, injectável
OXIUR-LAB, comprimidos (20 e 50)
PEROXIPIRIDINA (Pomada, Pó frasco e Pó Ampola esterilizada)
SALI-LAB, drágeas (20 e 40)
SALI-LAB, supositórios
SALI-LAB, injectável
SPLENO-HEPATIL, injectável (de 2 c.c. e 5 c.c.)
TECI-LAB
TONOCALCIO, injectável
TONOCALCIO C, injectável
TONOCALCIO C INFANTIL, injectável
TONOCALCIO GOTAS
TONOCALCIO VITAMINADO, gotas
TONOCALCIO VITAMINADO, injectável
TONOCALCIO Pó
TONOCALCIO RECTAL, Supositórios (adultos e infantil)
TRANSBRONQUINA GOTAS
TRANSBRONQUINA, injectável (Infantil, Normal e Forte)
TRANSBRONQUINA RECTAL, Supositórios (Adultos e Infantil)
TRANSBRONQUINA P., Injectável (Adultos e Infantil)
TRANSBRONQUINA P. E., Injectável (Adultos e Infantil)
TRI-SULFA-LAB, comprimidos

DIRECÇÃO TÉCNICA DO

PROF. COSTA SIMÕES

Avenida do Brasil, 99

LISBOA 5

REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

ASSINATURAS:

Série de 4 Tomos (1 ano)

PORTUGAL	40\$00
Brasil e Espanha	50\$00
Demais países	60\$00
Preço avulso	10\$00

ANÚNCIOS:

No texto:

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

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

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

SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS

Centro de Documentação Farmacêutica
Horário do Expediente e Biblioteca
da Ordem dos Farmacêuticos

DIAS ÚTEIS

Das 9,30 às 13 horas e das 14,30 às 20 horas

SÁBADOS

Das 10 às 13 horas

É preferível saber executar com perfeição e justeza qualquer trabalho segundo uma dada técnica, do que conhecer todas as técnicas, sem ser no entanto capaz de as aplicar e tirar delas proveito para o conhecimento humano.

E antes de completar este capítulo, eu quero pedir aos que me ouvem e estão cientes e conscientes da sua posição de farmacêuticos analistas, que se debatem por este ponto crucial:

— a necessidade de estagiar em centros próprios hospitalares, e o direito de poder concorrer e ser provido nos lugares de analistas dos Hospitais, porque a nossa preparação confere-nos esse direito.

É possível que a maior parte dos farmacêuticos, por razões diferenciais do Curso Universitário já atrás apontadas, ignorem ou não dêem a devida importância às conclusões imediatas, claras e fortemente objectivas, que se extraem das premissas postas no Relatório das Carreiras Médicas, que sendo um documento de real valor e interesse para a Classe Médica, não courou de saber senão dos Médicos, e ignorou para e simplesmente a situação dos farmacêuticos analistas, que dão presentemente o seu contributo científico nos quadros dos Hospitais Regionais e Sub-Regionais.

Quando nesse Relatório se expressa que os quadros clínicos dessas unidades serão constituídos pelos médicos que requirem o ingresso nas Carreiras..., é evidente que se desconhece lá a presença actual e tradicional do Farmacêutico Analista, e se prevê, secamente, a exclusão deste dos lugares do quadro que ocupa proficentemente há muitos anos.

De resto esta é a doutrina que posteriormente, mas com menos veemência, veio informar o Anteprojecto das Análises Clínicas que há tão pouco tempo alarmou as hostes farmacêuticas.

Outro problema instante e não menos angustioso do que o que acabo de expôr, é o das relações actuais da Farmácia com as Caixas de Previdência.

Está no espirito de todos os farmacêuticos a nítida compreensão dos ditames que, no estado actual da política social e humana, são o ponto de partida para o estabelecimento de um sistema que garanta eficientemente a assistência medicamentosa a todos os seres humanos, independentemente das circunstâncias ocasionais do lugar onde residem e da situação económica em que vivem. Atitude contrária desta forçar-nos-ia a colocá-los num grau muito baixo da escala animal, o que de forma alguma posso admitir.

Não há razões, por mais fortes que sejam, que nos levem a contrariar este princípio humano e fraterno de nos ajudarmos uns aos outros.

A Classe Farmacêutica compreende e aceita a tese da Previdência. Simplesmente sente-se altamente prejudicada com a forma como lhe foi imposta a execução do plano assistencial quanto às vendas.

Apesar de serem poucos, os Farmacêuticos, nem por isso se lhes deve negar um mínimo indispensável para viverem condignamente. Não há doutrina social alguma onde caiba o estiolamento de uma Classe, numerosa ou não, para daí se tirarem benefícios pequenos ou grandes para outra. O direito à vida é inato e há que defendê-lo a todo o transe.

Temos portanto que rever o sistema, e procurar sem subterfúgios, solução diferente da adoptada, se não queremos de facto assistir à pulverização da Farmácia dos burgos de escassa densidade populacional, ou de outros mesmo que apesar de demográficamente mais valiosos são ou estão sendo altamente industrializados.

O receio de me tornar extenso em demasia, não permite a citação de todos os casos concretos, que ficariam bem em reuniões futuras, destinadas a apresentar a estudar e a concluir sobre cada um dos pontos que vou focando.

As «Jornadas» são pouco demoradas, e não se prestam a mais do que à explanação de ideias gerais, e à formulação de votos finais que deverão servir de base a estudos a fazer por Comissões para esse fim nomeadas.

Entretanto, e porque amanhã já será tarde, não quero deixar de gritar aqui bem alto que, tal como estão estatuídas, as relações da Farmácia com a Previdência são injustas e penosas para a Classe Farmacêutica, e a breve trecho, com a expansão rápida que se está dando a essa forma de Seguro Social, — recordo-vos que no discurso pronunciado pelo Dr. MELO E CASTRO na Assembleia Nacional em

Abril de 1961 se disse não abranger ainda um quinto da população —, se verá a ruína completa da pequena Farmácia, que é afinal a quase totalidade da Farmácia em Portugal.

Para aqueles que não acreditam na enormidade desta afirmação, transcrevo as palavras do Relator das Carreiras Médicas:

«Se a população estivesse uniformemente distribuída pelos médicos, cada médico encontraria em cada quatro ou cinco doentes um beneficiário das Caixas.»

Isto era em 1961. Hoje a coisa está modificada para pior.

Tanto vale dizer, que em idênticas condições, na Farmácia se encontram entre cada 4 ou 5 receitas uma das Caixas.

Acrescentando a isto o aumento trazido no futuro pela expansão gradual e necessária do Seguro Social (Caixas), das Comissões Municipais de Assistência, das Casas do Povo, dos Montepios locais, a concorrência das Misericórdias, (como a de Évora p. ex.), fornecendo medicamentos comprados directamente ao Laboratório em condições especiais, não só aos doentes da sua consulta externa como a certas Casas do Povo do seu Concelho e a outras Misericórdias (v. gr. Estremoz), e ainda as mil e uma organizações de Previdência Particular, as dos Militares, as dos C. T. T., etc., que futuro poderemos augurar para a Farmácia?.

No entanto porque tenho presente um estudo baseado em dados estatísticos sobre a cidade de Setúbal, não resisto à tentação de focar exactamente esse caso, para se poder aquilatar da forma ridiculamente rendosa que resulta do fornecimento de medicamentos àquela população.

Só os Serviços Médico-Sociais, entre beneficiários e agregados, prefazem mais de 20 000 indivíduos com direito a assistência farmacêutica auferindo o desconto contratual na Farmácia.

Ora os 20 000 das Caixas, somados aos das Casas dos Pescadores e aos da Fábrica de Cimentos SECIL, que têm contrato particularíssimo e especialíssimo com duas Farmácias do burgo, elevam o montante dos clientes de medicamentos sujeitos a desconto a um número muito próximo ou talvez superior, aos 30 000. Isto é, exactamente de metade da população da cidade.

Setúbal tem 13 farmácias (e está em vésperas de outra), das quais uma é privativa do Hospital e não vende ao público, mas assiste diariamente à população do Hospital Regional que não é pequena. Ficam portanto 12 Farmácias com 30 000 habitantes, ou sejam 2500 habitantes para cada uma, em regime de compra livre normal, se não levarmos em linha de conta que muitos desses 2500 ainda são assistidos medicamentosamente, em parte ou no todo pelo Dispensário do I. A. N. T., pela Comissão Municipal de Assistência, e não sei por quantas mais Instituições do género.

É forçoso concordarmos em que o panorama económico tem de ser obrigatoriamente mau e isso mesmo mo afirmam colegas de Setúbal.

Poderia citar muitos casos semelhantes que ocorrem em cidade ou vilas mais pequenas do que Setúbal, como por exemplo o Barreiro, — onde 62 por cento da população activa se ocupa na Indústria, estando coberta pelas Caixas de Previdência, e à volta de mais 5 por cento na Agricultura estando cobertos pelas Casas do Povo, 14,5 por cento nos transportes e 4 por cento no Comércio, estando quase todos ao abrigo de Caixas de Previdência, também, — o Seixal, Alferrarede, Silvares que serve as Minas da Panasqueira, S. João da Madeira, Marinha Grande, etc., tudo burgos com massa operária de beneficiários muito elevada.

Mas é desnecessário fazê-lo com os pormenores trágicos que cada situação acarreta, pois não quero tornar maior a vossa angústia.

Há porém outras terras, que sem terem grandes indústrias, estão igualmente sujeitas a factores de desordem económica-farmacêutica como é o caso típico de Vila Viçosa, onde a Casa do Povo mantinha o papel de distribuidora das benesses assistenciais, auferindo descontos das Farmácias, mas excluía do seu quadro assistencial os trabalhadores das pedreiras de mármore que estão presentemente em franco desenvolvimento naquele Concelho. Estes trabalhadores que já obtinham o subsídio designado por «abono de família», e que talvez por isso e pela elevação do ordenado em relação aos seus colegas rurais que continuaram nos trabalhos agrícolas jornaleiros, haviam sido excluídos do esquema assistencial da Casa do Povo, foram abrangidos agora pelos Serviços Médico-Sociais da Fed. das Caixas