

del curso de la Universidad de Toronto
en el año de 1910



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

Publicação trimestral

Director: A. A. PALLA CARREIRO — Presidente da Direcção

Director-Adjunto: A. SILVA SANTOS

EDIÇÃO E PROPRIEDADE DE

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

Redacção e Administração: RUA SOCIEDADE FARMACÊUTICA, 18 — Tel. 4 14 33 — LISBOA-I

CORPO REDACTORIAL

J. ALMEIDA BALTAZAR; J. A. ALMEIDA RIBEIRO; J. ALVES DA SILVA, J. CARDOSO DO VALE; M. A. CONSTANTINO PORTELA; A. CORREIA RALHA; M. H. DIAS AGUDO; L. DUARTE RODRIGUES; A. FERNANDES COSTA; M. M. FERREIRA BRAGA; M. A. FIGUEIREDO; M. GRAÇA D'OLIVEIRA; J. J. IMAGINÁRIO MONTEIRO; A. LUPU NOGUEIRA; M. M. LUZ CLARA; A. MARQUES LEAL; A. MOZ TEIXEIRA; A. MOURATO VERMELHO; L. NOGUEIRA PRISTA; M. R. ORNELAS; A. PALLA CARREIRO; E. PAQUETE; A. PEREIRA; A. PERQUILHAS TEIXEIRA; O. PINTO; M. H. QUIRINO ROSA; M. B. RAMOS LOPES; J. RAMOS MACHADO; H. SANTOS SILVA; L. SILVA CARVALHO; D. SILVA GOMES A. SILVA SANTOS; C. SILVEIRA; L. SOUSA DIAS; J. F. VALE SERRANO

VOL. XVIII * 1968

JANEIRO - MARÇO * N.º 1



EDITORIAL

A aceitação e o prestígio crescente da nossa Revista levaram-nos a estruturá-la em moldes ainda mais científicos. Evidentemente que não poderíamos omitir o campo informativo cada vez mais necessário para um conhecimento geral das actividades inerentes à nossa Classe. Assim, nasceu a ideia de distribuir os capítulos habitualmente incluídos na nossa Revista, e outros de imperiosa actualidade, por duas publicações, as de carácter exclusivamente científico, tais como trabalhos originais, revisões de conjunto, projectos de novas monografias para a Adenda da Farmacopeia e bibliografia, pela actual **Revista Portuguesa de Farmácia** que manterá o seu aspecto gráfico e a sua periodicidade trimestral, independentemente da exclusão das restantes rúbricas normalmente nela incluídas.

Simultaneamente dar-se-á o aparecimento dum outro Órgão Informativo bi-mensal que, não só pela sua maior frequência, em relação a esta Revista, como também pela actualidade e desenvolvimento dos assuntos mais ligados ao dia a dia da Farmácia e dos Farmacêuticos, prestará, com certeza, relevantes serviços para uma melhor comunhão de ideias no meio farmacêutico português.

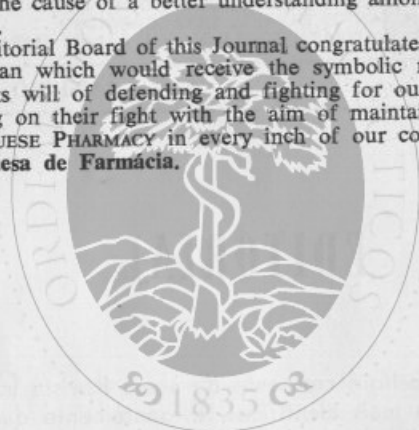
O actual corpo redactorial desta Revista ao congratular-se pelo aparecimento dum novo órgão informativo, cuja simbólica designação de «PHARMAKA» exprime já a ideia de defender e lutar pela nossa Classe, expressa simultaneamente o desejo e a vontade de continuar a lutar para que a **Revista Portuguesa de Farmácia** continue, tècnicamente, a prestigiar em todas as parcelas do nosso território e no estrangeiro o nome da FARMÁCIA PORTUGUESA.

EDITORIAL

The increasing diffusion and prestige of our Journal has imposed its reorganization in even more scientific grounds. But the informative function also carried on by the Journal is more and more essential for the general knowledge of professional activities within our class and should be preserved. The best solution to this problem appears to be the partition of the subjects usually covered by the journal and of other pertinent subjects on two different journals. Scientific papers, including original contributions, reviews, projects for new monographs to be included in the next addendum to the Portuguese Pharmacopea and Book reviews, will be published in the existing **Revista Portuguesa de Farmácia**, that should keep its graphic aspect and periodicity (published four times a year).

Simultaneously a new informative journal will appear bimonthly. Its higher frequency of publishing and the actuality and development of articles concerned with all relevant aspects of Pharmacy and Pharmaceuticals quotidian life will certainly produce relevant services to the cause of a better understanding among the Portuguese Pharmaceutical Professionals.

The present Editorial Board of this Journal congratulates herself for the birth of a new informative organ which would receive the symbolic name of «PHARMAKA», stating beforehand its will of defending and fighting for our class, but also states his purpose of persisting on their fight with the aim of maintaining the high technical reputation of PORTUGUESE PHARMACY in every inch of our country and abroad through our **Revista Portuguesa de Farmácia**.



Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

TRABALHOS ORIGINAIS

CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS

DA 1-FENIL-4-n-BUTIL-PIRAZOLIDINA-3,5-DIONA (MONOFENILBUTAZONA)

ORLANDO PINTO

MANUELA COSTA REIS

MARIA INEZ VALENTE SOARES

Assistentes do Grupo de Laboratórios de Química e Biologia do Instituto Nacional de Investigação Industrial

Desde 1959 se sabia ser esta pirazolidina muito menos tóxica que a fenilbutazona, visto que SCARSELLI⁽¹⁾ utilizando ratos e ratinhos verificou que a DL₅₀ se situava respectivamente em 848 ± 46 mg/kg e 937 ± 52 mg/kg ao passo que a fenilbutazona apresentava os valores de 142 mg/kg e 172 mg/kg.

A toxicidade é portanto cerca de 1/5.

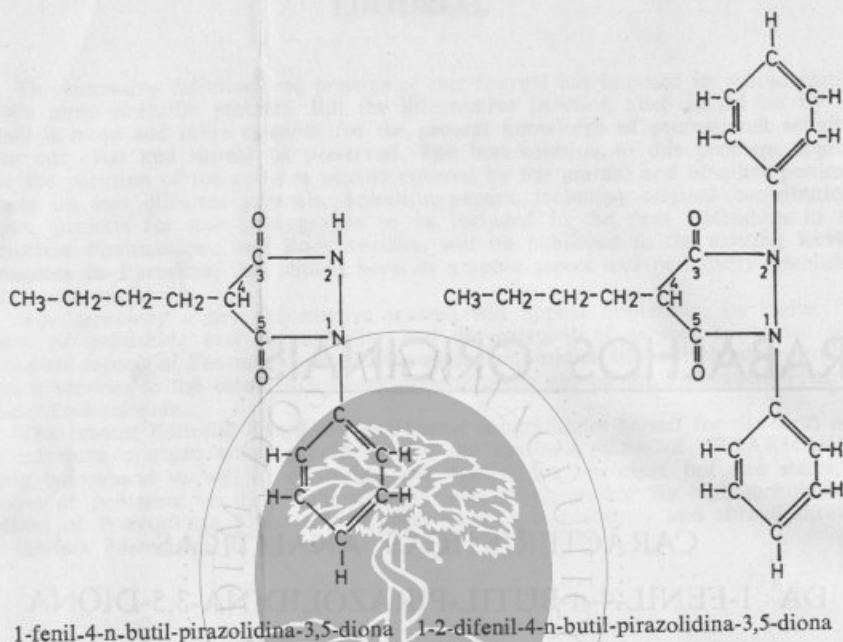
Ensaio no coelho demonstraram ser este novo anti-reumático muito mais rapidamente absorvido e metabolizado.

Por outro lado, estudos sobre a permeabilidade celular conduzidos por MATHIES⁽²⁾ indicaram que havia similaridade de acção entre as duas substâncias.

Os trabalhos de PRIESSNITZ⁽³⁾ referem que a acção anti-inflamatória é idêntica e a tolerância gástrica da 1-fenil-4-n-butil-pirazolidina-3,5-diona é aceitável.

Novos ensaios de toxicidade elaborados por OELKERS⁽⁴⁾ embora diferindo dos de SCARSELLI vieram confirmar a menor toxicidade deste novo medicamento a par da confirmação de boa tolerância quando da administração prolongada.

Quimicamente trata-se de duas substâncias afins que apresentam as seguintes fórmulas de estrutura:



Pelo facto da primeira apenas apresentar um único agrupamento fenilo é correntemente designada por monofenilbutazona.

As características físicas, químicas e físico químicas destas pirazolidinas assemelham-se bastante mas a sua diferenciação é nítida embora alguns valores que encontrámos se afastem ligeiramente do referido (5) em particular o ponto de fusão e espectro no ultravioleta.

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

PARTE EXPERIMENTAL

1) SOLUBILIDADE

Determinou-se introduzindo em tubo de ensaio graduado em 1/10 ml 600 mg de substância, 6 ml de solvente, rolhando e agitando com frequência em banho termostatizado durante 15 minutos. Quando necessário, filtrou-se e tomou-se uma alíquota equivalente a 5 ml de solvente.

A substância era livremente solúvel no álcool, acetona, clorofórmio e éter, solúvel em solutos normais de hidróxido de sódio e ácido clorídrico. Muito pouco solúvel na água e tetracloreto de carbono.

2) PONTO DE FUSÃO

Executou-se em aparelho Büchi com banho de silicone. Os valores encontrados com monofenilbutazona recristalizada do etanol-água abrangiam uma zona de 98° a 101° C (não corr.).

3) IDENTIFICAÇÃO

a) Dissolveram-se em 2,5 ml de soluto de hidróxido de sódio N/10 50 mg de monofenilbutazona. Juntou-se 1,5 ml de água destilada e 0,5 ml de soluto de azotato de prata (F. P.). Forma-se um pp. branco-amarelado que escurece com o tempo. Nas mesmas condições a fenilbutazona apenas produz pp. branco.

b) 50 mg de monofenilbutazona dissolveram-se em 1 ml de etanol. Juntou-se 1 ml de ácido clorídrico e depois com cuidado 1 ml de ácido azótico de modo a estabelecer uma zona de separação. Com a monofenilbutazona obtém-se um anel violáceo.

c) Espectrofotometria

O espectro infravermelho da monofenilbutazona foi traçado em solução de tetracloreto de carbono sob 0,5 mm num espectrofotómetro Peckin Elmer 21 com prisma de cloreto de sódio.

A sua estrutura é caracterizada no espectro (fig. 1) pelas seguintes bandas:

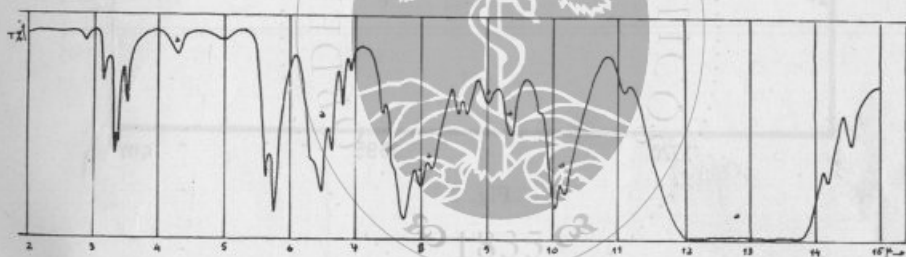


Fig. 1

Monofenilbutazona
a) absorção do solvente (cl.c)

3070, 1600, 1504 e 685 cm^{-1} — núcleo benzénico.

2945, 2920, 2860, 1470, 1457 e 1360 cm^{-1} — grupos metilo e metileno.

3150 cm^{-1} — grupo NH associado com o grupo CO vizinho.

1745 cm^{-1} — grupo CO cetónico, vibração característica duma cetona cíclica pentagonal⁽⁶⁾.

1698 cm^{-1} — grupo CO amídico secundário associado com o grupo NH vizinho-amida I^(6 e 7).

1296 cm^{-1} — banda correspondente a uma vibração envolvendo simultaneamente os grupos CO, CN e NH-amida III⁽⁷⁾.

Em solução diluída (fig. 2) aparece ainda uma terceira banda a 1720 cm^{-1} correspondente a uma banda δ CO livre do grupo amida uma vez que para diferentes concentrações e produto $c \times l$ constante aumenta de intensidade à medida que diminui a concentração.

Comparando o espectro da fenilbutazona (fig. 3) obtido nas mesmas condições do da monofenilbutazona, com o desta, verifica-se a ausência das bandas do grupo amida uma vez que o átomo de hidrogénio do grupo NH está substituído por um novo grupo benzénico mantendo-se todas as bandas correspondentes às restantes características estruturais.

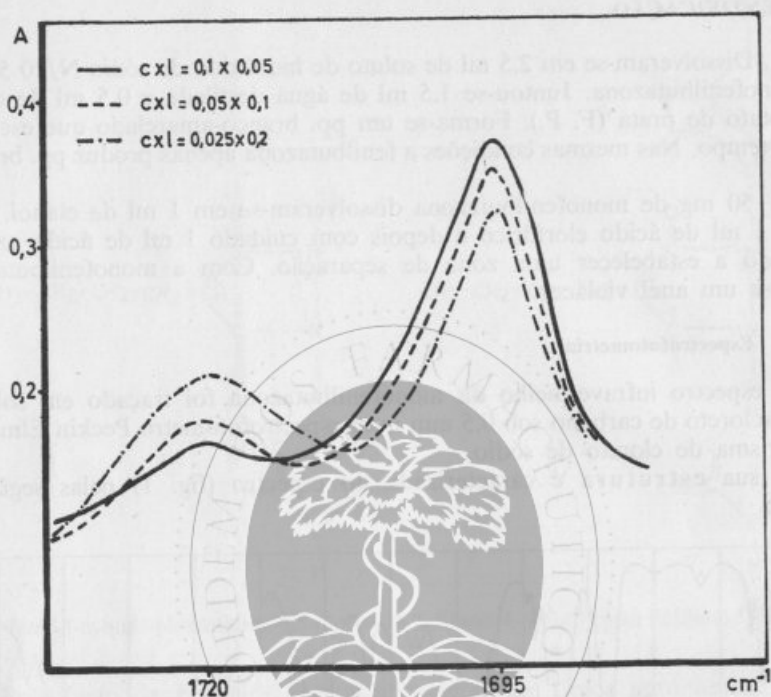


Fig. 2

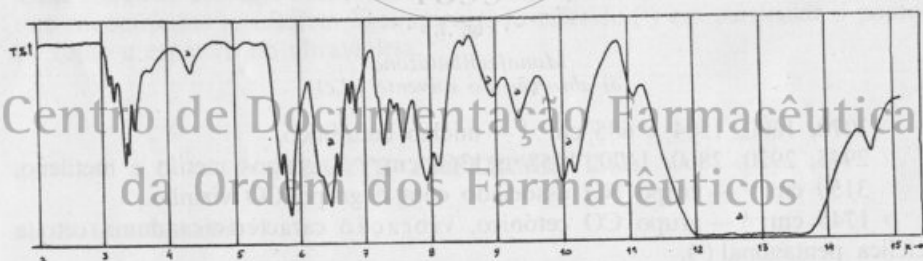


Fig. 3

Difenilbutazona
a) absorção do solvente (ccl₄)

No ultravioleta, a monofenilbutazona apresenta, quando dissolvida em hidróxido de sódio N/100, um espectro de acordo com o referido na fig. 4.

Verifica-se a ocorrência de uma zona de absorção máxima a cerca de 240 m μ , sendo a absorvência mais elevada a 242,6 m μ . Há um mínimo a 212 m μ .

A 242,6 m μ E $\frac{1}{1 \text{ cm}} = 470$, e verificou-se que, para concentrações entre 0,6 e 1,4 mg% segue-se a lei de LAMBERT-BEER (fig. 5).

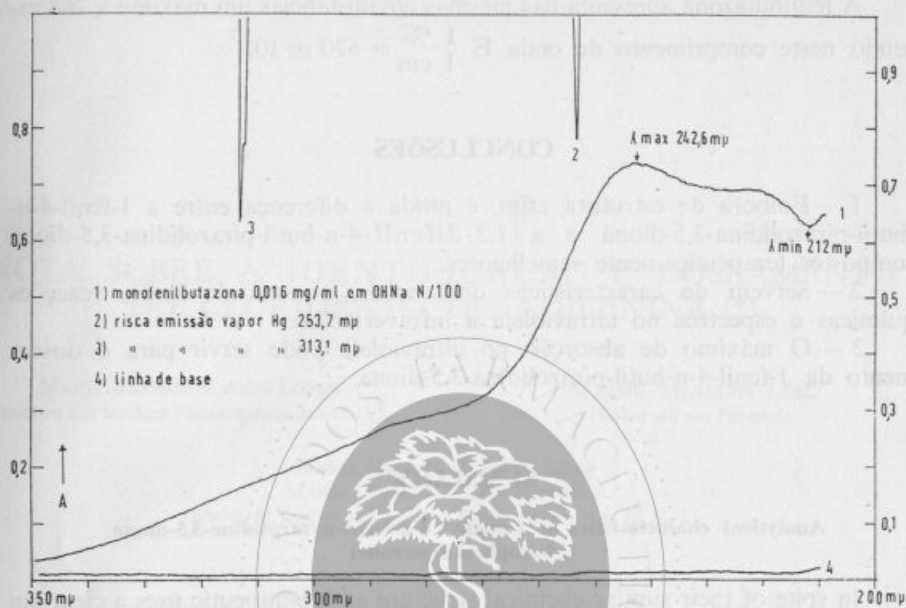


Fig. 4

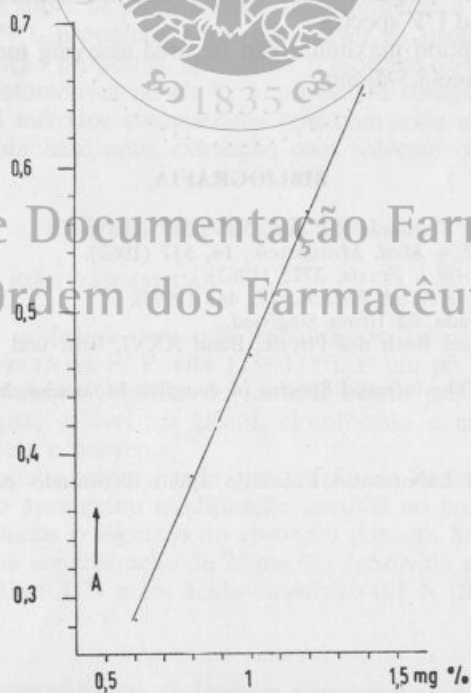


Fig. 5

Centro de Documentação Farmacêutica
 da Ordem dos Farmacêuticos

A fenilbutazona apresenta nas mesmas circunstâncias um máximo a 264 m μ sendo neste comprimento de onda $E \frac{1}{1 \text{ cm}} \% = 670 \pm 10$.

CONCLUSÕES

1 — Embora de estrutura afim, é nítida a diferença entre a 1-fenil-4-n-butil-pirazolidina-3,5-diona e a 1,2-difenil-4-n-butil-pirazolidina-3,5-diona compostos terapêuticamente semelhantes.

2 — Servem de características diferenciadas, a zona de fusão, reacções químicas e espectros no ultravioleta e infravermelho.

3 — O máximo de absorção no ultravioleta pode servir para o doseamento da 1-fenil-4-n-butil-pirazolidina-3,5-diona.

SUMMARY

Analytical characteristics of 1-phenyl 4-n-butyl-pyrazolidine-3,5-dione (Monophenilbutazone)

In spite of their similar chemical structure and therapeutic uses a clear-cut difference exists between 1-phenyl-4n-Butyl pyrazolidine-3,5-dione and 1,2-Di-phenyl-4n-Butyl pyrazolidine-3,5-dione.

The differential characteristics were found on melting points, chemical reactions and IR and UV spectra.

The UV absorption maximum can be used assaying method for 1-phenyl-4n-butyl pyrazolidine-3,5-dione.

BIBLIOGRAFIA

- (¹) SCARSELLI, V. — *Il Farmaco*, Ed. Sci., XIV, 347 (1959).
- (²) MATHIES, H. e col. — *Med. Monatsch.*, 16, 537 (1962).
- (³) PRIESSNITZ, O. — *Arztl. Praxis*, 2725 (1962).
- (⁴) OELKERS, H. A. — *Aertztl. Forsch.*, 17, 443 (1963).
- (⁵) Comunicação privada da firma Siegfried.
- (⁶) LECOMTE, J. — *Hand Bush des Physik*, Band XXVI, licht und Materie II, Springer-Verlag, 1958.
- (⁷) BELLAMY, L. J. — *The infrared Spectra of complex Molecules*. Methwen & Co., 1959.

(Agradece-se ao Laboratório Fidelis o apoio dispensado para a elaboração do presente trabalho).

NOTA SOBRE A IDENTIFICAÇÃO E DOSEAMENTO DO CLORIDRATO DE ADIFENINA (*)

MARIA BEATRIZ RAMOS LOPES

Directora dos Serviços Farmacêuticos dos H. C. L.

ALUÍSIO MARQUES LEAL

Doutorado em Farmácia

MARIA HELENA QUIRINO ROSA
MARIA ARMINDA CONSTANTINO

Chefes de Serviço dos Serviços Farmacêuticos dos H. C. L.

Um dos Autores (LEAL) foi encarregado de elaborar o projecto da monografia do cloridrato de adifenina ou cloridrato de difenilacetato de 2-dietil-aminoetil destinado ao suplemento à F. P. Dada a existência de poucos elementos publicados sobre as propriedades físico-químicas e ensaios de pureza do produto ^(1, 2, 3, 4, 5, 6), propomos nesta nota rever as propriedades físicas e reacções de identificação propostas, apresentar o espectro do produto no U. V., a dosagem espectrofotométrica no U. V. e um estudo comparativo da anidrovolumetria com dois métodos volumétricos (um com soda em meio aquoso e outro por titulação da base após extracção com solvente orgânico).

PARTE EXPERIMENTAL

1. PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

O cloridrato de adifenina com que trabalhámos, tinha um ponto de fusão 114°-116° (o projecto da F. P. cita 113°-115°). É um pó cristalino, branco, inodoro, de sabor amargo, seguido de insensibilidade passageira da língua, muito solúvel na água, solúvel no álcool, clorofórmio e na acetona (1:20), quase insolúvel no éter e benzeno.

Usámos um produto recristalizado por adição de benzeno à solução em clorofórmio, que não apresentou modificação sensível no ponto de fusão.

No U. V. estudámos o espectro de absorção (Unican S. P. 500) do cloridrato de adifenina (na concentração de 25 mg %) dissolvida em água destilada, em hidróxido de sódio 0,1 N e em ácido clorídrico 0,1 N (fig. 1).

(*) (Trabalho apresentado nas II Jornadas Farmacêuticas Portuguesas, Coimbra — Maio, 1963).

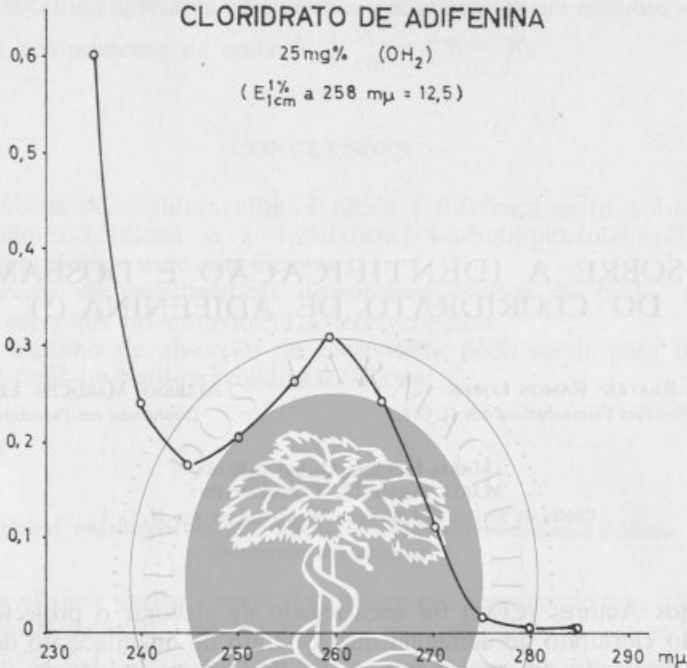


Fig. 1

Na água destilada há um máximo a 258-259 $m\mu$ e um mínimo a cerca de 245 $m\mu$; podemos referir para $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ a 258 $m\mu$ o valor de $12,5 \pm 0,5$.

O espectro em ácido clorídrico 0,1 N mostra também um máximo a 258-259 $m\mu$ e um mínimo a 245 $m\mu$, e um $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ sensivelmente igual ao da água.

O espectro em solução alcalina mostra um máximo a 259-260 $m\mu$ e um mínimo a 245 $m\mu$, sendo a extinção específica levemente superior.

Sobre o cloridrato de adifenina executámos uma série de reacções coradas e de precipitação, feitas quer sobre a própria droga, quer sobre uma solução aquosa a 1 % e a 2 %; as reacções estudadas foram as seguintes; ácido azótico, ácido clorídrico, ácido sulfúrico, reagente de Nessler, iodo, ácido pícrico, bromo, nitrato de prata, sulfato de cobre, cloreto mercúrico, hidróxido de sódio, cromato de potássio, dicromato de potássio, ferrocianeto de potássio, e iodeto de potássio.

Têm interesse especial na identificação deste parassimpaticolítico, as reacções seguintes:

a) a do ácido sulfúrico concentrado (obtenção de coloração amarela por adição de 1 ml de SO_4H_2 conc. a 0,05 g da droga); esta reacção feita com 5 ml de SO_4H_2 conc. e adição de I gota de aldeído fórmico, dá uma coloração vermelha acastanhada intensa e imediata; a do ácido pícrico (obtenção de precipitado amarelo canário, microcristalino, pela adição de 4 ml de solução aquosa saturada de ácido pícrico a 2 ml de solução a 1 %).

b) a reacção do hidróxido de sódio (turvação imediata com a separação de gotas oleosas à superfície); incluída no projecto da Adenda à Farmacopeia Portuguesa, e embora não específica é devido ao facto de a adifenina base ser líquida, ao contrário de muitas bases orgânicas de utilização terapêutica.

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 258 $m\mu$ com soluções de 10 a 30 mg % em água destilada. As extinções obtidas mostraram-se proporcionais às concentrações (fig. 2).

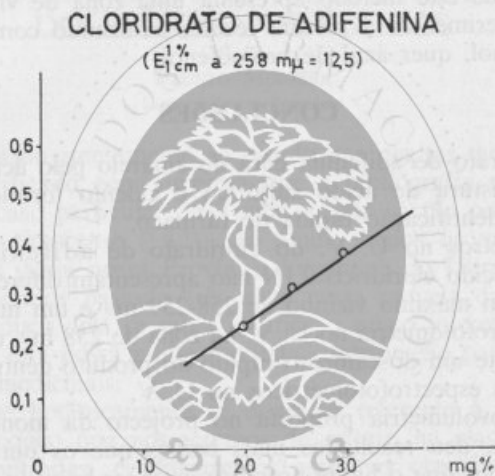


Fig. 2

Fizemos ensaios no produto puro na concentração de 25 mg %. Os resultados oscilaram entre 99,2 e 102,4 % ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ = 12,5).

Experimentámos a anidrovolumetria, seguindo a técnica da monografia do suplemento à F. P., trabalhando do seguinte modo:

«Dissolva cerca de 0,25 g de cloridrato de adifenina em 25 ml de ácido acético, anidro, ajunte 5 ml de solução de acetato de mercúrio, II gotas de solução de violeta de cristal e solução decinormal de ácido perclórico até viragem do azul ao verde. Repita o ensaio nas mesmas condições, mas sem a adição do cloridrato. Calcule a percentagem multiplicando a diferença entre o número de mililitros da solução decinormal gastos nos dois ensaios, por 13,915».

Encontrámos valores compreendidos entre 96,5 e 96,9 %.

Experimentámos também a técnica volumétrica da F. P. para o sulfato básico de quinina, adaptada à droga em estudo, trabalhando do seguinte modo:

«Dissolva 0,5 g de cloridrato de adifenina numa mistura neutralizada de 25 ml de álcool absoluto e 15 ml de clorofórmio; ajunte X gotas de soluto de fenolftaleína e soluto decinormal de hidróxido de sódio até que o líquido adquira coloração rósea persistente. Calcule a percentagem multiplicando o número de mililitros gastos de solução decinormal por 6,957».

Encontrámos valores compreendidos entre 100,4 e 100,7 %.

Experimentámos por fim a técnica volumétrica seguinte:

«Dissolva 0,3 g em 30 ml de água; ajunte 2 ml de hidróxido de sódio a 30 % e extrair com cinco vezes 25 ml de éter; lave os extractos etéreos com água, até que esta saia neutra, e desidrate-os com sulfato de sódio anidro; filtre por algodão, lave este com éter, ajunte-o aos extractos etéreos e evapore este a banho-maria. Dissolva o resíduo em cerca de 20 ml de álcool neutro e titule com ácido clorídrico 0,1N utilizando como indicador o vermelho de metilo. Calcule a percentagem multiplicando o número de ml gastos de solução decinormal por 11,596».

Encontrámos valores compreendidos entre 99,1 e 101,5 %.

Parece-nos que este método apresenta uma zona de viragem larga, pelo que seria de experimentar a mesma técnica utilizando como indicador quer azul de bromotimol, quer azul de bromofenol.

CONCLUSÕES

1 — O cloridrato de adifenina cora de amarelo pelo ácido sulfúrico e de vermelho pela mistura de ácido sulfúrico e aldeído fórmico — reacção que serve para uma identificação rápida do fármaco.

2 — Os espectros no U. V. do cloridrato de adifenina em água, em soda 0,1N e em ácido clorídrico 0,1N não apresentam diferenças nítidas entre si, tendo todos um máximo vizinho de 258-259 $m\mu$ e um mínimo de 245 $m\mu$.

3 — A espectrofotometria no U. V. na zona de 258 $m\mu$, da solução aquosa a 25 mg %, permite um doseamento rápido do produto dentro dos erros habituais dos métodos espectrofotométricos no U. V.

4 — A anidrovolumetria proposta no projecto da monografia à Farmacopeia Portuguesa, deu resultados mais baixos que os outros dois métodos ensaiados e julgamos que o limite proposto deve ser baixado de 98 para 97 %.

5 — A técnica com extracção da base e utilizando o vermelho de metilo parece-nos ser menos prática e de mais difícil apreciação do fim do ensaio.

SUMMARY

Note about the identification and assay of adiphenine's hydrochloride

A project for a monograph on adiphenine's hydrochloride produced for the next supplement of the Portuguese Pharmacopoea is appreciated by the AA. Attention is given to some identification reactions of this antispasmodic compound, including its U. Vw. spectra and U. V. spectrophotometric assay methods, perchloric acid anidrovolumetry, base assay after extraction with an organic solvent and volumetry in aqueous medium with sodium hydroxide.

BIBLIOGRAFIA

- (¹) C. A. 11714e (1962).
- (²) CANBÄCK, T.: *Farm. Revy*, **45**, 617 (1946) apud *J. Am. Pharm. Assoc.*, **36**, 82 (1947).
- (³) GÉLÉBART, F.: *Ann. Pharm. Franc.*, **17**, 278 (1957) apud C. A. 3857f (1960).
- (⁴) HALEY, T. J. e KEENAN, G. L.: *J. Am. Pharm. Assoc.*, **43**, 46 (1964) apud C. A. 48:4182e (1947-56).
- (⁵) OBOIMAKOVA, A. P. and MALYKHINA, S. A.: *Apteknoe Delo*, **5**, 60 (1956) apud C. A. 9091f (1957).
- (⁶) TARASZKA, A. J. e MARCUS, A. D.: *J. Am. Pharm. Assoc.*, **47**, 99 (1958) apud C. A. 8465i (1958).

CONTRIBUIÇÃO PARA O CONHECIMENTO DAS PLANTAS MEDICINAIS DO TIMOR PORTUGUÊS

FAUSTO MOREIRA
Licenciado em Farmácia

Quem se dedique atentamente ao estudo das plantas medicinais do nosso Ultramar terá verificado com surpresa que a bibliografia sobre o assunto é escassíssima. No caso particular de Timor, se são já tão poucos os trabalhos referentes à flora timorense (1 a 11) são ainda menos os que se dedicam às plantas medicinais dessa nossa Província longínqua do Ultramar (12 a 13).

O facto de termos passado três anos nessa parcela da Pátria e termos verificado quão pouco dela se sabia justifica o nosso interesse pelo problema agora abordado e esta nossa muito modesta contribuição para o conhecimento das suas plantas medicinais.

Porque o que botânicamente se disse no referente à flora timorense é pouco, é a esse pouco que nos teremos de referir, na classificação botânica das espécies encontradas, e utilizaremos assim as classificações de OSÓRIO DE CASTRO (1943) (10) e de RUY CINATTI (1950) (1, 2).

HISTÓRIA

Timor foi dado a conhecer ao mundo mercê de uma planta medicinal, o sândalo. Segundo BOXER (14) ainda antes da descoberta do Caminho Marítimo para a Índia, era o sândalo de Timor um dos produtos de maior preferência na Europa, onde era usado quase exclusivamente em medicina. Os mercadores chineses vinham a Timor buscá-lo para os portos da China e da Costa do Coromandel, na Índia, onde era negociado. Segundo ARMANDO CORTESÃO (15) foi o VISCONDE DE SANTARÉM que descobriu na Biblioteca Nacional de Paris em 1849 um Atlas do piloto cartógrafo Francisco Rodrigues onde pela primeira vez se descreve o aspecto físico e hidrográfico de Timor, cartas essas desenhadas por volta de 1512 e em que Timor aparece representado com a legenda: A Ilha de Sunda onde nasce o sândalo. PIGAFETTA, o extraordinário cronista que acompanhou FERNÃO DE MAGALHÃES na sua portentosa viagem de circunnavegação, descreve Timor, onde foram forçados a aportar por falta de mantimentos, e especifica que «esta é a única ilha onde se encontra o sândalo branco». O próprio CAMÕES em 1572 cantou assim a ilha:

Ali também Timor, que o lenho manda
Sândalo, salutar e cheiroso...

GARCIA DA HORTA em 1563 ⁽¹²⁾ dedicou ao sândalo um dos seus soberbos Colóquios.

De FREI LUCAS DE SANTA CATARINA (séculos XVII e XVIII), na História de S. Domingos ⁽¹⁶⁾ respigamos este passo interessante:

«É notável o segredo da sementeira e nascimento do sândalo. Comem os pássaros nesta ilha uma fruta que há nela, pouco menos que a baga do louro e do mesmo feitio, tendo esta um caroço dentro, que lançam os pássaros por excremento, e sem mais cultura quando cai na terra rebenta dele a árvore, e por mais que esta ponha muito em nascer e avultar como é tão contínua a sementeira nunca se sente a falta».

Foi já muito recentemente que SKOTTSBERG ⁽¹⁷⁾ colocou definitivamente em Timor a origem do Santalum Album.

E é confirmando a ingénua teoria de sementeira de FREI LUCAS DE SANTA CATARINA atrás referida, que TROUP ⁽¹⁸⁾ cita a seguinte característica do Sândalo: «A árvore apresenta muitas vezes uma marcada tendência para ser disseminada naturalmente por acção das aves». E ainda confirmando o mesmo eclesiástico RUY CINATTI ⁽⁹⁾ evidencia a dificuldade de germinação e crescimento do sândalo por fenómenos de parasitismo.

Quase desaparecido de Timor o sândalo, pela desenfreada colheita que dele se fez, veio o café substituí-lo como fonte de riqueza, já que a borracha, o cacau, o chá e o tabaco estão longe de conquistar qualquer posição, não pela qualidade mas pela quantidade.

E foi ao café que se dedicaram quase unicamente os poucos estudiosos portugueses que nos últimos anos passaram por Timor como LAINS E SILVA ⁽¹¹⁾.

PLANTAS MEDICINAIS

Que tenhamos conhecimento, nunca alguém se dedicou profundamente a estudar «in loco» a existência e utilidade das plantas medicinais de Timor, salvo talvez FREI ALBERTO DE SANTO TOMAZ, autor de um estudo da flora médica de Timor, não publicado ^(2, 19). Nem nós o pretendemos fazer. Aproveitámos apenas alguns dos nossos momentos livres e compilámos alguns dados que julgamos poderem interessar a quem se dedique ao estudo das Plantas Medicinais do Ultramar Português.

Assim no presente trabalho referiremos algumas plantas medicinais, consoante o seu campo de aplicação em terapêutica, citando a seguir ao nome timorense, a língua ou dialecto respectivo. Assim usaremos as abreviações p (português), t (tetum), m (mambai), q (quêmac) e em seguida indicaremos a classificação botânica segundo os autores já indicados, quando existente, partes da planta utilizadas e até por vezes alguma receita indígena interessante.

1. DERMATOLOGIA

Ai dac (t), *Schleichera oleosa*, Merr., uma Sapindácea de cujos frutos se tira um óleo utilizado como remédio.

Onovaro (m), *Thespesia polpunea*, Soland, ex-Correa, Malvácea conhecida em Goa por Bendieiro e por Pau-Rosa das Índias. O remédio é o suco dos frutos.

Ai-ulum-moras (t), é o nosso conhecido Cajepute (*Melaleuca Leucadendron*).

- Ai quiar (t), *Canarium commune*, L., Amendoeira de Java. Utiliza-se como medicamento o óleo exsudado da planta.
- Ai sambalô (t), *Calophyllum inophyllum*, L., ou Loureiro de Alexandria, de que se utiliza a oleoresina.
- Haas (t), manga (p), *Magifera indica*, uma Anacardeácea de que se usa a goma misturada com óleo de coco.

2. REUMATOLOGIA

- Ai-úlum-moras (t), Cajepute (p.).
- Ai sambalô (t), *Calophyllum inophyllum*, L. Oleoresina.

3. GASTROENTEROLOGIA

a) Cólicas intestinais

- Pimenta (p), *Piper nigrum*. Receita: 4 grãos num pouco de água muito quente. Deixar em contacto 5 minutos e ingerir.
- Túris (t), uma Leguminosa, *Sesbania grandiflora* (L) Pers, utilizando-se o suco da casca obtida por expressão.

b) Antidiarreicos

- Goiabeira (p), *Psidium pomiferum*, uma Mirtácea de que se usa o infuso das cascas e folhas.
- Ai-loc (t), uma Ramnácea, talvez a *Zizyphus mauritiana*, LAM. Usa-se o infuso das cascas.
- Ai dila fatuc (t), marmeleiro timor (p), *Aegle marmelos* (L), Corr., uma Rutácea de que se prepara um cozimento.
- Sensitiva (p) ou erva vergonhosa: *Mimosa pudica* de que se usa o infuso da raiz.
- Túris (t), *Sesbania grandiflora* (L) Pers, suco extraído da casca.
- Mangustão (p), uma Gutífera, *Garcinia mangustana* de que se usa o infuso das cascas.
- Ai lele (t), *Sumaumeira* (p), *Bombax malabaricus*. Utiliza-se a goma em infuso.

c) Purgantes

- Badoc (t) ou Purgueira e Badoc metan (t) a Purgueira negra.
- Ai camii (t), *Aleurites Moluccana* (L) Willd., Camim (p) cujo óleo é utilizado como remédio.

d) Vermífugos

- Haas (t), mangueira; usa-se o pó das sementes em infuso.
- Romãzeira (p) de que se usa a casca.
- Silátac (q); infuso, das folhas. Só em medicina veterinária devido à sua acção drástica. Tem aspecto análogo ao Meimendo.

4. GINECOLOGIA

a) Abortivos

Ai ananaz (t), o vulgar e conhecido ananás (ingestão em seguida, de uma boa quantidade de álcool puro!).

Ai dac (t), Schleicheria oleosa, Merr., de que se faz infuso das folhas geralmente em mistura com outras plantas.

b) Regularizadores ováricos

Fuca (t), infuso das folhas da Calotropis gigantea.

Ai manas (t), Piri-piri ou malagueta. A raiz esmagada com noz de Areca, em fricções sobre o ventre, faz cessar as cólicas menstruais e post-partum.

c) Galactogéneos

Santo António (p) em infuso das folhas.

d) Galactolíticos

Ai dila fatuc (t), Aegle marmelos. Emplastro de folhas esmagadas aplicado nos seios.

e) Antiblenorrágicos

Ai hanec (t), Apocinácea conhecida por quina brava. Usa-se o infuso das cascas e rebentos em lavagens ou então esta boa receita:

Casca de quina brava, casca de Santo António e duas colheres de sal na água de um coco recém aberto. Deixar ao relento durante uma noite. Ao acordar, em jejum e sem urinar, bebe-se a poção. Passada meia hora, após a primeira micção o doente encontra-se curado.

Mangustão (p) Infuso das cascas.

Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

5. DIVERSOS

Ai camii (t), Aleurites moluccana. Usa-se o óleo dos frutos para *queimaduras e furúnculos*.

Fuca (t), um emplastro das folhas, aquecido, como *anthiemorróidário*.

Túris (t), Sesbania grandiflora (L) Pers.; Utiliza-se em emplastro com folhas de gengibre e milho ou arroz cozido para desfazer *hematomas*.

Ai solda (t), Esterculeácea considerada como sendo a Pterospermum acerifolium, Willd., de que se utilizam os pêlos das folhas sobre uma ferida como *anti-hemorrágico*.

Ai-dic (t), uma leguminosa, talvez a Erithrina variegata, L., de que se usam as folhas aplicadas em feridas também como *anti-hemorrágico*.

Ai dila fatuc (t), emplastro da casca com folhas de Bétel (t), Piper betel, contra as *mordeduras mortais da cobra verde*.

Hani bó (q), suco das folhas como *otálgico*.

Derauna (t), Limoeiro do mato, *Psidium guajava*. Raiz pisada em emplastro como *analgésico local*.

Ai sucair (t), *Tamarindus indica*, L., com casca de Parapa (t), que é a *Rhizophora conjugata*, com elevado teor em taninos, e um pouco de noz de Areca. Macera-se bem e fricciona-se o peito... o que faz bem à *pneumonia*.

Ai hanec (t), a quina brava é utilizada contra o *paludismo* (infuso do pó das cascas em fricção por todo o corpo duas vezes ao dia); para inalações (pó das cascas em água fervente) como *broncodilatador* ou aspirando pelas narinas um pouco de pó das cascas para casos de bronquite e *obstrução nasal*.

Betel (t), Piperácea que é um dos constituintes da masca (com Areca e cal), utiliza-se como *antipirético*.

Ai lele (t), Sumaùmeira. A raiz pulverizada é utilizada como *tónico e eupéptico*.

Girassol (p). Usa-se o suco das folhas em *úlceras e picadas de insectos*.

Ai fuquira (t), uma Rubiácea, a *Sarcocephalus cordatus*, Miq., cuja casca se usa em infusos como *antipirético*.

Muitos mais dados se encontram ainda em nosso poder, carecendo no entanto de estudo mais aprofundado e confirmação das informações obtidas. A sapiência dos «matan-dooç» (curandeiros nativos) é vastíssima, mas secreta, e não é fácil penetrar nos segredos dos Deuses (!). As próprias plantas medicinais são em muitos casos considerados «lulic» (sagradas) e só podem ser colhidas para fins curativos e bem poucos são os que conhecem as suas aplicações. Estudo interessante e apaixonante, a ele nos devotaríamos, não fora a escassez de tempo e meios, que nunca foram bons incentivos.

Não queremos terminar este pequeno trabalho sem manifestar o nosso reconhecimento ao Administrador de Posto, Lúcio Eugénio da Encarnação, timorense de nascimento, e que foi o nosso grande auxiliar na pesquisa e interpretação dos dados agora publicados.

Para a Gerência do Laboratório Normal, pelo seu incentivo, vão também os nossos agradecimentos.

SUMMARY

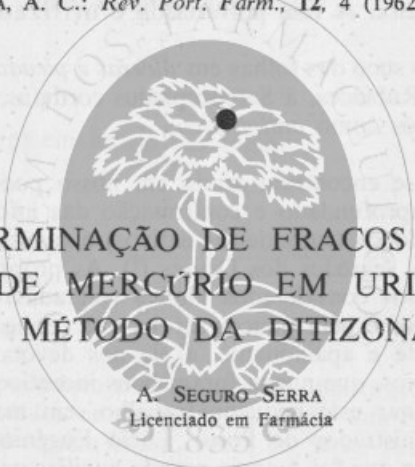
Contribution to the knowledge of medicinal plants from Portuguese Timor

A brief account of some medicinal plants growing in Timor is presented, including the empiric therapeutic actions of each of them.

BIBLIOGRAFIA

- (¹) GOMES, R.: Reconhecimento Preliminar das Formações Florestais no Timor Português, Lisboa (1950).
 (²) GOMES, R.: Explorações Botânicas em Timor, Lisboa (1950).
 (³) GOMES, R.: Esboço histórico do Sândalo no Timor Português, Lisboa (1950).
 (⁴) GOMES, R.: Vocabulário Indígena de Algumas Plantas Timorenses, *Garcia da Orta*, 3, n.º 3, Lisboa (1955).
 (⁵) MEIJER DREES: *The Geographical Journal*, July (1939).
 (⁶) MEIJER DREES: *Rapp. Bosb. Proefst.*, 33 (1950).
 (⁷) FORBES, H.: A naturalist's wandering in the Eastern Archipelago, Londres (1885).

- (*) SANTOS, P. E. C. DOS: Apontamentos para o estudo da flora de Macau e Timor, Lisboa (1934).
- (*) SILVA, J. GOMES DA: Boletim da Província de Macau e Timor, (1887).
- (10) CASTRO, A. O. DE: A Ilha verde e vermelha de Timor, Agência-Geral das Colónias, Lisboa (1934).
- (11) LAINS E SILVA, H.: Timor e a cultura do Café, Junta de Investigações do Ultramar, Lisboa (1956).
- (12) ORTA, G.: Colóquios dos Simples e Drogas da Índia, Lisboa (1891).
- (13) CARDOSO JÚNIOR: Subsídios para a Matéria Médica e Terapêutica das Possessões Ultramarinas Portuguesas, Lisboa (1902).
- (14) BOXER, C. R.: Fidalgos in Far East, Haia (1948).
- (15) CORTESÃO, A.: Cartografia e Cartógrafos Portugueses dos Séculos XV e XVI, Lisboa (1935).
- (16) Frei Lucas de Santa Catarina: História de S. Domingos, IV, Lisboa (1866).
- (17) SKOTTSBERG: Geographical distribution of the sandal woods and its significance.
- (18) TROUP: The Silviculture of Indian Trees.
- (19) CORREIA DA SILVA, A. C.: *Rev. Port. Farm.*, **12**, 4 (1962).



DETERMINAÇÃO DE FRACOS TEORES
DE MERCÚRIO EM URINA
MÉTODO DA DITIZONA

A. SEGURO SERRA
Licenciado em Farmácia

Por lapso não foi referido no n.º 4 de 1967, que este trabalho teve a colaboração na parte prática e no estudo de erros, respectivamente da sr.ª D. Maria Margarida Pimpão e do agente técnico de engenharia química, sr. João Carlos Cabrita.

da Ordem dos Farmacêuticos

REVISÕES DE CONJUNTO

TESTES TERATOGENICOS (TÉCNICA E INTERPRETAÇÃO) (*)

J. PINTO-MACHADO

1.º Assistente de Anatomia na Faculdade de Medicina do Porto
Bolseiro do Instituto de Alta Cultura

Em inquérito promovido pela Organização Mundial de Saúde, e compilado por STEVENSON & Colabs. (1966), verificou-se que em cada 10 000 recém-nascidos 127 apresentam malformações congénitas. É, contudo, muito mais elevado o número de gestações em que ocorrem anomalias do desenvolvimento pré-natal, pois em muitos casos o diagnóstico, por razões diversas, nunca é feito ou só o é meses ou anos após o nascimento, e ainda porque muitos embriões anormais morrem em fases mais ou menos precoces da gestação.

O problema da etiologia das malformações congénitas é extraordinariamente complexo e, perante um caso concreto, é em regra impossível identificar o factor ou factores em causa. Há razões para aceitar que, na grande maioria dos casos, intervêm agentes externos, cuja acção teratogénica apenas se explicita habitualmente quando o embrião tem constituição genética particular. Sendo assim, o caminho mais prático e mais eficaz para reduzir apreciavelmente a frequência destas malformações consiste em identificar e eliminar os factores exógenos de teratogénese.

A noção de que agressões insignificantes, que passam em regra despercebidas, podem provocar alterações graves no desenvolvimento dum ovo genéticamente normal, é, pode dizer-se, recente. Em 1935, o norte-americano HALE verificou que malformações do porco, consideradas de causa genética, eram devidas a deficiência em vitamina A. E em 1941, o australiano GREGG descobriu a acção teratogénica do vírus da rubéola.

(*) Palestra proferida em 19 de Abril de 1967, integrada no programa do XII CONVIVIUUM promovido pela Associação dos Estudantes da Faculdade de Farmácia do Porto.

Se a subida do nível económico e cultural das populações e a difusão da assistência médico-sanitária deverão contribuir para a redução da incidência de malformações congénitas de origem carencial e infecciosa, o mesmo fenómeno pode ser causa do aparecimento mais frequente de anomalias do desenvolvimento pré-natal de causa medicamentosa, tanto mais que a terapêutica se vai enriquecendo de fármacos com acção poderosa, susceptíveis de interferir com aspectos íntimos da fisiologia celular, e que o Homem de hoje, sedento de comodidade, não aceita suportar o menor mal-estar físico ou psíquico. Podemos apontar, entre as características da época actual, a de que nunca tantos homens tomaram tantos medicamentos.

A acção teratogénica, no Homem, de certos medicamentos, está já demonstrada: talidomida e aminopterina em particular. Drogas antitumorais como o busulfan, ciclofosfamida, clorambucil e mercaptopurina têm, provavelmente, essa acção. Há suspeitas em relação a alguns neurotrópicos, antibióticos e hipoglicemiantes, tal como quanto a determinadas hormonas. Dentre as revisões mais extensas e criteriosas, feitas nos últimos anos, sobre este problema, citamos as de GIROUD & TUCHMANN-DUPLESSIS (1962), TUCHMANN-DUPLESSIS (1964), TUCHMANN-DUPLESSIS & MERCIER-PAROT (1964 e 1965 a), CAHEN (1964) e SMITHELLS (1966).

Tal como acontece com as propriedades terapêuticas e tóxicas dos fármacos, também a sua capacidade teratogénica no Homem só pode ser prevista pelos ensaios experimentais no animal. Pode dizer-se, muito justamente, que os testes teratogénicos não são senão um aspecto muito especial dos estudos a que uma droga deve ser submetida antes da sua comercialização. Por isso a realização de tais testes está regulamentada oficialmente nos Estados Unidos (KELSEY, 1965) e na Grã-Bretanha (CAHAL, 1965) e foi objecto de um parecer apresentado ao ministro da Saúde e da População pela Sociedade Francesa de Terapêutica e de Farmacodinamia, em 1962.

Iremos analisar sucessivamente, e condicionados pelo tempo de que dispomos, alguns dos principais aspectos dos testes teratogénicos, quer de ordem técnica, quer interpretativa. Para estudo pormenorizado destas questões aconselhamos a leitura dos trabalhos de CAHEN (1964) e de TUCHMANN-DUPLESSIS (1965 a e b).

ASPECTOS TÉCNICOS

1. ESPÉCIES ANIMAIS

A influência que o organismo materno e a placenta podem desempenhar no determinismo das anomalias congénitas impõe que apenas se utilizem mamíferos eutérios nos testes teratogénicos. Idealmente, seriam os antropóides os animais sistematicamente usados, pois são os que apresentam maiores afinidades biológicas com o Homem. A tal se opõem, porém, razões importantes: longo período de gestação (164 dias, no macaco *rhesus*), uniparidade, dificuldades de obtenção e manutenção, preço elevadíssimo dos ensaios. O cão e o gato, poucas vezes aproveitados, constituem material biológico valioso, se não para uso sistemático, pelo menos quando há razões para realizar os testes em número relativamente grande de espécies.

Habitualmente, são o rato, o ratinho e o coelho os animais de que se lança mão para o estudo do poder teratogénico dos fármacos. Facilidade de obtenção, manutenção e manejo, custo reduzido, grande fertilidade, período curto de gestação, conhecimento preciso da cronologia do desenvolvimento embrionário — são os principais factores que levaram a eleger estes animais para os ensaios de rotina. A variabilidade do comportamento do embrião face ao mesmo fármaco, conforme a espécie animal, impõe a realização dos ensaios no rato, ratinho e coelho, não sendo raros os casos em que é conveniente a utilização ulterior de outras espécies.

Não se conhecem os factores que condicionam tal variabilidade. É possível que, muitas vezes, intervenham diferenças quantitativas ou qualitativas do metabolismo das drogas nas diversas espécies. Há situações de interpretação particularmente difícil, à luz dos conhecimentos actuais. Referimos dois exemplos: 1.º) a 6-mercaptopurina é teratogénica no rato, ratinho e coelho, mas a azatioprina — cujo metabolito principal é a 6-mercaptopurina — só provoca malformações no coelho (TUCHMANN-DUPLESSIS & MERCIER-PAROT, 1966 a); 2.º) a administração prévia de glutatião ou de cisteína abole as propriedades antitumoral e imuno-supressora da azatioprina, mas não anula nem reduz o seu poder teratogénico no coelho (TUCHMANN-DUPLESSIS & MERCIER-PAROT, 1965 b). Não deve esquecer-se que a variabilidade do efeito teratogénico de um fármaco nas diferentes espécies de mamíferos pode depender de particularidades da fisiologia placentar.

Também entre estirpes da mesma espécie se observam diferenças na repercussão que dada substância tem sobre o desenvolvimento pré-natal: a talidomida que, de modo geral, não é teratogénica no rato, pode sê-lo em estirpes «Sprague-Dawley (KING, 1962) e «Wistar S. M.» (BIGNAMI & Colabs., 1962). Até em animais da mesma estirpe e da mesma colónia, e em embriões da mesma ninhada, se verificam diferenças de comportamento perante os agentes da quimiteratogénese: nos ensaios que efectuámos sobre a acção teratogénica do busulfan no ratinho (PINTO MACHADO, 1966), verificámos que os fetos malformados não se distribuíam uniformemente pelas diversas ninhadas, havendo umas com todos os fetos malformados, outras com fetos normais e fetos anómalos, outras ainda sem qualquer anomalia. Fenómeno idêntico se observa em clínica: mais de 75 p. 100 das mães que ingeriram a talidomida em períodos críticos do desenvolvimento embrionário tiveram filhos normais (TUCHMANN-DUPLESSIS, 1965 a). Não só diferenças genéticas dos embriões podem explicar estes factos, pois sabe-se que estados particulares do organismo materno podem influenciar a sensibilidade do embrião aos agentes exógenos. As malformações são mais frequentes nas mães muito jovens e, sobretudo, nas mais idosas. São também mais frequentes nas classes sociais mais pobres, o que geralmente se relaciona com carências nutritivas, alcoolismo, doenças crónicas. É maior a incidência da morte fetal, aborto e anomalias congénitas nas mulheres diabéticas e pré-diabéticas.

2. DOSES

Uma escolha não criteriosa das doses a administrar pode ter como consequência passar despercebido o efeito teratogénico dum fármaco. Esta escolha deve fazer-se numa base dose/efeito, e não simplesmente em referência ao peso do corpo, dadas as diferenças do metabolismo basal e do metabolismo das drogas nas diversas espécies. Há que proceder por tentativas, ensaiando

uma gama vasta de doses, desde a dose letal para os embriões até à dose que os não afecta. Como em regra se conhece já a DL 50, vão-se utilizando doses sucessivamente inferiores, o que permitirá determinar a DL 50 para a ninhada (dose que mata 50 p. 100 dos embriões em 50 p. 100 das ninhadas) e a dose teratogénica (dose mínima que provoca o aparecimento de fetos anómalos). Por vezes, é muito estreita a margem entre a dose teratogénica e a dose embriotóxica (ex.: alquilantes etilenimínicos); noutros casos a margem é ampla. O poder teratogénico da droga ensaiada é tanto maior quanto menor o cociente entre a dose teratogénica e a DL 50 para a ninhada, a DE 50 e a DL 50 (foi o que se observou com a talidomida no ratinho e no coelho).

Alguns autores consideram sem interesse o uso de doses muito elevadas, afirmando que: *a*) toda a droga é teratogénica desde que administrada em doses suficientemente importantes; *b*) doses muito superiores às aplicadas em terapêutica situam a experimentação em bases radicalmente distintas das que se observam em clínica. Tais afirmações merecem crítica severa.

É falso que qualquer droga, desde que administrada em doses muito elevadas, provoca malformações congénitas. A experimentação proporciona inúmeros exemplos que demonstram a independência das propriedades embriotóxica e teratogénica. Assim, a talidomida não provoca malformações no rato «Wistar», por mais altas que sejam as doses administradas, embora, em tal circunstância, provoque a morte de número importante de embriões (GIROUD & Colabs., 1962). Por outro lado, embora deva ser muito particularmente realçada toda a resposta teratológica a doses inferiores ou semelhantes às usadas em terapêutica (como acontece com a actinomicina D — TUCHMANN-DUPLESSIS & MERCIER-PAROT, 1960), não pode ser subestimado o significado das malformações obtidas com doses muito maiores que as utilizadas no Homem quando, como referimos, a dose embriotóxica, a dose tóxica para a mãe e a dose eficaz são muito superiores à dose teratogénica. É na base dose/efeito, e não na base dose/peso do corpo, que os resultados devem ser valorizados.

3. DATAS DE TRATAMENTO

Tal como acontece com as doses, também uma selecção inadequada das datas de tratamento pode ser responsável pelo não reconhecimento de uma real acção teratogénica. O facto resulta de que é limitado no tempo o período em que o embrião é sensível a agentes capazes de modificar a linha do seu desenvolvimento.

São 3 os grandes períodos da vida intra-uterina: blastogénese (desde a fecundação até à implantação do blastocisto no endométrio — 6 dias no Homem), embriogénese (corresponde à formação do ectoblasto, mesoblasto e endoblasto, e à organogénese — termina, no Homem, no fim do 2.º mês) e fetogénese (que se estende até ao fim da gestação e é essencialmente caracterizado por processos de histogénese e de crescimento).

Durante a blastogénese a influência dos factores exógenos obedece à lei do tudo ou nada: o embrião ou morre (se a agressão é intensa) ou prossegue o seu desenvolvimento sem acidentes.

Do ponto de vista da teratogenia, o período crítico por excelência é o da embriogénese, durante o qual se verificam fenómenos complexos e integrados de multiplicação, diferenciação e migração celulares, graças aos quais se constroem os diversos órgãos e se realiza a forma geral do corpo. Em

qualquer momento deste período o embrião é extraordinariamente sensível às agressões que, conforme a sua intensidade, podem não o lesar, provocar um desenvolvimento anómalo, ou destruí-lo. De modo geral, a resposta ao agente agressor, actuando em dose teratogénica, depende menos da natureza deste do que do momento preciso em que actua e no qual certas estruturas são muito mais susceptíveis do que outras (GOERTLER — 1964 — verificou, no embrião de frango, que, para cada estrutura, o momento de vulnerabilidade máxima coincidia com o de índice mitótico mais elevado). O tipo de lesão dependerá, pois, do blastema atingido e do seu grau de diferenciação nesse momento. No embrião humano, o período mais vulnerável vai do 15.º ao 25.º dia para o sistema nervoso central, do 24.º ao 40.º para o olho, do 20.º ao 40.º para o coração e do 24.º ao 36.º para os membros (os inquéritos às mães que tiveram filhos com malformações pela talidomida revelaram que, na maioria dos casos, a droga havia sido ingerida entre o 27.º e o 40.º dia da gestação). No coelho, a 6-mercaptopurina provoca malformações do sistema nervoso central quando é administrada do 6.º ao 10.º dia, e malformações dos membros (incluindo focomelias) se o tratamento é feito do 10.º ao 14.º dia (TUCHMANN-DUPLESSIS & MERCIER-PAROT, 1966 b). Compreende-se, assim, o facto aparentemente paradoxal de que uma droga possa ser inócua quando administrada no período de blastogénese e, na mesma dose, mas aplicada na fase de embriogénese, ter acção teratogénica apesar de, *a priori*, ser de prever maior sensibilidade (até pela sua menor massa), dos embriões mais jovens.

A natureza do agente teratogénico pode também influenciar o tipo de malformações obtidas. O vírus da rubéola afecta sobretudo o coração, globo ocular e ouvido; a talidomida, no Homem, atinge com predilecção os membros; no ratinho, o busulfan, administrado entre o 7.º e o 13.º dia da gestação não provoca malformações do sistema nervoso central (apesar de se tratar do período crítico do seu desenvolvimento), mas nos animais tratados do 9.º ao 11.º e, sobretudo, do 11.º ao 13.º dia aparecem alterações do esqueleto (PINTO MACHADO, 1966). Menção particular merece também a afinidade de certos radiomiméticos para as células sexuais embrionárias: a ciclofosfamida esteriliza as gónadas de embriões de coelho (GERLINGER & CLAVERT, 1964), e o busulfan esteriliza as gónadas de embriões de rato (BOLLAG, 1954) e ratinho (PINTO MACHADO, 1967) e, possivelmente, de embriões humanos (DIAMOND & Colabs., 1960).

No período de fetogénese a sensibilidade aos agentes exógenos é, de modo geral, menor, tanto menor quanto mais próxima do termo se encontra a gestação. Como a organogénese das vias genitais e órgãos genitais externos ocorre neste período, a administração de androgénios pode determinar virilização dos fetos femininos.

Nos testes teratogénicos, a droga a ensaiar deve ser administrada em cada um dos 3 períodos do desenvolvimento pré-natal. No rato, ratinho e coelho o período teratogénico vai do 6.º ao 15.º dia da gestação.

*

O tempo não nos consente que aprofundemos os aspectos técnicos tratados, nem que abordemos outros, tais como o número de animais a utilizar, as vias de administração dos fármacos, o cruzamento dos animais, o estudo da evolução da gestação e a colheita dos resultados. Aconselhamos uma vez

mais, para estudo pormenorizado destas e doutras questões, a leitura dos trabalhos de CAHEN (1964) e de TUCHMANN-DUPLESSIS (1965 a e b).

INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

Esquemáticamente, podemos deparar com uma de quatro situações-tipo (referimo-nos, muito particularmente, a testes realizados no rato, ratinho e coelho):

a) Os resultados são sistematicamente positivos, e a dose teratogénica é consideravelmente inferior à DL 50 para a ninhada, à DE 50 e à DL 50: o efeito teratogénico do fármaco é considerável, havendo que admitir a possibilidade de acção idêntica noutras espécies, incluindo o Homem;

b) os resultados são sistematicamente negativos nas 3 espécies: é prudente realizar novos ensaios em outras espécies (cão, gato, macaco);

c) os resultados são sistematicamente negativos em 1 ou 2 espécies, e positivos nas restantes: há que recorrer a outras espécies;

d) os resultados não são significativos (ocorrência de raros fetos malformados em 1 ou mais espécies): há que fazer o diagnóstico diferencial entre malformações espontâneas e provocadas. Para isso, atender ao facto de que, no rato, as malformações espontâneas são raras e de que, no ratinho, a sua incidência e natureza estão determinadas conforme a estirpe. Situação mais delicada é a que diz respeito ao coelho, em que não se dispõe de estirpes puras e as malformações espontâneas são mais frequentes (determinar a sua incidência na colónia do laboratório ou do fornecedor). Resultados deste tipo impõem a realização de ensaios complementares utilizando maior número de animais e administrando maior gama de doses para verificar se existe ou não relação dose/efeito.

APLICAÇÃO DOS RESULTADOS EXPERIMENTAIS AO HOMEM

O emprego habitual de altas doses (em relação às usadas em terapêutica) e a variabilidade dos resultados consoante as espécies, as estirpes e os indivíduos, levam muitos a manifestar o parecer de que os resultados dos testes teratogénicos, sejam eles quais forem, são inaplicáveis ao Homem.

Já nos referimos à crítica que merece o factor «dose». Quanto à variável susceptibilidade conforme a espécie, a estirpe e o indivíduo, ela de nenhum modo torna ilegítima a formulação de presunções por analogia. Embora os testes teratogénicos só forneçam elementos de probabilidade — e de probabilidade muito relativa, sem dúvida —, tais elementos constituem os *únicos* dados concretos de que podemos lançar mão para *prever* a influência de um novo medicamento sobre o embrião humano. Resultados experimentais negativos não dispensam que a administração à mulher grávida do novo fármaco (sobretudo no 1.º trimestre da gestação) se limite às situações em que a indicação médica é objectiva, observando-se, por exames prospectivos, a sua repercussão sobre o desenvolvimento pré-natal. Resultados fortemente positivos devem impedir a comercialização da droga, excepto se tal atitude privar o arsenal terapêutico de arma de certa valia. Só nesta circunstância deveria ser autorizada a venda do medicamento, com a informação de que o seu uso está contra-indicado durante a gestação (podem prever-se situações, aliás raras, em que, feito o balanço entre vantagens e inconvenientes, o médico entenda ser legítimo correr-se o risco do efeito teratogénico).

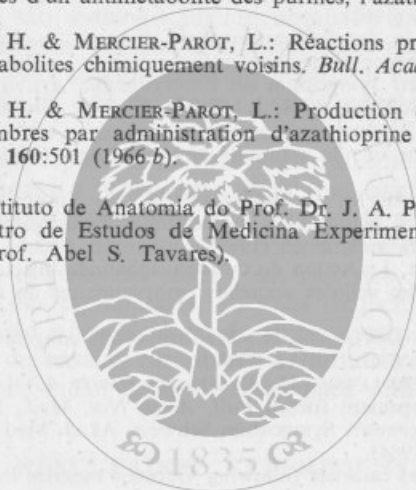
TUCHMANN-DUPLESSIS & MERCIER-PAROT (1964), cuja autoridade neste campo é mundialmente reconhecida, afirmam: «Embora seja muitas vezes impossível transpor para a clínica os dados experimentais, a experimentação animal, apesar das suas imperfeições, constitui um dos melhores critérios para avaliar do perigo eventual das substâncias medicamentosas para a descendência». É este, também, o nosso parecer.

BIBLIOGRAFIA

- BIGNAMI, G., BOVET, D., BOVET-NITTI, F. & ROSNATI, V.: Drugs and congenital abnormalities. *Lancet*, 2:1333 (1962).
- BOLLAG, W.: Cytostatica in der Schwangerschaft. *Schweiz. med. Wschr.*, 84:393 (1954).
- CAHAL, D. A.: Drug embryopathies, preventive measures — The British point of view. In: *Biological Council Symposium on Embryopathic Activity of Drugs*. Edited by J. M. Robson, F. Sullivan & R. L. Smith, J. & A. Churchill Ltd. London, 279 (1965).
- CAHEN, R. L.: Evaluation of the teratogenicity of drugs. *Clinical Pharmacol. Therapeutics*, 5:480 (1964).
- DIAMOND, I., ANDERSON, M. M. & MCCREADIE, S. R.: Transplacental transmission of busulfan (Myleran) in a mother with leukemia. Production of fetal malformation and cytomegaly. *Pediatrics*, 25:85 (1960).
- GERLINGER, P. & CLAVERT, J.: Action du cyclophosphamide injecté à différentes périodes de la gestation sur les cellules sexuelles embryonnaires de lapin. *C. R. Soc. Biol.*, 158:2464 (1964).
- GIROUD, A. & TUCHMANN-DUPLESSIS, H.: Malformations congénitales. Rôle des facteurs exogènes. *Pathol. et Biol.*, 10:119 (1962).
- GIROUD, A., TUCHMANN-DUPLESSIS, H. & MERCIER-PAROT, L.: Influence de la thalidomide sur le développement foetal. *Bull. Acad. Nat. Med.*, 146:343 (1962).
- GOERTLER, K. L.: *Teratogenesis*. Symposium Schweiz. Akad. Med. Wiss. Schwabe & Cie, Edit., Basel, 336 (1964).
- GREGG, N. H.: Congenital cataract following German measles in mother. *Tr. Ophthalm. Soc. Australia*, 3:35 (1941).
- HALE, F.: Relations of vitamin A to anophthalmos in pigs. *Amer. J. Ophthalm.*, 18:1087 (1935).
- KELSEY, F. O.: Drug embryopathies, preventive measures — The American point of view. In: *Biological Council Symposium on Embryopathic Activity of Drugs*. Edited by J. M. Robson, F. Sullivan & R. L. Smith, J. & A. Churchill Ltd, London, 261 (1965).
- KING, C. T.: Teratogenic effects of thalidomide in Sprague-Dawley rat. *Lancet*, 2:1116, (1962).
- PINTO-MACHADO, J.: Acção embriotóxica e teratogénica do busulfan (1,4-dimetanosulfoniloxibutano) no ratinho. *Acta Gynaec. et Obstet. Hisp.-Lusit.*, 15:201 (1966).
- PINTO-MACHADO, J.: Influence du busulfan (1,4-diméthanesulfonyloxybutane) sur le développement prénatal des gonades de la souris. *Communication à la 52^e Réunion de l'Association des Anatomistes*, Paris-Orsay, 2-6 Avril (1967).
- SMITHHELLS, R. W.: Drugs and human malformations. In: *Advances in Teratology*. Edited by D. H. M. Woolam. Academic Press, New York and London, 251 (1966).
- SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE THÉRAPEUTIQUE ET DE PHARMACODYNAMIE: Débat sur le pouvoir tératogène éventuel des médicaments (Scéance du 21 Novembre 1962). *Thérapie*, 18:15 (1963).
- STEVENSON, A. C., JOHNSTON, H. A., PATRICIA STEWART, M. I. & GOLDING, D. R.: Congenital malformations. A report of a study of series of consecutive births in 24 Centres. *Bull. World Health Org.*, 34, Supp. (1966).
- TUCHMANN-DUPLESSIS, H.: Aperçu sur la tératogénèse expérimentale. *Rev. roum. embryol. cyt.*, 1:1 (1964).
- TUCHMANN-DUPLESSIS, H.: Design and interpretation of teratogenic tests. In: *Biological Council Symposium on Embryopathic Activity of Drugs*. Edited by J. M. Robson, F. Sullivan & R. L. Smith, J. & A. Churchill Ltd., London, 56 (1965a).

- TUCHMANN-DUPLESSIS, H.: Methods for evaluating teratogenic properties of new drugs. In: *Methods in Drug Evaluation* (Proceedings of the International Symposium held in Milano, 20-23 September 1965 b). Editors P. Mantegazza & F. Piccinini. North-Holland Publishing Company, Amsterdam, 11 (1966).
- TUCHMANN-DUPLESSIS, H. & MERCIER-PAROT, L.: The teratogenic action of the antibiotic actinomycin D. In: *Congenital malformations. A CIBA Symposium*. J. & A. Churchill Ltd, London, 115 (1960).
- TUCHMANN-DUPLESSIS, H. & MERCIER-PAROT, L.: Répercussions des neuroleptiques et antitumoraux sur le développement prénatal. *Bull. Acad. Suisse Sc. Méd.*, 20:490 (1964).
- TUCHMANN-DUPLESSIS, H. & MERCIER-PAROT, L.: Influence des facteurs externes sur la production des malformations congénitales. *Arch. Biol. (Liège)*, 75 (Suppl.): 1099 (1965 a).
- TUCHMANN-DUPLESSIS, H. & MERCIER-PAROT, L.: Dissociation des propriétés antitumorales et tératogènes d'un antimétabolite des purines, l'azathioprine. *C. R. Soc. Biol.*, 159:2290 (1965 b).
- TUCHMANN-DUPLESSIS, H. & MERCIER-PAROT, L.: Réactions provoquées chez l'embryon par deux antimétabolites chimiquement voisins. *Bull. Acad. Suisse Sc. Méd.*, 22:153 (1966 a).
- TUCHMANN-DUPLESSIS, H. & MERCIER-PAROT, L.: Production chez le lapin de malformations des membres par administration d'azathioprine et de 6-mercaptopurine. *C. R. Soc. Biol.*, 160:501 (1966 b).

(Trabalho do Instituto de Anatomia do Prof. Dr. J. A. Pires de Lima e da Secção de Anatomia do Centro de Estudos de Medicina Experimental do Instituto de Alta Cultura — Director: Prof. Abel S. Tavares).



Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

BIBLIOGRAFIA

THE UNITED STATES PHARMACOPEIA, 17th edition, 1 vol. enc., 1156 pgs., ed. por The United States Pharmacopial Convention, Inc., 1965.

Trata-se dum volume organizado nos moldes das edições anteriores em que cerca de 750 pgs. são ocupadas com monografias.

Entre os fármacos e seus preparados incluídos nesta nova edição destacamos os seguintes, reunidos nos respectivos grupos terapêuticos:

Adrenérgicos — bitartarato de metaraminol e seu injectável.

Anti-helmínticos — iodeto de ditiazanina.

Antibacterianos — ristocetina, metilina sódica (e seu injectável) oxacilina sódica (e suas cápsulas), cloridrato de vancomicina (e seu injectável), colistimetato de sódio (e seu injectável).

Anti-hipertensivos — sulfato de guanetidina (e seus comprimidos).

Anti-neoplásicos — clorambucil (e seus comprimidos), tiotepa (e seu injectável).

Anti-tússicos — noscapina.

Colinérgicos — iodeto de ecotiofato (e seu colírio).

Diuréticos — espironolactona.

Anti-anémicos — fumarato ferroso (e seus comprimidos), injectável de ferro-dextrano.

Anti-diabéticos — cloropropamida (e seus comprimidos).

Entre os produtos incluídos na XVI e não admitidos na XVII Ed. salientamos os seguintes, de uso frequente entre nós:

Hidróxido de alumínio coloidal, clorotiazida, dibucaina, estolato de eritromicina, benzoato de estradiol, supositórios de glicerina, gluconato ferroso, comprimidos de iodo-cloro-hidroxiquinoleína, menadiona, bissulfato de sódio, cloridrato de petidina, meprobamato, ácido nicotínico,

cloridrato de papaverina e sacarina sódica.

Pode dizer-se que as grandes linhas de orientação, quanto aos métodos analíticos gerais e aos problemas de técnica farmacéutica, se mantêm nesta nova edição.

No que diz respeito a estes pontos chamamos a atenção para as seguintes inovações:

— referência de que o ensaio de desagregação dos comprimidos não é indicativo, por si só, de eficácia terapêutica.

— um artigo sobre polarografia.

— remodelação e ampliação do artigo sobre esterilização.

— uma revisão dos métodos microbiológicos de análise de antibióticos, sob a forma das técnicas gerais e quadros explicativos complementares.

— um ensaio de cromatografia em placa, para identificação de esteróides.

— só ensaios biológicos para os recipientes destinados a injectáveis.

A. Marques Leal

TOPICS IN MEDICINAL CHEMISTRY por JOSEPH L. RABINOWITZ e RALPH M. MYERSON, 1 vol. enc., 435 pgs., ed. John Wiley & Sons — Londres, Nova Iorque, 1967.

Constitui este primeiro volume, uma colectânea de trabalhos de revisão elaborados por diversos investigadores e abordando aspectos distintos de alguns grupos medicamentosos.

A obra, pela sua versatilidade, apresenta-se de interesse não só no aspecto das ciências físicas, bioquímicas e farmacológicas, mas também no aspecto puramente farmacéutico. Está dividida em três partes onde são apresentados respectivamente um, sete e quatro trabalhos.

Na primeira parte, com o título de

«Mecanismos de Acção do Cortisol no Fígado», são abordados problemas bioquímicos resultantes da acção dos esteróides sobre a célula hepática e relatadas técnicas de pesquisa que parecem reflectir uma maior afinidade do cortisol para este tecido.

A segunda parte, abre com um trabalho sobre «Agentes Anti-Inflamatórios» onde se descrevem alguns dos mais recentes estudos sobre derivados do ácido salicílico, da pirazolona, dos alcalóides da quina e dos corticoesteróides e se abordam novas substâncias com acção neste mesmo campo. O trabalho termina com sugestões na orientação de novas pesquisas.

Num segundo trabalho, «Quimioterapia do Cancro», são descritos vários aspectos do problema, dos quais destacamos métodos de provocar neoplasias em animais de laboratório, descrição da maior parte dos agentes anti-cancerígenos e o tipo de neoplasias malignas.

O terceiro trabalho desta segunda parte, «Modificações Químicas dos Antibióticos», aborda alguns dos grupos mais representativos e relata determinadas modificações químicas tendentes a diminuir reacções alérgicas e a aumentar eficiência. Além dos grupos mais vulgares são referidos os das Cefalosporinas, ácido fusídico e Lincomicinas.

Segue-se um trabalho sobre «Agentes Anti-Virais» que abre com uma classificação dos vírus, passando em seguida aos meios de cultura, agentes sintéticos anti-vírus, suas estruturas químicas e eficiência, e finalmente os agentes naturais.

«Agentes Hipotensores» é um trabalho que começa por relatar doenças cardiovasculares hipertensivas, sua etiologia, patologia e mecanismos de acção das drogas para terminar com técnicas experimentais para determinar a actividade das mesmas.

Vem depois «Hormonas da Tiróide» onde de igual modo se aborda mais insistentemente o problema da síntese química, da farmacologia das hormonas e ainda a sua acção fisiológica. O trabalho termina focando vários aspectos clínicos.

«Drogas Anti-Tiróide» é um novo capítulo da colectânea, que complementa o trabalho anterior e é assinado pelos mesmos autores. Começa por descrever as propriedades farmacológicas e a acção bioquímica deste grupo para depois referir os agentes químicos e físicos de propriedades hipotiroideicas.

Um dos autores da colectânea, assina o trabalho seguinte, «Digitálicos», com

que abre a terceira parte deste primeiro volume.

O trabalho começa por relatar as fontes naturais dos glucosidos cardiotónicos, a sua estrutura química estabelecendo mesmo comparação entre a acção terapêutica das geninas com as moléculas glucosídicas íntegras.

Relatam-se teorias sobre mecanismo de acção sobre a fibra muscular cardíaca. Dão-se indicações terapêuticas e profiláticas. Estabelecem-se contra-indicações, escolha, metabolismo, degradação e excreção dos digitálicos, seus efeitos sobre os electrocardiogramas e finalmente o problema toxicológico da sua administração.

Segue-se um trabalho sobre inibidores da ovogénese de aplicação oral — contraceptivos orais — com larga divulgação dos derivados da progesterona e dos estrogénios.

«Drogas Radioactivas» também com a assinatura de um dos autores do livro é o penúltimo trabalho deste primeiro volume. Nele, são abordados grande número de compostos, orgânicos e inorgânicos, marcados e de aplicação em diagnóstico e terapêutica. Aborda-se também o interesse da sua aplicação no estudo de novas formas farmacêuticas.

A terminar aparece-nos o tema «Radio-paços» onde se abordam substâncias solúveis e insolúveis com tal propriedade bem como as suas afinidades para este ou aquele tipo de radiografia. A estrutura química e a toxicidade destes agentes são ainda objecto deste trabalho.

Após cada um dos trabalhos, listas bibliográficas tornam possível, em caso de necessidade, adquirir rapidamente, elementos para consultas mais circunstanciadas.

A. Diniz Rosa

Farmacêuticos

LEHRBUCH DER ORGANISCHEN CHEMIE, III volume, por FRIEDRICH KLAGER, 1 vol. enc., 787 pgs., ed. por Walter de Gruyter et Co., 1967.

Este é o 3.º volume duma série sobre Química Orgânica. No 1.º volume tratam os autores de Química Orgânica sistemática, no 2.º, de Química Orgânica teórica e de conjunto e no 3.º, este agora apresentado em 2.ª edição, de casos especiais.

São apresentados os compostos organometálicos existentes, os corantes orgânicos (generalidades, políenios, corantes índigo, corantes azotados, corantes pirrólicos, outros corantes, etc.).

São tratados ainda os seguintes capítulos: Fundamentos da Química dos com-

postos macromoleculares, Açúcares ou hidratos de carbono, Compostos poliisoprenos naturais, Outros compostos naturais isentos de azoto, Compostos naturais azotados, Fundamentos da Bioquímica (hormonas, vitaminas, enzimas, principais metabolismos, etc, etc.).

No fim do livro, além dum índice de autores e de assuntos, existe também um índice de todos os assuntos incluídos nos 3 volumes.

M. Helena Dias Agudo

LOGARITHMISCHE RECHENTAFELN, por KÜSTER, THIEL e FISCHBECH, 1 vol. *enc.*, 302 pgs., ed. por Walter de Gruyter et Co., 1965.

O fim destas tabelas é apresentar aos Laboratórios Químicos os elementos necessários aos cálculos mais frequentes, mas numa forma mais abreviada.

Para isso os métodos de calcular devem ser comentados e esclarecidos, para que se poupe a quem utilize as tabelas todo o trabalho desnecessário.

Tem-se procurado alcançar este propósito, melhorando, de edição para edição, o conteúdo e até a apresentação do livro.

Antes de consultar as tabelas é necessário ver com atenção as considerações prévias, como o livro indica.

As tabelas apresentadas são muitas e é impossível nomeá-las todas. Citamos, entre outras:

Pesos atómicos dos elementos e seus logaritmos; análises indirectas; correcções barométricas; temperaturas e respectivas correcções de pressão; determinação de pesos moleculares; correcções de temperatura em análises volumétricas; solubilidades das substâncias mais importantes a 20°; densidade da água a diferentes temperaturas e respectivos logaritmos; nomenclatura de compostos químicos; cálculo de erros; unidades mais frequentemente usadas, constantes e conversão; etc., etc.

O índice final é apresentado por assuntos.

M. Helena Dias Agudo

MISES AU POINT DE CHIMIE ANALYTIQUE ORGANIQUE-PHARMACEUTIQUE ET BROMATOLOGIQUE publicadas sob a direcção dos Profs. J. A. GAUTIER e P. MALANGEAU — 16.^a série, 1 vol. *br.*, 222 pgs. Masson e C.^a Paris, 1967.

O primeiro capítulo abordado nesta série de revisões, trata de dicroísmo. Esta

técnica aplicável a moléculas assimétricas dispondo de agrupamentos cromóforos funcionais absorvendo entre 220 e 600 m μ foi impulsionada fortemente por Velluz e Lecgrand, o que permitiu a sua utilização prática principalmente a partir de 1960. Descreve algumas aplicações como sejam o estudo da síntese de esteróis e estruturas de cobalaminas. Em seguida e noutro capítulo, trata-se da análise de activação, na qual para a determinação do elemento que se pretende avaliar se induz radioactividade na amostra. Os resultados obtidos permitem dosar elementos com uma precisão superior a 10⁻¹⁰ g o que a torna de particular interesse em química biológica.

Numa terceira parte estudam-se os regulamentos e ensaios analíticos, do café por um especialista que há largos anos se dedica à matéria. Aqui encontram os bromatólogos interessante revisão que descreve com minúcia problemas específicos deste campo.

O quarto capítulo diz respeito à espectrofluorometria (já estudada teoricamente numa série anterior) focando com interesse a sua aplicação à análise funcional e controle de medicamentos de diversa origem.

A quinta parte revê os métodos actuais de análise de cervejas nos diversos estádios de fabrico, ao mesmo tempo que sugere diversos campos onde novos estudos poderão ter perfeito cabimento.

A finalizar estudam-se problemas referentes a insaponificáveis onde têm aplicação, modernas técnicas cromatográficas como a camada delgada e gás-líquido, e suas aplicações ao estudo de xantofila, esteróis, tocoferóis, alcoóis, alifáticos e terpénicos bem assim como hidrocarbonetos. Também se focam alguns problemas relacionados com a refinação de corpos gordos.

Em resumo, mais um número desta excelente colecção que constitui uma fonte de permanente actualização.

O. Pinto

DIVERSAS PUBLICAÇÕES RECEBIDAS

MANUEL VÉTÉRINAIRE PRATIQUE DE L'OFFICINE, tome II, 1 vol. *br.*, 203 pgs., ed. por S. U. T. I. P., Paris, 1967.

NORMAS DE ALIMENTACION PARA FAMILIAS, por FERMIN VÉLEZ BOZA, MARIETA FERRARO MARTINI e EMMA DE SOSA, 1 vol. br., 72 pgs., ed. por Instituto Nacional de Nutricion. Caracas. 1967.

MEMÓRIAS DA ACADEMIA DAS CIÊNCIAS DE LISBOA, classe de Ciências, tomo X, 1 vol. br., 274 pgs., ed. pela Academia de Ciências de Lisboa. 1966.

OMNIA MEDICAMENTA — GUIA PRÁTICO DE TERAPÊUTICA, por A. LATTANZI, 1 vol. br., 142 pgs., ed. por Farmoquímica Baldacci, S. A. R. L. 1967.

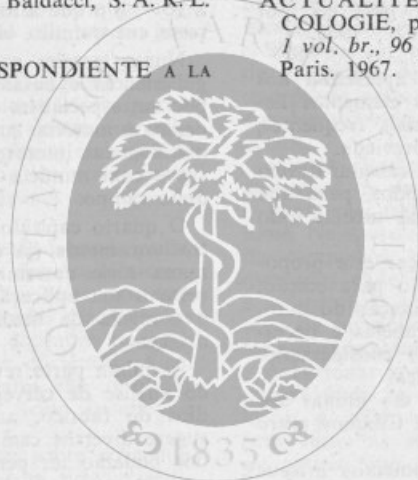
DISCURSO CORRESPONDIENTE A LA

SOLEMNE APERTURA DEL CURSO ACADEMICO 1967, 1968, por GABRIEL COLOMO DE LA VILLA, 1 vol. br., 87 pgs., ed. pela Universidade de Madrid. 1967.

THE ANNUAL OF CZECHOSLOVAK MEDICAL LITERATURE 1965, 1 vol. br., 697 pgs., ed. por Czechoslovak Medical Press. Praha. 1967.

CHEMIST AND DRUGGIST DIARY AND YEAR BOOK CENTENARY 1968, 1 vol. br., 300 pgs., ed. por Meggeson-Warrick. London. 1968.

ACTUALITÉS DE DERMOPHARMACOLOGIE, por H. THIERS e J. COTTE, 1 vol. br., 96 pgs., ed. por S. U. T. I. P. Paris. 1967.



Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

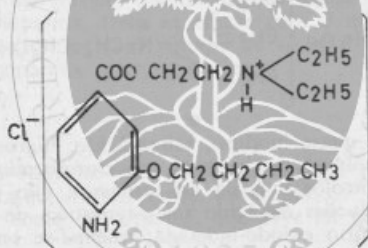
ADENDA DA FARMACOPEIA

PROJECTOS DE MONOGRAFIAS

CLORIDRATO DE OXIBUPROCAÍNA

Oxibuprocaini chlorhydraz

Cloridrato de 4-amino-3-butoxibenzoato de 2-diethyl-amino-etilo. Cloridrato de benoxinato. Novesina. (*)



Cristais incolores ou pó branco, cristalino; inodoro, sabor salgado, seguido de insensibilidade passageira da língua; muito solúvel na água e no clorofórmio, menos no álcool; insolúvel no éter. Fusível entre 156° e 160°. A solução a 1 por cento tem pH compreendido entre 4,5 e 5,5; em diluição conveniente apresenta máximo de extinção em 308 m μ (E)₁^{1%} = 426 \pm 20.

Dissolva 0,2 g do cloridrato em 15 ml de água, ajunte 2,5 ml de solução a 25 por cento de sulfocianato de amónio e arrefeça em gelo fundente; produz-se pp. branco, cristalino, que, recristalizado da água fervente e exsicado, funde entre 102° e 105°.

Misture 5 ml de solução a 1 por cento do cloridrato com 1 ml de ácido clorídrico diluído, 0,5 ml de solução a 10 por cento de azotito de sódio e 10 ml de solução a 2 por cento de β naftol (em amónia diluída); forma-se pp. vermelho.

Acidule 5 ml de solução a 1 por cento do cloridrato com 0,5 ml de ácido azótico e ajunte 1 ml de solução de azotato de prata; forma-se pp. branco, caseoso.

Seco na estufa a 105°, por 3 horas, não perde mais de 1 por cento de peso.

Resíduo por incineração: 0,5 por cento, no máximo.

Dissolva 0,2 g do cloridrato em 2 ml de ácido sulfúrico; o líquido fica incolor (*substâncias carbonizáveis*).

Na solução a 10 por cento do cloridrato, que deve ser límpida e incolor, faça os ensaios:

— a 1 ml ajunte 1 gota de solução centinormal de iodo; a cor amarela obtida não deve desaparecer dentro de 2 minutos (*substâncias redutoras*);

— a 1 ml ajunte 2 ml de água, II gotas de ácido acético diluído e III gotas de solução de sulfureto de sódio; não cora nem precipita (*metais diversos*).

Deve conter, no mínimo, 98 por cento de ClH , $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$ doseado pelo seguinte modo:

Dissolva 0,3 g do cloridrato numa mistura neutralizada, de 10 ml de álcool e 5 ml de clorofórmio; ajunte V gotas de fenoltaleína e solução decinormal de hidróxido de sódio, até que o líquido adquira coloração rósea persistente.

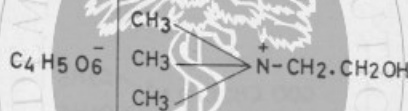
Calcule a percentagem multiplicando o número de mililitros gastos da solução decinormal por 11,627.

Conserve em frasco rolhado.

BITARTARATO DE COLINA

Cholini bitartaras

Hidrogenotartarato de colina, Bitartarato de trimetil-2-hidroxiethylamónio.



Pó branco, cristalino; quase inodoro, sabor ácido; higroscópico; muito solúvel na água pouco no álcool, insolúvel no benzeno, no clorofórmio e no éter. A solução a 10 por cento é límpida, incolor e ácida ao tornassol; não precipita pela solução de tanino e precipita pelas soluções de ácido fosfo-túngstico, de ácido silico-túngstico, de iodeto de potássio e mercúrio e iodo-iodetada; queima-se sem deixar resíduo.

Dissolva 0,5 g do bitartarato em 2 ml de água, ajunte 3 ml de solução de hidróxido de sódio e ferva; desenvolve-se trimetilamina, reconhecível pelo cheiro.

Misture 1 ml de solução a 1 por cento do bitartarato com 2 ml de solução a 0,1 por cento de cloreto de cobalto e ajunte 2 ml de solução a 2 por cento de ferro-cianeto de potássio; desenvolve-se coloração verde-esmeralda.

Misture 2 ml de solução a 25 por cento do bitartarato com igual volume de solução de cloreto de cálcio; forma-se pp. branco, cristalino.

Exsicado sobre ácido sulfúrico não perde mais de 0,5 por cento de peso.

Dissolva 2 g do bitartarato em 20 ml de água, ajunte 0,5 ml de ácido acético diluído e igual volume de solução de sulfureto de sódio; não cora nem precipita (*metais diversos*).

Deve conter, no mínimo, 97,5 por cento de $\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_6$, $\text{C}_5\text{H}_{14}\text{NO}$ doseado pelo seguinte modo:

Dissolva 1 g do bitartarato em água e complete o volume de 100 ml; a 10 ml ajunte 30 ml de água e, a pouco e pouco, 10 ml de solução de reineckato de amónio; deixe separar o pp. durante 1 hora a baixa temperatura (entre 0° e 6°) e filtre-o por cadinho de vidro poroso previamente seco e tarado; lave o pp., por três vezes, com 10 ml de água gelada de cada vez, seque na estufa a 105°, por 1 hora, e pese. Calcule a percentagem multiplicando o peso do pp. por 599,3.

Conserve em frasco de rolha esmerilhada.

HEPARINA

Heparinum

Heparina sódica

Produto anti-coagulante, constituído por uma mistura de sais sódicos de ésteres polissulfúricos dum composto de natureza glucídica, extraído principalmente dos pulmões e fígados de mamíferos.

Pó amorfo, branco ou levemente acinzentado; higroscópica; quase inodora; muito solúvel na água, insolúvel nos dissolventes orgânicos; dextrogira. A solução a 5 por cento é límpida, incolor ou levemente amarelada.

Calcine ao rubro, em tubo de ensaio, uma mistura de 0.1 g da heparina com 0,2 g de sódio e mergulhe o tubo imediatamente em 5 ml de água; filtre, para eliminar os fragmentos de vidro, ajunte ao filtrado 0,02 g de sulfato ferroso, aqueça à ebulição e deixe arrefecer; acidule o líquido com algumas gotas de ácido clorídrico e adicione I gota de solução de cloreto férrico, diluída; desenvolve-se cor azul.

Incinere 0,2 g da heparina, trate as cinzas com 3 ml de água e filtre; ferva o líquido e verta-o fervente sobre igual volume de solução de acetato de uranilo e de magnésio; forma-se pp. amarelo, micro-cristalino.

Exsicada pelo ácido sulfúrico não perde mais de 12 por cento de peso.

Resíduo por incineração, 41 por cento, no máximo.

Na solução a 1 por cento da heparina, que deve ter pH compreendido entre 6,0 e 8,0, faça os ensaios:

— a 0,5 ml ajunte I gota de amónia. III gotas de solução a 30 por cento de peróxido de hidrogénio e aqueça a banho de água por 10 minutos; se o líquido turvar, deve ficar límpido pela adição de ácido clorídrico em excesso (*bário*);

— a 2 ml ajunte X gotas de solução a 20 por cento de ácido tricloracético; não turva (*proteínas*).

Deve satisfazer ao *Ensaio de Pirogénios* (G) utilizando-se 2000 U. I. dissolvidas em 2 ml de solução injectável de cloreto de sódio, isotónica, por cada quilograma de peso de animal; e à *Pesquisa de substâncias de acção hipotensora* (G) utilizando-se uma solução contendo 333 U. I. por ml.

A *potência*, ou *actividade anti-coagulante*, não deve ser inferior a 100 U. I. por mg, referida ao produto seco. Vidé: *AFERIÇÃO BIOLÓGICA DA HEPARINA* (G).

A *unidade internacional* (U. I.) corresponde à actividade específica do peso da *Heparina padrão*, indicado pela Organização Mundial de Saúde (actualmente 0,0077 mg).

Deve ser fornecida em frascos bem secos, munidos de rolhas estanques, de preferência estéreis, com a indicação da potência em unidades internacionais e a data de preparação.

Conserve ao abrigo da luz e em lugar fresco.

AFERIÇÃO BIOLÓGICA DA HEPARINA

PADRÃO—O *padrão internacional* é constituído pela heparina sódica, seca, preparada a partir do sal de bário da heparina de boi, cristalizada. A *unidade internacional* (U. I.) é representada pelo peso deste padrão indicado pela Organização Mundial de Saúde. Uma unidade do padrão internacional actualmente em uso (1958) está contida em 0,0077 m μ .

SOLUÇÃO DO PADRÃO—Pese rapidamente uma quantidade determinada do *padrão de heparina* e prepare uma *solução do padrão* que contenha 10 U. I. por ml, dissolvendo-a em volume conveniente de água, adicionada de 0,3 por cento de cresol. Conserve na geleira a 2°, evitando a congelação. Empregue-a dentro de seis meses.

DILUIÇÕES DAS SOLUÇÕES DO PADRÃO E DO PROBLEMA—Prepare com água uma diluição do padrão que contenha 2 U. I. por ml e, a partir desta, mais duas em progressão geométrica de razão 0,8. Com fundamento na indicação do rótulo ou aferição anterior, prepare igualmente 3 diluições do *produto* a aferir que tenham possivelmente a mesma actividade das diluições do padrão.

Reagentes usados

SANGUE TOTAL SULFATADO—A 50 ml duma solução a 7 por cento de sulfato de sódio seco contida num frasco de boca larga ajunte 250 ml de sangue de boi, colhido imediatamente depois de abatido o animal. Conserve na geleira abaixo de 4°, evitando a congelação.

EXTRACTO COM TROMBOQUINASE—Liberte um cérebro de bovino de tecidos conectivos e vasculares, corte 30 g em pedaços pequenos, trate-os com 75 ml de acetona num almofariz e filtre por aspiração usando funil de Buchner. Repita esta operação até que a desidratação seja completa. Seque o pó assim obtido a 37° por duas horas, para eliminar a acetona, e deixe arrefecer em exsiccador com ácido sulfúrico. Conserve ao abrigo da humidade.

Agite durante 10 a 15 minutos, em banho de água a 50°, 1,5 g deste pó de cérebro de boi desidratado com 60 ml de água destilada; centrifugue durante dois minutos empregando uma força centrífuga relativa média de cerca de 250 G; ajunte à suspensão 0,3 por cento de cresol e filtre por papel de filtro Whatman n.º 1. Conserve na geleira. Utilize dentro de alguns dias.

Execução da prova

Prepare 7 tubos de 15 mm de diâmetro interno e 15 cm de comprimento contendo, cada um, o volume de *extracto com tromboquinase* necessário para que os tempos de coagulação dos tubos com a maior concentração de heparina fiquem compreendidos entre 9 e 12 minutos, geralmente 0,2 ml, nunca devendo exceder 0,35 ml. Para seis destes tubos meça 1 ml das diluições de heparina mencionadas (três do padrão e três do produto a titular); para o restante (tubo testemunha), 1 ml de água destilada. Em todos os tubos verta 1 ml de sangue total sulfatado e misture imediatamente, evitando a formação de bolhas de ar. Registe com precisão, para cada tubo, o momento em que esta adição for feita. Observe as modificações de fluidez do sangue inclinando o tubo por forma a poder determinar o tempo de coagulação, com a aproximação de 15 segundos, evitando inverter o tubo prematuramente. Se algum coágulo se rompe, todo o grupo é rejeitado.

Repita o ensaio de modo a obter o resultado com, pelo menos quatro grupos de sete tubos.

Cálculo

Do tempo de coagulação, obtido para cada um dos tubos subtraia o tempo de coagulação referente ao tubo testemunha do grupo respectivo.

Utilizando os logaritmos destas diferenças e os das concentrações da heparina como metâmetros, determine por método estatístico adequado (ensaio de 6 pontos) o resultado da aferição e o seu grau de exactidão assegurando-se previamente da linearidade e paralelismo das regressões.

Os limites fiduciários da percentagem do resultado, para $P = 0,95$, devem estar compreendidos entre 90 e 111 por cento.

O valor obtido pela aferição não deve afastar-se mais de 10 por cento da potência declarada no rótulo.

SOLUÇÃO INJECTÁVEL DE HEPARINA

Injectio heparini

Heparina, o peso correspondente a quinhentas mil unidades internacionais ..	500 000
Para-hidroxibenzoato de metilo, nove centigramas ..	0,09
Para-hidroxibenzoato de propilo, um centigrama ..	0,01
Água para preparações injectáveis, q. b. p. ^a cem mililitros ...	100

Dissolva à ebulição, na maior parte da água, a mistura dos para-hidroxibenzoatos; deixe arrefecer, dissolva a heparina, ajuste o pH a 7,0-7,2, complete o volume, filtre e aqueça por 30 minutos no vapor de água fluente.

Evapore à secura a banho de água, cerca de 5 ml da solução, que deve ser incolor ou levemente amarelada e ter pH compreendido entre 7,0 e 8,0; no residuo proceda à identificação como é indicado no artigo da *Heparina*.

Deve satisfazer ao *Ensaio de Pirogénios (G)* e à *Pesquisa de substâncias de acção hipotensora (G)*, como é indicado no artigo da *Heparina*.

A *potência*, ou *actividade anticoagulante*, deve estar compreendida entre 4500 e 5500 U. I. de heparina por ml. Vidé: *AFERIÇÃO BIOLÓGICA DA HEPARINA (G)*.

Salvo indicação especial, deve expedir-se em frascos de 5 ml, devendo indicar-se no rótulo a composição do conteúdo e a data limite da sua utilização.

da Ordem dos Farmacêuticos

Conserve ao abrigo da luz em lugar fresco, de preferência em temperatura compreendida entre 0 e 10°.



Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

Publicação trimestral

Director: A. A. PALLA CARREIRO — Presidente da Direcção

Director-Adjunto: A. SILVA SANTOS

EDIÇÃO E PROPRIEDADE DE

SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS - SOCIEDADE FARMACÊUTICA LUSITANA
(MEMBRO EFECTIVO DA «FÉDERATION INTERNATIONALE PHARMACEUTIQUES»)

Redacção e Administração: RUA SOCIEDADE FARMACÊUTICA, 18 — Tel. 4 14 33 — LISBOA-1
Composto e impresso na EDITORA GRÁFICA PORTUGUESA, LDA. - Rua Nova do Loureiro, 26 - LISBOA

CORPO REDACTORIAL

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

VOL. XVIII * 1968

ABRIL - JUNHO * N.º 2

TRABALHOS ORIGINAIS

IDENTIFICAÇÃO E DOSEAMENTO DA 1-FENIL-4n-BUTIL PIRAZOLIDINA-3,5-DIONA EM DIVERSAS FORMAS FARMACÊUTICAS

ORLANDO PINTO

MANUELA COSTA REIS

Assistentes do Grupo de Laboratórios de Química e Biologia do Instituto Nacional
de Investigação Industrial

Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

Ao pretendermos identificar e dosear este antirreumático em drageias, supositórios e solutos injectáveis deparámos com algumas dificuldades pelo facto de nas tentativas de identificação pretendidas e que se baseavam na comparação do espectro no infra-vermelho obtido com o dum padrão, não se dispor duma técnica conducente a um conveniente isolamento e purificação do princípio activo contido nos medicamentos.

Estes constavam como se referiu de drageias, supositórios e solutos injectáveis cuja composição era a seguinte:

a) Drageias

1-fenil-4-n-butil-pirazolidina-3,5-diona	250 mg
Amido, queratina, talco e sacarose	q. b.

b) *Supositórios*

1-fenil-4-n-butil-pirazolidina-3,5-diona	250 mg
Massa estearínica	q. b.

c) *Soluto injectável*

1-fenil-4-n-butil-pirazolidina-3,5-diona	600 mg
Propilenoglicol	1050 mg
Cloridrato de lidocaína	30 mg
p-hidroxibenzoato de metilo	2,4 mg
Hidróxido de sódio	80 mg
Água destilada q. b. p.	3 cm ³

Dos vários métodos de extracção tentados, e utilizando diversos solutos, o que forneceu melhores resultados, foi uma cristalização álcool água a quente, o qual produzia um cristalizado de 1-fenil-4-n-butil-pirazolidina-3,5-diona com uma pureza suficiente para reproduzir a zona de fusão e o espectro no infra-vermelho idênticos aos obtidos a partir de substância pura anteriormente descritos (*).

Referem-se a seguir as técnicas utilizadas para proceder ao doseamento do princípio activo por espectrofotometria no ultravioleta.

PARTE EXPERIMENTAL

1. DRAGEIAS

a) Identificação do princípio activo nas drageias

Tomar oito drageias doseadas a 250 mg e pulverizá-las em almofariz de vidro. Transferir para balão de rolha esmerilhada de 100 ml de capacidade e extrair com 50 ml de água destilada, previamente aquecida a 50°, durante 15 minutos.

Filtrar por filtro de papel e lavar o resíduo no filtro com outros 50 ml de água destilada aquecida a 50°.

Deixar escorrer bem.

Triturar o resíduo em almofariz de vidro e dissolvê-lo em cerca de 20 ml de álcool a 95°.

Juntar este soluto alcoólico a 400 ml de água destilada, previamente aquecida a 55°.

Deixar cristalizar por repouso durante uma noite. Na manhã seguinte filtrar por buchner de porcelana com vácuo. Deixar escorrer bem.

Lavar duas vezes os cristais obtidos com 20 ml de cada vez, sobre o filtro, com água destilada e secar no vazio fosfórico.

1) Depois de secos os cristais fundem a 98-101° (não corrigido).

2) Dissolver 50 mg de cristais em 2,5 ml de hidróxido de sódio N/10.

Juntar 1,5 ml de água destilada e 0,5 ml de soluto de nitrato de prata (F. P.). Forma-se pp. branco amarelado que escurece com o tempo.

3) Dissolver 50 mg dos cristais obtidos em 1 ml de álcool.

Adicionar 1 ml de ácido clorídrico e agitar.

Juntar cautelosamente junto às paredes do tubo em que se fez a diluição 1 ml de ácido nítrico. Na zona de separação forma-se anel violáceo.

b) Doseamento do princípio activo nas drageias

Pesar 10 drageias e determinar o peso médio de cada uma. Em almofariz de vidro pulverizar cuidadosamente 5 drageias e pesar rigorosamente para Erlenmeyer de rolha esmerilhada de 500, ml o equivalente a uma drageia. Extrair por agitação com 4 porções de 50 ml de etanol absoluto p. a. e filtrar por papel, para balão graduado aferido de 250 ml. Lavar o resíduo com uma última fracção de 40 ml e completar o volume marcado com etanol absoluto.

Deste soluto retirar para balão graduado de 100 ml, 1 ml que se dilui com o mesmo solvente até à marca.

Ler a densidade óptica a $242,6 m\mu$ em espectrofotómetro de feixe duplo utilizando como branco álcool absoluto p. a.

A quantidade de monofenilbutazona em cada drageia obtém-se multiplicando o valor da densidade óptica lido, por 520.

2. SUPOSITÓRIOS

a) Identificação do princípio activo nos supositórios

Tomar oito supositórios que se reduzem a pequenos fragmentos em almofariz de vidro.

Em balão de vidro com colo normalizado e munido de refrigerante refluxo introduzir os fragmentos dos supositórios e 120 ml de éter de petróleo, aquecendo a banho maria a 50° . Manter o refluxo durante cerca de 15 minutos até que se produza dispersão completa.

Retirar do banho maria, deixar arrefecer e filtrar então por filtro de papel. Lavar o resíduo sobre o filtro com 40 ml de éter de petróleo. Tornar a lavar de idêntico modo por mais duas vezes, e com a mesma quantidade de solvente.

Transferir o resíduo para balão de 100 ml de capacidade e lavar aí com 50 ml de água destilada previamente aquecida a 50° . Filtrar de novo por filtro de papel e sobre este fazer passar 25 ml de água destilada aquecida a 50° . Deixar escorrer bem.

Retirar o resíduo para almofariz de vidro e dissolvê-lo na menor quantidade de álcool possível, que em regra é de cerca de 20 ml.

Lançar este soluto alcoólico sobre 20 vezes o seu volume de água destilada previamente aquecida a $55^\circ C$.

Deixar cristalizar durante uma noite a temperatura ambiente. Na manhã seguinte filtrar por buchner de porcelana com vácuo, lavar sobre o filtro por duas vezes com 20 ml de água destilada arrefecida e secar no vácuo (1 mm Hg) a $45^\circ C$.

1) O produto depois seco, deve apresentar-se em cristais alongados quando observados ao microscópio e funde a $98^\circ C$.

2) Dissolver cerca de 50 mg dos cristais obtidos em 1 ml de álcool. Adicionar 1 ml de ácido clorídrico e agitar. Juntar cautelosamente e junto às paredes do tubo em que se fez a dissolução 1 ml de ácido nítrico.

Na zona de separação forma-se anel violáceo.

3) Dissolver 50 mg dos cristais obtidos em 2,5 ml de soluto de hidróxido de sódio N/10. Juntar 1,5 ml de água destilada e 0,5 ml de soluto de nitrato de prata (F. P.). Forma-se um pp. branco amarelado que escurece gradativamente.

b) Doseamento do princípio activo nos supositórios

Tomar 5 supositórios que se reduzem a pequenos fragmentos em almofariz de vidro. Triturar de forma a conseguir fragmentos tão pequenos quanto possível, depois de se ter determinado o peso médio.

Tomar o peso de esmagado, equivalente a um supositório. Tratar este pó com sucessivas porções de 50 ml de álcool absoluto p. a. que se recolhem através de filtro para balão graduado de 250 ml. Completar com álcool absoluto o volume marcado. Agitar bem e retirar 1 ml que se dilui em balão graduado de 100 ml com quantidade de álcool absoluto suficiente para completar o volume marcado.

Utilizando um branco feito do mesmo modo mas desta vez com o peso médio dos supositórios menos 250 mg., de massa estearínica, ler em espectrofotómetro a absorvância diferencial a 242,6 m μ .

Para calcular a quantidade em mg de fenilbutazona existente em cada supositório multiplicar o valor da densidade óptica lido por 520.

3. SOLUTO INJECTÁVEL

a) Identificação do princípio activo no soluto injectável

Tomar 4 ampolas às quais se adicionam 50 ml de água destilada e gota a gota com agitação, quanto baste de ácido clorídrico para acidificar ao tornesol.

Filtrar por papel e ao residuo sobre o filtro adicionar 50 ml de água destilada, para lavar. Deixar escorrer bem.

Transferir o residuo para balão de 100 ml de colo normalizado e dissolvê-lo na menor quantidade de álcool possível que deve aproximar-se de 25 ml.

O soluto obtido filtra-se sobre vinte vezes o seu volume de água destilada previamente aquecida a 55°.

Deixar cristalizar durante uma noite e no dia seguinte filtrar por buchner de porcelana com vácuo e lavar sobre o filtro por duas vezes com 20 ml de água destilada arrefecida e secar no vazio fosfórico.

1) O produto depois de seco deve apresentar-se ao microscópio sob a forma de cristais alongados que fundem a 98° C. (não corr.).

2) Dissolver 50 mg dos cristais obtidos em 1 ml de álcool. Adicionar 1 ml de ácido clorídrico e agitar.

Juntar cautelosamente e junto às paredes do tubo de ensaio 1 ml de ácido nítrico. Forma-se um anel violáceo na zona de separação.

3) Dissolver 50 mg dos cristais obtidos em 2,5 ml de soluto de hidróxido de sódio N/10. Juntar 1,5 ml de água destilada e 0,5 ml de soluto de nitrato de prata (F. P.).

Forma-se um precipitado branco amarelado que escurece gradativamente.

b) Doseamento do princípio activo no soluto injectável

Transferir cautelosamente o conteúdo duma ampola para um balão graduado de 150 ml diluindo até à marca com etanol absoluto p. a.

Para segundo balão graduado desta vez de 100 ml de capacidade, medir 2,5 ml da diluição anterior. Completar o volume marcado com etanol absoluto.

Ainda desta segunda diluição retirar 10 ml que se diluem até 100 também com etanol absoluto.

Ler a densidade óptica a 242,6 m μ em espectrofotómetro de feixe duplo utilizando como branco álcool absoluto p. a.

A quantidade de monofenilbutazona em cada ampola obtém-se multiplicando a densidade óptica lida por 1260.

CONCLUSÕES

1 — É possível mediante uma cristalização álcool-água a quente, isolar de diversas formas farmacêuticas a 1-fenil-4-n-butil-pirazolidina-3,5-diona num grau de pureza suficiente para a caracterizar pelo ponto de fusão e espectro no infravermelho.

2 — Pelas técnicas descritas pode proceder-se ao doseamento por espectrofotometria no ultravioleta da 1-fenil-4-n-butil-pirazolidina-3,5-diona em drageias, supositórios e solutos injectáveis.

SUMMARY**Identification and assay of 1-phenil-4-n-butyl-pyrazolidine-3,5-dione in several pharmaceutical forms**

It was concluded that 1-phenil-4-n-butyl-pyrazolidine-3,5-dione could be isolated from several pharmaceutical forms through from warm crytallization alcohol-water in a grade of purity that allowed further characterization by melting zone and infrared spectrophotometry. It was also possible to assay 1-phenil-4-n-butyl-pyrazolidine-3,5-dione contained in tablets, suppositories and parenteral solutions by UV spectrophotometry.

BIBLIOGRAFIA

- (1) PINTO, O.; COSTA REIS, M. e SOARES, M. I. V.: *Rev. Port. Farm.* **18**, 318 (1968)

CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS DO D(-)Treo-1-(4-Metilsulfonilfenilo)- -2-Dicloroacetamida-1,3-Propanodiol

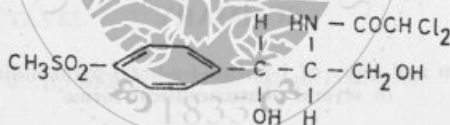
MANUELA COSTA REIS

ORLANDO PINTO

MARIA INEZ VALENTE SOARES

Assistentes do Grupo de Laboratórios de Química e Biologia do Instituto Nacional
de Investigação Industrial

Desde 1952 que AETLER STENGER e SUTER⁽¹⁾ descreveram a preparação de vários derivados sulfonados que apresentavam actividade bacteriostática contra o *Staph. aureus*, *Strep. hemolyticus*, *E. typhi* e *Br. abortus*, sendo o mais activo dentre eles o D(-)-treo-1-(4-metilsulfonilfenilo)-2-dicloroacetamida-1,3-propanodiol. É um similar do cloranfenicol no qual o grupo nitro em posição 1 está substituído por um metanosulfonil. Corresponde a este composto também conhecido por tiocimetina ou tiofenicol, a seguinte fórmula de estrutura:



A fórmula bruta é $C_{12}H_{15}Cl_2NO_5S$ assinalando os autores referidos, um ponto de fusão de 164-3°-166,3°; $[\alpha]_D^{25} = +12,9^\circ$ em soluto etanólico a 1% e duma maneira geral acentuam a actividade do medicamento em infecções final, obtém-se à custa da oxidação pelo ácido peracético do mercapto-derivado.

Os trabalhos de natureza clínica até à data ultrapassam as duas dezenas, e duma maneira geral acentuam a actividade do medicamento em infecções das vias biliares e urinárias uma vez que a concentração na bilis e urina atinge valores mais altos que os do cloranfenicol.

Sabe-se ainda ser um pó branco cristalino, de reacção neutra e estável após várias horas de aquecimento a 100° (2).

PARTE EXPERIMENTAL

1. PURIFICAÇÃO

Dissolveu-se o D(-)-treo-1-(4-metilsulfonilfenil)-2-dicloro-acetamida-1,3-propanodiol no mínimo de acetona p. a. aquecida a 40°. Juntou-se 1% de Norit e filtrou-se. Ao filtrado limpo adicionaram-se seis volumes de tetracloreto de carbono.

Recolheram-se os cristais formados passadas cerca de 18 horas. Praticou-se nova recristalização de modo idêntico mas sem utilizar carvão decolorante. Filtrou-se. Lavou-se o cristalizado obtido com tetracloreto de carbono arrefecido. Secou-se no vazio, à temperatura ambiente.

2. CARACTERES FÍSICOS

O produto apresenta-se constituído por um pó branco cristalino pouco solúvel em clorofórmio e tetracloreto de carbono, mais em metanol, etanol e acetona.

3. PONTO DE FUSÃO — 165°

4. IDENTIFICAÇÃO

a) Espectrofotometria no infravermelho

Suspenderam-se alguns miligramas de D (-)-treo-1-(4-metilsulfonilfenil)-2-dicloroacetamida-1,3-propanodiol em Nujol ou hexaclorobutadieno e entre lâminas de cloreto de sódio, com espectrofotometro adequado, traçou-se o espectro entre 2 e 15 μ .

As bandas mais importantes e suas intensidades aproximadas são as que constam do quadro seguinte:

Frequência (cm ⁻¹)	Tipo de Banda	Frequência (cm ⁻¹)	Tipo de Banda
3430	M	1210	f
3380	M	1190	M
3200	M	1174	M
		1142	F
3040	f	1120	M
2940	mf	1079	M
2910	f	1064	F
2840	f	1031	F
1687	F	1008	f
1592	f	970	F
1550	M larga	950	f
1466	f	918	M
1406	M	897	M
		857	M
1380	f	837	f
		827	f
1357	mf	805	M
1340	M	768	F
1292	epaulement	750	F
1278	F	720	f
1244	M	703	M
1219	M	680	F

A 3200 cm^{-1} aparece uma banda atribuível a uma vibração NH associada; a série de bandas a 1687 , 1550 , 1224 e 1219 cm^{-1} serão provocadas pelo grupo NH-CO.

Na região dos 3400 cm^{-1} aparecem duas bandas causadas pelos agrupamentos OH alcoólicos.

As bandas a 3040 , 1592 , 1550 e 1466 cm^{-1} são características dos grupos aromáticos.

A 1340 e 1142 cm^{-1} aparecem as bandas provocadas pelo SO_2 .

É óbvio que o cloranfenicol não apresenta estas bandas do SO_2 e esta é uma característica que distingue o composto em estudo daquele antibiótico, além da ausência de bandas de absorção do grupo NO_2 a 1560 e 1350 cm^{-1} . (Vide Fig. 1 pág.)

b) Cromatografia em camada delgada

Preparam-se placas de sílica gel G segundo Stahl utilizando equipamento Desaga (Heidelberg).

Aplicaram-se $15\ \mu\text{l}$ de soluto a 2% de D(-)-treo-1-(4-metilsulfonyl)-2-dicloroacetamida-1,3-propanodiol, e usou-se como desenvolvedor butanol-ácido acético-água (4:1:5).

Quando a frente atingiu uma distância de 10 cm, interrompeu-se a operação e secou-se a placa ao ar.

A revelação fez-se utilizando uma lâmpada R. U. V. de $2540\ \text{Å}$. O medicamento apresenta um R_f de 0,85, e aparece como uma forte fluorescência sobre fundo mais esbatido.

Porque interessava verificar o que se passaria com o cloranfenicol em circunstâncias idênticas, usou-se a mesma técnica e quantidades apenas diferindo a revelação em que se empregou o p-dimetilaminobenzaldeído após tratamento com cloreto estanozo. Estes reagentes coram de amarelo os nitroderivados.

A sua composição é a seguinte:

Reagente 1:

Soluto de cloreto estanozo a 15%	3 ml
Ácido clorídrico d = 1,19	15 ml
Água destilada	180 ml

Deve utilizar-se preparado no momento de emprego.

Reagente 2:

Dimetilaminobenzaldeído	1 g
Ácido clorídrico d = 1,19	3 ml
Etanol	30 ml
n-Butanol	180 ml

Pulverizou-se o cromatograma com o reagente 1; deixa-se secar ao ar e pulveriza-se com o reagente 2; deixa-se também secar ao ar e os derivados nitrados apresentam-se corados de amarelo. O tiofenicol não apresenta qualquer coloração por não dispor do grupo NO_2 .

O R_f verificado com o cloranfenicol foi de 0,88.

O cloranfenicol quando submetido a uma radiação de comprimento de

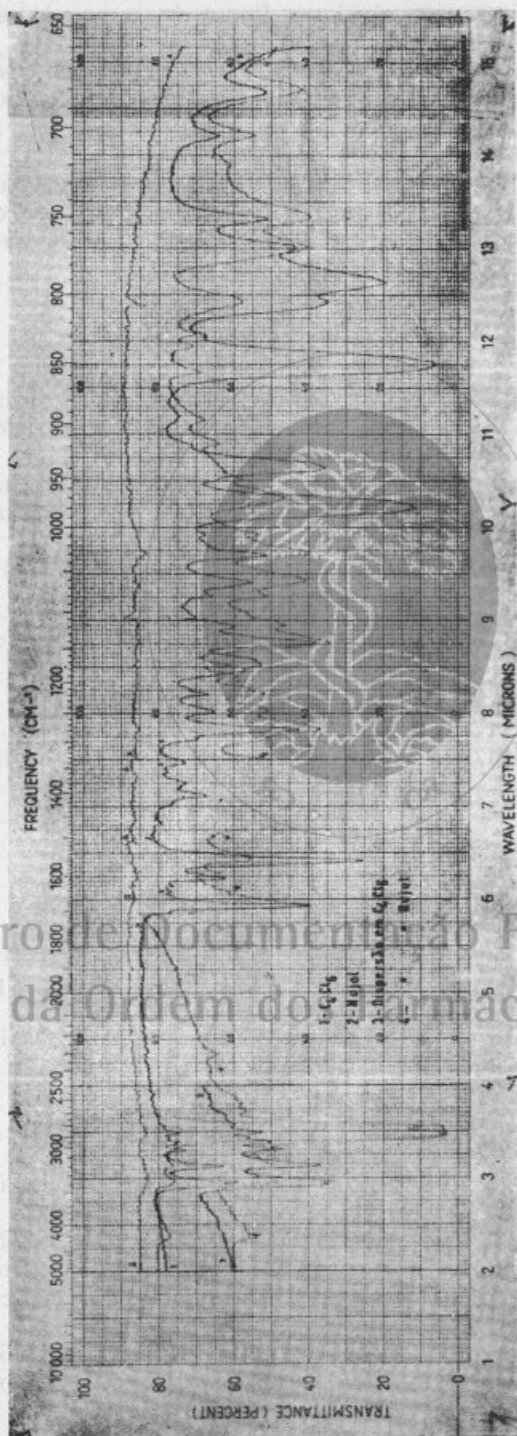


Fig. 1

Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

onda de 2540 Å não apresenta qualquer fluorescência ao contrário do tio-derivado.

Refira-se ainda que quando o cromatograma é revelado apenas com o reagente 2 acima referido e observado sob uma radiação de 3500 Å o tio-fenicol apresenta uma fluorescência azulada e o cloranfenicol surge como uma mancha acastanhada.

São pois substâncias perfeitamente diferenciáveis por espectrofotometria no infravermelho a 1340 e 1142 cm^{-1} e por cromatografia em camada delgada sob radiações de 2540 Å e 3500 Å utilizando como reveladores o cloreto estanoso e p-dimetilaminobenzaldeído.

5. DOSEAMENTO

Para doseamento do D(-)-treo-1-(4-metilsulfonilfenil)-2-dicloracetamida-1,3-propanodiol pode utilizar-se a espectrofotometria no ultravioleta uma vez verificado o desvio polarimétrico em soluto etanólico a 1%.

Traçou-se o espectro no ultravioleta utilizando soluções em etanol em diferentes concentrações e células de quartzo calibradas com 1 cm de espessura (Fig. 2).

Os comprimentos de onda dos máximos de absorção e os respectivos coeficientes de extinção específica, são os a seguir referidos:

208 $\text{m}\mu$	374
227 $\text{m}\mu$	425
256 $\text{m}\mu$	17,3
262 $\text{m}\mu$	20
266 $\text{m}\mu$	22
273 $\text{m}\mu$	19

O máximo a 266 $\text{m}\mu$ permite o doseamento do produto, visto que entre 7 e 12 mg % segue-se a lei de LAMBERT-BEER como se prova pelo gráfico junto (Fig. 3).

Podem ainda os máximos de absorção atrás indicados, auxiliar a identificação.

Técnica:

Pesar rigorosamente 50 mg de D(-)-treo-1-(4-metilsulfonilfenil)-2-dicloracetamida-1,3-propanodiol.

Transferir para balão graduado aferido de 50 ml com auxílio de 20 ml de álcool etílico p. a. Completar o volume marcado com o mesmo solvente.

Retirar 10 ml que em balão graduado aferido de 100 ml se diluem até à marca com etanol p. a.

Ler a densidade óptica a 266 $\text{m}\mu$. O valor encontrado multiplicado por 454,5 dá a quantidade de D(-)-treo-1-(4-metilsulfonilfenil)-2-dicloracetamida-1,3-propanodiol existente em 100 g da amostra.

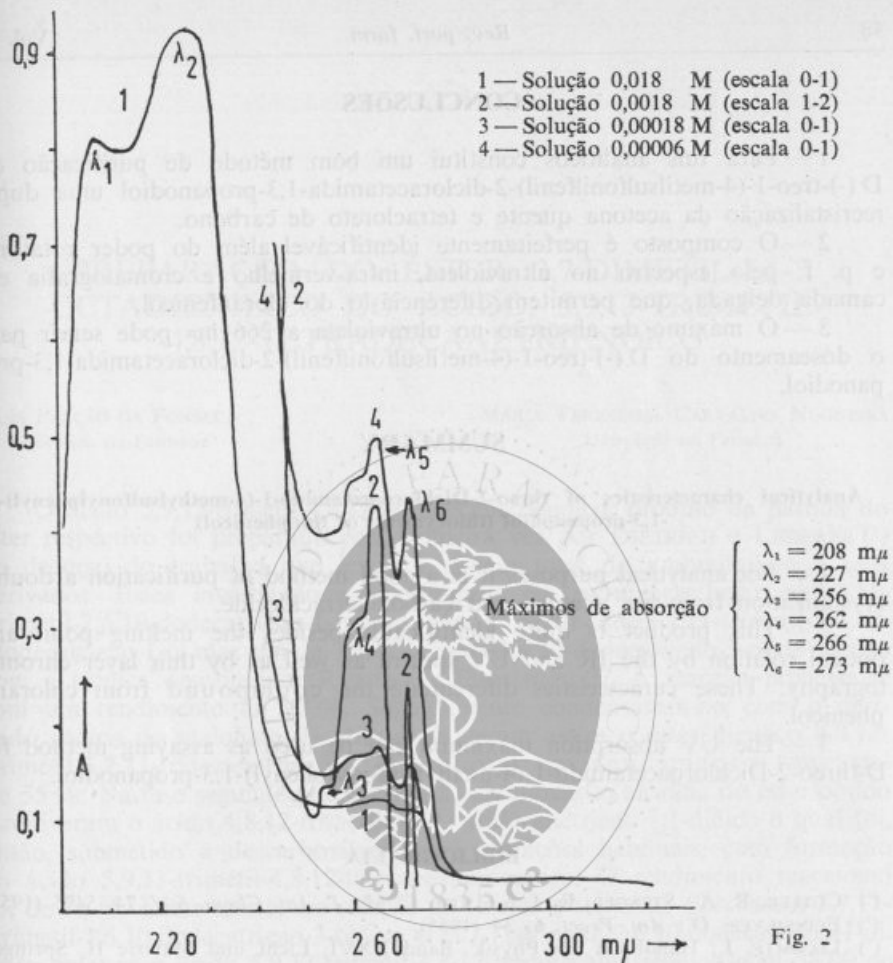


Fig. 2

Centro de Documentação Farmacêutica
 da Ordem dos Farmacêuticos

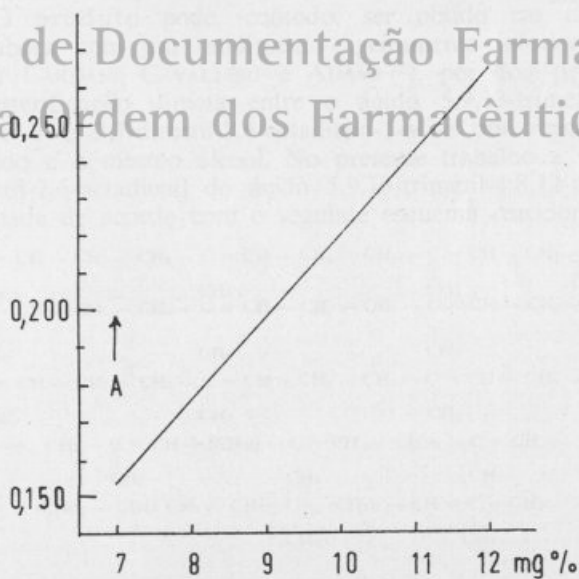


Fig. 3

CONCLUSÕES

1— Para fins analíticos constitui um bom método de purificação do D (-)-treo-1-(4-metilsulfonilfenil)-2-dicloracetamida-1,3-propanodiol uma dupla recristalização da acetona quente e tetracloreto de carbono.

2— O composto é perfeitamente identificável além do poder rotatório e p. f. pelo espectro no ultravioleta, infra-vermelho e cromatografia em camada delgada, que permitem diferenciá-lo do cloranfenicol.

3— O máximo de absorção no ultravioleta a 266 m μ pode servir para o doseamento do D (-)-treo-1-(4-metilsulfonilfenil)-2-dicloracetamida-1,3-propanodiol.

SUMMARY

Analytical characteristics of threo-2-Dichloroacetamido-1-(4-methylsulfonylphenyl)-1,3-propanodiol (thiocymetin or thiophenicol)

1— For analytical purposes it is a good method of purification a double crystalization from hot acetone and carbon tetrachloride.

2— This product is quite identifiable besides the melting point and optical rotation by the IR and UV spectra as well as by thin layer chromatography. These characteristics differentiate the compound from chloramphenicol.

3— The UV absorption maximum can be used as assaying method for D-threo-2-Dichloroacetamido-1-(4-methylsulfonylphenyl)-1,3-propanodiol.

BIBLIOGRAFIA

- (¹) CUTLER, R. A.; STENGER, R. J. e SUTER, C. M.: *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 5475 (1952).
- (²) FEINSILVER, O.: *Am. Pract.* **6**, 34 (1955).
- (³) LECOMTE, J.: *Handbuch des Physik.* Band XXVI, Licht und Materie II, Springer-Verlag. 1958.

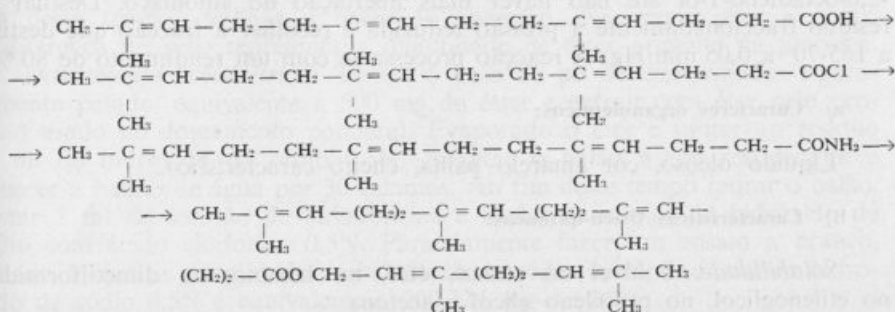
Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

PREPARAÇÃO DO ÉSTER 3,7-DIMETIL-2,6-OCTADIENÍLICO DO ÁCIDO, 5,9,13-TRIMETIL-4,8,12-TETRADECANETRIENOICO

LUÍS FALCÃO DA FONSECA
Licenciado em Farmácia

MARIA TERESINHA CARVALHO NOGUEIRA
Licenciada em Farmácia

O ácido 5,9,13-trimetil-4,8,12-tetradecanetrienoico, produto de partida do éster respectivo foi preparado pela primeira vez por DIETRICH e LEDERER⁽²⁾ no decurso do trabalho que levou à síntese total do ambreinolido e seus derivados. Estes investigadores prepararam, em primeiro lugar o 3,7,11-trimetil-2,6,10-dodecatrieno-1-bromo não a partir do 3,7,11-trimetil-2,6,10-dodecatrieno-1-ol mas sim do 3,7,11-trimetil-1,6,10-dodecatrieno-3-ol de acordo com a técnica descrita por RUZICKA e FIRMENICH⁽³⁾. A reacção processa-se com um rendimento de 97 %. Seguidamente condensaram-no com o derivado sódico do malonato de etilo e obtiveram assim o éster dietílico 4,8,12-trimetil-3,7,11-tridecanotrieno-1,1-dióico com um rendimento reaccional de 55 %. Na fase seguinte procederam à saponificação alcalina do éster obtido e obtiveram o ácido 4,8,12-trimetil-3,7,11-tridecanetrieno-1,1-dióico o qual foi, então, submetido à descarboxilação nas condições habituais, com formação do ácido 5,9,13-trimetil-4,8,12-tetradecanetrienoico. O rendimento reaccional foi de 73 %. Deste modo, em relação ao teórico e tomando por base o 3,7,11-trimetil-1,6,10-dodecatrieno-3-ol ou o 3,7,11-trimetil-2,6,10-dodecatrieno-1-ol, pode obter-se o ácido 5,9,13-trimetil-4,8,12-tetradecanetrienoico com 38 % de rendimento. O produto pode, contudo, ser obtido em condições mais vantajosas embora com um rendimento ligeiramente inferior. O éster foi preparado por CARDANI, CAVALLERI e ADAMI⁽¹⁾, por dois processos diferentes: por esterificação directa entre o ácido 5,9,13-trimetil-4,8,12-tetradecanetrienoico e o 3,7-dimetil-2,6-octadieno-1-ol e por reacção entre anidridos do ácido e o mesmo álcool. No presente trabalho a preparação do éster 3,7-dimetil-2,6-octadienil do ácido 5,9,13-trimetil-4,8,12-tetradecanetrienoico é efectuada de acordo com o seguinte esquema reaccional:



PARTE EXPERIMENTAL**1. PREPARAÇÃO DO CLORETO DO ÁCIDO 5,9,13-TRIMETIL-4,8,12-TETRADECANETRIENOICO**

Num balão de 1 colo, de 250 ml de capacidade, dissolver 26,4 g (0,1 mol.) de ácido 5,9,13-trimetil-4,8,12-tetradecanetrienoico numa mistura de 10 ml de cloreto de tionilo e 40 ml de benzeno anidro. Aquecer a solução a banho maria a 60°, durante 2 horas. Terminado o aquecimento destilar, a pressão reduzida, o excesso de cloreto de tionilo e o benzeno. Por fim destilar, a pressão reduzida, o cloreto formado. Este destilou a 150-55° C à pressão de 1 mm/Hg com um rendimento reaccional de 98 %.

Para $C_{17}H_{27}OCl$

encontrado Cl = 12,68 %

calculado Cl = 12,53 %

2. PREPARAÇÃO DA AMIDA DO ÁCIDO 5,9,13-TRIMETIL-4,8,12-TETRADECANETRIENOICO

Num balão esmerilado, de fundo redondo, e 250 ml de capacidade, mudo de refrigerante de refluxo, ampola de carga e agitação mecânica colocar 29,8 g (0,1 mol.) de cloreto do ácido 5,9,13-trimetil-4,8,12-tetradecanetrienoico. Adicionar, pouco a pouco e com agitação, 20 ml de hidróxido de amónio concentrado. Finda a adição aquecer a banho maria fervente e, então, destilar a pressão reduzida a água formada. Finalmente destilar amida, a banho de ar e a pressão reduzida.

A reacção processa-se com um rendimento de 95 %.

Para $C_{17}H_{29}NO$

encontrado N = 5,62 %

calculado N = 5,70 %

3. ÉSTER 3,7-DIMETIL-2,6-OCTADIENIL DO ÁCIDO 5,9,13-TRIMETIL-4,8,12-TETRADECANETRIENOICO

Num balão de fundo redondo, dum só colo, de 250 ml de capacidade, aquecer a banho de ar uma mistura de 26,3 g (0,1 mol.) de amida do ácido 5,9,13-trimetil-4,8,12-tetradecanetrienoico e 15,4 g (0,1 mol.) de 3,7-dimetil-2,6-octadieno-1-ol até não haver mais libertação de amoníaco. Destilar o resíduo fraccionadamente a pressão reduzida e recolher a fracção que destila a 165-70° a 0,05 mm/Hg. A reacção processa-se com um rendimento de 80 %.

a) Caracteres organolépticos:

Líquido oleoso, cor amarelo palha, cheiro característico.

b) Características fisico-químicas:

Solubilidade: Solúvel no etanol, éter, no hexano, na dimetilformida, no etilenoglicol, no propileno glicol e acetona.

Ponto de ebulição: Ferve a cerca de 300° à pressão normal e entre 165° e 170° C à pressão de 0,05 mm de Hg.

Índice de refração: $n^{20} = 1,4900$.

c) **Identificação:**

Identificação da função éster: Dissolver 1 gota de éster em 1 ml de uma solução 0,5 N de cloreto de hidroxilamina, em etanol a 96°. Juntar 0,2 ml de uma solução de hidróxido de sódio 6N e levar à ebulição. Após ligeiro arrefecimento juntar 2 ml de ácido clorídrico 1N e 2 ml de etanol e depois uma gota de solução de cloreto de férrico a 10 %. Nota-se uma coloração vermelho arroxeada.

Identificação das duplas ligações: Dissolver algumas gotas do éster em 2 ml de álcool. Juntar 2 ml de uma solução diluída de carbonato de sódio e em seguida algumas gotas de solução diluída de permanganato de potássio. Nota-se a descoloração rápida do reagente, precipitando depois bióxido de manganésio.

d) **Doseamento**

Doseamento da matéria-prima: Para balão tarado de 250 ml, pesar rigorosamente 1,5 a 2 g do éster. Juntar 25 ml de hidróxido de sódio alcoólico 0,5N. Adaptar o balão a um refrigerante e aquecer a banho-maria por 30 minutos. Retirar o balão ao fim deste tempo, juntar 1 ml de solução de fenoltaleína e titular o excesso de hidróxido de sódio com ácido clorídrico 0,5N. Paralelamente fazer um ensaio a branco, usando a mesma quantidade de hidróxido de sódio 0,5N. Cada ml de hidróxido de sódio 0,5N é equivalente a 200,324 mg de éster.

Conservação: Guardar a substância sob o azoto, em frascos bem tapados, ao abrigo da luz.

Doseamento da matéria-prima nas formas farmacêuticas:

a) **Comprimidos**

Doseamento ponderal: Pesar os comprimidos, reduzi-los a pó fino e tomar uma quantidade de pó, rigorosamente pesada, equivalente a 250 mg de éster em papel de filtro whatman n.º 542. Aprisionar o pó no filtro e introduzir em extractor de Soxhlet, de tamanho apropriado. Extrair com éter a banho-maria de 60° C durante 6 horas, para balão previamente tarado. Ao fim deste tempo, desligar o balão do aparelho, evaporar o éter e pesar. A diferença de peso representa a quantidade de éster presente na amostra.

Doseamento volumétrico: Tomar o peso de pó de comprimidos rigorosamente pesado, equivalente a 500 mg de éster e extrair com éter pelo processo usado no doseamento ponderal. Evaporado o éter e juntar ao resíduo 25 ml de hidróxido de sódio 0,5N. Adaptar o balão a um refrigerante e aquecer a banho de água por 30 minutos. Ao fim deste tempo retirar o balão, juntar 1 ml de solução de fenoltaleína e titular o excesso de hidróxido de sódio com ácido clorídrico 0,5N. Paralelamente fazer um ensaio a branco, usando a mesma quantidade de hidróxido de sódio 0,5N. Cada ml de hidróxido de sódio 0,5N é equivalente a 200,324 mg de éster.

b) Injectáveis

Doseamento espectrofotométrico: Medir rigorosamente 2 ml do injetável para um balão aferido de 100 ml, adicionar-lhe 60 ml de etanol de 90° e agitar durante 1 hora. Ao fim deste tempo completar o volume final com mais etanol de 90° e agitar. Tomar 2 ml desta solução, depois de filtrada para um tubo com rolha e adicionar-lhe pela ordem: 1 ml de etanol de 90°, 10 ml de solução de aldeído salicílico a 0,25 % em ácido acético glacial, 2 ml de ácido sulfúrico concentrado e 2 ml de ácido acético glacial.

Vinte minutos depois da adição do ácido sulfúrico concentrado ler em espectrofotómetro, a extinção em 510 m μ utilizando um ensaio a branco constituído por 3 ml de etanol de 90°, 10 ml de solução de aldeído salicílico a 0,25 % em ácido acético glacial. Paralelamente fazer um ensaio com 2 ml de uma solução padrão de éster a 0,1 % em etanol de 90°, usando a mesma técnica da amostra. Dos valores obtidos deduzir a quantidade de éster existente na amostra.

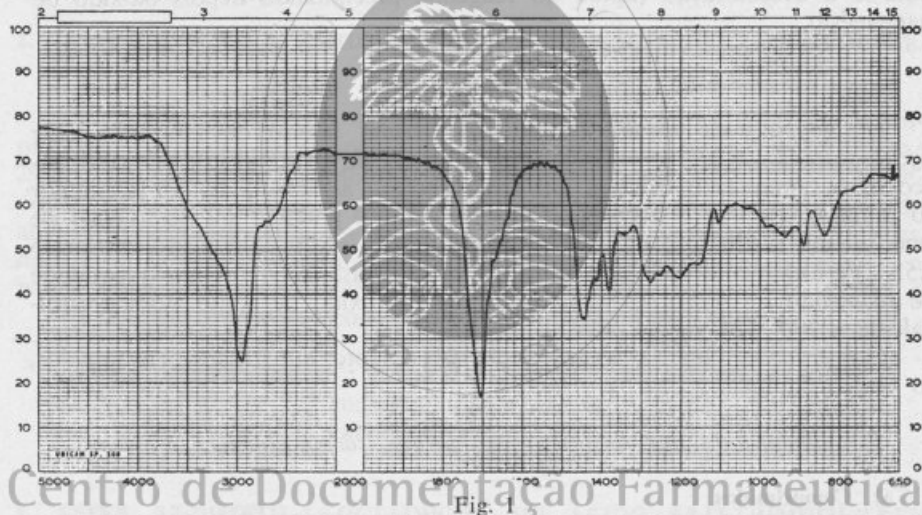


Fig. 1

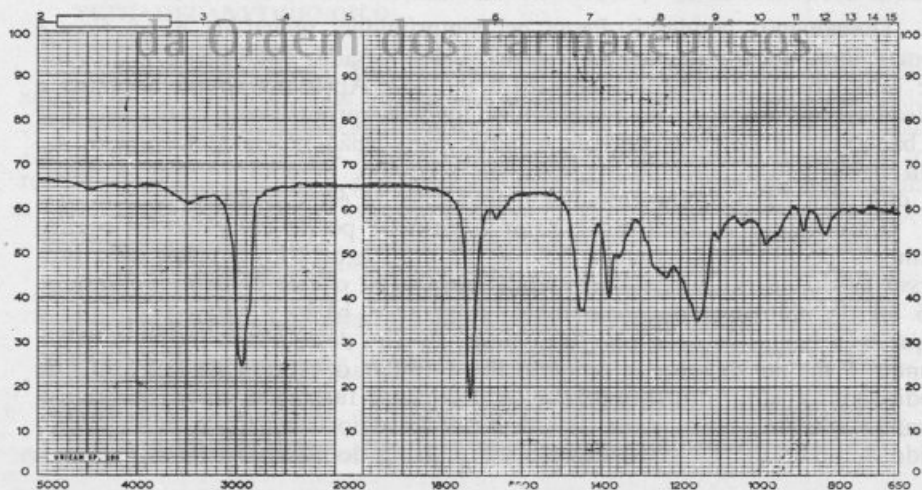


Fig. 2

SUMMARY

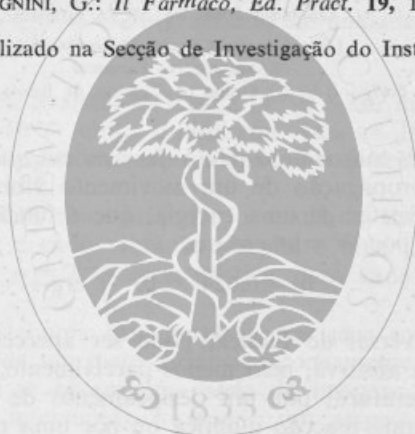
Preparation of the 3,7-dimethyl-2-6-octadiemilic ester of 5,9,13-trimethyl-4,8,12-tetradecanetrienoic acid

The methods for the preparation of 5,9,13-trimethyl-4,8,12-tetradecanetrienoic acid and its corresponding chloride, amide and 3,7-dimethyl-2,6-octadienyl ester are described. Ebullition point and assay values for the content in chloride and nitrogen are given for all the synthesized compounds.

BIBLIOGRAFIA

- (¹) CARDANI, C.; CAVALLERI, B. e ADAMI, E.: *J. Med. pharm. Chem.*, **6**, 457 (1963),
- (²) DIETRICH, P. e LEDERER, E.: *Helv. Chim. Acta*, **35**, 1.148 (1952).
- (³) RUZICKA, L. e FIRMEINICH, G.: *Helv. Chim. Acta*, **22**, 392 (1939).
- (⁴) SEKULES, G. e GUADAGNINI, G.: *Il Farmaco, Ed. Pract.*, **19**, 145 (1963).

(Trabalho realizado na Secção de Investigação do Instituto Luso-Fármaco).



Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

REVISÕES DE CONJUNTO

A ESPECTROFOTOMETRIA NO U. V. E A ABSORÇÃO EXTRÍNSECA

DÂMASO JOSÉ DA SILVA GOMES

Licenciado em Ciências Físico-Químicas

Licenciado em Farmácia

Professor do 2.º Grupo de Cadeiras da Escola Naval

1. A luz, que, consoante o ponto de vista em que é considerada, se pode encarar como a propagação de um movimento vibratório a partir de uma origem, ou como vector de uma energia, que é função da sua frequência de vibração ν e dada por $W = h\nu$ em que

$$h = 6,624 \times 10^{-27} \text{ erg-s}$$

é a constante universal de Planck, pode ser apercebida pelo olho, ou por um receptor que a absorva, pelo menos parcialmente, e o manifesta por uma elevação de temperatura, por um deslocamento de electrões da coroa dos seus átomos, por uma reacção química ou por uma reemissão de luz.

Designarem-se por «radiações» as diferentes espécies de luz resulta de que esta se propaga ao longo de linhas rectas ou «raios», conceito em que se afilia também a denominação de «energia radiante» dada à energia por ela transportada.

As direcções de propagação da luz, ou raios luminosos, são rectilíneas em meios homogéneos; os raios luminosos de facto inexistentes em virtude da natureza ondulatória da luz, são uma convenção cómoda nos estudos de óptica geométrica, e um conjunto de raios luminosos constitui um «feixe de raios luminosos».

A velocidade de propagação da luz no vazio (celeridade da luz) tem o mesmo valor para todos os comprimentos de onda (que é como dizer para todas as espécies de luz) e é de $299796 \pm 6 \text{ km/s}$, ou, muito próximamente, $3 \times 10^{10} \text{ cm/s}$.

Muito embora a luz seja justamente considerada como emissão de quanta sucessivos de energia e para certos estudos apenas esse aspecto da sua natureza seja considerado, o seu caracter ondulatório não oferece dúvidas, e é posto em evidência pelos fenómenos de interferência e de difracção: a propagação da luz num meio isotrópico faz-se por ondas, o lugar geométrico dos pontos do espaço que estão na mesma fase de vibração constitui uma superfície de onda, e os «raios» são constantemente normais às superfícies de onda (raios de onda).

Um feixe de luz é, em regra, complexo e formado por um conjunto de luzes simples diferentes (radiações luminosas de diferentes comprimentos de onda), simultâneas, cada uma das quais é dita «luz ou radiação monocromática»; as radiações monocromáticas puras (de comprimento de onda único e perfeitamente definido) são extremamente difíceis, se não impossíveis, de realizar na prática, e são caracterizadas pelo seu «fluxo de energia» (potência transportada por um feixe luminoso), pelo seu período T (tempo que o movimento demora a percorrer um comprimento de onda) ou pela sua frequência ν (inverso do período, ou número de períodos por segundo $\nu = 1/T$), pelo seu comprimento de onda no vácuo λ (distância que separa dois pontos na mesma fase de vibração) dado por $\lambda = c T$ em que c é a «celeridade da luz», ou pelo seu número de ondas por unidade de comprimento:

$$G = \frac{1}{\lambda} = \frac{1}{cT} = \frac{\nu}{c} \text{ (grandezas em unidades coerentes)}$$

Nos usos correntes, avaliam-se HERTZ (s^{-1}), λ em metro (m), centímetro (cm), micron ($\mu = 10^{-11}$ cm), milimicron ($m\mu = 10^{-7}$ cm), Angström ($\text{\AA} = 10^{-8}$ cm) e miliangström ou «Unidade X» (IU.X. = 10^{-10} cm) e γ em cm^{-1} .

O movimento ondulatório da luz é o resultado da propagação de um movimento vibratório, e cada vibração simples é uma função sinusoidal do tempo e da pulsação $\omega = 2\pi\nu$ característica para cada radiação monocromática.

A decomposição de uma luz complexa nos seus constituintes realiza-se por passagem através de um meio dispersivo conveniente (prisma ou rede de difracção) com o que se obtém uma série de imagens que, ou se fundem umas nas outras sem interrupção formando um «espectro contínuo», ou se apresentam com o aspecto de faixas brilhantes mais ou menos largas, mas nitidamente distintas umas das outras, formando um «espectro descontínuo».

As radiações visíveis para o olho humano, têm comprimentos de onda compreendidos entre 400 e 780 m μ , aproximadamente, e as suas cores distribuem-se, por ordem crescente do comprimento de onda, do violeta ao vermelho.

Existem, não obstante, radiações de comprimentos de onda menores (radiações ultra-violeta, radiações X, radiações γ e radiações cósmicas) ou maiores (radiações infra-vermelho e radiações hertzianas) que não podem ser apercebidas pelo nosso órgão de visão, mas podem ser detectadas por receptores físicos adequados, e que obedecem na sua emissão e propagação às mesmas leis que regem o comportamento das radiações visíveis.

MAXWELL demonstrou em 1872 que se pode considerar uma radiação monocromática (visível ou invisível) intimamente associada à propagação por ondas de um campo eléctrico e de um campo magnético da mesma frequência da radiação considerada, o que levou a englobar todas as radiações referidas sob a designação comum de Radiações Electromagnéticas, e a dar denominação de Espectro Electromagnético ao conjunto destas radiações consideradas por ordem crescente (ou decrescente) do seu comprimento de onda.

Uma onda electromagnética de frequência ν é, para MAXWELL, essen-

cialmente uma corrente eléctrica alternativa com efeitos magnéticos associados, sendo os vectores eléctrico e magnético que caracterizam a onda, perpendiculares à sua direcção de propagação.

Quando as vibrações dos vectores eléctrico e magnético se realizam em planos definidos, diz-se que a luz é polarizada, mas no caso mais geral as vibrações realizam-se em todos os planos possíveis.

A aceitação, hoje geral, da Teoria de MAXWELL, exclui certas radiações, como os raios α , raios catódicos, raios canais, fluxos de neutrões e outros, consideradas radiações corpusculares, do quadro das radiações electromagnéticas, como exclui igualmente certos estados vibratórios mecânicos como sons e ultra-sons: nem uns, nem outros, são radiações electromagnéticas, e o «Princípio da dualidade onda-corpúsculo» (BROGLIE, 1924) ao afirmar que um corpo material em movimento transporta sempre uma onda associada cujo comprimento de onda $\lambda = h/mv$ se deduz de considerações simultâneas sobre a «Equivalência Einsteiniana» da matéria e da energia e a «Teoria dos Quanta» de PLANCK, se estabelece as relações de interdependência entre ondas e corpúsculos, nem por isso altera as concepções de MAXWELL, e a subsequente noção de Radiações Electromagnéticas.

A velocidade da luz tem sempre, nos meios materiais, um valor v inferior à sua velocidade no vazio c ; a diminuição de velocidade é função do índice de refração n do meio que atravessa, e é dado por $n = c/v$.

Quando um feixe de luz incide sobre a superfície de separação de dois meios, verifica-se uma diminuição da sua intensidade por efeitos de reflexão, e, na sua propagação através de um meio material sofre novo decréscimo de intensidade, seja por reflexão nas moléculas que encontra no tracto (difusão), seja porque uma parte da energia radiante que o feixe transporta se transforme em calor, dizendo-se então que se verificou «absorção» de luz pelo meio. O enfraquecimento da intensidade do feixe luminoso por difusão e absorção denomina-se genericamente «extinção».

Em certos meios a velocidade da luz pode depender da direcção de propagação ou do estado de polarização da luz incidente, o que se manifesta pela dupla refração do meio, ou pelo poder rotatório.

Os limites do espectro visível são mal definidos, acontecendo que certos indivíduos podem ainda, no vermelho extremo, aperceber luzes de comprimento de onda superior a $0,85 \mu$ desde que a potência transportada seja suficiente, mas aceita-se, de certo modo convencionalmente, que o infra-vermelho começa a $0,78 \mu$, valor para o qual a eficácia luminosa é reduzida a valores inferiores a $0,00002$ da eficácia máxima, que se situa nos comprimentos de onda de $0,555 \mu$.

O limite do espectro visível, do lado do ultravioleta, é igualmente mal definido, sendo as radiações de comprimento de onda inferiores a $0,35 \mu$ perceptíveis para certos indivíduos, desde que sejam suficientemente intensas. Convencionou-se adoptar como limites do espectro ultravioleta o valor de $0,40 \mu$ para o qual a sensibilidade do olho médio é $0,0004$ do seu máximo (considerados feixes de potências iguais) e $0,0136 \mu$, considerando-se dos domínios do

«ultravioleta próximo» os valores de λ	$400 \text{ m}\mu > \lambda > 315 \text{ m}\mu$
«ultravioleta médio» os valores de λ	$315 \text{ m}\mu > \lambda > 280 \text{ m}\mu$
«u. v. longínquo e extremo» os valores de λ ...	$280 \text{ m}\mu > \lambda > 13,6 \text{ m}\mu$

Em homenagem aos físicos que os estudaram dá-se o nome de «Ultravioleta de SCHUMAN» ao domínio compreendido entre 185 e 120 $m\mu$, «Ultravioleta de LYMAN» ao compreendido entre 120 e 50 $m\mu$ e «Ultravioleta de MILIKAN» ao domínio que vai de 50 a 13,6 $m\mu$.

O ultravioleta de LYMAN e o de MILIKAN apenas podem ser estudados no vazio e com o auxílio de redes de difracção. Os vidros usuais (crown e flints) são opacos para o ultravioleta médio e longínquo, mas o quartzo é transparente até 185 $m\mu$ e a fluorite até 120 $m\mu$.

O espectro solar termina praticamente no limite do ultravioleta próximo, enquanto o espectro do arco de carvão se estende até ao ultravioleta longínquo, e outros arcos e faíscas podem ser empregados até 185 $m\mu$, à semelhança das lâmpadas de vapor de mercúrio e de descarga no seio do hidrogénio em ampola de quartzo, mas a zona do ultravioleta extremo apenas é abarcada pelas descargas em gases rarefeitos.

Os receptores para o ultravioleta são em regra, ou fotográficos ou fotoeléctricos, utilizando-se por vezes ainda uma substância fluorescente que transforma a radiação a detectar numa outra de maior comprimento de onda, perceptível para um receptor fotoeléctrico ou mesmo para a nossa vista.

2. A absorção da energia radiante no espectro visível foi estudada por LAMBERT e BEER; as conclusões formuladas por estes autores são passíveis de representação analítica, e a sua aplicação à análise química foi feita há mais de um século com a determinação de traços de azoto amoniacal pela coloração comunicada ao Reagente de NESSLER, e a de traços de ferro pela cor comunicada ao tiocianato, usando-se o método colorimétrico.

Verificada a validade da Lei de LAMBERT-BEER para radiações electromagnéticas do espectro no ultravioleta, criou-se uma nova técnica de análise química por espectrofotometria nesta zona, a qual rapidamente se generalizou com motivação não só na grande sensibilidade do processo e rapidez das determinações, mas ainda na sua eficiência, quando aplicada à determinação de impurezas que aparecem em quantidades diminutas como acompanhantes de muitos produtos químicos.

Quando a determinação é feita com luz visível, torna-se imprescindível transformar previamente a substância a dosear num complexo corado capaz de absorver a luz, operação em regra dispensável quando se trabalha na região do ultravioleta.

A espectrofotometria na região do U. V. encontra-se já como método oficial de análise na Edição VI da Farmacopeia Italiana para dosagem da Vitamina A, e, em 1942, a UPS XII oficializou um método espectrofotométrico de dosagem da Vitamina A contida no óleo de fígados de bacalhau, realizando as determinações por confronto da absorção na banda dos 328 $m\mu$ com a de um padrão oficial (Oil Reference Standard) de Vitamina A.

A Farmacopeia Francesa na sua VI edição (1937) incluiu também uma técnica de dosagem espectrofotométrica, admitindo que o valor de $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ na banda dos 325 $m\mu$ corresponde para os óleos de fígados de peixe a uma potência biológica de 1600 U. I. por grama, coeficiente que havia sido aprovado em 1934 pela repartição competente da Sociedade das Nações.

A determinação do teor da Vitamina A em óleos foi o grande impulsionador da generalização da técnica espectrofotométrica na análise química, como consequência de ser uma substância cujo doseamento por avaliação da acção sobre ratos carenciados (processo até então seguido como norma) ser particularmente moroso, trabalhoso e pouco preciso.

A descoberta de que o tricloreto de arsénio ou de antimónio tomava uma cor azul muito intensa (Reacção de CARR e PRICE) com os óleos de fígados de peixe foi seguida da verificada de que havia correlação entre a intensidade da cor obtida e a absorção do óleo na banda dos 325 m μ .

Como posteriormente fosse verificado que os resultados obtidos pelas duas técnicas referidas eram concordes com os resultados dos testes biológicos, a prática de avaliar o teor em vitamina A por absorção no comprimento de onda de 325 m μ generalizou-se, e tendo sido no início admitido

que o valor de $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ naquele comprimento de onda correspondia a uma actividade de 2000 U. I. de Vitamina A por grama de óleo, o valor de equivalência foi reduzido para 1600 U. I. quando se tornou possível obter a Vitamina em estado de maior pureza e empregá-la como padrão.

O método colorimétrico de CARR e PRICE ainda adoptado por várias Farmacopeias cedeu gradualmente o passo ao método espectrofotométrico, porquanto, se é um facto que este método em determinadas condições perfeitamente definidas pode permitir a titulação conveniente do teor vitamínico de uma amostra, forçoso foi considerar que:

- a) O intervalo de tempo decorrente entre a adição do reagente e a determinação da intensidade da coloração obtida, como o prova-ROSENTHAL, ERDÉLYI, VÉLTNER, MEUNIER e YVES RAOULT, é de importância fundamental, por a coloração obtida não ser estável, passando do azul ao azul claro, para acabar no violeta ou arroxeado, em função das quantidades de vitamina D presentes na amostra.
- b) O método de CARR e PRICE impõe a necessidade de um padrão vitamínico rigorosamente aferido, para que uma titulação por confronto conduza a resultados de confiança. A dificuldade de obter um padrão de Vitamina A nestas condições, e inalterável com o tempo, foi posta em evidência por OSER, MALNICK e PADER (1943).
- c) A coloração obtida é alterada pela presença de substâncias como as provitaminas e produtos de decomposição que potenciam a intensidade da cor obtida na reacção, como foi demonstrado por SHANTZ, CAWLEY e EMBREE (1943).

O método espectrofotométrico de dosagem baseado na medida da absorção em 325 m μ , não afectado por estes factores, impõe-se pela simplicidade de técnica e precisão dos resultados, a que se conjuga uma economia de tempo altamente apreciável.

A aceitação do valor a atribuir ao factor de conversão foi precedida de investigações laboriosas que não levaram a uma concordância absoluta de pontos de vista: de início usou-se o factor 2000; a Sociedade das Nações preconizou o uso do factor 1600 adoptado pelo CODEX (1937); o suplemento da Farma-

copeia Portuguesa usa o factor 1830 que também é adoptado actualmente pelo CODEX (1965) e pela U. S. P. XVII; a Farmacopeia Helvética V (II suplemento) usa 1900 e ensaios cuidadosos realizados em diversos Laboratórios nos Estados Unidos da América têm levado a aceitar, para o óleo de fígados de bacalhau, o valor 2150, segundo GILLAM e STERN, sendo possível, de acordo com estes autores, que a diferença seja motivada por uma deterioração do óleo com formação de substâncias que interfiram nos resultados das determinações. Estes autores consideram que o melhor valor seja 1760, e a diversidade dos valores usados faz com que os resultados analíticos só possam ser directamente comparados quando resultem de medidas efectuadas com a mesma técnica e o uso dos mesmos factores de conversão.

3. Os desenvolvimentos da técnica espectrofotométrica e o aperfeiçoamento dos instrumentos levaram a resultados com uma precisão de $\pm 0,2$ a $0,5\%$ e a reexaminar a importância de certas objecções levantadas, sendo as conclusões de declarado favoritismo para este método, mesmo nos casos em que a substância a dosear se apresente em mistura com outras substâncias capazes de absorver radiações na banda dos $325\text{ m}\mu$ isto é, que não sejam perfeitamente transparentes neste comprimento de onda.

A absorção extrínseca verificada nestas condições, recebeu a denominação de «irrelevante» ou «interferente» e o problema da correcção dos valores obtidos foi resolvido por R. A. MORTON e A. L. STUBBS num notável trabalho publicado em «The Analyst» em 1946, cujo conteúdo e conclusões, particularmente importantes, passaremos em revista.

Considere-se a solução de uma substância absorvente na região do U. V., num solvente que também absorve nessa zona, e considere-se que se estudou espectrofotometricamente ao longo de vários comprimentos de onda.

1.º — A solução dada

2.º — A solução da substância quando num solvente não absorvente

3.º — O solvente com que foi preparada a solução que nos foi presente e suponha-se que a representação gráfica dos comportamentos estudados é o representado na fig. 1, onde se figurou a traço cheio a absorção total, isto é, a que corresponde à solução dada, a traço de ponto a absorção da substância pura em solvente não absorvente, e a traço-ponto a absorção do solvente (absorção extrínseca, interferente ou irrelevante).

O princípio da aditividade das densidades ópticas permite-nos afirmar que, para cada comprimento de onda, a «absorção total» será a soma da absorção devida à substância pura com a absorção do solvente, o que significa dizer que, para cada comprimento de onda, a ordenada da curva de absorção total é a soma da ordenada relativa à substância pura, com a absorção irrelevante.

A técnica de correcção geométrica estudada por MORTON e STUBBS baseia-se na hipótese de que, dentro do intervalo explorado, a absorção irrelevante varia linearmente com o comprimento de onda.

Na prática, e para nos aproximarmos quanto possível dessa condição, as medidas deverão efectuar-se nas vizinhanças de um máximo observado e cobrindo um intervalo cuja pequena amplitude ofereça uma relativa garantia de que essa proporcionalidade se verifique.

As ordenadas da curva tracejada, que representa o comportamento da substância pura, são, como se disse, a diferença entre as ordenadas da curva de absorção total (a cheio na figura) e as correspondentes ordenadas da curva (recta a traço-ponto) que traduz a variação da absorção irrelevante com os valores de λ , e se supõe por hipótese rectilínea na porção considerada, pressuposição que tem sido confirmada para o caso de numerosas misturas ou soluções em vários solventes, e, muito especialmente, para o óleo de fígados de bacalhau.

Representando por λ_1 , λ_2 e λ_3 , três comprimentos de onda escolhidos será

$$\frac{E\lambda_1}{E\lambda_2} = k_1 \quad \text{e} \quad \frac{E\lambda_1}{E\lambda_3} = k_2$$

representando por $E\lambda_1$, $E\lambda_2$ e $E\lambda_3$ os valores das extinções da substância pura para aqueles 3 comprimentos de onda.

Se representarmos por E_1 , E_2 e E_3 os correspondentes valores observados para as extinções nos comprimentos de onda λ_1 , λ_2 e λ_3 e por y_1 , y_2 e y_3 as contribuições da absorção irrelevante para esses valores, será, de acordo com a interpretação do gráfico

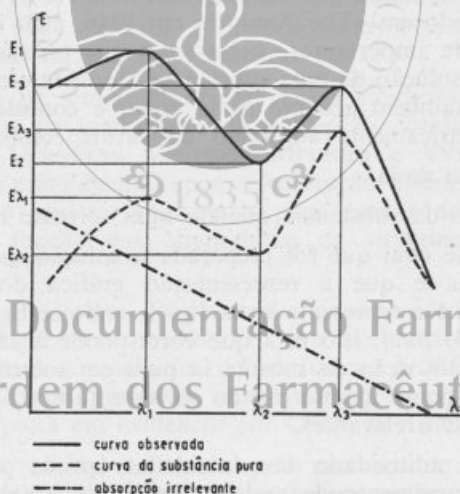


Fig. 1

$$E\lambda_1 = E_1 - y_1 \quad E\lambda_2 = E_2 - y_2 \quad E\lambda_3 = E_3 - y_3$$

o que, substituindo nas equações anteriores dará

$$\frac{E_1 - y_1}{E_2 - y_2} = k_1 \quad \text{e} \quad \frac{E_1 - y_1}{E_3 - y_3} = k_2$$

Como se supôs que no intervalo considerado a variação da absorção irrelevante era linear, a respectiva representação gráfica terá por equação (equação da linha recta)

$$y = m\lambda + c$$

em que m (coeficiente angular) e c (ordenada na origem) são constantes que definem a posição da recta no plano, o que arrasta

$$y_1 = m\lambda_1 + c \quad y_2 = m\lambda_2 + c \quad y_3 = m\lambda_3 + c$$

Subtraindo a 1.^a equação da 2.^a e da 3.^a obtem-se respectivamente, depois de reduzidos os termos semelhantes

$$y_2 = y_1 - m(\lambda_1 - \lambda_2) \quad \text{e} \quad y_3 = y_1 - m(\lambda_1 - \lambda_3)$$

que, por substituição nos valores de k_1 e de k_2 anteriormente definidos, nos dá

$$\frac{E_1 - y_1}{E_2 - y_1 + m(\lambda_1 - \lambda_2)} = k_1 \quad \text{e} \quad \frac{E_1 - y_1}{E_3 - y_1 + m(\lambda_1 - \lambda_3)} = k_2$$

Desembaraçando de denominadores e reduzindo os termos semelhantes obtem-se

$$k_1(\lambda_1 - \lambda_2)m = y_1(k_1 - 1) + E_1 - k_1E_2$$

$$k_2(\lambda_1 - \lambda_3)m = y_1(k_2 - 1) + E_1 - k_2E_3$$

que, por divisão membro a membro nos dá

$$\frac{k_1(\lambda_1 - \lambda_2)}{k_2(\lambda_1 - \lambda_3)} = \frac{y_1(k_1 - 1) + E_1 - k_1E_2}{y_1(k_2 - 1) + E_1 - k_2E_3}$$

equação que, resolvida em ordem a y_1 dá finalmente

$$y_1 = \frac{E_1 [k_2(\lambda_2 - \lambda_1) + k_2(\lambda_1 - \lambda_3)] + E_2 k_1 k_2 (\lambda_3 - \lambda_1) + E_3 k_1 k_2 (\lambda_1 - \lambda_2)}{k_1(\lambda_2 - \lambda_1) + k_1 k_2 (\lambda_3 - \lambda_2) + k_2(\lambda_1 - \lambda_3)}$$

De aqui resulta que o valor de E corrigido, relativo ao comprimento de onda λ_1 , e que representamos por $E\lambda_1 = E_1 - y$, será

$$E\lambda_{1\text{corr}} = \frac{E_1 k_1 k_2 (\lambda_3 - \lambda_2) - E_2 k_1 k_2 (\lambda_3 - \lambda_1) - E_3 k_1 k_2 (\lambda_1 - \lambda_2)}{k_1(\lambda_2 - \lambda_1) + k_1 k_2 (\lambda_3 - \lambda_2) + k_2(\lambda_1 - \lambda_3)}$$

que se pode escrever sob a forma

$$E\lambda_{1\text{corr}} = E_1 \times A - E_2 \times B - E_3 \times C$$

Os valores

$$A = \frac{k_1 k_2 (\lambda_3 - \lambda_2)}{k_1 (\lambda_2 - \lambda_1) + k_1 k_2 (\lambda_3 - \lambda_2) + k_2 (\lambda_1 - \lambda_3)}$$

$$B = \frac{k_1 k_2 (\lambda_3 - \lambda_1)}{k_1 (\lambda_2 - \lambda_1) + k_1 k_2 (\lambda_3 - \lambda_2) + k_2 (\lambda_1 - \lambda_3)}$$

$$C = \frac{k_1 k_2 (\lambda_1 - \lambda_2)}{k_1 (\lambda_2 - \lambda_1) + k_1 k_2 (\lambda_3 - \lambda_2) + k_2 (\lambda_1 - \lambda_3)}$$

são constantes para cada caso particular, mas o seu valor depende da natureza do solvente e dos comprimentos de onda escolhidos. O processo é absolutamente geral, sendo aplicável para 3 quaisquer comprimentos de onda, desde que sejam escolhidos de modo que, no intervalo considerado, se possa tomar como certo que a absorção irrelevante é função linear dos comprimentos de onda ensaiados.

4. Fizemos de acordo com MORTON e STUBBS o tratamento matemático do problema considerado em geral, que, como acabamos de ver, se apresenta de relativa complexidade.

Os autores do método, considerando a conveniência de uma solução mais simples, verificaram a sua possibilidade, desde que, condição básica e essencial, a absorção irrelevante varie linearmente com o comprimento de onda no intervalo considerado, e a simplificação resulta de se escolherem os comprimentos de onda λ_2 e λ_3 vizinhos à esquerda e à direita de λ_1 , de tal forma que as extinções para a substância pura sejam iguais nesses comprimentos de onda.

Em relação à fig. 2 marcaram-se em abscissas os comprimentos de onda escolhidos λ_1 , λ_2 e λ_3 e em ordenadas os valores das absorções verificadas experimentalmente para estes três comprimentos de onda.

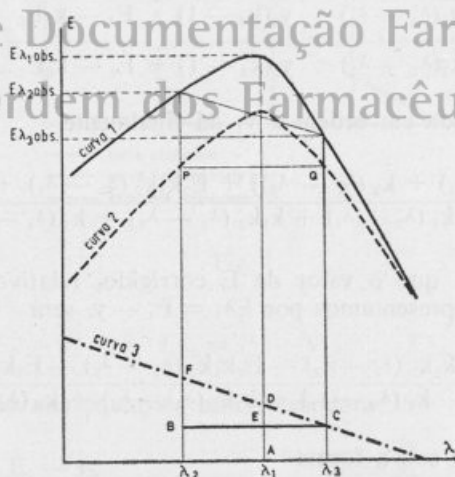


Fig. 2

A curva representada a tracejado (curva 2) representa a diferença aritmética entre a curva a cheio (curva 1) que traduz a «absorção total» determinada experimentalmente, e a curva a traço-ponto (curva 3) que representa a «absorção irrelevante» no intervalo entre os comprimentos de onda extremos.

Quanto aos comprimentos de onda, λ_1 é o valor para o qual a absorção da substância pura no solvente considerado é máxima, e λ_2 e λ_3 são comprimentos de onda vizinhos de λ_1 escolhidos de forma que as absorções da substância pura no solvente para esses comprimentos de onda sejam iguais.

Repetindo, são condições do problema, neste novo aspecto:

- 1.º — A absorção irrelevante, representada pela «curva 3» tem variação linear no intervalo compreendido entre λ_2 e λ_3 , onde é representada pelo segmento \overline{BC} .
- 2.º — As absorções para a substância pura no solvente considerado, são iguais para os comprimentos de onda λ_2 e λ_3 , de onde resulta que o segmento \overline{PQ} é paralelo ao eixo das abcissas.
- 3.º — Relativamente à representação gráfica da Fig. 2, a «curva 1» (absorção total observada) é a soma da «curva 2» (absorção da substância pura) e da «curva 3» (absorção irrelevante).

Da Fig. 2 deduz-se que a absorção para o comprimento de onda λ_1 , corrigida da absorção irrelevante, é dada por

$$E_{\lambda_1} \text{ corr} = E_{\lambda_1} \text{ obs} - \overline{AD}$$

ou seja pela diferença entre a absorção observada no comprimento de onda λ_1 e a absorção interferente, representada pela ordenada do ponto em que a curva respectiva tem λ_1 por abscissa.

Atenta a semelhança dos triângulos [FBC] e [DEC] tem-se

$$\frac{\overline{FB}}{\overline{DE}} = \frac{\overline{BC}}{\overline{EC}}$$

da Ordem dos Farmacêuticos

de onde

$$\overline{DE} = \overline{FB} \times \frac{\overline{EC}}{\overline{BC}}$$

e como

$$\overline{FB} = \overline{GH} = E_{\lambda_2} \text{ obs} - E_{\lambda_3} \text{ obs}$$

$$\overline{EC} = \lambda_3 - \lambda_1$$

e

$$\overline{BC} = \lambda_3 - \lambda_2$$

será

$$\overline{DE} = (E_{\lambda_2} \text{ obs} - E_{\lambda_3} \text{ obs}) \times \frac{\lambda_3 - \lambda_1}{\lambda_3 - \lambda_2}$$

e os valores corrigidos da extinção para os comprimentos de onda λ_1 e λ_2 (igual ao de λ_3) serão respectivamente

$$E\lambda_1 \text{ obs} - \overline{DE} - \overline{EA} \quad \text{e} \quad E\lambda_3 \text{ obs} - \overline{EA}$$

A razão destas grandezas

$$\frac{E\lambda_1 \text{ corr}}{E\lambda_3 \text{ corr}} = \frac{E\lambda_1 \text{ obs} - \overline{DE} - \overline{EA}}{E\lambda_3 \text{ obs} - \overline{EA}} = k$$

ou

$$\frac{E\lambda_1 \text{ obs} - (E\lambda_2 \text{ obs} - E\lambda_3 \text{ obs} \times \frac{\lambda_2 - \lambda_1}{\lambda_3 - \lambda_2}) - \overline{EA}}{E\lambda_3 \text{ obs} - \overline{EA}} = k$$

terá o valor k correspondente à substância pura, ou seja à ausência da absorção interferente, e a partir dele poderemos calcular \overline{EA} , única grandeza desconhecida na equação.

O valor de k será determinado previamente para cada binário solvente-solvido, podendo mudar de valores com a variação de qualquer dos componentes do sistema.

Uma vez calculado \overline{EA} , por ser $\overline{AD} = \overline{DE} + \overline{EA}$, teremos finalmente

$$E\lambda_1 \text{ corr} = E\lambda_1 \text{ obs} - (\overline{DE} + \overline{EA})$$

e a concentração do soluto ou mistura em estudo no componente a determinar, será dada por

$$c = \frac{E\lambda_1 \text{ corr}}{E} \frac{\text{g/100 ml}}{1\% \cdot 1 \text{ cm}}$$

A extinção específica $E \frac{1\%}{1 \text{ cm}}$ que se define como «a extinção produzida

num dado comprimento de onda, pela solução de 1 grama de uma substância em quanto baste de um solvente para perfazer o volume de 100 ml, quando observada sob a espessura de 1 cm» determina-se a partir da substância pura.

Representando por E a extinção observada numa célula de espessura 1 cm para um soluto com a concentração c g/100 ml, a extinção específica será dada por

$$E \frac{1 \text{ cm}}{1\%} = \frac{E}{1 \text{ c}}$$

A precisão das leituras a realizar deve ser extrema e o espectrofotómetro a usar nestas determinações deve fornecer resultados com um erro máximo da ordem de $\pm 0,2$ a $0,5\%$, sendo em qualquer caso a precisão do resultado final inferior à das medidas efectuadas, como se conclui da teoria do processo; segundo MORTON e STUBBS um erro de $\pm 0,5\%$ cometido nas leituras arrasta um erro de pròximamente $2,5\%$ no resultado final.

5. Continuando a exposição anterior vejamos o modo de proceder quando se pretende pela primeira vez estudar a influência da absorção irrelevante num doseamento por espectrofotometria, com o fim de eliminar, pelo cálculo, o erro que introduz nos resultados.

Dissolve-se num solvente transparente, ou de absorção desprezável, uma quantidade conveniente da substância a dosear, tomada no estado puro, e determina-se com um bom espectrofotómetro a sua absorção ao longo da escala dos comprimentos de onda na região do U. V.

O zero do aparelho acerta-se com o solvente puro, e os resultados são transportados para papel milimétrico, para obter a representação gráfica da variação da absorção com o comprimento de onda, a menos que se não tenha usado um espectrofotómetro registador que fornece directamente a representação gráfica pretendida.

Toma-se para valor de λ_1 o correspondente a um máximo de absorção e tomam-se para valores de λ_2 e λ_3 dois comprimentos de onda correspondentes a um mínimo e um máximo à direita de λ_1 , ou, se for possível, situados à esquerda e à direita de λ_1 , escolhidos de tal forma que seja $E_{\lambda_2} = E_{\lambda_3}$ para a solução da substância pura, isto é, de tal forma que a absorção do soluto da substância pura tenha os mesmos valores para os comprimentos de onda λ_2 e λ_3 .

Prepara-se uma solução, no mesmo solvente, da substância a analisar, e estuda-se para ela, do mesmo modo, a variação da absorção com o comprimento de onda.

Se os máximos de absorção da substância pura e da substância a analisar se verificarem para o mesmo comprimento de onda, e se, no intervalo escolhido, as duas absorções se afastarem uma da outra de forma regular, a linearidade da absorção irrelevante é presumível e o método é de aplicar.

Se for possível estudar espectrofotometricamente a absorção da substância, ou substâncias, misturadas ao componente a dosear, e se verificar que, no intervalo de comprimentos de onda escolhido, a sua variação é linear com o comprimento de onda, a legitimidade de aplicação do método não sofre dúvidas, por se verificarem os dois condicionamentos à sua aplicação:

- o máximo de absorção da substância pura coincide com o máximo de absorção do material em estudo.
- a absorção irrelevante varia linearmente com o comprimento de onda no intervalo escolhido.

Determinam-se então experimentalmente os valores E_1 , E_2 e E_3 da absorção da *substância problema* para os comprimentos de onda λ_1 , λ_2 e λ_3 .

A aplicação das fórmulas deduzidas no n.º 3, ou no n.º 4, conforme o caso, permite determinar o valor de « E_{λ_1} corrigido», a partir do qual se obtém

$$E \frac{l\%}{1\text{ cm}} = \frac{E_{\lambda_1} \text{ corr}}{l.c}$$

em que l representa a espessura do soluto sob a qual se fez a observação no espectrofotómetro e c a concentração da amostra expressa em gramas por 100 ml de solução.

Uma determinação prévia da extinção específica $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ para a substância em causa, permite pelo cálculo o valor de c .

A concentração do soluto da substância a analisar deve ser tal que a absorção máxima apresente valores compreendidos entre 0,5 e 0,8 para maior sensibilidade do processo.

6. Uma concretização experimental da teoria encontra-se na determinação da quantidade de antraceno contida num petróleo, estudo que foi feito pelos autores do método e apresentado como exemplo do *modus faciendi* em espectrofotometria na presença da absorção irrelevante.

Para o fim pretendido dissolveram antraceno puro em solventes hidrocarbonados e verificaram pela análise espectrofotométrica a existência de várias bandas estreitas de absorção entre os comprimentos de onda de 300 e 400 $m\mu$ sendo as mais acentuadas a 356 e 357 $m\mu$ com um mínimo compreendido entre estes valores a 366 $m\mu$.

Os valores de $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ para o antraceno puro, determinados a partir destas absorções foram respectivamente 447, 447 e 89.

Os valores obtidos foram reportados a um sistema de eixos coordenados, em que a variação dos valores de $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ foi representada em função do comprimento de onda.

Repetiram-se as mesmas operações com o petróleo em estudo, e os resultados foram representados graficamente em sobreposição com os da solução de antraceno puro.

A análise comparativa dos gráficos mostrou que as absorções do petróleo e do antraceno puro se afastavam uma da outra, progressivamente mais quando o comprimento de onda diminuía: este facto levou a pressupor a existência de absorção extrínseca, e a regularidade da variação levou a aceitar que esta fosse linear no intervalo de 356 a 375 $m\mu$ escolhido como base para os cálculos.

Amostras diferentes de petróleo, após diluição conveniente em ciclohexano, foram examinadas ao espectrofotómetro nos comprimentos de onda de 356 $m\mu$, 366 $m\mu$ e 375 $m\mu$ tendo-se determinado para cada uma os valores da absorção naqueles comprimentos de onda.

A partir desses valores e da hipótese de que a absorção irrelevante tem variação linear no intervalo que eles recobrem, calculou-se o valor de « E_{λ_1} corrigido» a partir da expressão geral

$$E_{\lambda_1 \text{ corr}} = \frac{E_1 k_1 k_2 (\lambda_3 - \lambda_2) - E_2 k_1 k_2 (\lambda_3 - \lambda_1) - E_3 k_1 k_2 (\lambda_1 - \lambda_2)}{k_1 (\lambda_2 - \lambda_1) + k_1 k_2 (\lambda_3 - \lambda_2) + k_2 (\lambda_1 - \lambda_3)}$$

que oportunamente deduzimos, tomando $\lambda_1 = 356 \text{ m}\mu$, $\lambda_2 = 366 \text{ m}\mu$ e $\lambda_3 = 375 \text{ m}\mu$ e considerando, de acordo com os valores obtidos para o antraceno puro, que

$$k_1 = \frac{E_{356 \text{ m}\mu}}{E_{366 \text{ m}\mu}} = \frac{447}{89} = 5,0225$$

$$k_2 = \frac{E_{356} \text{ m}\mu}{E_{375} \text{ m}\mu} = \frac{447}{447} = 1,000$$

Como na expressão referida

$$E_1 = E\lambda_1 \text{ obs} \quad E_2 = E\lambda_2 \text{ obs} \quad \text{e} \quad E_3 = E\lambda_3 \text{ obs}$$

teremos finalmente

$$E_{356} \text{ m}\mu \text{ corr} = E_{356} \text{ m}\mu \text{ obs} \times 0,592 - \\ E_{366} \text{ m}\mu \text{ obs} \times 1,249 + E_{375} \text{ m}\mu \text{ obs} \times 0,658.$$

A percentagem p/v de antraceno no petróleo examinado é dada por

$$\text{antraceno g/100 ml} = \frac{E_{356} \text{ m}\mu \text{ corrigido}}{447}$$

MORTON e STUBBS realizaram experiências com 7 amostras de petróleos, à primeira das quais adicionaram 0,1 % de antraceno. Os resultados obtidos constam do quadro junto e o facto de a diferença entre a quantidade de antraceno adicionado à amostra n.º 1 e o resultado obtido ser da mesma

Amostra	Diluição	Valores de E observados			E ₃₅₆ m μ corrigido	Antraceno no petróleo original % p/v
		356 m μ	366 m μ	375 m μ		
1	1:100	0,610	0,191	0,540	0,477	0,107
2	1:25	1,06	0,670	0,638	0,210	0,0117
3	1:25	1,06	0,690	0,650	0,193	0,0108
4	1:25	0,99	0,677	0,562	0,110	0,0062
5	1:25	1,02	0,690	0,573	0,119	0,0067
6	1:25	1,14	0,750	0,635	0,156	0,0087
7	1:500	1,62	1,297	1,102	0,064	0,072

ordem de grandeza dos valores a que se chegou para as amostras seguintes, levou a considerar que estes resultados são uma boa justificação para a técnica de correcção da absorção irrelevante advogada pelos autores.

7. ROCHI e VITORELLI, do Laboratório Carlo Erba, aplicaram o processo com bons resultados à análise de preparados farmacêuticos com estearatos de polioxialquilenos (Myrjs e Brijs) e estearatos de polioxialquilenosorbitan (Tweens) como excipientes.

Como exemplo do método a seguir quando se pretende estabelecer normas para uma determinação pela espectrofotometria no U. V., na presença de absorção extrínseca, apresentaremos de forma resumida o caminho seguido por aqueles investigadores, com base num trabalho que foi apresentado sob a forma de comunicação ao «Incontri di esperienze dedicati ai Moderni Metodi di Controllo dei Medicamenti» em 1957 e incidiu sobre as

soluções de p-sulfonato-tolueno de cetil-trimetilamónio (tricetol) numa mistura de Myrjs ou Brijs e Tweens, e se desenvolveu nos termos seguintes:

a) O solvente usado para diluição do tricetol a dosear, foi o álcool a 95°, transparente ao U. V. na zona sujeita a experiência, e um ensaio espectrofotométrico mostrou que o tricetol puro apresentava um máximo de absorção no comprimento de onda de 221,5 m μ com um valor de $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 270$.

b) O exame espectrofotométrico da preparação em estudo, após diluição conveniente, mostrou a existência de um máximo de absorção no mesmo comprimento de onda.

c) Era sabido que os solventes usados como excipientes na preparação, não absorvem no visível, mas o exame espectrofotométrico de uma solução de 0,134 g do excipiente em 100 ml de álcool mostrou absorção com intensidade crescente para os baixos comprimentos de onda, a partir de 260 m μ , mostrando ainda que a absorção nas vizinhanças de 221,5 m μ (máximo de absorção do tricetol) varia linearmente com o comprimento de onda.

d) Tendo em vista a existência de um máximo de absorção para a substância pura (tricetol) coincidente com o máximo da preparação e o facto de que a absorção do excipiente (absorção irrelevante) varia linearmente nas vizinhanças desse máximo, a técnica de correcção geométrica de MORTON e STUBBS foi considerada aplicável ao caso em estudo.

e) Escolheram-se dois comprimentos de onda λ_2 e λ_3 à esquerda e à direita do de absorção máxima $\lambda_1 = 221,5$ m μ , de tal modo que, para eles, a absorção no soluto alcoólico de tricetol (substância pura) fosse igual ($E_{\lambda_2} = E_{\lambda_3}$).

Os comprimentos de onda escolhidos foram 217,5 e 224,2 m μ e as absorções específicas para os valores ensaiados foram, no soluto da substância pura

$$E_{1\text{ cm}}^{1\%} 221,5\text{ m}\mu = 270 \quad E_{1\text{ cm}}^{1\%} 217,5\text{ m}\mu (\lambda_2) = E_{1\text{ cm}}^{1\%} 224,2\text{ m}\mu (\lambda_3) = 242,5$$

f) Na fig. 3 resumem-se os dados do problema, representando-se a cheio a absorção total (relativa ao preparado em estudo), a tracejado a absorção da substância pura (tricetol) e a traço-ponto a absorção irrelevante (excipiente da preparação).

g) A resolução do problema posto ao investigador consiste em determinar o valor

$$k = \frac{E_{\lambda_1\text{ corr}}}{E_{\lambda_3\text{ corr}}} = \frac{E_{\lambda_1\text{ tricetol}}}{E_{\lambda_3\text{ tricetol}}} = \frac{270}{242,5} = 1,113 \quad 1)$$

e, a partir dele, os coeficientes A, B e C, que permitirão pelo cálculo em conjugação com os valores de E_1 , E_2 e E_3 observados, determinar

$$E\lambda_1 \text{ corr} = A E\lambda_1 \text{ obs} - B E\lambda_2 \text{ obs} - C E\lambda_3 \text{ obs}$$

h) Para esse efeito, notaremos na Fig. 3 que

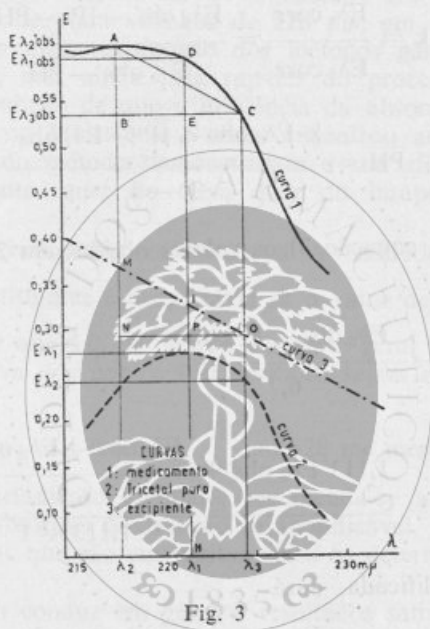


Fig. 3

Centro de Documentação Farmacêutica
e que do confronto dos triângulos [MNO] e [IPO] semelhantes,
da Ordem dos Farmacêuticos

$$\overline{IH} = \overline{IP} + \overline{PH}$$

$$\frac{\overline{MN}}{\overline{NO}} = \frac{\overline{IP}}{\overline{PO}}$$

de onde

$$\overline{IP} = \frac{\overline{MN}}{\overline{NO}} \times \overline{PO} \quad 2)$$

por outro lado

$$\overline{MN} = \overline{AB} = E\lambda_2 \text{ obs} - E\lambda_3 \text{ obs}$$

$$\overline{NO} = \lambda_3 - \lambda_2 = 224,2 - 217,5 = 6,7$$

$$\overline{PO} = \lambda_3 - \lambda_1 = 224,2 - 221,5 = 2,7$$

Como

$$\begin{aligned} E\lambda_1 \text{ corr} &= E\lambda_1 \text{ obs} - \overline{IP} - \overline{PH} \\ E\lambda_3 \text{ corr} - E\lambda_3 \text{ obs} - \overline{OF} &= E\lambda_3 \text{ obs} - \overline{PH} \end{aligned} \quad 3)$$

Obtem-se por substituição

$$k = \frac{E\lambda_1 \text{ corr}}{E\lambda_3 \text{ corr}} = \frac{E\lambda_1 \text{ obs} - \overline{IP} - \overline{PH}}{E\lambda_3 \text{ obs} - \overline{PH}}$$

de onde se tira

$$\overline{PH} = \frac{k E\lambda_3 \text{ obs} - \overline{IP} - E\lambda_1 \text{ obs}}{k - 1} \quad 4)$$

Substituindo na equação 3) os valores obtidos em 2) e 4) teremos finalmente a expressão

$$\begin{aligned} E\lambda_1 \text{ corr} &= E\lambda_1 \text{ obs} - \frac{E\lambda_2 \text{ obs} - E\lambda_3 \text{ obs}}{6,7} \times 2,7 \\ &= \frac{1,113 E\lambda_3 \text{ obs} + \frac{E\lambda_2 \text{ obs} - E\lambda_3 \text{ obs}}{6,7} \times 2,7 - E\lambda_1 \text{ obs}}{1,113 - 1} \end{aligned}$$

que, uma vez simplificada, dará

$$E\lambda_1 \text{ corr} = 9,8495 E\lambda_1 \text{ obs} - 5,8803 E\lambda_3 \text{ obs} - 3,9692 E\lambda_2 \text{ obs}$$

A concentração em tricetol será finalmente dada por

$$\text{Tricetol} = \frac{E\lambda_1 \text{ corr}}{E} \frac{E\lambda_1 \text{ corr}}{1\%} \frac{g/100 \text{ ml}}{270} \frac{1 \text{ cm}}{1 \text{ cm}}$$

Obtida a expressão de « $E\lambda_1 \text{ corr}$ » em função dos valores da absorção para os comprimentos de onda de 217,5 de 221,5 e de 224,5 $m\mu$, a determinação do teor em tricetol de novas partidas da preparação reduz-se a, após diluição conveniente, determinar as absorções naqueles comprimentos de onda, calcular « $E\lambda_1 \text{ corr}$ » e a partir do seu valor a concentração pretendida por utilização das fórmulas a que chegamos.

8. A principal aplicação da técnica de MORTON e STUBBS, veio a encontrar-se na dosagem da Vitamina A no óleo de fígados de peixe, em que se mostrou vantajosamente superior às outras técnicas preconizadas, motivo da sua adopção em várias Farmacopeias, de entre as quais o Suplemento à Farmacopeia Portuguesa.

Sucessivamente foram preconizadas e adoptados oficialmente três métodos para a dosagem da Vitamina A: o método biológico, o método de CARR e PRICE e a espectrofotometria no U. V.

O método biológico, muito moroso, dificilmente pode ser usado como método de rotina, sobretudo na fase do fabrico, e o método de CARR e PRICE mostrou-se pouco digno de confiança, pelas razões oportunamente expostas.

O método espectrofotométrico no U. V. baseado em medidas de absorção em comprimentos de onda vizinhos de $328\text{ m}\mu$, em que o seu valor é máximo, mostrou-se o mais satisfatório dos métodos não só pela precisão obtida nos resultados, mas ainda pela rapidez do processo e simplicidade da técnica, com a condição de que a influência da absorção extrínseca seja eliminada. A técnica de MORTON e STUBBS encontrou aqui um campo de eleição, e os autores do método demonstraram a sua eficiência no cálculo da absorção interferente, quer do óleo, quer do insaponificável sobre a Vitamina A.

Para óleos de elevado teor em Vitamina A verificou-se que a contribuição de outros constituintes é desprezável se o valor de $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ observado para $328\text{ m}\mu$ for maior que 4,0, desde que o aspecto geral da curva de absorção e a posição relativa dos pontos fundamentais sejam os que a teoria do método preconiza.

Para óleos de baixo teor (com $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ em $328\text{ m}\mu$ menor que 4,0) e para substâncias de comportamento anómalo, recomenda-se a saponificação do óleo e a medida da absorção na fracção insaponificável, a fim de eliminar as gorduras insaturadas que são em muitos óleos os determinantes da absorção irrelevante.

Este procedimento conduz em geral a resultados satisfatórios e concordantes com os obtidos pelo método de CARR e PRICE, mas, não obstante verificam-se casos, embora pouco frequentes, em que os resultados obtidos são aberrantes por a saponificação não eliminar a absorção interferente originada em fenómenos oxidativos e de civilização da Vitamina A, que se processam durante a extracção industrial do óleo, ou durante o tratamento laboratorial.

Para aplicar a técnica de eliminação da absorção interferente devida a factores extrínsecos segundo o método de MORTON e STUBBS, é indispensável uma determinação prévia muito cuidadosa da intensidade de absorção em três comprimentos de onda, de uma solução que contenha unicamente a substância a dosear em elevado grau de pureza.

Se um dos três comprimentos de onda que servem de base aos cálculos, corresponder ao máximo de absorção, o processo resulta grandemente simplificado como foi dito, pela escolha de dois outros comprimentos de onda de um e outro lado do máximo, relativamente aos quais a absorção na substância pura tome valores iguais, visto que o valor da relação entre a intensidade da absorção máxima e a intensidade da absorção para estes valores de λ , nos fornece sem mais o necessário valor de k .

A escolha destes comprimentos de onda (ou de um deles, que uma vez escolhido fixa o outro, pela condição de corresponderem a extinções iguais) é de extraordinária importância, dependendo do acerto com que forem

escolhidos a confiança a ter nos resultados da análise. Pressupõe-se em qualquer caso que a absorção irrelevante varia linearmente com o comprimento de onda no intervalo considerado, e restringimos o condicionamento apenas a esse intervalo, por ser o comportamento nessa zona o que importa para efeito dos cálculos a efectuar.

Se, fora desse intervalo, a absorção irrelevante não tiver variação linear, o facto não afecta os resultados, obtendo-se o ponto de intersecção da curva correspondente com o eixo das abcissas, por extrapolação geométrica, prolongando o segmento de recta representativo da absorção irrelevante entre os comprimentos de onda λ_2 e λ_3 até cortar o eixo das abcissas.

A aplicação do método à determinação do conteúdo dos óleos de fígados de peixes em Vitamina A, sem saponificação prévia, foi precedida por um estudo do comportamento espectrofotométrico dos referidos óleos e da sua fracção insaponificável.

Os espectros dos insaponificáveis mostraram comportamento satisfatório, mas os óleos apresentaram diferenças de comportamento por vezes muito acentuadas, como se patenteia nos gráficos das figuras 4 e 5, que correspondem a 2 amostras diferentes, ensaiadas sob este ponto de vista.

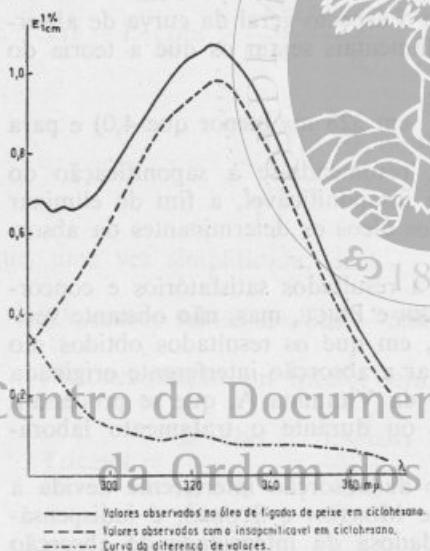


Fig. 4

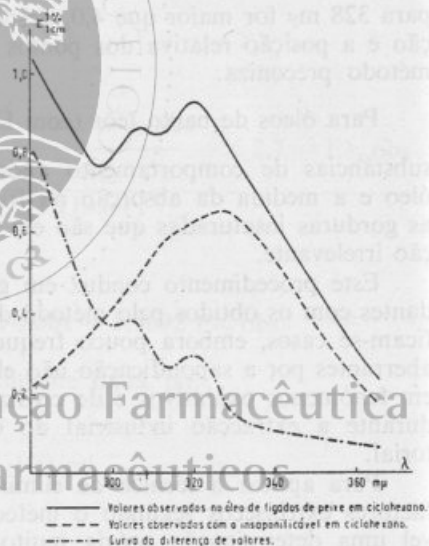


Fig. 5

Não obstante este facto verificou-se que mesmo nos casos aberrantes, o método dos três pontos de MORTON e STUBBS permite obter valores de absorção máxima corrigidos que conduzam a resultados sobre o teor de um óleo em Vitamina A concordantes com os que são obtidos quando se opera com o insaponificável, desde que a absorção irrelevante no óleo satisfaça à condição de variar linearmente com o comprimento de onda dentro do intervalo considerado, e a absorção na fracção insaponificável seja devida exclusivamente à Vitamina A; supondo por hipótese que se verifica a segunda condição, a primeira pode ser estudada subtraindo as curvas de absorção dos insaponificáveis, das curvas de absorção dos óleos correspondentes.

Para a maioria das amostras ensaiadas pelos autores do método, a curva residual isto é a curva que traduz o comportamento da absorção irrelevante, mostrou um aspecto sensivelmente linear no intervalo conveniente (Fig. 4), mas algumas, a par de um arranque sensivelmente linear, mostraram a existência de dois máximos nos comprimentos de onda aproximados de 305 $m\mu$ e 320 $m\mu$, que os autores presumiram motivados pela presença de ácidos conjugados tetraénicos (Fig. 5).

Ao aplicar o método à correcção da absorção irrelevante de amostras deste tipo, a melhor escolha do comprimento de onda à esquerda do máximo deverá ser feita na região em que esta absorção selectiva tenha contribuição mínima no fenómeno, ou seja na zona compreendida entre 312 e 315 $m\mu$. A fim de incluir as substâncias que apresentam este tipo de absorção irrelevante, foi escolhido o comprimento de onda de 313 $m\mu$ do lado dos comprimentos de onda inferiores ao máximo, com o que o terceiro comprimento de onda fica automaticamente escolhido: será o comprimento de onda imediatamente superior a 328 $m\mu$ para o qual a absorção na substância pura tem o mesmo valor que para 313 $m\mu$.

Com o fim de obter valores convenientes para este terceiro comprimento de onda e para a relação $E_{328} m\mu / E_{313} m\mu$ efectuaram-se medidas com duas amostras de acetato de Vitamina A cristalizado, e os resultados obtidos constam do quadro incluso. Os valores para a fracção éster do óleo de fígados de peixe, separado cromatograficamente por técnica adequada, encontram-se lado a lado no mesmo quadro, para efeitos de comparação, uma vez que os óleos de fígados de mamíferos contêm pequenas quantidades de Vitamina A_2 e importaria saber se o mesmo acontece com o óleo de fígados de peixe, pois tal presença afectaria o valor da absorção total e a absorção extrínseca não seria, na sua presença, devida apenas à acção do solvente, o que, falseando os resultados, tornava o método inaplicável.

Comprimentos de onda em $m\mu$	Acetato de Vitamina A cristalizado		Fracção éster do óleo	Comprimentos de onda em $m\mu$	Acetato de Vitamina A cristalizado		Fracção éster do óleo
	Amostra a E	Amostra b E			Amostra a E	Amostra b E	
250	0,136	0,133	—	320	0,935	0,933	0,946
255	0,137	0,136	—	322,5	0,962	0,959	0,967
260	0,138	0,133	—	325	0,989	0,987	0,987
265	0,139	0,136	—	326	0,996	0,992	0,997
270	0,160	0,155	—	327	1,000	0,999	1,000
275	0,194	0,191	—	328	1,000	1,000	1,000
280	0,240	0,236	0,282	329	0,999	0,999	0,998
285	0,301	0,298	0,346	330	0,997	0,993	0,997
290	0,375	0,371	0,415	335	0,925	0,925	0,923
295	0,471	0,466	0,508	338,5	0,858	0,856	0,851
300	0,571	0,570	0,605	340	0,828	0,827	0,816
305	0,666	0,670	0,697	345	0,708	0,706	0,703
310	0,794	0,796	0,813	350	0,574	0,570	0,567
312	0,837	0,839	0,852	355	0,443	0,437	0,436
313	0,858	0,858	0,872	360	0,331	0,330	0,328
315	0,888	0,889	0,905	365	0,239	0,238	0,239
317,5	0,916	0,914	0,930	370	0,151	0,151	0,157

As extinções apresentaram nos três casos o mesmo valor 1,000 a 328 $m\mu$. Ambas as amostras de acetato de Vitamina A se mostraram aparentemente isentas de Vitamina A₂, por não apresentarem absorção na banda dos 693 $m\mu$ no ensaio colorimétrico, e por a relação E620 $m\mu$ / E693 $m\mu$, maior do que 70, levar a concluir que a sua presença eventual no óleo se não manifesta na zona relativamente larga que compreende os 620 $m\mu$, pelo menos para as misturas com concentrações altas, como as que foram usadas.

A interferência que resultaria da presença da Vitamina A₂ também não é de considerar para a amostra de óleo de fígados de peixe, atenta a concordância verificada entre os valores da sua absorção ao longo dos comprimentos de onda ensaiados e os correspondentes valores observados com a substância pura. Na realidade, considerando que a Vitamina A₂ apresenta um máximo de absorção entre 345 e 350 $m\mu$, a sua presença far-se-ia sentir por uma irregularidade introduzida para estes comprimentos de onda, na curva de variação da absorção do óleo, que se não verificaria com as amostras de Vitamina A puras e portanto isentas da sua presença.

Para comprimentos de onda menores que 325 $m\mu$ o óleo manifestou absorção irrelevante que aumenta com a diminuição do comprimento de onda, pois os valores correspondentes vão-se gradualmente afastando nesse sentido, dos valores que correspondem às amostras de Vitamina A pura.

Com base nos resultados apresentados os comprimentos de onda a escolher para efeitos de correcção da absorção irrelevante na dosagem da Vitamina A no óleo de fígados de peixe, usando como dissolvente o ciclohexano, serão

$$\lambda_1 = 328 \text{ m}\mu; \quad \lambda_2 = 313 \text{ m}\mu \quad \text{e} \quad \lambda_3 = 338,5 \text{ m}\mu$$

Como

$$k = \frac{E_{\lambda_1} \text{ corr}}{E_{\lambda_3} \text{ corr}} = \frac{E_{\lambda_1} \text{ Vit A pura}}{E_{\lambda_3} \text{ Vit A pura}} = \frac{1,000}{0,858} = 1,166$$

Poderemos retomar a expressão já deduzida

$$k = \frac{E_{\lambda_1} \text{ obs} - (E_{\lambda_2} \text{ obs} - E_{\lambda_3} \text{ obs}) \times \frac{\lambda_3 - \lambda_1}{\lambda_3 - \lambda_2}}{E_{\lambda_3} \text{ obs} - \overline{EA}}$$

substituir λ_1 , λ_2 , λ_3 e k pelos seus valores

$$1,166 = \frac{E_{\lambda_1} \text{ obs} - (E_{\lambda_2} \text{ obs} - E_{\lambda_3} \text{ obs}) \times \frac{338,5 - 328}{338,5 - 313}}{E_{\lambda_3} \text{ obs} - \overline{EA}}$$

e resolver em ordem a \overline{EA} , o que dará

$$\overline{EA} = 2,48 E_{\lambda_2} \text{ obs} + 4,54 E_{\lambda_3} \text{ obs} - 4,02 E_{\lambda_1} \text{ obs}$$

Finalmente, substituindo \overline{EA} e

$$\overline{DE} = (E_{\lambda_2} \text{ obs} - E_{\lambda_3} \text{ obs}) \times \frac{\lambda_3 - \lambda_1}{\lambda_3 - \lambda_2} = (E_{\lambda_2} \text{ obs} - E_{\lambda_3} \text{ obs}) \times 0,4117$$

pelos seus valores, na expressão

$$E\lambda_1 \text{ corr} = E\lambda_1 \text{ obs} - (\overline{DE} + \overline{EA})$$

obtém-se

$$E\lambda_1 \text{ corr} = E\lambda_1 \text{ obs} - [(E\lambda_2 \text{ obs} - E\lambda_3 \text{ obs}) \times 0,4117 + 2,48 E\lambda_2 \text{ obs} + 4,54 E\lambda_3 \text{ obs} - 4,02 E\lambda_1 \text{ obs}]$$

que, por redução dos termos semelhantes dá finalmente

$$E\lambda_1 \text{ corr} = 5,02 E\lambda_1 \text{ obs} - 2,89 E\lambda_2 \text{ obs} - 4,13 E\lambda_3 \text{ obs}$$

valor a partir do qual se calcula a concentração pretendida

$$\text{Teor em Vitamina A} = \frac{E\lambda_1 \text{ corr}}{E \frac{1\%}{1 \text{ cm}}} \text{ g/100 ml}$$

MORTON e STUBBS fizeram por este processo a determinação do teor em Vitamina A de diversas amostras de óleos de fígados de peixe, e os resultados constam do quadro junto onde se encontram lado a lado os valores da absorção específica no comprimento de onda de 328 m μ , observados no óleo, corrigidos pelo processo que vimos de expor, e determinados no insaponificável.

$E \frac{1\%}{1 \text{ cm}}$ 328 m μ (obs)	$E \frac{1\%}{1 \text{ cm}}$ 328 m μ (corr)	$E \frac{1\%}{1 \text{ cm}}$ 328 m μ (insaponificáveis)
1,269	1,120	1,136
0,912	0,798	0,792
* 0,826	0,636	0,653
1,063	0,950	0,993
* 0,599	0,354	0,360
* 0,826	0,616	0,625
0,732	0,564	0,590
* 0,741	0,505	0,525
0,844	0,730	0,744
* 0,542	0,309	0,367 (corr 0,313)
0,850	0,731	0,728
0,842	0,664	0,692 (corr 0,647)
* 0,552	0,306	0,342 (corr 0,291)
0,792	0,666	0,630
* 0,960	0,737	0,750
1,196	1,096	1,062
1,172	1,117	1,044
0,607	0,505	0,490
0,714	0,551	0,594 (corr 0,560)
* 0,836	0,650	0,644

As amostras marcadas com um asterisco apresentaram uma absorção anómala presumivelmente devida à presença de ácidos conjugados tetra-énicos no insaponificável, e os autores são de opinião que, para a grande maioria das amostras, o processo de saponificação pode ser dispensado se a absorção dos óleos for medida nos 3 comprimentos de onda com uma precisão de $\pm 0,5\%$ e se o valor de «E 328 $m\mu$ » for convenientemente corrigido pelo cálculo, sem prejuízo de que a saponificação da amostra deva ser realizada em todos os casos que ofereçam dúvidas.

9. A técnica da correcção geométrica da absorção irrelevante para determinação do teor em Vitamina A de um óleo, impôs-se gradualmente e assim a encontramos na Farmacopeia dos E. U. A. (U. S. P. XVII) como única técnica adoptada.

O óleo é previamente saponificado e a análise espectrofotométrica é realizada numa solução do insaponificável em álcool isopropílico, nos comprimentos de onda de 310, 325 e 334 $m\mu$.

Os coeficientes da fórmula de correcção da absorção irrelevante são dados por

$$E_{25m\mu} \text{ corr} = 6,815 E_{325m\mu} \text{ obs} - 2,555 E_{310m\mu} \text{ obs} - 4,260 E_{334m\mu} \text{ obs}$$

mas não encontramos os dados que permitam o seu cálculo.

Quando o valor de «E 325 $m\mu$ corr» se não afaste mais de 3%, para mais ou para menos, do valor de «E 325 $m\mu$ obs» a mesma Farmacopeia recomenda que se aplique ao cálculo do teor em Vitamina A, a fórmula.

$$\text{Vitamina A} = 0,549 \times \frac{E_{325 m\mu} \text{ obs}}{l c} \text{ mg/grama de substância}$$

com l em cm e c em «gramas por 100 ml do soluto do insaponificável em álcool isopropílico», mas que, quando o afastamento for superior a 3% se calcule pela fórmula

$$\text{Vitamina A} = 0,549 \times \frac{E_{325 m\mu} \text{ corr}}{l c} \text{ mg/grama de substância}$$

Como 1 U. I. de Vitamina A é igual a 0,0003 mg (Vitamina A sob a forma de álcool), obtém-se o teor vitamínico expresso em U. I. substituindo 0,549 por 1830 nas fórmulas indicadas.

O Suplemento da Farmacopeia Portuguesa oficializou também este processo de análise e a correspondente monografia apresenta diferenças mínimas da U. S. P. XVII; a fórmula para o cálculo da absorção máxima corrigida é idêntica, mas também não conhecemos os dados experimentais em que se baseou o autor da monografia para deduzir os implícitos coeficientes.

A Farmacopeia Britânica (B. P. 1963) adopta a mesma técnica e a mesma fórmula de correcção da absorção com os mesmos coeficientes.

A Farmacopeia dos Estados Unidos do Brasil de 1959 (Farm. Bras. II) na monografia «Oleovitamina A» refere simultaneamente para a dosagem o método fotocolorimétrico com base na reacção de CARR e PRICE e o método espectrofotométrico com eliminação da absorção irrelevante no insaponifi-

cável dissolvido em álcool isopropílico pela técnica de correcção geométrica de MORTON e STUBBS.

Os coeficientes da fórmula de correcção são diferentes dos da U. S. P. XVII e dados por

$$E_{325} \text{ m}\mu \text{ corr} = 7 E_{325} \text{ m}\mu \text{ obs} - 2,625 E_{310} \text{ m}\mu \text{ obs} - 4,375 E_{334} \text{ m}\mu \text{ obs}$$

Os comprimentos de onda adoptados são os mesmos da U. S. P. XVII, mas também não conhecemos os dados experimentais que levaram os autores à obtenção dos coeficientes.

10. A Farmacopeia Francesa de 1965 (VIII ed.) apresenta uma monografia muito completa sobre a Vitamina A e envereda na prática da dosagem por novos caminhos, que, muito embora baseados na técnica de MORTON e STUBBS, se apresentam ao analista com um aspecto novo e muito mais simplificado.

Informa em primeiro lugar que o máximo de absorção das soluções de Vitamina A se verificam a 325 m μ para o álcool livre, a 326 m μ para as formas acetato ou palmitato, e a 328 m μ para as misturas de ésteres naturais.

Informa ainda que as absorções específicas nas soluções de álcool isopropílico são respectivamente para o álcool livre e para o acetato

$$E \frac{1\%}{1 \text{ cm}} = 1820 \quad \text{e} \quad E \frac{1\%}{1 \text{ cm}} = 1525$$

apresentando um quadro com as densidades ópticas de solutos de Vitamina A em álcool isopropílico, que transcrevemos para complemento da exposição.

Espectros de referência da Vitamina A no isopropanol (Densidades ópticas)			
em m μ	Vitamina A (álcool)	Vitamina A (acetato)	Vitamina A (palmitato)
300	0,593	0,578	0,590
310	0,852	0,815	0,825
320	0,960	0,948	0,950
325	1,000	—	—
326	0,995	1,000	1,000
328	0,974	—	0,992
330	0,937	0,972	0,981
340	0,718	0,786	0,795
350	0,433	0,523	0,527

O doseamento da Vitamina A faz-se, de acordo com a monografia, por três técnicas diferentes, cada uma das quais só é ensaiada se a anterior não der resultados conformes com as especificações correspondentes.

Os valores indicados no quadro anexo à monografia, e que transcrevemos, foram determinados, como se infere das técnicas a usar nos diferentes casos, de modo a que o seu uso substitua as expressões deduzidas por MORTON e STUBBS e permitam por simples confronto encontrar o resultado da análise.

No primeiro processo indicado, «Dosagem física directa», o produto a analisar é diluído em álcool isopropílico e o soluto é examinado directamente ao espectrofotómetro acertando a absorção em 1,000 no comprimento de onda do máximo de absorção, que deve estar situado entre 325 e 328 $m\mu$.

Mede-se em seguida a absorção para o mesmo soluto, em 300 e em 350 $m\mu$. Se os valores obtidos se não afastam de $\pm 0,03$ dos que são indicados no quadro, o teor vitamínico calcula-se imediatamente como é indicado no texto e o erro máximo cometido é de $\pm 2,5\%$.

Se a posição do máximo de absorção se não encontrar dentro dos limites prescritos, ou se os valores relativos de absorção se afastarem mais de $\pm 0,03$ dos do quadro procede-se à «Dosagem por saponificação».

A técnica usada na saponificação é idêntica à da U. S. P. XVII ou do Suplemento à Farmacopeia Portuguesa e terminadas as operações prescritas o insaponificável é dissolvido em álcool isopropílico; a solução é em seguida observada ao espectrofotómetro na banda de 300 a 350 $m\mu$ e se apresentar um máximo de absorção entre 325 e 328 $m\mu$ e os valores correspondentes aos outros comprimentos de onda não diferirem mais de $\pm 0,03$ dos do quadro, quando se acerte em 1,000 a absorção máxima, calcula-se o teor vitamínico nos termos indicados, vindo o resultado afectado de um erro máximo de $\pm 5\%$.

Se a posição do máximo de absorção ou os valores correspondentes aos outros comprimentos de onda não são conformes com as cominações da técnica, procede-se à cromatografia do insaponificável, realizando-se a «Dosagem espectrofotométrica após saponificação e cromatografia».

O insaponificável é cromatografado através de uma coluna de alumina com os cuidados e a técnica recomendados e a porção aproveitada para o exame espectrofotométrico é dissolvida em álcool isopropílico.

A solução é examinada ao espectrofotómetro e, se se verificarem as condições exigidas nos casos anteriores relativas aos valores da absorção, o teor em Vitamina A calcula-se como se indica, vindo o resultado afectado de um erro de $\pm 10\%$.

Se a posição do máximo de absorção se não situar entre 325 e 328 $m\mu$ ou os valores correspondentes às absorções nos diferentes comprimentos de onda, quando se acerta a absorção máxima em 1,000, se afastarem mais de $\pm 0,003$ dos valores do quadro, a dosagem não se faz já por espectrofotometria, mas procede-se a uma «Dosagem por colorimetria após saponificação e cromatografia» com base na Reacção de CARR e PRICE.

Finalmente, se este último processo não conduz aos resultados preconizados, deve proceder-se a uma «Dosagem Biológica».

As 3 técnicas espectrofotométricas derivam nitidamente do método proposto por MORTON e STUBBS, embora se apresentem aqui com um aspecto simplificado relativamente ao modo de obter os resultados.

11. A Farmacopeia Internacional consagra o Apêndice 38 da sua Primeira edição (Reimpressão de 1954) ao «Ensaio da Vitamina A», indicando

como fundamental o Método Biológico de dosagem e como auxiliar o método espectrofotométrico, e especifica a conveniência de fazer acompanhar o resultado da indicação do método seguido na análise, «sempre que tenha sido o método espectrofotométrico».

O teor em Vitamina A de um óleo de fígados de bacalhau ou de um óleo de fígados de halibut obtém-se multiplicando a absorção específica $E \frac{1\%}{1\text{ cm}}$ calculada a 328 $m\mu$ por um coeficiente fixado pela Organização Mundial de Saúde. A este coeficiente foi atribuído em 1949 o valor 1900 em substituição do de 1600 usado até essa data.

A Farmacopeia Internacional precisa ainda que o coeficiente 1900 só pode ser utilizado:

a) Quando a absorção máxima estiver compreendida entre 325 e 328 $m\mu$

b) Quando a forma da curva de absorção for exactamente comparável à que se obtém com a Preparação Padrão Intenacional, que define, mantidas as mesmas condições experimentais e eliminado o efeito da absorção irrelevante produzido pelo óleo diluente. Especificadamente as intensidades de absorção da amostra por um lado e do padrão por outro, na região de 320 a 350 $m\mu$, expressos em fracções decimais da intensidade máxima, não devem diferir de mais de 0,02.

A correcção da absorção irrelevante deve ser feita pelo método geométrico e, embora o texto não refira qual, subentende-se pela leitura que o autor se refere à técnica de MORTON e STUBBS, frisando que os máximos de absorção da amostra e do padrão devem ser coincidentes na região compreendida entre 325 e 328 $m\mu$.

As instruções prevêm especificamente dois casos para aplicação do método:

a) *Óleo de fígados de halibut*: — Os valores da absorção são determinados a 312,5 a 327,5 e a 337,7 $m\mu$ para uma solução de concentração conhecida em ciclohexano devendo tomar-se

$$E_{328\text{ }m\mu\text{ corr}} = 7 E_{327,5\text{ }m\mu\text{ obs}} - 2,835$$

$$E_{312,5\text{ }m\mu\text{ obs}} - 4,165 \text{ E } 337,7\text{ }m\mu\text{ obs}$$

b) *Óleo de fígados de bacalhau*: — O exame espectrofotométrico deve ser realizado sobre o insaponificável e as determinações da absorção são feitas em solução no ciclohexano para os comprimentos de onda de 312,5, de 326,5 e de 336,7 $m\mu$, tomando-se

$$E_{326,5\text{ }m\mu\text{ corr}} = 7 E_{326,5\text{ }m\mu\text{ obs}} - 2,954$$

$$E_{312,5\text{ }m\mu\text{ obs}} - 4,046 \text{ E } 336,7\text{ }m\mu\text{ obs}$$

Não conhecemos os dados experimentais que conduziram à obtenção dos coeficientes nos dois casos apresentados, mas, pelo aspecto das expressões parece-nos legítimo afirmar que tenham sido obtidos pela técnica da correcção geométrica de MORTON e STUBBS.

12. A Farmacopeia Helvética V — II Suplemento, aborda o problema da dosagem estabelecendo que, salvo determinação em contrário, o teor em Vitamina A se deve determinar pelo método espectrofotométrico, e apenas

nos casos duvidosos, e para efeitos de verificação de resultados, se deve recorrer aos métodos biológicos, ponto de vista bastante semelhante ao que inspirou o autor da correspondente monografia no Codex de 1965.

Relativamente ao método espectrofotométrico, após recomendar o uso de um espectrofotómetro que forneça resultados de confiança na banda dos 250 a 350 $m\mu$, indica que a substância sujeita a ensaio deve ser preparada de acordo com as indicações dadas a esse respeito em cada uma das rubricas da mesma Farmacopeia, e refere dois processos de análise.

No *primeiro processo* manda que se determinem, relativamente à solução preparada nos termos prescritos, os valores seguintes:

— o comprimento de onda correspondente à absorção máxima (aproximadamente 328 $m\mu$)

— as extinções nos comprimentos de onda de 312,5 $m\mu$ (E 312,5 $m\mu$ obs), 327,5 $m\mu$ (E 327,5 $m\mu$ obs) e 337,7 $m\mu$ (E 337,7 $m\mu$ obs)

— os quocientes

$$\frac{E\ 312,5\ m\mu\ obs}{E\ 327,5\ m\mu\ obs} \quad e \quad \frac{E\ 337,7\ m\mu\ obs}{E\ 327,5\ m\mu\ obs}$$

Se o máximo de absorção corresponder a um comprimento de onda compreendido entre 326 e 329 $m\mu$, e os dois quocientes calculados se não situarem acima de 0,880, considerar-se-á

$$E\ 327,5\ m\mu\ corr = E\ 327,5\ m\mu\ obs$$

Se o máximo de absorção corresponder a um comprimento de onda compreendido entre 326 e 329 $m\mu$ e se pelo menos um dos dois quocientes ultrapassar 0,880, tomar-se-á

$$E\ 327,5\ m\mu\ corr = 7\ E\ 327,5\ m\mu\ obs - 2,833$$

$$E\ 312,5\ m\mu\ obs - 4,167\ E\ 337,5\ m\mu\ obs$$

No *segundo processo* manda que, relativamente à solução preparada de acordo com as indicações pertinentes, se determinem os valores seguintes:

— o comprimento de onda correspondente à absorção máxima (aproximadamente 327 $m\mu$)

— as extinções relativas aos comprimentos de onda de 312,5 $m\mu$ (E 312,5 $m\mu$ obs), 326,5 $m\mu$ (E 326,5 $m\mu$ obs) e 336,7 $m\mu$ (E 336,7 $m\mu$ obs)

— os quocientes

$$\frac{E\ 312,5\ m\mu\ obs}{E\ 326,5\ m\mu\ obs} \quad e \quad \frac{E\ 336,7\ m\mu\ obs}{E\ 326,5\ m\mu\ obs}$$

Se o máximo de absorção corresponder a um comprimento de onda compreendido entre 325 e 328 $m\mu$ e se os dois quocientes não ultrapassarem 0,880, tomar-se-á

$$E\ 326,5\ m\mu\ corr = E\ 326,5\ m\mu\ obs$$

Se o máximo de absorção corresponder a um comprimento de onda compreendido entre 325 e 328 $m\mu$ e se pelo menos um dos dois quocientes ultrapassar 0,880, tomar-se-á

$$E \ 326,5 \ m\mu \ \text{corr} = 7 \ E \ 326,5 \ m\mu \ \text{obs} - 2,950$$

$$E \ 312,5 \ m\mu \ \text{obs} - 4,050 \ E \ 336,7 \ m\mu \ \text{obs}$$

Finalmente se o máximo de absorção não se encontrar nos intervalos de comprimento de onda mencionados, o óleo deve ser purificado por cromatografia e a determinação deve ser repetida.

Em qualquer dos casos o valor de « $E_{\lambda_1} \ \text{corr}$ » deve estar compreendido na região de 0,4 a 0,8. Se tal não suceder, deve fazer-se nova solução do produto, com concentração modificada no sentido desejado, e repetir as determinações.

O teor vitamínico do produto analisado é dado por

$$\text{Teor em Vitamina A} = \frac{1900 \times E_{\lambda_1} \ \text{corr}}{c \cdot d} \quad \text{U. I. por grama}$$

em que c representa a quantidade do produto analisado existente em 100 ml da solução sobre que se fizeram as determinações e d espessura sob a qual foi observado ao espectrofotómetro.

Tal como nos outros casos não possuímos dados que nos permitam justificar os coeficientes usados.

13. A Farmacopeia Italiana insere monografias sobre a «Solução concentrada de axeroftol» e sobre o «Palmitato de axeroftol em micro-esferas» indicando em cada uma delas o modo de determinar o teor em Vitamina A.

A respeito da solução concentrada, que se efectua em óleo de amendoim ou outro óleo vegetal, limita-se a determinar a absorção para 328 $m\mu$ numa solução em ciclohexano contendo cerca de 10 U. I. por mililitro, e calcular o teor em Vitamina A pela fórmula

$$\text{U. I. de Vitamina A por grama} = \frac{E \ 328 \ m\mu \ \text{obs}}{c} \times 1900$$

em que c representa a concentração do soluto em ciclohexano expressa em gramas do concentrado a analisar por cada 100 ml do soluto.

Este modo de proceder não é de estranhar, porquanto já MORTON e STUBBS haviam verificado que, nas soluções concentradas de Vitamina A, a absorção irrelevante, devida ao dissolvente da vitamina, é desprezável.

Para as micro-esferas de palmitato de axeroftol manda tratar com água, amónia, álcool absoluto e éter para eliminar o excipiente, e dissolver o resíduo em álcool isopropílico para obter uma solução que contenha aproximadamente 0,25 mg do produto original em 100 ml de álcool.

Mede-se finalmente no espectrofotómetro a absorção no comprimento de onda de 328 $m\mu$ e calcula-se o teor em Vitamina A pela fórmula

$$\text{U. I. de Vitamina A} = \frac{E \ 328 \ m\mu \ \text{obs}}{p} \times 40$$

em que p representa o peso do produto a analisar de que se partiu.

14. Como conclusão, parece-nos de afirmar que o método espectrofotométrico se impôs sobretudo como consequência da teoria desenvolvida por MORTON e STUBBS para a correcção geométrica da absorção extrínseca, que se mostrou muito eficiente na prática, e a adopção do processo pelas várias Farmacopeias bem pode ser tomado como prova da consideração que merece.

Diremos ainda uma vez mais que o processo é aplicável sempre que o máximo de absorção para o produto a analisar coincida com o máximo de absorção da substância pura e que a absorção interferente, devida ao solvente, varie linearmente com o comprimento de onda no intervalo considerado.

Este método permite ademais, o que é de grande importância prática, realizar a dosagem da Vitamina A em óleos de fígados de peixes sem saponificação prévia, desde que $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ para o comprimento de onda de 325 m μ assumam valores superiores a 4.

No caso da Vitamina A a correcção da absorção extrínseca é desnecessária para concentrações elevadas, e o método é aplicável a todos os casos em que uma substância qualquer absorvente no U. V. esteja dissolvida num solvente que absorva na mesma região, sem prejuízo de deverem ser satisfeitas as condições formuladas em devido tempo.

Parecem-nos curiosas as diferenças de técnica que se encontram de Farmacopeia para Farmacopeia, bem como as diferenças entre os factores de conversão, que julgamos relacionados com os resultados obtidos por diversos experimentadores e com as particularidades de cada técnica indicada.

Não nos foi possível consultar outras Farmacopeias, lamentando o facto, sobretudo no que respeita à Farmacopeia Alemã cujo rigor de processos bem conhecido, nos parece que seria curioso conhecer, pelo que nos não pronunciamos sobre outros métodos de tratar o problema que eventualmente tenham sido oficializados.

BIBLIOGRAFIA

- British Pharmacopeia, 1963.
 BRO-RASMUSSEN, HJARDE e POROTNIKOFF: *The Analyst*, **80**, 418 (1955).
 CAMA, A. R. e MORTON, R. A.: **78**, 74 (1953).
 Codex Medicamentarius Gallicus, Editio VI, 1939.
 CODEX MEDICAMENTARIUS GALLICUS, Editio VIII, 1965.
 CORREIA ALVES, A.: Lições de Estudo Comparado das Farmacopeias ao Curso de 1964-65.
 EMBREE, N. D.: *Ind. Eng. Chem., Anal. Ed.* **13**, 144 (1941).
 Farmacopeia dos Estados Unidos do Brasil (F. Br. II).
 GILLAM, A. E. e STERN, E. S.: E. Arnold, (Publishers) Ltd, London, 1962.
 LOPD, J. W. e BRADLEY, P. M.: **80**, 429 (1955).
 MORTON, R. A. e STUBBS, A. L.: *Bioch. J.*, **42**, 195 (1942).
 MORTON, R. A. e STUBBS, A. L.: **71**, 348 (1946).
 MORTON, R. A. and STUBBS, A. L.: *Bioch. J.*, **41**, 425 (1947).
 MORTON, R. A. and STUBBS, A. L.: *Bioch. J.*, **42**, 195 (1948).
 OSER, B. L., MELNICK, D. and PADER, M.: *Ind. Eng. Chem., Anal. Ed.*, **15**, 724 (1943).
 Pharmacopeia Helvetica, V. II Supl.
 Pharmacopeia Internationalis, Editio Prima, Volume I, O. M. S., Genève, 1954.
 PHARMACOPŒIA OF THE UNITED STATES, Ed. XVII.
 ROCCHI, B.: Editoriale Farmaceutica, Milano, 1957.
 ROCCHI, e VITORELLI: Editoriale Farmaceutica, Milano, 1957.
 VALE SERRANO, J. F.: Lições de Análises Físico-Químicas do Curso de 1963-64.

BIBLIOGRAFIA

THE UNITED STATES DISPENSARY AND PHYSICIANS' PHARMACOLOGY 26.^a Edição por ARTHUR OSOL, ROBERTSON PRATT e MARK D. ALTSCHULE, 1 vol. enc., 1277 pgs., ed. por G. B. Lippincott Company, Philadelphia e Toronto, 1967.

Esta 26.^a edição do livro que conhecíamos com o nome «The Dispensary of the United States of America» aparece, ao fim de 134 anos de existência, com um único título abreviado: «The United States Dispensary» e acrescentado de «and Physicians' Pharmacology».

O U. S. D. é uma colectânea, arrumada por ordem alfabética de medicamentos e grupos terapêuticos, dando-se especial relevo à acção farmacológica, usos terapêuticos, acções secundárias, precauções no uso, contra-indicações e doses, tanto para adulto como para crianças.

Uma omissão importante em relação às edições anteriores é a não inclusão de transcrições das técnicas analíticas de monografias oficiais, o que, aliás, nos parece perfeitamente dispensável e trazidur uma evolução no sentido de tornar o U. S. D. especializado em Farmacologia.

Também não está dividido nos capítulos clássicos das edições anteriores e apenas inclui uma pequena adenda, ordenada alfabeticamente.

Esta simplificação, aliada à não inclusão de medicamentos considerados ultrapassados e, embora acompanhada da introdução de mais 22 grupos terapêuticos e de muitos novos medicamentos, traduziu-se numa considerável diminuição de paginação, que é cerca de metade da edição anterior.

Mantém-se, no entanto, a descrição de algumas características dos medicamentos, cujo conhecimento se considera útil para a prescrição e dispensa dos mesmos.

Conservando as tradições de apresentação de textos cuidadosamente elaborados, de modo a fornecer todas as indicações úteis a médicos e farmacêuticos, principalmente as características farmacológicas, os AA. tiveram a colaboração de 20 destacadas personalidades especialistas nas matérias versadas.

Para a elaboração dos artigos foram consultadas cerca de 450 revistas e inserem-se referências a mais de 30 000 trabalhos publicados.

Trata-se, assim, de mais uma edição do U. S. D., actualizada, remodelada e especializada no aspecto farmacológico dos medicamentos, a qual aconselhamos a farmacêuticos, médicos e estudantes de Farmacologia.

M. B. Ramos Lopes

QUALITATIVE ANALYSE, por H. HOFMANN e G. JANDER, 1 vol. br., 308 pgs., ed. por Walter de Gruyter e Co. Berlin, 1967.

Os AA. apresentam o seu livro com o formato dum livro de bolso e nele tratam os seguintes assuntos:

- 1) Indicações gerais de trabalho;
- 2) Catiões (grupo solúvel, grupo do carbonato de amónio, grupo do sulfureto de amónio, grupo da urotropina, grupo do ácido sulfúrico, grupo de redução, grupo ácido);
- 3) Aniões (grupo do ião $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2^-$, do ião $\text{Ba}(\text{NO}_3)_2^-$, grupo do ião $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2^-$, grupo do ião AgNO_3^- , grupo solúvel);
- 4) Marcha sistemática da Análise Qualitativa (ensaios preliminares por via seca, separação dos catiões, separação dos aniões, ensaios dos compostos dificilmente solúveis).

Os AA. apresentam no fim uma tabela com as concentrações mais usuais das

principais soluções, uma tabela de pesos atômicos e por fim um índice apenas de assuntos.

M. Helena Dias Agudo

MENTHOL AND MENTHOL — CONTAINING EXTERNAL REMEDIES — USE, MODE OF EFFECT AND TOLERANCE IN CHILDREN, por J. A. GAUTIER e P. MALANGEAU, 1 vol. br., 187 pgs., ed. por Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1967.

Este volume, versando unicamente problemas relacionados com o mentol, representa a compilação de todos os trabalhos apresentados no Simpósio Internacional que teve lugar em Paris em Abril de 1966, por iniciativa da Société Vick International.

O alarme dado em 1965 pela imprensa de vários países, entre eles a Alemanha e a Áustria, acautelando o público contra o uso de produtos mentolados para uso externo, especialmente nas crianças de idade inferior a 2 anos, deu origem a um certo número de medidas restritivas, especialmente no campo pediátrico.

A convite da Société Vick International, 26 eminentes cientistas da Alemanha, Dinamarca, França, Itália, Áustria, Suíça e Estados Unidos da América do Norte, estudaram o mentol sob múltiplos aspectos, que por conveniência foram agrupados em 4 secções.

Na 1.ª secção, foca-se a parte histórica, química, farmacológica, tolerância, toxicológica e exames experimentais.

A 2.ª secção, agrupa os trabalhos relacionados com experiências e observações clínicas e terapêuticas, e estudos de tolerância do mentol e dos medicamentos mentolados para uso externo.

O modo de reacção do organismo ao

mentol e aos medicamentos mentolados para uso externo, constitui o tema da 3.ª secção, da qual fazem parte 7 trabalhos: modo de reacção da mucosa nasal, modo de reacção da laringe, estudos experimentais laringológicos, estudos experimentais com a ajuda de instrumentos, estudos da fisiologia respiratória, estudos alergológicos e estudos hematológicos.

Na 4.ª secção está incluído o resumo de experiências clínicas de tolerância, e conclusões.

O livro termina com uma 5.ª parte, na qual se expõe a discussão final do Simpósio, que teve como moderador o Prof. Dr. H. Berger, da Áustria, Universidade de Innsbruck.

M. Arminda Constantino Portela

DIVERSAS PUBLICAÇÕES RECEBIDAS

PROBLEMAS DE SAÚDE E ASSISTÊNCIA, por F. NETO DE CARVALHO, 1 vol. br., 358 pgs., ed. pelo Ministério da Saúde e Assistência. 1963-67.

RIM — FISILOGIA, LABORATÓRIO E INTERPRETAÇÃO DE ANÁLISES CLÍNICAS, por LUÍS DIAS AMADO, 1 vol. enc., 387 pgs., ed. por Prelo Editora, Lisboa. 1967.

GUIA DE LA UNIVERSIDAD DE MADRID, 1 vol. br., 486 pgs., ed. pela Universidade de Madrid. 1967-1968.

ACTUALITÉS DE DERMOPHARMACOLOGIE, por H. THIERS e J. COÛTE, 1 vol. br., 142 pgs., ed. por S. U. T. I. P. Paris. 1967.

da Ordem dos Farmacêuticos

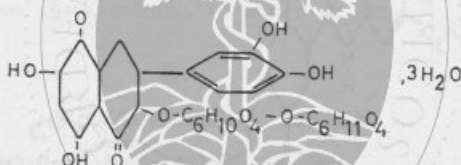
ADENDA DA FARMACOPEIA

PROJECTOS DE MONOGRAFIAS

RUTOSIDO

Rutosidum

3-ramnoglicosido do 5,7,3',4'-tetra-hidroxiflavonol. Rutina.



Pó amarelo ou amarelo-esverdeado, cristalino; inodoro e insípido; higroscópico; alterável à luz; muito pouco solúvel na água fria, mais na fervente; solúvel no álcool metílico, no álcool isopropílico, na piridina e nas soluções alcalinas; pouco solúvel no álcool, insolúvel no benzeno, no clorofórmio e no éter. Torna-se pastoso entre 185 e 192° e decompõe-se a cerca de 215°. Dissolvido em álcool apresenta máximos de extinção em 259 e 362 m μ .

Centro de Documentação Farmacêutica

Dissolva 10 mg do rutosido em 5 ml de solução normal de hidróxido de sódio; produz-se coloração amarelo-alaranjada.

Dissolva 10 mg do rutosido em 10 ml de álcool e ajunte II gotas de solução de cloreto férrico, diluída; desenvolve-se cor verde que passa a acastanhada.

O resíduo obtido no doseamento, recristalizado do álcool de 70° e seco, funde a cerca de 312°.

Seco na estufa a 125°, até peso constante, não perde menos de 6 nem mais de 9 por cento de peso.

Resíduo por incineração, 0,50 por cento, no máximo.

Misture 0,1 g do rutosido com 5 ml de água, agite fortemente durante 1 minuto e filtre; ao filtrado ajunte I gota de solução de azul de bromotimol e I gota de solução decinormal de hidróxido de sódio; deve obter-se cor azul (*ácidos livres*).

Aqueça a banho de água 0,1 g de rutosido em 5 ml de álcool absoluto; o líquido fica límpido e de cor amarela (*clorofila*).

Ferva uma mistura de 0,1 g do rutosido com 10 ml de solução cupro-alcalina e deixe arrefecer; o líquido não deve dar, ao fim de 1 minuto, nem coloração acastanhada nem pp. vermelho (*quercitina, açúcares redutores*).

Agite 0,02 g do rutosido com 5 ml de acetona e filtre; o líquido fica incolor (*pigmentos solúveis*).

Deve conter, no mínimo, 86 por cento, ou 95 quando seco, de $C_{27}H_{30}O_{10}$, doseado pelo seguinte modo:

Aqueça sob refluxo, durante 1 hora, 0,5 g do rutosido com uma mistura de 20 ml de ácido clorídrico diluído a 20 por cento e 30 ml de água; deixe em repouso durante 24 horas, filtre por cadinho de vidro poroso tarado e lave o pp. com água arrefecida a cerca de 0° por várias vezes, usando 5 ml de água de cada vez; seque-o a cerca de 110° e pese.

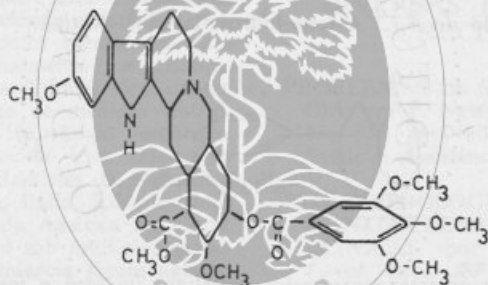
Calcule a percentagem multiplicando o peso do pp. por 404.

Conserve em frasco de rolha esmerilhada, ao abrigo da luz.

RESERPINA

Reserpinum

Trimetoxi-benzoilreserpato de metilo. Serpasil. (*)



Pó cristalizado, branco ou levemente amarelado; escurece por acção prolongada da luz; inodoro, quase insípido; muito solúvel no ácido acético e no clorofórmio, solúvel na acetona e no benzeno, e no álcool; quase insolúvel na água e no éter. Fusível entre 270 e 275° com decomposição, utilizando-se um banho apropriado previamente aquecido a cerca de 260°; queima-se sem deixar resíduo. A solução clorofórmica é levogira; em diluição conveniente apresenta máximo de extinção em

$\frac{1\%}{268 \text{ m}\mu \text{ (E)} \frac{1 \text{ cm}}{1 \text{ cm}} = 280 \pm 10}$.

Ajunte a 1 mg da reserpina 0,2 ml de solução recente a 1 por cento de vanilina (em ácido clorídrico); produz-se coloração rósea, que passa a vermelho-violáceo por aquecimento e desaparece pela adição de água.

Misture 0,5 mg da reserpina com 5 mg de para-dimetilaminobenzaldeído, 0,2 ml de ácido acético e igual volume de ácido sulfúrico; manifesta-se cor verde, que passa a vermelho pela adição de 1 ml de ácido acético.

Dissolva 0,5 mg da reserpina em 5 ml de ácido acético, ajunte 0,5 ml de solução a 2 por cento de azotito de sódio e aqueça a banho de água durante 5 minutos; obtém-se coloração amarelo-alaranjada; dilua o líquido com 20 ml de água e agite com 10 ml de clorofórmio; este cora-se de amarelo.

Exsicada no vácuo, a 60°, não perde mais de 1 por cento de peso.

Dissolva 0,10 g da reserpina em 10 ml de clorofórmio; o líquido fica límpido (substâncias estranhas); complete com clorofórmio o volume de 100 ml e agite; verta

2 ml da solução para matrás graduado de 100 ml e complete o volume com o mesmo dissolvente. Determine a densidade óptica em 268 $m\mu$ (A) e em 295 $m\mu$ (B); a relação

A
B
— deve estar compreendida entre 1,76 e 1,88 (produtos de oxidação, substâncias estranhas).

Agite 0,05 g da reserpina com 10 ml de água, filtre e ajunte a 5 ml do filtrado I gota de solução de vermelho de metilo. Se o líquido ficar amarelo, deve avermelhar pela adição de II gotas de ácido clorídrico centinormal (*alcalis livres*); se ficar vermelho deve corar de amarelo pela adição de I gota de solução centinormal de hidróxido de sódio (*ácidos livres*).

Deve conter, no mínimo, 97 por cento de $C_{22}H_{40}N_2O_3$ doseada pelo seguinte modo: Dissolva, com o auxílio do calor se for necessário 0,5 g da reserpina em 30 ml de ácido acético, anidro; deixe arrefecer, ajunte X gotas de solução de vermelho de quinadina e solução vigesimal de ácido perclórico até viragem.

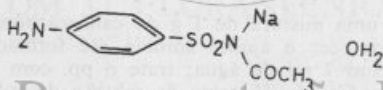
Repita o ensaio nas mesmas condições, mas sem a adição da reserpina. Calcule a percentagem multiplicando a diferença entre o número de ml da solução vigesimal gastos nos dois ensaios por 6,086.

Conserve em frasco, cheio, rolhado, ao abrigo da luz.

SULFACETAMIDA SÓDICA

Sulfacetamidum natriicum

N¹-acetil-sulfanilamida sódica. N-sulfanilil cetamida sódica. Sulfacetamida solúvel. Albuclid. (*).



Pó branco cristalino; inodoro, sabor amargo; solúvel em cerca de 3 partes de água, pouco solúvel no álcool e na acetona; quase insolúvel no clorofórmio, no éter e no benzeno. A solução a 5 por cento é límpida, incolor ou muito levemente amarelada tem pH compreendido entre 8 e 9,5.

Dissolva 1 g da sulfacetamida sódica em 10 ml de água, ajunte 2 ml de ácido acético e filtre; lave o pp. branco obtido com água, seque-o a 105° por 4 horas e sobre a sulfacetamida obtida fusível entre 180 e 184°, faça as reacções:

— dissolva 0,01 g da sulfacetamida em uma mistura de 10 ml de água e 2 ml de solução decinormal de hidróxido de sódio e ajunte 0,5 ml de solução de sulfato de cobre; forma-se pp. de cor verde-azulada, estável;

— aqueça cuidadosamente, em tubo de ensaio, 0,5 g da sulfacetamida; nas paredes do tubo condensa-se um líquido oleoso que tem o cheiro característico da acetamida (*diferença da sulfadiazina, sulfametazina, sulfamerazina e sulfapirazina, que dão, nas mesmas condições, um sublimado*).

Incinere 0,5 g da sulfacetamida sódica e ao resíduo obtido ajunte 2 ml de ácido acético diluído e filtre; ferva o filtrado e verta-o fervente sobre 2 ml de solução de acetato de uranilo e de magnésio; forma-se pp. amarelo, microcristalino.

Seca na estufa a 105° até peso constante, não perde menos de 6 nem mais de 8 por cento de peso.

Dissolva 1 g da sulfacetamida sódica em 20 ml de água, ajunte pouco a pouco e agitando 5 ml de ácido clorídrico diluído, deixe depositar o pp. formado e filtre; ajunte a 10 ml do filtrado III gotas de solução de sulfureto de sódio; não cora nem precipita (*metais diversos*).

Deve conter, no mínimo, 92 por cento de $C_8H_9N_2O_2SNa$ doseada pelo seguinte modo:

Dissolva 0,25 g de sulfacetamida sódica numa mistura de 10 ml de ácido acético e 10 ml de ácido clorídrico diluído, aquecendo levemente se necessário; ajunte 10 ml de água, 0,2 ml de solução de troprolina e azul de metileno e, a temperatura que não exceda 25°, ajunte solução de cainolar de azotito de sódio até a viragem (ao verde). Calcule a percentagem multiplicando o número de mililitros gastos da solução decimal por 9,448.

Conserve em frasco cheio, rolhado, ao abrigo da luz.

CANFOCARBONATO DE BISMUTO

Bismuthi Camphocarbonas

Canfocarboxilato neutro de bismuto.

Pó branco, de cheiro canforáceo; solúvel no álcool, no éter, no benzeno, no clorofórmio e nos óleos; insolúvel na água.

Aqueça à ebulição uma mistura de 1 g do canfocarbonato e 30 ml de ácido clorídrico diluído, deixe arrefecer e ajunte amónia até formação de pp.; filtre, guarde o filtrado e lave o pp. com 7 ml de água; trate o pp. com 10 ml de ácido clorídrico diluído, filtre e ajunte ao filtrado II gotas de solução de sulfureto de sódio; forma-se pp. negro.

Acidule o filtrado do ensaio anterior com ácido clorídrico, aqueça a banho de água até reduzir o seu volume a metade e arrefeça; produz-se pp. branco cristalino que lavado com água e seco funde a cerca de 127°.

Deve conter, no mínimo, 27 e no máximo 33 por cento de O_2Bi , doseado pelo seguinte modo:

Calcine 1 g do canfocarbonato em cadinho de porcelana, trate o residuo, depois de frio com 1 ml de ácido azótico, evapore este e aqueça gradualmente até que o óxido de bismuto entre em começo de fusão. Calcule a percentagem multiplicando o peso do residuo por 100.

Conserve em frasco rolhado.

REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

Publicação trimestral

Director: A. A. PALLA CARREIRO — Presidente da Direcção

Director-Adjunto: A. SILVA SANTOS

EDIÇÃO E PROPRIEDADE DE

SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÉUTICOS - SOCIEDADE FARMACÉUTICA LUSITANA
(MEMBRO EFECTIVO DA «FÉDÉRATION INTERNATIONALE PHARMACEUTIQUE»)

Redacção e Administração: RUA SOCIEDADE FARMACÉUTICA, 18 — Tel. 4 14 33 — LISBOA-1
Composto e impresso na EDITORA GRÁFICA PORTUGUESA, LDA. - Rua Nova do Loureiro, 26 - LISBOA

CORPO REDACTORIAL

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

VOL. XVIII * 1968

JULHO - SETEMBRO * N.º 3

TRABALHOS ORIGINAIS

SOBRE A TITULAÇÃO MICROBIOLÓGICA DA ESTREPTOMICINA EM ASSOCIAÇÃO COM O CLORANFENICOL

A. SEIXAS ANTÃO

Técnica do Laboratório
do Q. R. P. Q. F.

M. H. CARREÇO SIMÕES

Analista do Laboratório
do Q. R. P. Q. F.

Ao efectuarmos ensaios quantitativos pelo método microbiológico indicado pela F. D. A. numa especialidade farmacéutica contendo a associação cloranfenicol-estreptomicina, verificámos que os teores encontrados para o cloranfenicol estavam de harmonia com o mencionado no rótulo; porém os resultados obtidos para a estreptomicina eram sistematicamente mais baixos do que os previstos em relação à fórmula indicada.

Dado que os resultados analíticos obtidos por método químico para este último antibiótico, por mais altos, não confirmavam os encontrados pelo método biológico, mas correspondiam aos valores previstos teoricamente, pensámos que se tratava de um caso de antagonismo de antibióticos, o que foi confirmado por ensaios posteriormente efectuados.

Para isso preparámos vários solutos em proporções diferentes dos dois antibióticos, que titulámos com os respectivos solutos padrões de cloranfenicol nas doses de 40 e 20 mcg/cm³ sobre a *Sarcina lútea* ATCC 9341 e de estreptomicina nas doses de 4 e 1 mcg/cm³ sobre o *Bacillus subtilis* ATCC 6633, segundo os métodos atrás referidos.

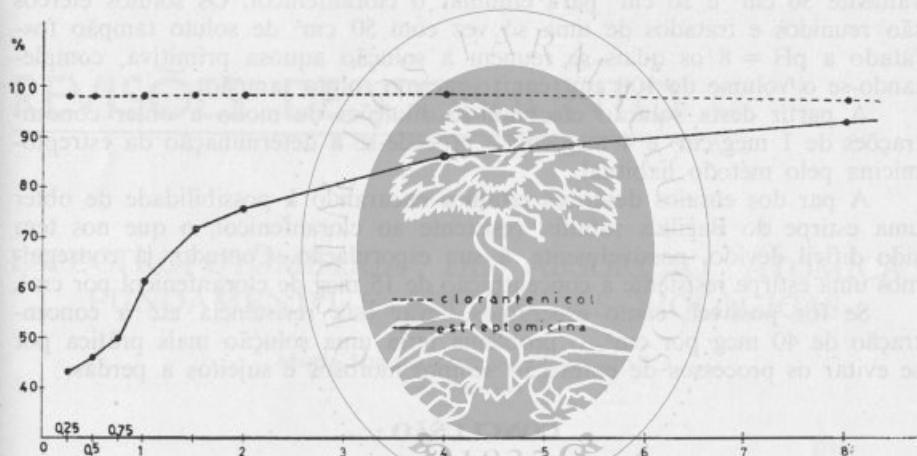
Os solutos foram preparados de modo a que houvesse uma relação crescente entre a estreptomomicina e o cloranfenicol, e para cada um deles obtivemos os resultados, que resumidamente, se transcrevem:

Proporções dos dois antibióticos	Média dos resultados
Soluto I	
Estreptomomicina — 1 mg	Estreptomic. 43,5 %
Cloranfenicol — 4 mg	Cloranf. 97,3 %
Soluto II	
Estreptomomicina — 1 mg	Estreptomic. 45,5 %
Cloranfenicol — 2 mg	Cloranf. 97,6 %
Soluto III	
Estreptomomicina — 1 mg	Estreptomic. 49 %
Cloranfenicol — 1,33 mg	Cloranf. 90 %
Soluto IV	
Estreptomomicina — 1 mg	Estreptomic. 63,5 %
Cloranfenicol — 1 mg	Cloranf. 99 %
Soluto V	
Estreptomomicina — 1,5 mg	Estreptomic. 72 %
Cloranfenicol — 1 mg	Cloranf. 97 %
Soluto VI	
Estreptomomicina — 2 mg	Estreptomic. 76,6 %
Cloranfenicol — 1 mg	Cloranf. 98,2 %
Soluto VII	
Estreptomomicina — 4 mg	Estreptomic. 86,8 %
Cloranfenicol — 1 mg	Cloranf. 99,5 %
Soluto VIII	
Estreptomomicina — 8 mg	Estreptomic. 95 %
Cloranfenicol — 1 mg	Cloranf. 101 %

Em face destes resultados, podemos afirmar que os valores encontrados para o cloranfenicol não são, em nenhum dos casos, afectados pela presença da estreptomomicina.

Pelo contrário, os resultados obtidos para esta última vão-se aproximando dos valores teóricos na medida em que aumenta a relação entre a estreptomicina e o cloranfenicol.

Considerando que aos solutos I, II, III, IV, V, VI, VII e VIII correspondem as relações 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 4 e 8, podemos, com os resultados atrás referidos construir um gráfico mais elucidativo da sua variação. Marcando em abcissas as relações dos dois antibióticos e em ordenadas os resultados em percentagens obtivemos para o cloranfenicol uma recta paralela ao eixo das abcissas e para a estreptomicina uma curva ascendente que tende a aproximar-se da do cloranfenicol (Vide gráfico).



Deste modo, notámos que os valores da estreptomicina só começavam a aproximar-se dos teóricos (cerca de 100 %), depois da sua dose ser superior a 4 vezes a do cloranfenicol.

Nas nossas pesquisas bibliográficas verificámos que o facto, por nós observado, fora anteriormente descrito por ARRET e colab. (1).

O problema carece, contudo, de solução visto que aparecem alguns medicamentos em que a estreptomicina se encontra na mesma dose ou ligeiramente inferior à do cloranfenicol e tornou-se necessário rodear a dificuldade recorrendo a outro método em que o referido antagonismo fosse compensado, ou utilizando técnica que permitisse separar previamente os dois antibióticos.

Uma vez que o método da compensação pela presença do cloranfenicol no padrão de estreptomicina (padrão composto) pode conduzir a erros, por eventualmente a proporção dos antibióticos presentes não corresponder rigorosamente à da composição indicada no rótulo, pareceu-nos mais viável o da separação dos dissolventes adequadamente escolhidos.

Consultando o «Quadro das solubilidades de antibióticos» referido no trabalho de PETER WEISS e col. (2) observámos que os dissolventes mais apropriados seriam o éter e o clorofórmio, que não sendo miscíveis com a água, oferecem maior diferença nos coeficientes de solubilidade dos dois antibióticos em questão.

Realizados alguns ensaios, por este processo, sobre a referida especialidade farmacêutica em que pelo primeiro método só se obtinham resultados, para a estreptomina de 70 a 80 % fomos conduzidos a resultados um pouco superiores a 100 %, e, assim, considerámos aceitável este método para a solução do problema.

Técnica seguida

Diluir a amostra em água destilada de modo a obter uma concentração de estreptomina base de 5 mg por cm^3 .

10 cm^3 desta solução são tratados com duas porções de éter, respectivamente 30 cm^3 e 20 cm^3 para eliminar o cloranfenicol. Os solutos etéreos são reunidos e tratados de uma só vez com 50 cm^3 de soluto tampão fosfatado a $\text{pH} = 8$ os quais se reúnem à solução aquosa primitiva, completando-se o volume de 100 cm^3 com o mesmo soluto tampão.

A partir desta solução efectuam-se diluições de modo a obter concentrações de 1 mcg/cm^3 e 4 mcg/cm^3 e procede-se à determinação da estreptomina pelo método habitual.

A par dos ensaios descritos estamos encarando a possibilidade de obter uma estirpe do *Bacillus subtilis*, resistente ao cloranfenicol, o que nos tem sido difícil devido, possivelmente, à sua esporulação. Contudo, já conseguimos uma estirpe resistente à concentração de 15 mcg de cloranfenicol por cm^3 .

Se for possível, como esperamos, levar esta resistência até à concentração de 40 mcg por cm^3 , o problema teria uma solução mais prática por se evitar os processos de extracção sempre morosos e sujeitos a perdas.

CONCLUSÃO :

Foi verificada a existência de um antagonismo «in vitro» do cloranfenicol para a estreptomina em presença do *Bacillus subtilis*, variável com a relação estreptomina-cloranfenicol.

Estudou-se a possibilidade de evitar a referida interferência por separação prévia dos antibióticos e, portanto, a titulação do cloranfenicol e da estreptomina quando associados na mesma especialidade farmacêutica.

Os A. A. procuram obter uma estirpe de *Bacillus subtilis* resistente ao cloranfenicol para a titulação microbiológica da estreptomina em presença do cloranfenicol.

BIBLIOGRAFIA

- (1) ARRET, B. e col.: *Antib. & Chemo*, VII, 545 (1957).
- (2) WEISS, P. J. e col.: *Antib. & Chemo*, VII, 374 (1957).

REVISÕES DE CONJUNTO

ESPECTROFOTOMETRIA DE ABSORÇÃO ATÓMICA: FUNDAMENTO E APLICAÇÕES BIOLÓGICAS

MARÍA HELENA CAETANO ANACLETO *
Lic. Farmácia

HISTÓRIA

A primeira observação do fenómeno de absorção atómica deve-se a FRAUNHOFER que, em 1859, verificou que no espectro solar do seu espectróscópio apareciam raios negros no meio de outros raios luminosos. A explicação destes raios negros de «FRAUNHOFER» é devida à absorção atómica pelos átomos livres da atmosfera solar, radiações emitidas pelos átomos excitados situados no núcleo (1).

Mais tarde, em 1859, KIRCHOFF-BUNSEN, na Alemanha, e FOUCAULT, na França, realizaram no laboratório a primeira experiência de absorção atómica pondo em evidência o fenómeno de FRAUNHOFER ou seja, «um corpo submetido a certas condições de excitação não pode emitir senão radiações que é capaz de absorver».

As experiências destes autores tiveram plena confirmação pela teoria electrónica e foi, graças ao australiano WALSH, em 1955, que a espectrofotometria de absorção atómica passou a ter aplicação analítica.

(*) Química-analista E. Z. N. e antiga bolseira do I. A. C.

FUNDAMENTO

A teoria moderna dá à regra de KIRCHOFF uma interpretação electrónica tomando em consideração tanto o fenómeno de emissão como o de absorção.

Os átomos, quando se elevam a uma certa temperatura, podem sofrer uma excitação térmica que projecta um electrão periférico óptico da sua órbita normal ou fundamental para uma mais extrema. O estado energético do átomo passa assim dum nível normal E_0 a um estado E_1 , instável. Voltando para a sua órbita normal, o electrão óptico liberta uma quantidade de energia luminosa de frequência ν de tal maneira que $E_1 - E_0 = h\nu$, sendo h a constante de PLANK. Isto é o que se passa na clássica fotometria de chama.

Se nós iluminarmos o mesmo vapor atómico com uma radiação de intensidade I e de frequência ν , os átomos existentes no estado normal E_0 absorvem esta radiação passando ao estado E_1 . Observando a luz no «eixo do feixe primário», verifica-se por esta razão uma diminuição da intensidade. É o princípio da absorção atómica.

Com efeito, os átomos excitados no estado E_1 pela energia luminosa I retomam, em seguida, o seu estado normal E_0 emitindo de novo a radiação $h\nu$ (raio de ressonância) em «todas as direcções». Verdadeiramente o que se passa encontra-se esquematizado na figura 1.

A explicação analítica da absorção atómica baseia-se, portanto, no conhecimento de os átomos dos metais apresentarem uma forte absorção, com um comprimento de onda característico, que coincide com as linhas do espectro de emissão do metal em questão.

Este processo analítico é o inverso dos métodos espectrofotométrico de emissão e de chama, e daí a semelhança entre estas técnicas.

Como nos processos de emissão a amostra é atomizada, aqui sofre uma excitação a alto nível, emitindo determinadas radiações, sendo essas radiações definidas por qualquer parâmetro (comprimento de onda, frequência, etc.).

Na absorção atómica o elemento a estudar é dissociado das suas ligações químicas e posto num estado não excitado, não ionizado (2) ou «neutro». Nestas condições o elemento em questão é capaz de absorver radiações com uma largura de banda extremamente limitada.

A fonte emissora de radiações é constituída por uma lâmpada com gás raro (Neon ou Argon) a baixa pressão, onde existe um cátodo oco, na base do qual está o elemento a ser analisado. Daqui o nome de lâmpada de cátodo oco.

Uma lâmpada destas emitirá radiações espectrais do elemento constituinte e do gás contido na lâmpada. Quer dizer que o elemento em questão absorverá somente as linhas de ressonância cujo comprimento de onda corresponde às transições do estado de energia mínima para um nível mais elevado.

O problema de contaminações ou impurezas do elemento da lâmpada pode ser eliminado, utilizando um monocromador que deixa passar apenas radiações de comprimento de onda de ressonância. Isto é, a sua única função é eliminar as linhas de não ressonância emitidas pela lâmpada.

Em resumo diremos que, na absorção atómica, a luz da lâmpada de cátodo oco passa através da chama na qual a amostra vai sendo convertida em vapor atómico. A diminuição da intensidade da luz é proporcional à

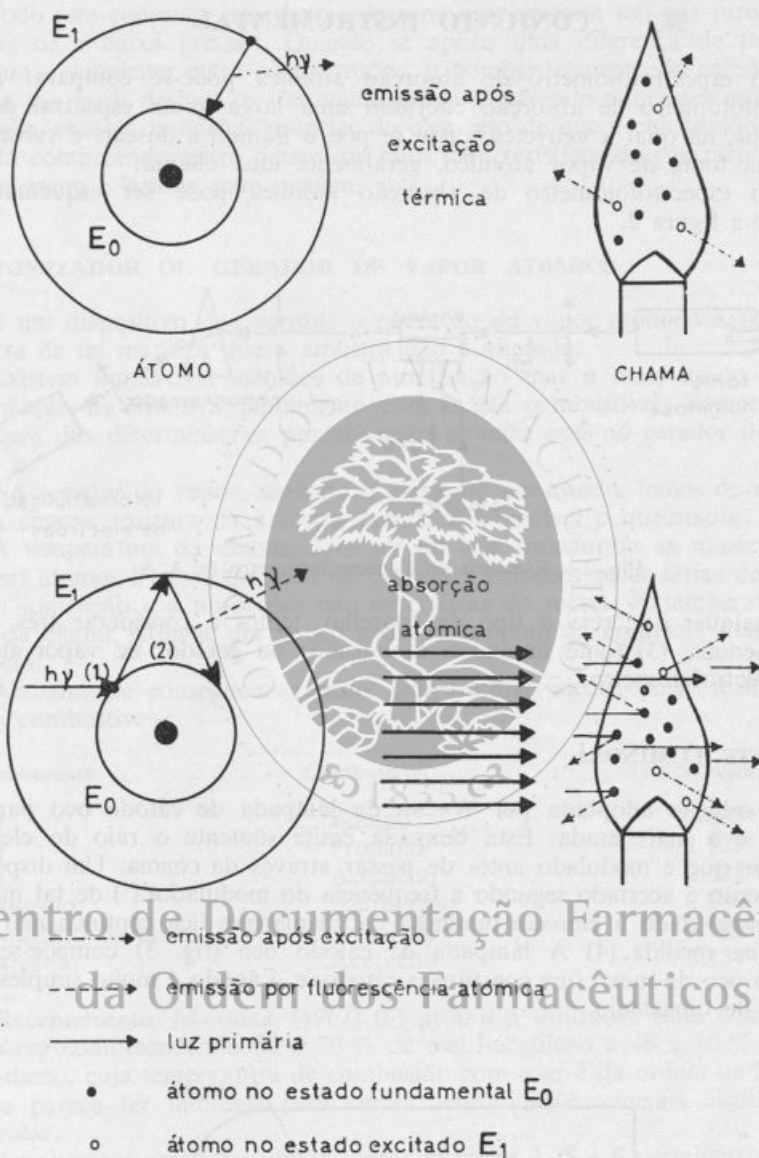


Fig. 1

concentração de átomos e à espessura do vapor atômico, o qual obedece à Lei de LAMBERT-BEER.

Isto vem provar que a espectrofotometria de absorção atômica é absolutamente específica e daí a sua grande aplicação no doseamento dos micro-elementos.

CONJUNTO INSTRUMENTAL

Um espectrofotómetro de absorção atómica pode-se comparar a um espectrofotómetro de absorção cobrindo uma larga gama espectral de 180 a 800 $m\mu$, na qual a «cuvete», onde se põe o líquido a dosear, é substituída por uma fonte de vapor atómico, geralmente uma chama.

Um espectrofotómetro de absorção atómica pode ser esquematizado segundo a figura 2.

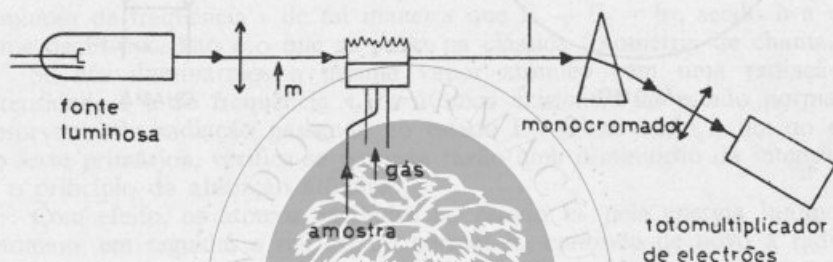


Fig. 2 — Esquema do Espectrofotómetro de A. A.

Qualquer que seja o tipo de aparelho, temos a considerar três partes fundamentais: (3) fonte luminosa, atomizador ou gerador de vapor atómico e o espectrofotómetro.

1. FONTE LUMINOSA

A solução adoptada por WALSH da lâmpada de cátodo oco parece a melhor e a mais usada. Esta lâmpada emite sòmente o raio do elemento a dosear que é modulado antes de passar através da chama. Um dispositivo de detecção é acertado segundo a frequência do modulador⁽¹⁾ de tal maneira que o sinal dado à emissão luminosa da chama que fica contínua não intervenha na medida. (4) A lâmpada de cátodo oco (fig. 3) compõe-se dum cilindro oco de metal que constitui o cátodo, e o ânodo é muito simplesmente um fio de tungsténio.

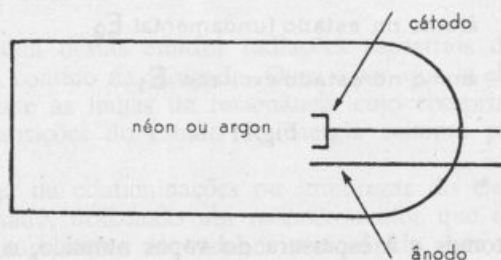


Fig. 3 — Lâmpada de cátodo oco

(1) Corresponde à palavra inglesa «chopper».

Todo este conjunto está dentro de uma ampola com um gás raro (Neon ou Argon) a baixa pressão. Quando se aplica uma diferença de potencial contínuo e suficiente entre os eléctrodos, o bombardeamento do cátodo pelos iões do gás raros desloca os iões metálicos que, sofrendo diferentes estados de excitação, emitem radiações próprias do elemento de que é constituído. A luz emitida compreende, entre outros, os raios característicos do gás raro, violeta para o argon e laranja para o neon.

2. ATOMIZADOR OU GERADOR DE VAPOR ATÓMICO

É um dispositivo que permite a obtenção de vapor atómico a partir da amostra de tal maneira que a amostra não é alterada.

Existem numerosos métodos de atomização mas o mais usado é o da vaporização da amostra juntamente com o gás combustível. Parece que a vantagem das determinações por absorção atómica está no gerador de vapor atómico.

No gerador de vapor, segundo o elemento em estudo, temos de considerar: a chama, mistura da amostra com o combustível e queimador.

A temperatura da chama deve ser tal que transforme as moléculas ou iões em átomos livres e que não dê ocasião a reacções secundárias de excitação, a ionização e a absorções não específicas do metal. A temperatura (5) ideal da chama situa-se um pouco abaixo do ponto da completa dissociação do metal.

Actualmente conseguem-se essas temperaturas ideais, pelas misturas de certos combustíveis:

Comburente	Combustível	Temperatura máxima
1) Ar	Butano	1.895° C
2) Ar	Propano	1.925° C
3) Ar	Acetileno	2.325° C
4) Oxigénio	Hidrogénio	2.660° C
5) Protóxido de azoto	Acetileno	2.955° C
6) Oxigénio	Acetileno	3.137° C

Recentemente, MANSSELL (1967) (6) propôs a utilização dum combustível complexo compreendendo 60 a 70 % de metil-acetileno e 40 a 30 % de propano-dieno, cuja temperatura de combustão com o ar é da ordem de 2.200° C e que parece ter interesse para certas determinações, metais alcalinos em particular.

As altas temperaturas obtidas pelas misturas 4, 5 e 6 permitem o doseamento dos elementos muito refractários (Ti, Va, Mo, etc.) ou dos óxidos que são particularmente termoestáveis (Si, Al).

Com outros elementos, o seu emprego é muitas vezes útil para reduzir as interacções químicas. Ao contrário, para determinados elementos (Cu, Zn, Pb, alcalinos), o uso de chamas de temperaturas moderada permite melhorar a sensibilidade.

Referindo-nos aos queimadores, diremos apenas que existem vários modelos e os mais utilizados na absorção são construídos de maneira que a passagem do feixe luminoso primário seja tão comprida quanto possível.

3. ESPECTROFOTÓMETRO

É o conjunto do monocromador, fotomultiplicador e galvanómetro. Com o monocromador, que pode ser constituído por um prisma de quartzo como para o U. V. ou por uma rede de difracção, seleccionamos o raio de ressonância com que vamos trabalhar. O monocromador impede as interferências pelos raios de não ressonância. O fotomultiplicador amplia a resposta por meios electrónicos e o galvanómetro dá-nos essa mesma resposta que se traduz numa diminuição de intensidade das linhas de ressonância em função da concentração.

Actualmente conhecem-se três tipos de espectrofotómetros de absorção atómica (Fig. 4): de feixe simples, de feixe simples com modulador e de feixe duplo com modulador.

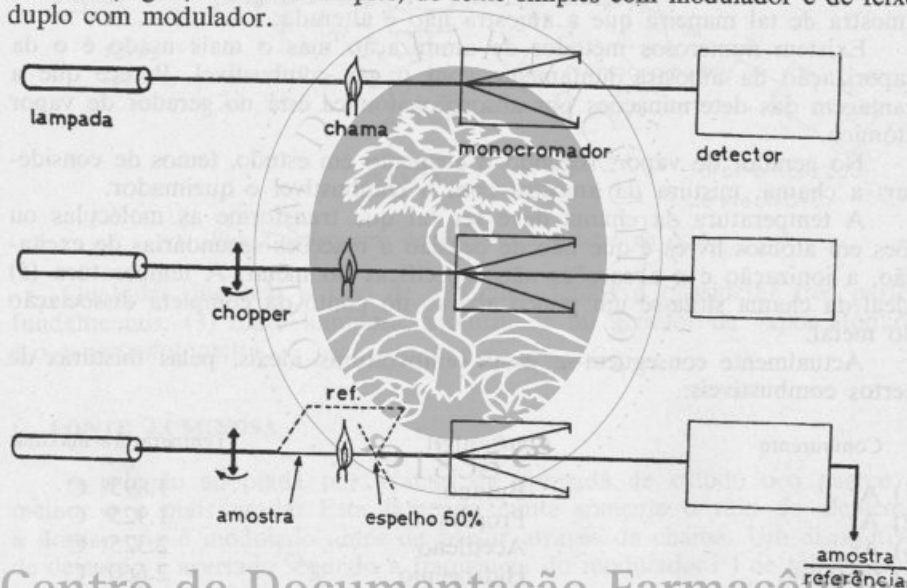


Fig. 4 — Esquema de três tipos de Espectrofotómetro de A. A.

Os instrumentos de feixe simples são constituídos por uma lâmpada de cátodo oco que emite energia característica de cada elemento, pela chama, onde se encontram os átomos em estado fundamental, pelo monocromador, que selecciona as linhas de ressonância, e o detector, que detecta as radiações contínuas. A radiação da lâmpada não modulada não está isenta das interferências próprias da chama porque o detector recebe constantemente a radiação da lâmpada e da chama.

Na radiação da lâmpada modulada, que representa o sistema da maioria dos instrumentos que se fabricam na actualidade, o sistema é igual ao anterior, mas interpõe-se um modulador na radiação luminosa dando uma radiação modulada, que contrasta com a radiação da chama que é contínua (8).

Deste modo o «ruído de fundo» produzido pela chama é eliminado. No outro tipo de modelo, de feixe duplo, toda a energia da lâmpada é enviada segundo a posição do modulador, alternadamente pelo feixe de referência e pelo da amostra, reconhecendo-se ambos os feixes num único detector.

As diferenças entre as respostas gráficas do feixe simples e duplo observam-se respectivamente nas figuras 5 e 6.

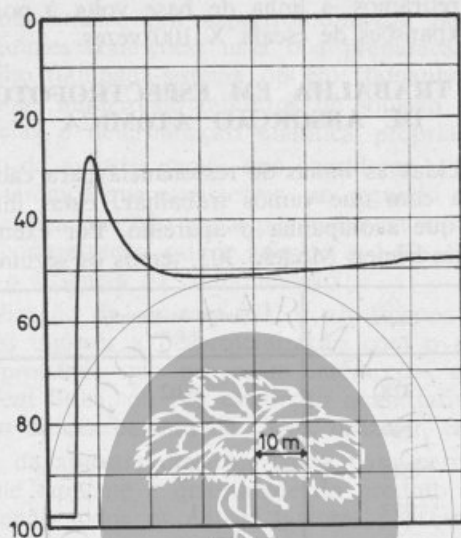


Fig. 5

Observando a figura 5, no início, a intensidade sobe rapidamente para descer logo e adquirir uma certa estabilidade que aparece uns vinte cinco minutos depois de ser ligada. Assim o aparelho de A. A. necessita, para se poder trabalhar, vinte cinco minutos de aquecimento. Isto não acontece num equipamento de feixe duplo. Depois, não sendo constante a emissão da lâmpada em função do tempo, a linha de base não é constante.

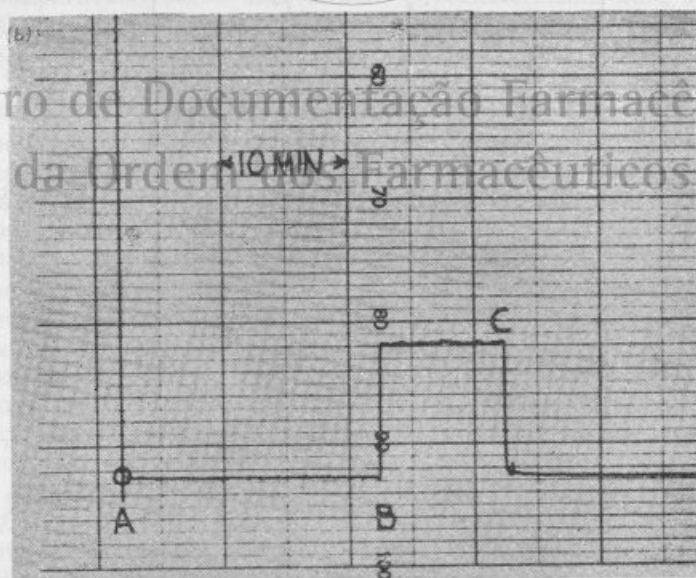


Fig. 6

Observando a figura 6, verificamos que, a linha de base é constante nos primeiros vinte minutos. Se introduzirmos uma amostra, a absorção é constante e, quando a retiramos, a linha de base volta à posição inicial. Aqui podem-se efectuar expansões de escala X 100 vezes.

COMO SE TRABALHA EM ESPECTROFOTOMETRIA DE ABSORÇÃO ATÓMICA

Uma vez conhecidas as linhas de ressonância para cada elemento, seleccionamos a lâmpada com que vamos trabalhar. Estas informações são-nos dadas na literatura que acompanha o aparelho. Por exemplo, para o aparelho da marca Perkin-Elmer. Modelo 303, temos os seguintes valores:

Metal	Linha	Limite de detecção p.p.m.	Sensibilidade p.p.m. 1% de absorção
Ag	328	0,02	0,1
As	194	1	5
Au	243	0,1	0,3
Ba	277	1	5
Bi	223	0,2	1
Ca	212	0,01	0,1
Cd	229	0,01	0,04
Co	241	0,15	0,45
Cs	426	0,05	0,5
Cu	325	0,005	0,2
Fe	248	0,05	0,3
Hg	254	0,5	20,0
K	383	0,005	0,1
Li	335	0,005	0,07
Mg	285	0,003	0,015
Mn	279	0,01	0,15
Na	295	0,005	0,02
Ni	232	0,05	0,3
Pb	217	0,15	0,5
Pt	266	—	8
Sb	218	0,2	2
Se	196	1	2
Sn	286	2	5
Sr	230	0,002	0,2
Zn	214	0,005	0,04

Estes valores servem de orientação para seleccionar a margem óptica de medida ou seja entre 20 e 80 % de absorção.

Para fazer uma análise por espectrofotometria de absorção atómica, observamos as seguintes condições: uma boa preparação da amostra; nivelamento do aparelho (lâmpada-sistema óptico); tamanho, carácter oxidante e redutor da chama; número de mililitros de solução que se atomiza por minuto; interferências e determinação analítica pròpriamente dita.

Na preparação da amostra temos que considerar se é sólida ou líquida. No primeiro caso teremos que a dissolver, no segundo teremos de preparar uma solução de maneira que não tenha partículas em suspensão; tenha baixa viscosidade; uma concentração salina inferior a 1 %; concentração do elemento apropriada e ausência de contaminação.

Para a solubilização da amostra (9) os americanos citam muitas vezes a mineralização, os ingleses a desproteinização com o ácido tricloroacético para eliminar as proteínas que provocam interacções quer de ordem química, quer de ordem física, ou por extracção quantitativa usando reagentes complexantes como ditiocarbamato de sódio, ditizona, etc.

A viscosidade da amostra deve ser baixa para permitir uma fácil atomização. Desde que aumente a quantidade do produto atomizado por unidade de tempo, sendo todos os outros factores constantes, a sensibilidade aumenta.

Na concentração salina temos como factor principal, além do rendimento da atomização, o diâmetro das microgotas. Esta concentração deve ser inferior a 1 % para que não se dê acumulação de micropartículas de sal depois da evaporação das microgotas. Estas micropartículas primárias contêm inclusões de líquidos e deliquescem dando micropartículas secundárias cujas dimensões são da ordem do tamanho do comprimento da luz. A acumulação destas micropartículas segue uma difusão e posteriormente uma atenuação da mesma. Esta atenuação não é especifica e, sendo todos os outros factores constantes, é tanto mais importante quanto mais pequeno é o comprimento de onda. Se a concentração é alta e as gotas são maiores, o vapor torna-se heterogéneo e as leis da absorção deixam de ter valor.

A concentração do elemento na absorção duma radiação monocromática pura por um vapor atómico segue as leis de LAMBER-BEER. Contudo está provado que, quando se aumenta a concentração do elemento a determinar dentro dos limites susceptíveis de ser doseado, verifica-se muitas vezes um carácter não linear de $A=fc$ (absorvância=função da concentração).

A concentração final não deve ultrapassar a sensibilidade instrumental de tal maneira que as interacções químicas e mesmo o risco do «Scattering effect» apareçam tanto mais diminuídos quanto maior for a diluição. Contudo, uma grande diluição traz inconvenientes de uma má conservação da solução, qualquer que seja a matéria-prima do recipiente, por haver uma diminuição da concentração inicial passado pouco tempo, por adsorção do elemento às paredes do recipiente.

Dum modo geral as concentrações apropriadas aparecem numa zona de 0,1 a 5×10^{-6} .

É muito importante considerar as interferências, se bem que neste método estas causas de erro estejam bastante diminuídas ao compararmos com outros métodos, mas ainda existem.

A sua classificação pode-se fazer em: interferências químicas, físicas e instrumentais.

Nas interferências químicas teremos umas que serão devidas a catiões e outras a aniões. Assim, pensava-se teòricamente que estes não apresentavam nenhuma absorção mas, verificou-se, por exemplo, que os fosfatos podem dar lugar a sais termoestáveis de fosfato de cálcio que interferem muito. Impede-se esta interferência juntando um sal de estrôncio à preparação. Outras por exemplo Zn-Ag; Sn-Al; Ag-Si, etc. O silício e alumínio interferem com o interferências são ocasionadas por complexos de catiões termoestáveis, como estrôncio. Uma pequena concentração de qualquer destes elementos causa uma grande diminuição na absorção ao estrôncio quando se usa como gás combustível uma mistura de ar e acetileno.

Quando se trabalha com solventes orgânicos, notam-se também interferências. Mas, verdadeiramente, o que limita o seu emprego é a baixa solubilidade dos sais nestes meios e a dificuldade de contraste. Por outro lado, em comprimentos de onda pequenos, os solventes orgânicos nebulizados na chama apresentam uma forte absorção que lhe é própria e que também limita o seu emprego. Os solventes orgânicos exigem ainda modificações do sistema de chama. Muitas vezes, para impedir interferências de ordem química, adiciona-se à amostra os chamados «tampões espectrais» (10) que são formados por EDTA, sais de lantânio ou estrôncio.

Nas interferências físicas diremos apenas que elas são ocasionadas por uma concentração exagerada de solução salina ou do próprio elemento ou por viscosidade exagerada dando lugar a uma má atomização.

Por fim temos as interferências instrumentais. Tal como o nome indica estão ligadas ao próprio aparelho, sistema electrónico mal aperfeiçoado, mistura de amostra-gás imperfeita, ruídos de fundo da chama muito grandes, má estabilização da corrente, lâmpada de cátodo oco contaminada.

Mas o que tem mais importância, e é mais frequente, é o mau nivelamento da lâmpada. Esta muda-se de elemento para elemento que se quer estudar e pode emitir uma radiação luminosa desnivelada em relação ao gerador de vapor atômico.

Recentemente, vários construtores fabricam lâmpadas de cátodo oco multielementos. Estas lâmpadas têm vários cátodos e todos de elementos diferentes. Na figura 7 temos resumidamente esquematizado como se trabalha em espectrofotometria de absorção atômica.

TÉCNICA DE TRABALHAR

A colheita da amostra deve-se efectuar em condições apropriadas, com recipientes lavados várias vezes com água desmineralizada, depois de tratados com mistura ácida descontaminante que pode ser: mistura sulfo-crômica; ácido nítrico e sulfúrico, 1:1; ácido nítrico a 15 % ou a 50 %, etc.

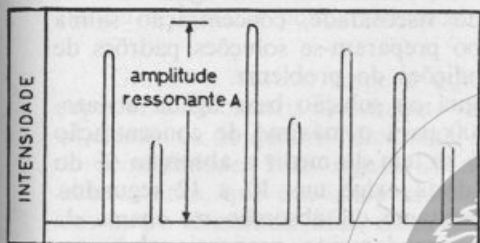
As rolhas de borracha não podem ser utilizadas porque podem libertar quantidades apreciáveis de zinco; também certos plásticos podem ceder cobre às soluções ácidas.

A colheita da amostra depende da relação entre a concentração inicial do elemento a dosear e a concentração final do mesmo necessário à análise.

Em bioquímica tem particularmente interesse o sangue, urina, líquido

cefalo-raquidiano, humor aquoso, etc. Os humores, cuja viscosidade e a tensão superficial diferem pouco da água, podem ser atomizados directamente. Está neste caso a urina.

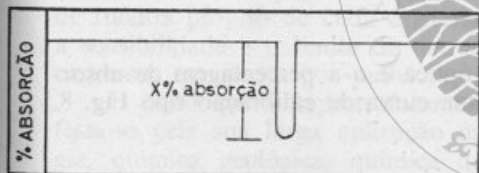
Com o plasma ou soro sanguíneo já não se pode proceder do mesmo modo. Ambos têm uma viscosidade e uma concentração em matéria orgânica muito elevada para se empregar directamente. F. ROUSSELET e M. L. GIRARD (1967), nas suas experiências, verificaram que uma diluição de 1/5 a 1/10 era o suficiente para tornar a viscosidade próxima das soluções padrões.



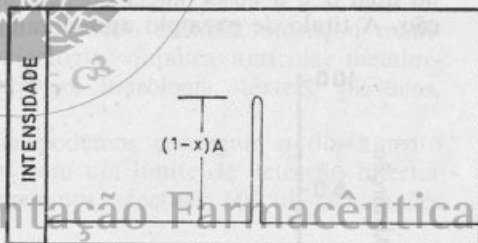
A. Um lâmpada de cátodo vco emite o espectro completo do elemento a ser determinado



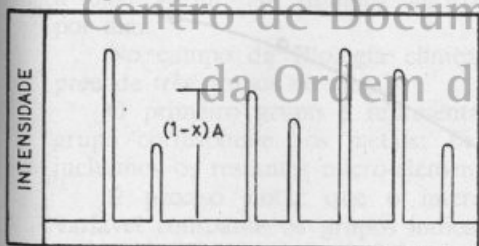
D. O monocromador isola a linha de ressonância das outras linhas adjacentes



B. A amostra absorve energia sòmente na linha de ressonância



E. O fotodetector vê sòmente a diminuição na intensidade da linha de ressonância causada pela amostra



C. Espectro do elemento depois da absorção

Fig. 7 — Como se trabalha em espectrofotometria de absorção atômica

Esta diluição traz uma diminuição de concentração do elemento a dosear, útil se o elemento existe em quantidade apreciável, mas imprópria, quando se trabalha com micro-elementos (1). Como já disse atrás, para adap-

(1) Os franceses usam muito o termo «oligo-elementos» e os ingleses elementos «micronutrientes».

tar as características físicas e a concentração da colheita da amostra, recorre-se a três processos: mineralização, desproteinização e extracção quantitativa.

Qualquer que seja o método usado, tem-se necessariamente de fazer uma diluição. Certos autores, para remediar este inconveniente, fazem uma concentração prévia de amostra, por exemplo, por liofilização, técnica demorada que apresenta a vantagem de eliminar o risco de contaminação atmosférica.

A amostra a analisar deve ser portanto solubilizada em água ou num solvente orgânico em condições ideais de viscosidade, concentração salina e do elemento a dosear. Ao mesmo tempo preparam-se soluções padrões de tal maneira que estejam nas mesmas condições do problema.

Ajusta-se o zero do aparelho com água ou solução base ligada ao atomizador, depois acerta-se o aparelho a 100 para o máximo de concentração a que o método é sensível. Finalmente, só se tem de medir a absorção % do padrão e problema. Cada determinação desta exige uns 10 a 12 segundos.

A absorvância (densidade óptica) resultante da absorção na chama da linha de ressonância dum elemento é, aproximadamente, proporcional à concentração do elemento em solução isento de iões interferentes. A relação entre a absorvância (densidade óptica) e a absorção é dada por (11).

$$d = \log \left(\frac{100}{100 - a} \right)$$

no qual d é a absorvância ou densidade óptica e a a percentagem de absorção. A título de exemplo apresentamos uma curva de calibração tipo Fig. 8.

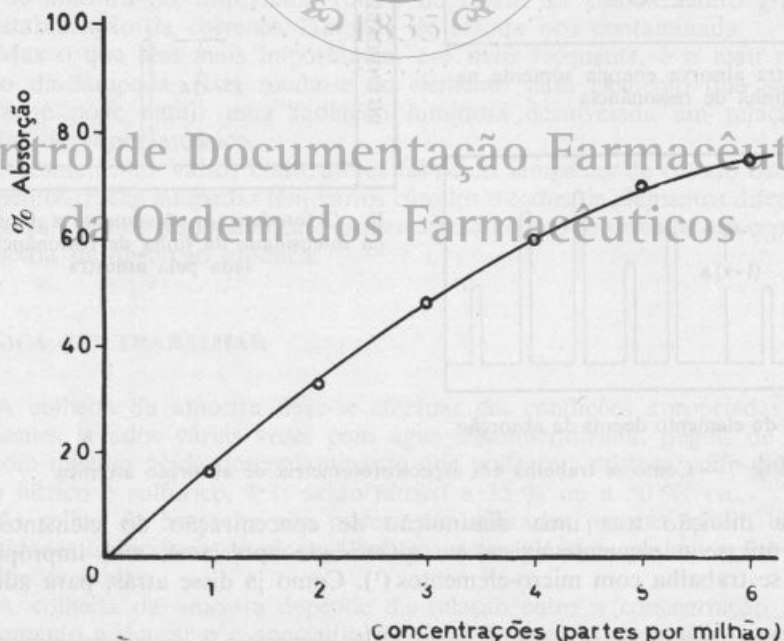


Fig. 8 — Exemplo de uma curva de calibração

APLICAÇÃO DA ABSORÇÃO ATÓMICA

Todos nós sabemos da enorme dificuldade em dosar os micro-elementos por via química. Isto é, tínhamos que seguir uma «marcha analítica» até obter o elemento em causa separado dos restantes elementos, técnica esta longa, difícil e de resultados por vezes duvidosos.

Após a separação por via química surge no campo analítico a fotometria de chama que veio resolver rápida e sensivelmente o doseamento somente obter o elemento em causa separado dos restantes elementos, técnica esta passou a demorar poucos minutos.

Graças a WALSH surge a espectrofotometria de absorção atómica que, superior à fotometria de chama, veio resolver o doseamento de quase todos os elementos do quadro MENDELÉEFF em poucos minutos, além de um aumento de sensibilidade. Esta regalia só trouxe benefícios aos analistas nestes doze últimos anos, que é a idade prática da absorção atómica no campo analítico dos micro-elementos. Mas, antes de citarmos o seu vasto campo de aplicação, convém recordar o que entendemos por «sensibilidade» e «limites» de detecção em absorção atómica.

Sensibilidade (12) é definida pela concentração dum elemento em solução aquosa que produz uma absorção de 1 %, ao passo que limite de detecção é a concentração em solução aquosa que dá um sinal duplo de «ruído de fundo» próprio de cada aparelho. As casas construtoras indicam sempre a sensibilidade e o limite de detecção para cada lâmpada, valores que são expressos em partes por milhão (p.p.m.).

O êxito que a espectrofotometria de absorção atómica alcançou manifesta-se pela sua larga aplicação na toxicologia, química agrícola, metalurgia, química geológica, química do petróleo, hidrologia, têxteis, plásticos, bromatologia, biologia clínica, etc.

Assim, por exemplo, na toxicologia podemos conseguir o doseamento do chumbo, na urina em 5 a 10 minutos com um limite de detecção inferior a 0,05 µg/ml. Na química agrícola podemos efectuar 600 determinações por dia.

No campo da Biologia clínica o interesse da absorção atómica compreende três grupos de metais:

O primeiro grupo é representado pelo Na, K, Ca, e Mg; o segundo grupo corresponde aos metais: Ferro, Cobre e Zinco; no terceiro grupo incluímos os restantes micro-elementos.

É preciso notar que o interesse bioquímico dos micro-elementos é variável consoante os grupos indicados. Por outro lado temos de entrar em linha de conta que o produto em causa pode ser o soro sanguíneo, suor, urina, etc., e que, para dosar os micro-elementos citados que se encontram em quantidades tão ínfimas, só a espectrofotometria de absorção atómica pode resolver com rigor os respectivos doseamentos, visto que tais humores não os podemos obter em quantidades disponíveis, principalmente em crianças.

BIBLIOGRAFIA

(¹) ROUSSELET, F., GIRARD, M. L.: Ann. Biol. Clin. 10-12, 987 (1967).

(²) KAHN, H. L.: J. Chem. Educ. «Instrumentation for Atomic Absorption» Vol. 43 (1966).

- (⁸) SALVAT, J. O.: «Afinidad» **237**, 173 (1965).
 (⁹) KAHN, H. L.: J. Chem. Educ. «Instrumentation for Atomic Absorption» Vol. 43 (1966).
 (¹⁰) KAHN, H. L.: J. Chem. Educ. «Instrumentation for Atomic Absorption» Vol. 43 (1966).
 (¹¹) MANSELL, R. E.: «Atomic Absorption Newsletters», **6**, 6 (1967).
 (¹²) KAHN, H. L.: J. Chem. Educ. «Instrumentation for Atomic Absorption» Vol 43 (1966).
 (¹³) LE FEBVRE: «Afinidad» **237**, 181 (1965).
 (¹⁴) ROUSSELET, F. e GIRARD, M. L.: Ann. Biol. Clin. **10-12**, 998 (1967).
 (¹⁵) GIRARD, M. L. e ROUSSELET, F.: Ann. Pharm. Franc. **25**, 271-283 (1967).
 (¹⁶) DAVID, D. J.: The Analyst, **85**, 495-503 (1960).
 (¹⁷) KAHN, H. L.: J. Chem. Educ. «Instrumentation for Atomic Absorption» Vol. 43 (1966).



Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAPHY OF PHARMACEUTICAL REFERENCE LITERATURE, por M. PASZTOR e J. HOPKINS, The Pharmaceutical Press, London.

Trata-se dum pequeno livro de cerca de 150 pgs. destinado essencialmente a fornecer elementos bibliográficos básicos a farmacêuticos interessados em problemas de investigação ou que simplesmente pretendem manter-se actualizados em determinados assuntos, mais ou menos especializados, das ciências farmacêuticas.

Os capítulos, e sub-capítulos do livro, que a seguir se transcrevem, dão uma ideia das matérias tratadas e do seu interesse.

- 1 — Fontes de informação sobre medicamentos (farmacopeias e formulários; livros; índices)
- 2 — Serviços de resumos ou de títulos de trabalhos (gerais; farmácia; química; ciências biológicas; medicina)
- 3 — Listas de periódicos
- 4 — Bibliografias e listas de livros (gerais; farmácia; química e engenharia química; medicina)
- 5 — Guias bibliográficos (gerais; química; médico-farmacêuticos)
- 6 — Enciclopédias, manuais e dicionários (gerais; farmácia; química e engenharia química; ciências biológicas; medicina e farmacologia)
- 7 — Publicações de revisões
- 8 — Directorias e anuais (gerais; farmácia; química e engenharia química; medicina)
- 9 — Escrita científica, nomenclatura e abreviaturas (gerais; química; ciências biológicas; medicina e farmácia)
- 10 — Dicionários de línguas e traduções;
- 11 — Associações científicas.

FARMACOPEIA FRANCESA, 8.^a ed., Supl. 1968.

Três anos depois da última edição, a comissão da Farmacopeia Francesa, apresenta agora o 1.^o suplemento, contendo cerca de 150 páginas e organizado dentro dos moldes da edição de 1965.

Este volume consta das seguintes partes:

- 1 — Dedicado à inclusão de novas monografias e corrigenda a algumas das monografias anteriores (cerca de 100 páginas);
- 2 — Denominações comuns de novos medicamentos (cerca de 20 páginas);
- 3 — Pequeno capítulo destinado a recipientes, acessórios e substâncias usadas na conservação de medicamentos e um quadro complementar de posologia;
- 4 — Métodos gerais, reagentes e corantes.

Entre as novas onze monografias destacam-se as do ácido algínico e seus sais de sódio e cálcio, a do dipropionato de androstenodiol, nitrofural, tiocolquicosido, estearato de zinco e propionato de sódio.

Na corrigenda das monografias salientamos a fixação do teor da humidade da cianocobalamina para menos de 12 %, inclusão dum ensaio limite de absorção no U. V. a 270 m μ para o óleo de amêndoas; introdução da pesquisa de p-cloroacetamida na fenacetina.

No capítulo dos métodos gerais aparece pela primeira vez um artigo dedicando à cromatografia em camada delgada.

FORMULÁRIO E MOMENTO FARMACOTERÁPICO, elaborado pelos Serviços Médico-Farmacêuticos da Santa Casa da Misericórdia de S. Paulo, 1 vol. br., 308 págs., Organização Andrei.

Este Formulário põe à disposição do clínico uma gama de medicamentos que permite resolver qualquer situação. No entanto o seu número é limitado não se encontrando incluídos medicamentos já francamente ultrapassados, ou os muito recentes (ex.: propanolol e metoxamina), ou os muito caros (ex.: filminolisina e albumina humana). Vê-se que o critério seguido pela Comissão foi o de, como é óbvio, fazer uma selecção entre a grande abundância de similares terapêuticos e de pôr na mão do médico ainda inexperiente, apenas aqueles fármacos já de comprovada experiência clínica.

Os medicamentos vêm classificados por grupos terapêuticos, distribuindo-se por ordem alfabética. É assim eliminado o sistema de classificação numérica usado entre nós.

A classificação terapêutica apresentada é algo diferente da habitual nos compêndios de Farmacologia e seguida pelas Comissões do Formulário para os Hospitais Centrais Portugueses e do Formulário Hospitalar dos Estados Unidos. Em qualquer destes Formulários são considerados os grandes grupos terapêuticos e neles os respectivos subgrupos. Assim, é nos medicamentos do Sistema Nervoso Central que vamos encontrar os analgésicos, os hipnóticos e sedativos, os anestésicos, etc.

No Formulário, agora objecto da nossa crítica, não são mencionados os grandes grupos, são antes referidos os que podemos chamar pequenos grupos que, na verdade, se encontram aproximados pelas suas afinidades.

Os medicamentos são designados pelo seu nome genérico embora se refiram também os nomes de marca e são apresentados por uma pequena monografia com a acção farmacológica, toxicidade, posologia e a indicação dos preparados galénicos, cujo critério não é uniforme; ou se indica apenas a forma farmacêutica com a respectiva dosagem ou vêm descritas as fórmulas de preparação.

É pena que os grupos terapêuticos não sejam introduzidos com uma descrição de ordem farmacológica em que nos fosse dada uma perspectiva das características dos medicamentos desse grupo assim como as vantagens de uns em relação a outros; nessa descrição poderiam ser referidas as possíveis acções secundárias desses medicamentos. Só assim poderemos considerar o Formulário Hospitalar como guia no estabelecimento duma terapêutica.

Mereceu-nos grande grande interesse o último capítulo que apresenta em ordem alfabética as substâncias tóxicas (considerando praticamente que todas o são, uma vez ultrapassadas as doses de segurança) com o respectivo antídoto e tratamento. É indiscutível a sua utilidade se atendermos à grande percentagem de intoxicados que acorre aos Bancos dos Hospitais.

M. M. Luz Clara

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

ADENDA DA FARMACOPEIA

PROJECTOS DE MONOGRAFIAS

PAPAVERETO

Papaveretum

Tetraon. Opial

Cloridrato de morfina	66	gramas
Cloridrato de noscapina	25	»
Cloridrato de papaverina	5	»
Cloridrato de codeína	4	»

Pulverize e misture.

Dissolva 0,5 g do papavereto em 20 ml de água; na solução faça as reacções:

— a 10 ml ajunte 10 ml de éter e 2 ml de solução de carbonato de sódio; agite repetidas vezes, separe o éter que pelo repouso sobrenada, evapore-o e misture ao resíduo 0,05 g de molibdato de amónio, em pó, e III gotas de ácido sulfúrico; manifesta-se coloração violácea, que passa a azul.

— a 5 ml ajunte 0,5 ml de ácido azótico e igual volume de solução de azotato de prata; forma-se pp. branco, caseoso.

Dissolva 0,05 g do papavereto em 5 ml de álcool e deposite 0,005 ml desta solução em papel próprio para cromatografia. Efectue o ensaio cromatográfico empregando a técnica ascendente e usando como líquido desenvolvedor a mistura n-butanol-ácido acético-água (40 + 10 + 50), deixando que a fase móvel suba cerca de 25 cm em relação à linha de partida; seque o papel à temperatura ambiente e humedeça-o com solução de iodeto de potássio e bismuto, diluída. O cromatograma deve mostrar três manchas, de coloração alaranjada, cujos valores aproximados de R_f são respectivamente: 0,40 (*morfina*), 0,50 (*codeína*), 0,75 (*noscapina* e *papaverina*).

O produto descrito, constituído pela mistura dos cloridratos dos principais alcalóides do ópio deve conter no mínimo 48 e 28 e no máximo 52 e 31 por cento, respectivamente, de *morfina anidra* e de *outros alcalóides do ópio*, doseados pelo seguinte modo:

α) Misture 2 g do papavereto com 4 g de hidróxido de cálcio, ajunte água, a pouco e pouco, até perfazer o volume de 100 ml e continue o ensaio como se indica

no doseamento do *extracto de ópio*. Calcule a percentagem da *morfina* multiplicando a diferença de peso por 100.

β) Dissolva 0,3 g do papavereto em 15 ml de água, ante 5 ml de solução a 8 por cento de hidróxido de sódio e agite o líquido com uma mistura de 30 ml de éter e 10 ml de clorofórmio; separe o líquido etéreo e repita o tratamento por mais duas vezes usando 40 ml da mesma mistura de cada vez; reuna os líquidos etéreos lave-os com água até que esta não seja alcalina afenaltaleina, agite o líquido etéreo com sulfato de sódio anidro, filtre para matrás de capacidade apropriada, destile, seque o matrás na estufa a 100°, até peso constante, e pese. Calcule a percentagem dos *outros alcalóides*, multiplicando o peso do residuo por 333,3.

Pode substituir-se-lhe o *Extracto total de ópio purificado* — *Extractum opii depuratum* (*Pantopon* e preparados análogos em que os alcalóides se encontram sob a forma de cloridratos) — que se apresenta como um pó acastanhado, solúvel em cerca de 20 partes de água, com reacção fracamente ácida.

Deve satisfazer aos ensaios descritos, mas o cromatograma apresenta, além das manchas referidas, outras correspondentes a substâncias também existentes no ópio.

MASSA ESTEARÍNICA

Massa stearínica

Mistura de ésteres glicéricos de ácidos gordos saturados de elevado peso molecular.

Sólida, de cor branca ou amarelada, opaca; fractura lisa, untosa ao tacto, quase inodora, insípida; inalterável ao ar, muito solúvel no clorofórmio e no éter, solúvel no benzeno e na acetona, menos no álcool, insolúvel na água; miscível com óleo de cacau e com outros óleos; pode incorporar água.

Aqueça à ebulição uma mistura de 1 g da massa estearínica e 10 ml de álcool; o líquido deve ficar límpido (*parafina, vaselina*).

Dissolva 2 g da massa estearínica numa mistura, neutralizada, de 10 ml de clorofórmio com 20 ml de álcool absoluto ajunte III gotas de solução de fenolftaleína e 0,5 ml de solução decinormal de hidróxido de sódio; o líquido deve ficar vermelho (*limite de ácidos livres*).

a) *Massa estearínica I* (Massa Imhausen H.* Massa Estarinum B.* Massa Estarinum BB.* Witepsol H.* Suppocire A.* Massupol*).

Fusível entre 32 e 36°; solidifica a temperatura superior a 30°.

Índices: de saponificação, entre 220 e 250; de iodo, 10 no máximo (utilize no ensaio 2 g do produto); de hidroxilo, inferior a 35.

Insaponificável: 0,6 por cento, no máximo.

β) *Massa estearínica II* (Massa Imhausen S.* Massa Estarinum E.* Witepsol S.*).

Fusível entre 33,5 e 36°; solidifica a temperatura superior a 30°.

Índices: de saponificação, entre 220 e 240; de iodo, 7 no máximo; de hidroxilo entre 40 e 65.

Insaponificável: 2 por cento, no máximo.

γ) *Massa estearínica III* (Massa Estarinum C.* Witepsol ET.* Suppocire B.).

Fusível entre 36 e 39°; solidifica a temperatura superior a 32°.

Índices: de saponificação, entre 220 e 240; de iodo, 7 no máximo; de hidroxilo, entre 25 e 40.

Insaponificável: 0,6 por cento, no máximo.

8) *Massa estearínica* IV (Massa Imhausen ES.* Massa Estarinum D.* Witepsol ES.* Suppocire D.*).

Fusível entre 40 e 45°; solidifica a temperatura superior a 36°.

Índices: de saponificação, entre 220 e 240; de iodo, 7 no máximo; de hidroxilo, inferior a 35.

Insaponificável: 0,6 por cento, no máximo.

Empregue quando não houver indicação especial, a *Massa estearínica* I.
 Conserve em frasco rolhado.

ESSENCIA DE NIAULI

Essência de Niauli purificada. Gomenol

Produto obtido por destilação aquosa das folhas recentes do *Melaleuca viridiflora* Gaertn, Mirtacea arbórea, da Nova Caledónia.

Líquido incolor ou levemente amarelado, cheiro e sabor da origem; miscível com o álcool absoluto, com o clorofórmio, com o éter e com os óleos.

Densidade 0,910 a 0,929

Desvio polarimétrico — 3,6 a +1

Índice de refração — 1,4660 a 1,4710

Agite 5 ml da essência com igual volume de solução de azotato de prata amoniacal; a coloração da mistura deve manter-se sem alteração pelo menos durante 2 minutos (*aldeídos*).

A mistura de 2 ml de essência com 6 ml de álcool de 70° fica límpida (*essência de terebintina, óleos*).

Agite 1 ml de essência com igual volume de solução a 10 por cento de hidróxido de sódio; o volume da essência não deve diminuir (*fenóis*).

Deve conter, no mínimo 40 por cento e no máximo 65 por cento, em volume, de *eucaliptol* ($C_{10}H_{16}O$), doseado pelo seguinte modo:

Misture em cápsula de vidro 2,5 ml da essência com igual volume de eucaliptol e 10 ml de solução a 50 por cento de resorcina e proceda ao doseamento como foi indicado no artigo da *Essência de eucalipto*. Calcule a percentagem subtraindo 100 ao produto de 40 pelo número de mililitros de líquido sobrenadante.

Conserve ao abrigo da luz.



Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

Publicação trimestral

Director: A. A. PALLA CARREIRO — Presidente da Direcção

Director-Adjunto: A. SILVA SANTOS

EDIÇÃO E PROPRIEDADE DE

SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÉUTICOS - SOCIEDADE FARMACÉUTICA LUSITANA
(MEMBRO EFECTIVO DA «FÉDÉRATION INTERNATIONALE PHARMACEUTIQUE»)

Redacção e Administração: RUA SOCIEDADE FARMACÉUTICA, 18 — Tel. 4 14 33 — LISBOA-I
Composto e impresso na EDITORA GRÁFICA PORTUGUESA, LDA. - Rua Nova do Loureiro, 26 - LISBOA

CORPO REDACTORIAL

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

VOL. XVIII * 1968

OUTUBRO - DEZEMBRO * N.º 4

TRABALHOS ORIGINAIS

SÍNTESE DE AMIDAS DO ÁCIDO DIFENILACÉTICO

LEAL DE MATOS, J. C.; SILVA NUNES, J. M. e FALCÃO DA FONSECA, L.

Licenciados em Farmácia

O ácido difenilacético é uma substância muito usada como produto de partida para a síntese de numerosos compostos com marcadas acções farmacológicas.

No presente trabalho sintetizamos algumas amidas pertencentes a este núcleo e de acordo com o esquema reaccional que se pode observar na fig. 1.

PARTE EXPERIMENTAL:

Ácido difenilacético — Proveniência: Fluka; Ponto de fusão: 148-50°; Grau de pureza: puro. Espectro de I. V., n.º 1.

Cloreto do ácido difenilacético — Síntese realizada de acordo com a técnica descrita por MOFFETT e ASPERGREN (1):

Dissolver a b. m 106,1 g de ácido difenilacético numa mistura de 100 ml de benzeno e 75 ml de cloreto de tionilo. Recluir 2 horas. Destilar, a pressão reduzida, o excesso de cloreto de tionilo e o benzeno. Deixar cristalizar por arrefecimento e recrystalizar do éter de petróleo quente-frio.

Obtém-se cristais brancos de ponto de fusão: 52-4°. Doseamento do cloro:

Para $C_{14}H_{11}ClO$
 encontrado — Cl = 16,2 %
 calculado — Cl = 15,36 %
 Espectro de I. V., n.º 2.

Para-toluidina — Proveniência: Eastman Organic Chemicals; Ponto de fusão: 43-4°; Grau de pureza: prática; Espectro de I. V., n.º 3.

Para-anisidina — Proveniência: Carlo Erba; Ponto de fusão: 56-8°; Grau de pureza: puro; Espectro de I. V., n.º 4.

Ácido para-amisino benzoico — Proveniência: Fluka; Ponto de fusão: 177-8°; Grau de pureza: puro; Espectro de I. V., n.º 5.

Para-amino fenol — Proveniência: Fluka; Ponto de fusão: 180-2°; Grau de pureza: prático; Espectro de I. V., n.º 6.

Piperazina anidra — Proveniência: Fluka; Ponto de fusão: 105-6°; Grau de pureza: puríssima; Espectro de I. V., n.º 7.

Para-fenetidina — Proveniência: Eastman Organic Chemicals; Ponto de ebulição: 250-3°; Grau de pureza: prática; Espectro de I. V., n.º 8.

I — N-(4-metilfenil)-2,2 — difenilacetamida: Dissolver 5,4 g de p. toluidina em 20 ml de éter de petróleo e 4 ml de piridina anidra. Juntar, pouco a pouco, e com agitação, 11,5 g de cloreto do ácido difenilacético, dissolvido igualmente em 30 ml de éter de petróleo. Refluir 15 minutos, arrefecer e filtrar a pressão reduzida. Recristalizar o produto amarelo cristalino da acetona. Obtém-se cristais brancos de ponto de fusão: 172,5-74°. Determinação de azoto:

Para $C_{21}H_{19}NO$
 encontrado — N = 4,22 %
 calculado — N = 4,64 %
 Espectro de I. V., n.º 9.

II — N-(4-metoxifenil)-2,2 — difenilacetamida: Dissolver 6,2 g de p-anisidina em 25 ml de acetona e 4 ml de piridina anidras. Juntar, pouco a pouco e com agitação, 11,5 g de cloreto do ácido difenilacético, dissolvidos em 25 ml de acetona anidra. Refluir 15 minutos. Agitar com carvão. Filtrar a pressão reduzida. Destilar a acetona, separar a massa cristalina e recristalizá-la da acetona. Formam-se cristais brancos de ponto de fusão: 181-3°. Determinação de azoto:

Para $C_{21}H_{19}NO_2$
 encontrado — N = 4,52 %
 calculado — N = 4,41 %
 Espectro de I. V., n.º 10.

III — N-(4-ácido benzeno carboxílico)-2,2 — difenilacetamida: Dissolver 6,9 g de ácido p-amino benzóico em 25 ml de acetona e 4 ml de piridina

anidras. Juntar, pouco a pouco e com agitação 11,5 g de cloreto do ácido difenilacético dissolvidos em 25 ml de acetona anidra. Refluir 15 minutos. Levar à secura a pressão reduzida. Recristalizar o resíduo do clorofórmio. Filtrar a pressão reduzida para separar os cristais formados e secar. Obtiveram-se cristais que se decompõem sem fundir acima de 300°. Determinação de azoto:

Para $C_{21} H_{17} NO_3$

encontrado: N = 5,55 %

calculado: N = 4,23 %

Espectro de I. V., n.º 11.

IV — N-(4-hidroxifenil)-2,2 — difenilacetamida: Dissolver 5,5 g de p-amino fenol em 50 ml de acetona e 4ml de piridina anidras. Juntar, pouco a pouco e com agitação, 11,5 g de cloreto do ácido difenilacético dissolvidos em 25 ml de acetona anidra. Refluir 15 minutos. Reduzir por destilação a acetona a cerca de 2/3 do volume inicial. Deixar que o produto se organize na forma cristalina. Filtrar para separar os cristais formados. Secar. Conseguiu-se uma substância branca cristalina que se decompõe sem fundir a cerca de 250°. Determinação de azoto:

Para $C_{20} H_{17} NO_2$

encontrado — N = 8,99 %

calculado — N = 4,61 %

Espectro de I. V., n.º 12.

V — N,N-bis-(difenilacetil)-dietilenodiamina: Dissolver 4,3 g de piperazina anidra em 50 ml de acetona e 8 ml de piridina anidras. Juntar, pouco a pouco e com agitação 23 g de cloreto do ácido difenilacético dissolvidos em 50 ml de acetona anidra. Refluir 15 minutos. Arrefecer. Filtrar para separar os cristais formados. Secar. Sintetizou-se um produto cristalino que se decompõe a 298° C.

Determinação do azoto:

Para $C_{32} H_{30} N_2 O_2$

encontrado — N = 7,04 %

calculado — N = 5,90 %

Espectro de I. V., n.º 13.

VI — N-(4-etoxifenil)-2,2-difenilacetamida: Dissolver 6,4 ml de p-fenetidina em 25 ml de acetona e 4 ml de piridina anidras. Juntar, pouco a pouco e com agitação 11,5 g de cloreto do ácido difenilacético dissolvido em 25 ml de acetona anidra. Refluir 15 minutos. Arrefecer. Filtrar a pressão reduzida para separação do produto cristalino formado. Preparou-se deste modo em composto com ponto de fusão: 183-185,5° C.

Determinação de azoto:

Para $C_{22} H_{21} NO_2$

encontrado — N = 4,35 %

calculado — N = 4,22 %

Espectro de I. V., n.º 14.

CONCLUSÕES

Da apreciação dos resultados parece ter sido possível obter as amidas acima referidas. Não houve a preocupação de determinar os rendimentos reaccionais

SUMARY

The authors synthesized besides the diphenylacetic chloride acid obtained by a known method, 6 amides all derived from the reaction of the referred chloride with the correspondent amines. The methods of preparation, melting points, values verified in the determination of the nitrogen and spectra obtained in the IR. zone of these products are indicated.

The products obtained were the following: N-(4-methylphenyl)-2,2-diphenylacetamide; N-(4-methoxyphenyl)-2,2-diphenylacetamide; N-(4-benzocarboxylic acid)-2,2-diphenylacetamide; N-(hydroxyphenyl)-2,2-diphenylacetamide; N,N-bis-(diphenylacetyl)-diethylenediamine and N-(4-ethoxyphenyl)-2,2-diphenylacetamide.

BIBLIOGRAFIA

- (¹) MOFFETT, R. B. e ASPERGREN, B. D.; *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 4.462-5 (1957).

— Trabalho realizado na Secção de Investigação do Instituto Luso-Fármaco.

Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

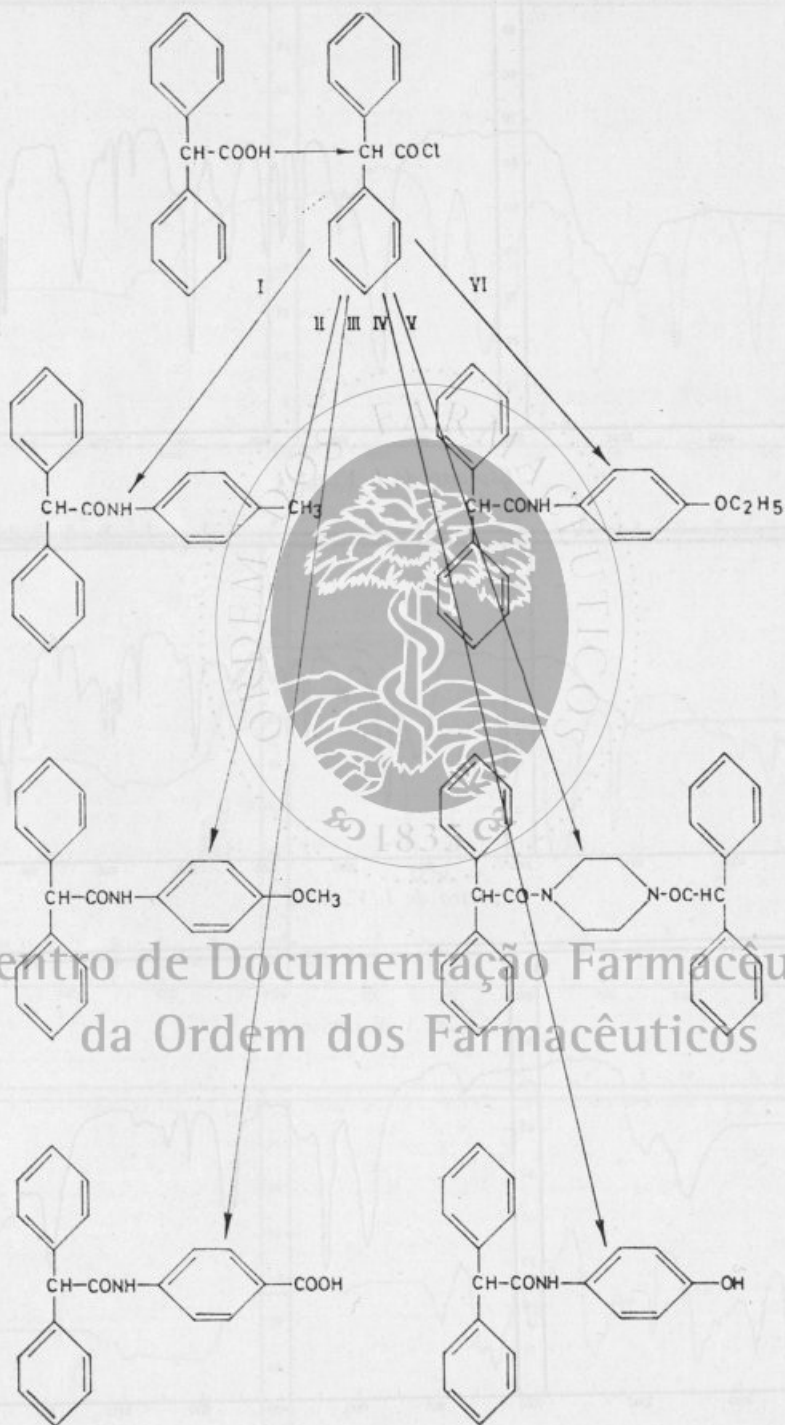
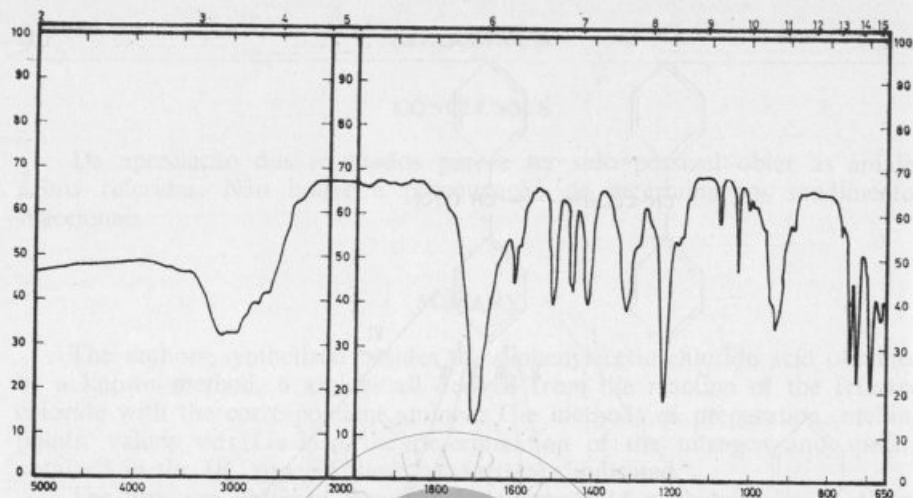
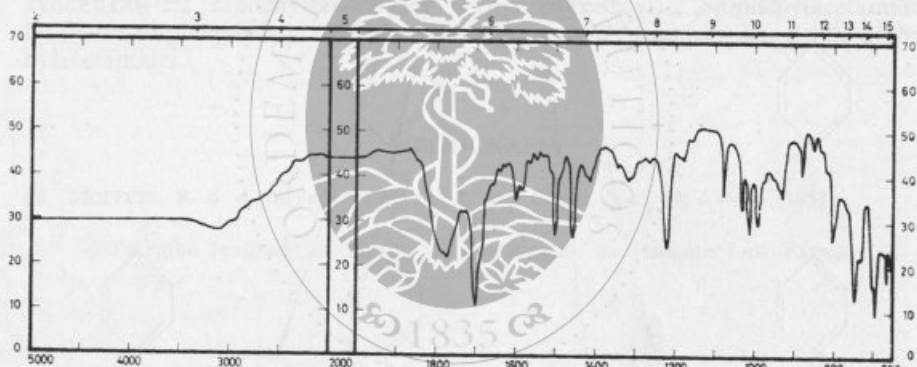


Fig. 1

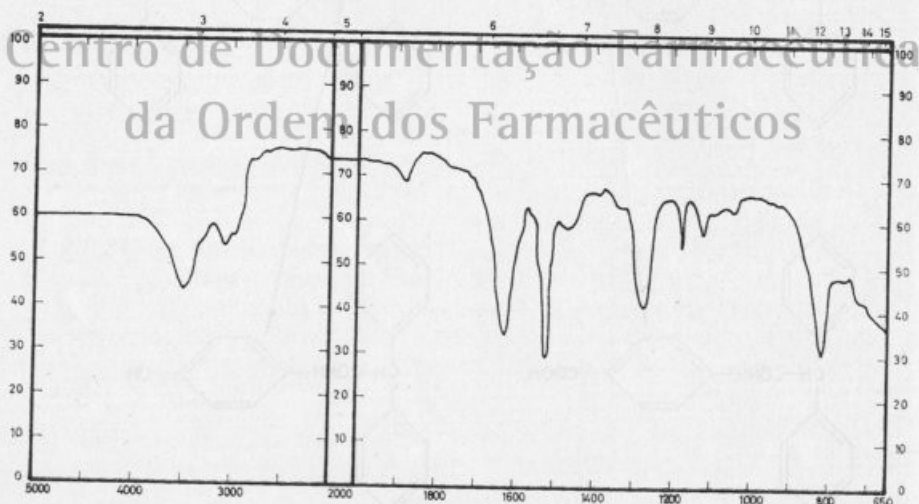
Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos



Espectro de I. V. n.º 1

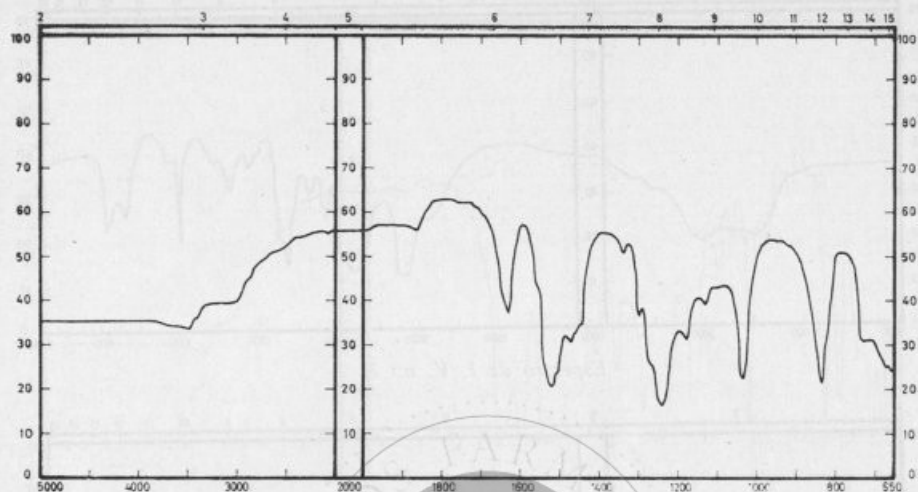


Espectro de I. V. n.º 2

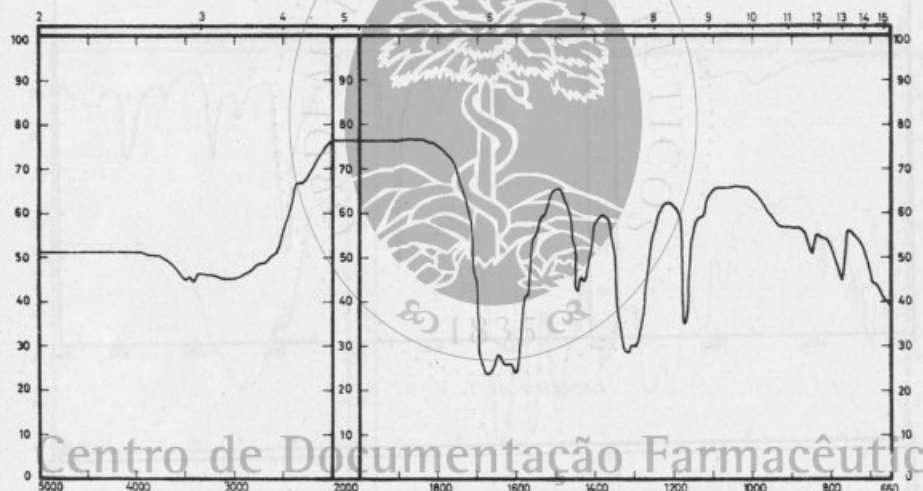


Espectro de I. V. n.º 3

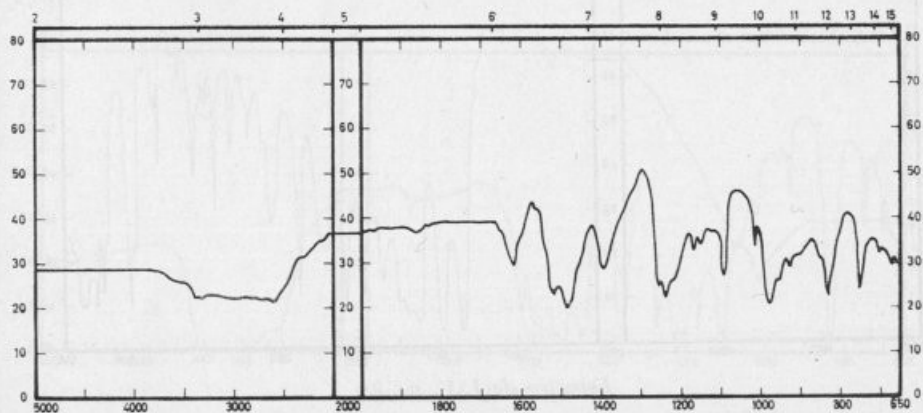
Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos



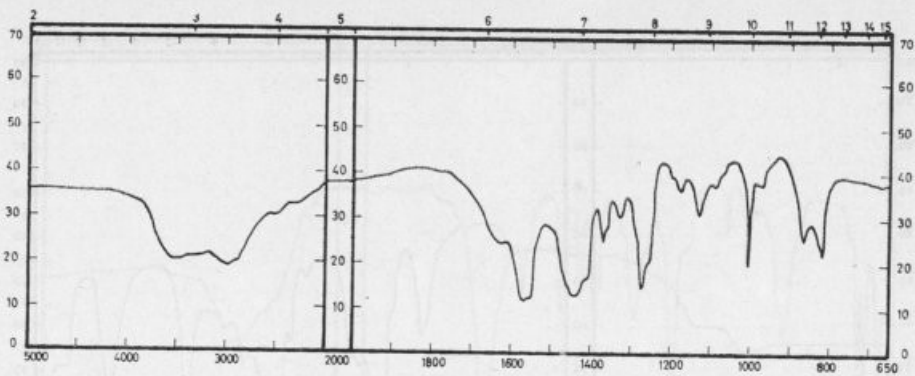
Espectro de I. V. n.º 4



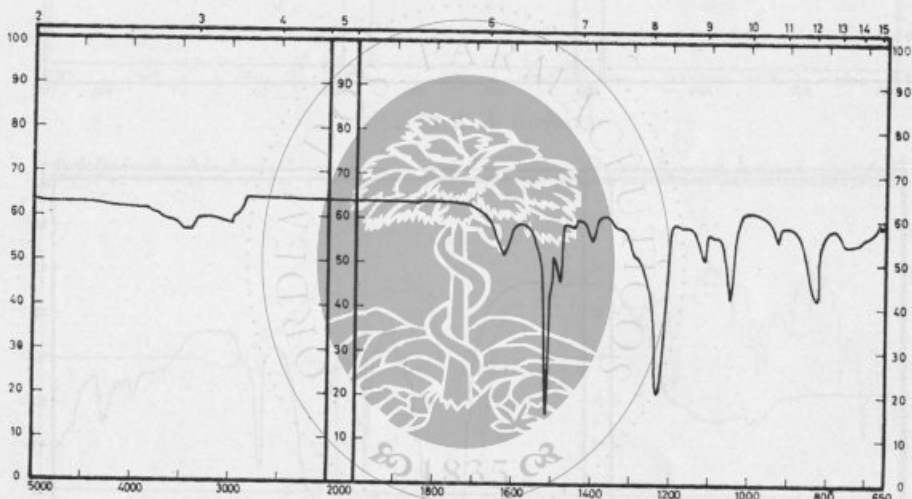
Espectro de I. V. n.º 5



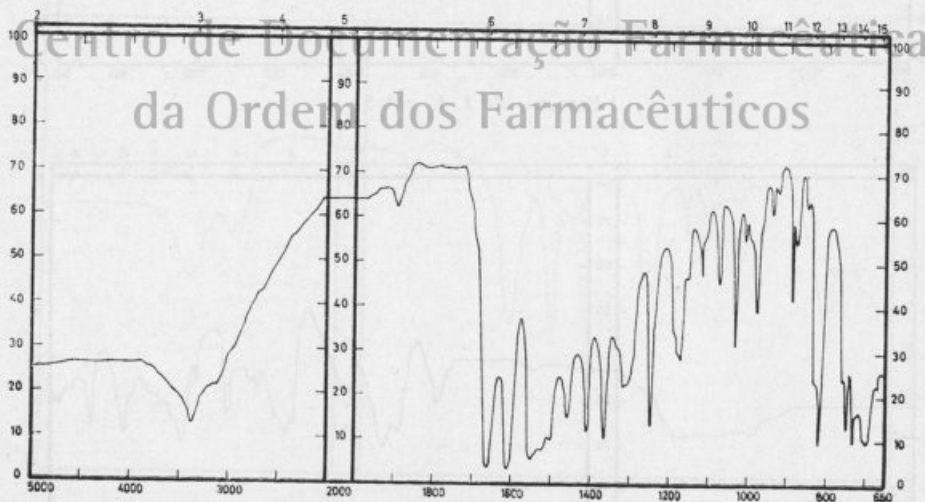
Espectro de I. V. n.º 6



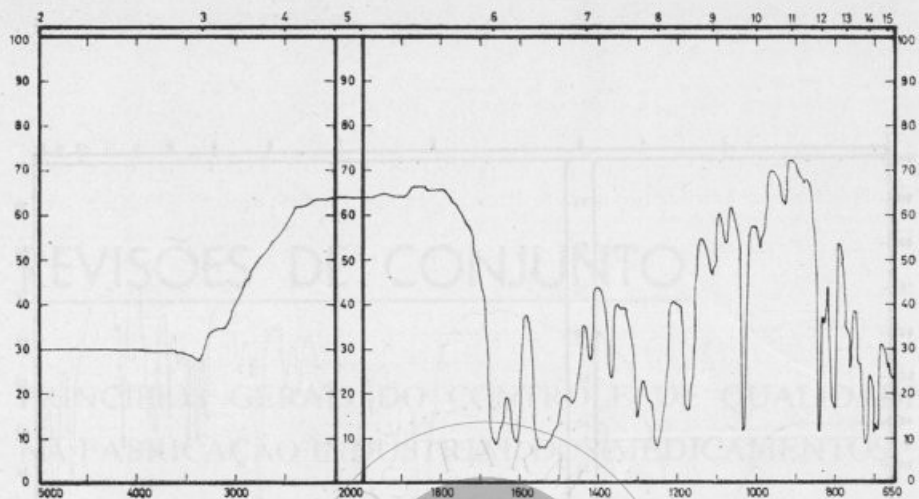
Espectro de I. V. n.º 7



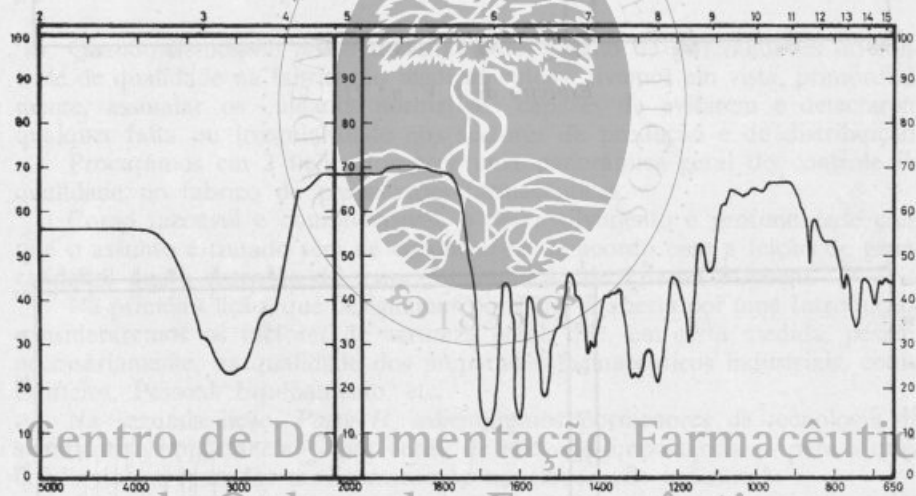
Espectro de I. V. n.º 8



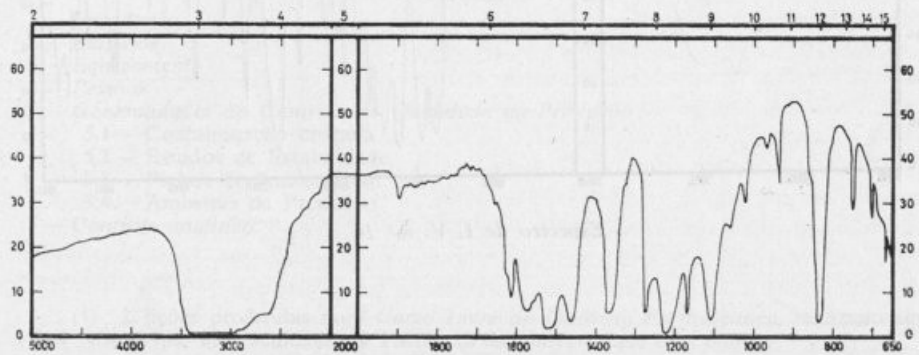
Espectro de I. V. n.º 9



Espectro de I. V. n.º 10

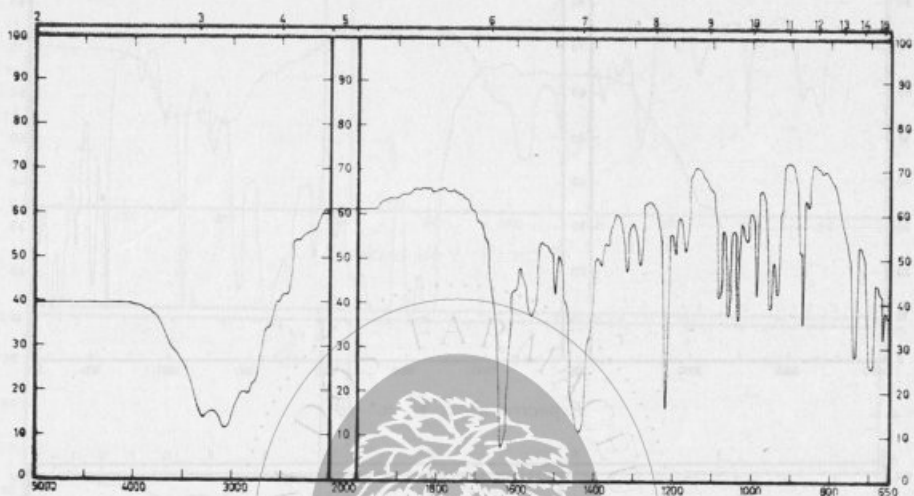


Espectro de I. V. n.º 11



Espectro de I. V. n.º 12

Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos



Espectro de I. V. n.º 13



Espectro de I. V. n.º 14

Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

REVISÕES DE CONJUNTO

PRINCÍPIOS GERAIS DO CONTROLE DE QUALIDADE NA FABRICAÇÃO INDUSTRIAL DOS MEDICAMENTOS(*)

L. SILVA CARVALHO

Director-Técnico dos Laboratórios Atral, Lisboa.

Quando demos ao nosso trabalho a designação de generalidades do controle de qualidade na fabricação medicamentosa, tivemos em vista, primordialmente, assinalar os cuidados normativos capazes de evitarem e detectarem qualquer falta ou irregularidade nos sectores de produção e de distribuição.

Procurámos em 2 lições fornecer uma panorâmica geral do controle de qualidade no fabrico de preparações farmacêuticas.

Como razoável e compreensível, o desenvolvimento e profundidade com que o assunto é tratado têm de encontrar-se de acordo com a feição de generalidades que a extensão do tema e a limitação de 2 horas impõem.

Na primeira lição, que designamos por *Parte I*, aberta por uma Introdução, consideraremos os factores de natureza geral, que, em certa medida, pesam, necessariamente, na qualidade dos preparados farmacêuticos industriais, como Edifícios, Pessoal, Equipamento, etc.

Na segunda lição, *Parte II*, salientaremos pormenores de tecnologia de significativa importância — por vezes, de relevante importância — para a qualidade dos preparados medicamentosos na elaboração industrial.

da Ordem dos Farmacêuticos

PARTE I

- 1 — *Introdução*
- 2 — *Edifícios*
- 3 — *Equipamento*
- 4 — *Pessoal*
- 5 — *Generalidades do Controle de Qualidade na Produção*
 - 5.1 — *Contaminação cruzada*
 - 5.2 — *Estudos de Estabilidade*
 - 5.3 — *Planos de Amostragem*
 - 5.4 — *Amostras de Produção*
- 7 — *Controle analítico*

(*) 2 lições proferidas no *I Curso Livre de Indústria Farmacêutica*, realizado em 11-29 Nov. 1968, na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

PARTE II

- 8 — Normas Genéricas de Controle de Fabrico
- 9 — Secções de Produção
 - 9.1 — Blocos estéreis
 - 9.2 — Secções não estéreis
 - 9.2.1 — Secção de Injectáveis Termoesterilizáveis
 - 9.2.2 — Secção de Comprimidos
- 10 — Armazens
 - 10.1 — Armazens de Matéria-Prima
 - 10.2 — Armazém de Rótulos, Literaturas e Cartonagens
 - 10.3 — Armazens de Produtos «Semi-Acabados»
 - 10.4 — Armazém de Amostras de Fabrico
- 11 — Departamento de Embalagem e Rotulagem
- 12 — Conclusão Final

PARTE I

1 — INTRODUÇÃO

Sobre o tema que nos foi distribuído, uma afirmação, certa, se pode formular.

Além de representar um aspecto de alto significado e da máxima importância no desenrolar da manufactura farmacêutica industrial, constitui uma questão de uma transcendente oportunidade.

Esta oportunidade não resulta, apenas, por a maior evolução exigível ao futuro da indústria farmacêutica portuguesa assentar, em grande parte, na melhoria qualitativa, tomada no mais lato significado da expressão, mas, também, por os princípios que regem a estrutura do controle de qualidade dos preparados farmacêuticos se encontrarem, eles próprios, em evolução.

Vive-se um momento, verdadeiramente, renovador sobre normas e conceitos a este respeito.

Poder-se-á dar conta da circunstância, destacando, por exemplo, o que está proposto para as próximas edições da farmacopeia e formulário nacional norte-americanos, e que se relacionam com a nova tendência de conceitos.

Tomaremos em consideração o que se desenrola nos E. U. A., por 2 ordens de razões: por, realmente, neste país, estas questões serem tratadas por uma forma mais exaustiva e por, neste momento, estarem para sair os seus dois códigos: a *U. S. P. XVIII* e *NF XIII*, que trazem a lume inovações.

Poderá parecer estranhável que se afirme que conceitos ou sistemas de controle de qualidade possam evolucionar, nos termos fundamentais, quase de um momento para o outro. Mas assim, em parte, acontece.

Enquanto até, relativamente, há pouco, o conceito básico de controle de qualidade de produção assentava nos esforços para garantir a integridade do lote, hoje esta ideia tornou-se absoleta.

(Era, por exemplo, no objectivo da integridade do lote que se desenvolviam as regras expendidas pela *F. D. A.*, até há pouco tempo).

Presentemente, estes cuidados tradicionais da produção estão ultrapassados, surgindo um controle de qualidade baseado em novo conceito: o da integridade da unidade-de-apresentação.

As normas tecnológicas da preparação e do controle de qualidade estão, neste momento, a adaptar-se a esta nova feição.

Tal ajustamento arrasta uma renovação de conceitos e processos que se repercutem nas próprias normas de embalagem e nos próprios métodos de análise.

Os meios e os processos de controle de qualidade da manufactura compreendem provas, doseamentos e práticas usadas durante o processo operatório de um lote de um dado produto, de forma a se assegurar que cada uma das unidades do mesmo virá a estar de acordo com os padrões estabelecidos para esse preparado.

Há a acrescentar, ao número de medidas tomadas para este escopo, aquelas que se dispensam durante a embalagem — que é de considerar uma parcela da finalização de um produto. Como adiante destacaremos, a operação embalagem, por si só, reveste-se de extraordinária importância, exigindo um elevado número de medidas de garantia de exclusão de enganos.

Têm sido descritos como componentes essenciais de uma robusta filosofia de controle: (1) suporte direccional a todos os níveis; (2) atmosfera de trabalho encorajando os operários a reconhecer, discutir e corrigir os erros; e (3) pronta aceitação para a única atitude válida, quando um lote de fabrico apresente uma qualidade abaixo do padrão: a sua rejeição.

Todo um conjunto de preceitos e de normas devem encontrar-se vectoriais no sentido do objectivo de se obter elevados padrões qualificativos.

Esse conjunto (que tem de ser rigorosamente respeitado), por forma interpenetrante e interconsequente, interessa a um número elevado de pormenores: condições de qualidade dos edificios (situação, espaços, luminosidade, zonas de ar filtrado, de exaustão de poeiras, de esterilidade, de climatização, etc.); características do equipamento, qualidades da matéria-prima, bem como, validade das fórmulas-básicas, qualificação do pessoal de produção e do pessoal em geral. Além disto, há ainda um conjunto de princípios e de normas, segundo as condições do trabalho, cujo respeito se reveste da mais marcada importância para caracterizar a qualidade dos medicamentos.

Em rigor, podem-se definir e estabelecer um certo número de normas rígidas (cuidados e critérios) a cumprir, nas diferentes fases de elaboração de um preparado farmacêutico (fabricação, acabamento, embalagem e conservação), como meios e exigências capazes de levarem à obtenção de produtos de boa qualidade

Para assegurar este predicado aos produtos, naturalmente, há que começar por respeitar os requisitos impostos pelos próprios códigos oficiais, que dizem respeito a identidade, pureza, actividade e inocuidade das preparações.

Como teremos ocasião de verificar, os dados de um controle básico assentam no respeito, integral e perfeito, de um jogo de especificações, normas e regras que são estabelecidas pela fórmula-padrão, pelas folhas de preparação dos lotes e por todo um sistema de registos, talões e senhas.

Deste modo, a fórmula-padrão e a folha de preparação precisam a identidade dos ingredientes, seus pesos e volumes e pormenores dos principais estágios da manufactura; aquele sistema assegura a exclusão de trocas e enganosa.

A acrescentar, como já se referiu, toda uma doutrina de normas e preceitos.

Os controles que se desenvolvem durante o vasto caminho inter-processual de elaboração farmacêutica industrial têm por objectivo assegurar contra erros humanos significativos e, ao mesmo tempo, detectáveis, bem como falhas ou idiossincrasias do equipamento.

Por sua vez, outros controles exercem-se para excluir matéria-prima não satisfazendo os bons padrões.

É evidente que os processos seguidos para esta finalidade podem ser mais esmerados ou mais singelos. Podem envolver instrumental complexo de automação, destinado a ajustar equipamento operatório por meio de computadores, ou podem tais operações de re-regulação serem dependentes de atentas observações de pessoal que acompanha as operações da maquinaria.

É notório que a grande maioria dos possíveis reajustamentos estão previstos e estabelecidos e a sua programação pode, nalguns casos, ter resultado, ao delinear-se o modo operatório, de um estudo prévio de cooperação entre produção, desenvolvimento, serviços de engenharia e controle de pessoal.

O controle ideal, intra-processual, é aquele que detecta uma anormalidade imediatamente à sua ocorrência e qualquer que ela seja, e, simultaneamente, indica a principal acção necessária para corrigir a situação.

O controle exigível nas primeiras experiências de manufactura de uma determinada preparação pode ser, naturalmente, mais marcado do que, de futuro, na execução de rotina.

2 — EDIFÍCIOS

Numa visão geral, embora sumária, de toda a vasta e complexa problemática influente na qualidade das preparações farmacêuticas, ter-se-ia que, naturalmente, começar por apontar as exigências a estabelecer para um edifício laboratorial farmacêutico.

Sendo o nosso tema, precisamente, o de apreciar os condicionalismos sobre a qualidade da produção farmacêutica, é de registar a influência da estrutura e da distribuição dos edifícios sobre essa mesma qualidade.

Evitando pormenorizações, em discordância com o desenvolvimento esquemático que somos forçados a seguir no conjunto da exposição do trabalho, excluirmos referir certas particularidades gerais da construção, como as respeitantes a requisitos satisfatórios de paredes, tectos, soalhos, janelas, antecâmaras, etc.

As particularidades da construção representam, naturalmente, um importante factor capaz de incidir, sob vários aspectos, na qualidade da produção farmacêutica.

Variadíssimos pormenores da edificação podem influenciar as facilidades ou dificuldades de obtenção da qualidade.

Os edifícios devem ser apropriados às finalidades a que se destinam.

Em relação aos diferentes sectores, devem ser adequados no tamanho, na construção e, naturalmente, na localização em relação às dependências contíguas para facilitar as suas manutenções (e assegurar as suas qualidades).

As construções deverão ser, suficientemente, espaçosas, de modo a permitir excluir qualquer risco, qualquer possível engano, nas operações a executar.

É bem compreensível como, por exemplo, amontoados ou atiravancamentos em dependências como as de armazenamento, de manipulação e de acabamento, podem engendrar embaraços e enganosa. Um excesso em tais áreas pode, obviamente, motivar, respectivamente, misturas entre diferentes preparações, trocas entre os seus ingredientes e entre rótulos e embalagens.

Por outro lado, nos sectores de preparação, levaria à contaminação cruzada de umas preparações com outras (pormenor de muitíssima importância).

A distribuição e arrumação das dependências resultará das operações a serem nelas executadas.

Se se trata, por exemplo, de locais onde se tenham de operar a-sépticamente, tais locais, como é evidente, devem encontrar-se completamente isolados e precauções muito especiais têm de ser tomadas para evitar a entrada de microrganismos: existência de sistemas de retenção de poeiras e esterilização do ar entrado, zonas de transição entre as partes séptica e a-séptica, protecção com antecâmaras, e toda uma série de recursos, como cabines de lavagem e esterilização do pessoal, etc.

Uma área que se destina a preparações parenterais, ainda que termoesterilizáveis, deve, igualmente, possuir ar filtrado.

Num edifício laboratorial com uma linha de produção galénica multifacetada, estes sectores de preparações a-sépticas e parenterais, devem naturalmente, estar separados das zonas em que se praticam operações em que se desenvolvem poeiras, como sectores de pós, comprimidos e cápsulas.

Ainda referente a separações de dependências, desde que se passou a atribuir eventual prejuízo a preparações contaminadas com produtos penicilínicos, há que ter em conta que todas as operações com tais produtos devem ser executadas em salas, perfeita e completamente, isoladas.

Não se perder de vista que a exaustão de poeiras para o exterior pode permitir uma reentrada noutro sector vizinho, comprometendo o referido isolamento e, assim, a assegurada libertação de contaminação penicilínica (ou outra, igualmente indesejável).

Além do espaço adequado a cada zona, devem ser, completamente, individualizados sectores como:

- a) Dependências de recepção, amostragem e armazenamento de matérias-primas (e, naturalmente, armazém destacado de recipientes diversos).
- b) Armazéns de rótulos, literaturas e embalagens.
- c) Dependências para quaisquer operações de embalagem e rotulagem.
- d) Departamento de análises.
- e) Local para as operações das produções em escala experimental.
- f) Instalações adequadas para lavagem, limpeza, vestiário, etc.
- g) Instalações de biotério.

Os sectores de elaboração das diferentes formas farmacêuticas devem, também, naturalmente, ser separados.

Em todo o caso, há secções que, de um modo imperioso, têm de ser individualizadas. Naturalmente, estão neste caso os blocos a-sépticos, mas também

outras secções, como a de preparados parenterais, de comprimidos, de cápsulas, de pós.

Uma destas secções, pela sua delicadeza, não permitem a utilização das suas áreas para operações que não estejam intimamente relacionadas com os produtos nelas a preparar; outras, por que nelas se desenvolvem poeiras ou outras condições desfavoráveis, não permitiriam a execução de preparados diferentes sem o grave risco de contaminação ou outros prejuízos.

Em resumo, incidindo, particularmente, a atenção nas áreas de fabricação, de embalagem e rotulagem, de armazenamento, salientar-se-á que, além de devidamente limpas, terão de proporcionar o conveniente espaço para a colocação ordenada do equipamento e materiais usados nas diferentes operações nelas decorrentes, para reduzir quaisquer riscos de mistura entre os diferentes preparados, entre os componentes que neles intervêm, ou ainda na prática da rotulagem ou embalagem, bem como, impedir a contaminação cruzada.

Numa palavra, os edifícios devem ser, suficientemente, espaçosos para permitir que as diferentes operações sejam executáveis em condições de asentar de riscos e contingências.

Como é evidente, os edifícios devem, ainda, proporcionar adequadas iluminação e ventilação.

Por outro lado, devem possuir os dispositivos que facultem, sempre que recomendável ou necessário às operações em vista, quer de fabrico quer de controle, as convenientes e adequadas filtrações, regulações de humidade e de temperatura e controle bacteriológico.

3 — EQUIPAMENTO

É evidente que o equipamento condiciona, em enorme medida, a qualidade dos produtos.

Naturalmente, todo o equipamento, seja do fabrico, de embalagem e rotulagem ou de controle das preparações, deve ser do tipo e possuir as características adequadas aos objectivos e fins em vista.

O equipamento que intervém na fabricação deve ser construído de modo que a natureza dos materiais de todas as partes que contactem com as preparações, durante a elaboração, não exerça, sobre elas, efeitos reactivos, aditivos ou de absorção.

Deve, além disso, ser construído de forma a não ocorrer o risco de se tornarem aditivas ao preparado certas substâncias necessárias à sua utilização, como lubrificantes ou outros.

É notório que o equipamento deve, ainda, apresentar uma construção tal que facilite a limpeza (em termos de assegurar a total exclusão de materiais contaminantes de anteriores operações) e garanta a uniformidade de produção.

Deve, evidentemente, ser do tamanho e precisão convenientes ao fim em vista, e garantir a segurança dos processos de controle a eles aplicados.

E quando se refere precisão, não se deve esquecer o equipamento usável em medições de volumes, pesagens e misturas.

Naturalmente, a própria exactidão dos pesos usados e das medidas empregues em medir volumes, a justa afinação das balanças, a aferição de manómetros, a localização de termómetros em autoclaves, etc., etc., são factores interferentes na qualidade das preparações.

Apesar das contingências próprias das máquinas, constitui, incontestavelmente, um aumento de probabilidade de qualidade a utilização de equipamento em substituição do trabalho manual. E, assim, é recomendável que, por exemplo, no Departamento de Embalagens, se leve, tão longe quanto possível, a substituição do trabalho manual pela execução mecânica, como um bom esforço de supressão de enganos.

O princípio é válido, aliás, para todos os sectores.

E o próprio equipamento pode ser aperfeiçoado. Vão surgindo «máquinas instrumentadas», isto é, máquinas de produção providas de instrumental que permite controlar certas qualidades do preparado, ao mesmo tempo que se opera.

Assim, por exemplo, a dureza dos comprimidos pode ser controlada, indirectamente, medindo uma ou mais características operantes da própria máquina de comprimir (7,28-31). Máquinas rotativas de compressão Stokes (BB-2, B-2 e 540) foram equipadas, por Upjohn Co., para aquele tipo de controle (7).

Foram montadas com um indicador de tensão, o qual mede as forças de compressão e expulsão para cada um dos punções.

Um osciloscópio permite apresentar os dados à inspecção visual e a apresentação do campo pode ser fotografada para se dispor dos registos da dureza dos comprimidos com carácter permanente (7,30, 31).

Outras máquinas de comprimidos tem sido, igualmente, instrumentadas, no sentido de resultar uma melhor prática da operação de compressão, como a Stokes 541 e a Manesty 45 Rotapress (37).

Aliás, não há dúvida que, como procura de uma superior qualidade dos medicamentos, seria desejável que as grandes firmas — o facto só é viável, realmente, para as muito grandes empresas — passassem a utilizar, mais frequentemente, o instrumental de automação e de computadorização, na resolução de vários problemas de diversa natureza: na produção, no campo analítico e, até, no âmbito administrativo (32).

Lá fora, algumas grandes empresas passaram a utilizar este recente equipamento na resolução de alguns dos vultuosos problemas (8,9).

4 — PESSOAL

Em todos os escalões, o pessoal operante terá de dispor da qualificação adequada à sua missão e funções.

Um índice do padrão do controle de qualidade desenvolvido pelas estruturas de um laboratório pode ser aquilatado pela distribuição das responsabilidades pelo diferente pessoal interveniente.

O pessoal deve estar, especialmente, instruído em relação ao papel que desempenha, como em referência aos cuidados peculiares ao sector em que trabalha, como à natureza do que executa.

Naturalmente, por exemplo, o pessoal que elabora em área estéreis deve dispor de instruções e de sensibilidade próprias; mas, é evidente que noutro sector, seja ele qual for, se carece de que o pessoal disponha de uma instrução especial sobre o que lhe diz respeito executar. E isto quer esteja no sector de comprimidos, ou de injectáveis, no armazém de guarda de matéria-prima, ou de rótulos ou de produtos semi-acabados,

Mesmo que o pessoal esteja apenas adstrito à vigilância da boa execução de uma máquina, é imprescindível uma elevada dose instrutiva.

Embora, como anteriormente indicámos, estes processos de vigilância, mais ou menos complexos, sejam dependentes das observações do pessoal em escala maior ou menor, durante a elaboração farmacêutica, no controle intraprocessual, há sempre um largo papel desempenhado pelo exame humano.

Daqui resulta a importância da categoria formativa do pessoal interveniente, tanto mais que essas acções correctivas requerem, por vezes, prontas decisões, individuais ou de grupo, porventura a diferentes níveis.

Assim, por exemplo, uma máquina de compressão, em certo momento, desregula-se e passa a preparar comprimidos de consistência inadequada. A regulação da dureza requiere uma pronta intervenção correctiva individual.

Os exemplos multiplicam-se e, por vezes, até surgem inesperadamente. É bem óbvio quanto se torna necessário que o pessoal disponha do calo de experiência adequado e do saber conveniente a este vigilante tipo de controle.

Podemos, no entanto, referenciar que, em qualquer sector e em cada lugar, se requer que o pessoal disponha de uma instrução adequada, possua, enfim, numa palavra, a qualificação necessária.

5 — GENERALIDADES DO CONTROLE DE QUALIDADE NA PRODUÇÃO

5.1 Contaminação cruzada

Este é um pormenor que pode afectar a qualidade da produção e pode a sua origem ser determinada por diversas circunstâncias.

Naturalmente, o próprio edifício, pela construção e pela área, pode ser factor que exclui ou favorece a contaminação cruzada.

Exaustores de poeiras com bocas de saída para a atmosfera, a qual é colhida, na vizinhança, para outros sectores (mesmo que estes tenham sistemas de filtração), pode ser motivo de contaminação cruzada.

A utilização de equipamento diverso, de uns lotes para outros, de umas substâncias ou de uns produtos para outros, exige adequados cuidados para assegurar que a sua limpeza elimina, por forma eficaz, a possibilidade de contaminação cruzada.

Esta limpeza de equipamento, em termos de, efectivamente, excluir qualquer contaminação, começa, naturalmente, nos cuidados antes da reutilização de bidons e barricas, de «corredores», passando pela dos moinhos, misturadores e máquinas de comprimir.

Se se usarem rodenticidas nalguns sectores, deve escolher-se o local da sua aplicação, a fim de se evitar a possibilidade de contaminação de matéria-prima ou de preparações com substâncias venenosas.

5.2 Estudos de estabilidade

Um aspecto que tem, evidentemente, grande significado na qualidade das preparações diz respeito aos programas que foram desenvolvidos, antes do respectivo lançamento, referentes à sua estabilidade (e à eventual estabilização).

Como é óbvio, não se pode precisar um esquema geral para o estudo de uma tal questão — embora se possam, evidentemente, indicar princípios gerais.

Na verdade, para a demonstração da estabilidade, os problemas são variáveis (e, por vezes, únicos), se a forma se destina a administração oral, à aplicação tópica, ou à via parenteral.

Antes de mais, ligada à estabilidade (sob o ponto de vista qualitativo), está o problema da inocuidade. Se uma substância medicamentosa é inócua (e a preparação que a veícula), não quer significar que, necessariamente, também, o sejam os seus produtos de alteração.

Sob este ângulo de avaliação, há que demonstrar que uma substância não sofreu alterações químicas ou outras até ser consumida pelo doente ou, então, que as possíveis alterações ou deteriorações são inócuas.

Por outro lado, sob este prisma, a própria forma galénica pode assumir um significado particular. Assim, a administração parenteral, por, normalmente, envolver um risco consideravelmente maior para o doente do que as outras vias de administração, confere à estabilidade de tais preparações uma importância especial.

Em princípio, a estabilidade tem de garantir a identidade, a pureza, a concentração e a qualidade das substâncias activas.

Quere isto significar que os métodos usados, bem como os controlos seguidos, na manufactura e na embalagem, têm de ser adequados para a consecução de um preparado satisfazer aqueles requisitos.

Se os dados derivados dos estudos de estabilidade de uma preparação revelarem que a manutenção daquelas apontadas particularidades não vai além de determinado período, há que estabelecer uma data de expiração de validade.

Não se pode perder de vista vários problemas, respeitantes a estabilidade, que surgem quando se passa da produção em escala piloto para a produção em grande quantidade.

Os pormenores da experimentação laboratorial nem sempre podem ser reproduzidos no tamanho dos lotes de produção.

Daqui, resulta que na escala de produção final, variações influentes podem ter sido introduzidas e que se encontravam excluídas na fase experimental.

Entre os vários factores que, ao passar-se para a escala da produção, podem motivar uma degradação de um preparado, são de referir-se: alterações por diferenças da natureza do material dos recipientes, reacções ocorrendo por uma mais lenta dispersão, acréscimo de oxidação por o maior lote da produção exigir um mais extenso período de tempo para a sua manipulação, exposição mais prolongada a temperaturas mais elevadas pelo maior volume da massa, etc.

Um princípio, pois, a ter em mente e a respeitar é que os dados da estabilidade devem ser determinados em relação com os materiais e o equipamento a usar na produção da escala comercial.

Por outro lado, já que outra gama de factores, como pH, humidade, ar presente, luz, natureza dos recipientes e dos sistemas de operculação destes são factores, por vezes, muito importantes, para a estabilidade, os seus estudos só, verdadeiramente, dispõem de completo significado quando a preparação houver sido submetida a esses estudos nas condições de acondicionamento a usar quando o produto vier a estar comercializado.

Por esta razão, as condições de acondicionamento, durante o estudo da estabilidade, devem reproduzir, precisamente, aquelas em que os produtos irão a circular no mercado.

Quere isto dizer não ser legítimo estender resultados, colhidos em determinadas condições, para outras distintas.

Uns comprimidos ou uns pós, que sejam acondicionados em frascos com determinada cápsula, podem levar, obviamente, a comportamento de conservação diferente do observado quando esses mesmos preparados forem acondicionados em carteiras — resultados ainda variáveis com a natureza dos materiais usados nestas.

Mas mais, se uma preparação estéril está acondicionada em recipiente multídose, é desejável que os estudos de estabilidade incluam os respeitantes à eficiência do bacteriostático usado.

Tais estudos devem, ainda, demonstrar que esse agente de conservação continua a ser eficaz com a idade da preparação.

Esta última exigência é, evidentemente, também aplicável a outras formas galénicas, como preparações orais líquidas e alguns cremes, que requerem a inclusão de bacteriostáticos.

Como se vê, há que ter bem presente que modificações, aparentemente, ligeiras, na formulação de um preparado cuja estabilidade se estudou ou mudanças de equipamento na preparação podem invalidar as conclusões dos estudos anteriormente realizados.

Até ao momento em que os métodos e processos de elaboração não tenham sido, completa e definitivamente, estandardizados, todos os lotes de uma nova preparação devem ser submetidos a estudos de estabilidade

Ligeiras e, aparentemente, destituídas de importância, certas modificações podem afectar, significativamente, a estabilidade do produto finalizado.

Não é lícito, por outro lado, avaliar a estabilidade de uma preparação baseando-se nos dados emergentes dos estudos num único lote.

O esquema de apreciação da estabilidade deve incluir avaliações incidentes sobre um mínimo de 3 lotes, como condição de se reconhecer a reprodutibilidade de resultados.

Pode-se, mesmo, afirmar que, quando um preparado é de lançamento relativamente recente, ainda que, anteriormente, os estudos de apreciação da estabilidade tenham dado satisfação, deve-se prosseguir, pelo menos durante um certo lapso de tempo, o estudo confirmativo da assegurada estabilidade.

Sobre outro aspecto da questão, temos de referenciar que os métodos químicos de doseamento a usar em estudos de estabilidade só serão utilizáveis se forem, suficientemente, específicos para diferenciarem entre uma substância inalterada e os seus possíveis produtos de degradação. Pode-se precisar que um método de análise que não permita distinguir as substâncias originais dos seus produtos de degradação é destituído de valor para se estabelecer o grau de estabilidade de uma dada preparação.

Por outro lado, é bem patente que os processos analíticos devem ser específicos, particularmente os que podem ser relacionados com a actividade biológica das substâncias. Um método químico pode não ser adequado para revelar alterações que afectem, significativamente, a actividade fisiológica dos compostos.

Mais uma indicação: É incontestável que os estudos rápidos de alteração acelerada (e talvez mais, ainda, uma combinação de condições alternadas das temperaturas de estufa e frigorífico com as de ambiente) possibilitam o «screen» das formulações. No entanto, para se assegurar que uma preparação

é estável, pelo menos, durante 3 anos, há que a conservar sob as condições prevalentes quando no mercado e examinar durante esse período.

Embora os estudos acelerados de estabilidade a elevadas temperaturas tenham sido usados como uma orientação para se avaliar a duração de um preparado às temperaturas do comércio, há que reconhecer que, se é certo poder-se visionar a sua estabilidade, não se pode prever quanto à variável tempo.

Aliás, para cada formulação haveria que dispor de um esquema de provas aceleradas apropriadas.

Ainda: Como já se referiu, vários lotes da formulação em apreciação devem ser submetidos a estudo de estabilidade. O número de amostras depende da quantidade de produto necessário para as várias provas.

Se se verificarem queixas de alteração (ou outras) respeitantes a determinado produto, tais elementos devem ser arquivados e, como é óbvio, criteriosamente apreciados, no sentido de se procurar a justa solução para o caso.

Se um dado preparado, por qualquer razão, teve que regressar à respectiva secção de produção, há que se lhe dispensar várias adequadas medidas.

O facto deve ficar, devidamente, registado (além de se processar, como é evidente, através de guias perfeitamente discriminadas, datadas e assinadas) e deve, com pertinente objectividade, ser apreciada a causa da sua devolução e a relativa frequência com que isso possa ocorrer.

Na readmissão de tal produto, há que se rever a validade da sua nova situação de preparação aceitável (garantida por toda a máquina necessária para o efeito, a partir, em muitos casos, da prática de reanálises). A re-rotulagem deve rodear-se, evidentemente, de todos os adequados cuidados de controle.

Se, porventura, a situação de um preparado for decorrente da necessidade de uma renovação do período de validade, o novo lapso de tempo de utilização tem de ser criteriosamente estabelecido por técnico idóneo, naturalmente, pelo Director do Controle de Qualidade.

5.3 Planos de amostragem

Não cabe na estrutura da lição desenvolver a tecnologia da amostragem. Aliás, o tema é tratado noutra lição, como se depreende do programa do Curso. Não poderíamos, no entanto, deixar de lhe fazer alusão, dado o papel que desempenha no controle de qualidade.

A escolha dos planos de amostragem deve estar, naturalmente, de acordo com as necessidades especiais do preparado em apreciação.

É bem notório e compreensível que o plano de amostragem que é suficiente para assegurar a uniformidade de uma preparação de uma pomada (em «bulk») é muito mais simples do que aquele que é capaz de garantir o perfeito controle de uniformidade da preparação de comprimidos ou cápsulas.

Por outro lado, é bem sensível que, num caso, por exemplo, de avaliação da variação de peso num lote de comprimidos ou de cápsulas, o significado dos números encontrados é mais fácil de ser, justamente, apreciado se o número de unidades afastadas dos limites tolerados é bastante reduzido.

Por outras palavras, à medida que aumenta o número de peças que se afastam, para mais ou para menos, das características que deveriam apresentar (por exemplo, do peso ou da dureza, no caso de comprimidos), mais difícil se torna decidir, com segurança, sobre a aceitação da qualidade desse lote.

Queremos nós concluir, de outro modo, que, à medida que a grandeza do afastamento do peso médio (ou teórico, antes) vai aumentando, maior terá de ser o número de unidades cuja particularidade tem de ser avaliada.

Isto quer, ainda, dizer que o estudo dos problemas de qualidade de controle tem de se rodear de dados providos de significação estatística.

Doutra forma, é susceptível cometerem-se erros muito grosseiros e, por vezes, até, interpretar-se indevidamente, e mesmo ao invés, o verdadeiro significado de uma avaliação.

Tendo em conta os dados informativos colhidos das curvas operantes desenvolvidas, à cerca de uma dúzia de anos, por DUNNETT e CRISAFIO (10) (para especificação de variações de peso incluídas na USP XIV e NF IX), podemos destacar ter sido verificado que um lote de comprimidos, a que se reconheceu afastamento além do limite (para mais ou para menos) em 5 por cento dos componentes, dispõe da probabilidade de ser aceite em 93, 95, 98 e 99 por cento das vezes, quando, respectivamente, se usaram amostras de 10, 20, 50 e 100 comprimidos.

Assim, podemos dizer que tal informação compensa, justamente, o produtor que use amostragens de maior número de peças.

Mas (e aqui está a tal dificuldade de justa avaliação atrás referida, se não, mesmo, a inversão do que é devido), as citadas curvas revelam que um lote que mostrasse 20 por cento de comprimidos fora dos limites de afastamento tolerado por aqueles referidos códigos, apresentaria uma probabilidade de passar a prova 40, 23, 4 e zero por cento das vezes, quando o tamanho da amostra fosse, respectivamente, de 10, 20, 50 e 100 comprimidos.

Quere dizer que o plano de amostragem dos citados códigos penalizaria o fabricante que praticasse a prova de uniformidade de peso com maior escrupulo, isto é, com amostragem de maior número de unidades.

As edições 17.º e 12.º daquela farmacopeia e formulário melhoraram, apreciavelmente, este estado de coisas, criando a prova «content uniformity» para comprimidos, individualmente, como uma medida esclarecedora complementar da prova de variações de peso (35,36).

Não há dúvida que para lotes de 500.000 comprimidos ou cápsulas (aliás, dimensões que nada têm de não usuais), o esquema de amostragem respeitante ao número de unidades a serem ensaiadas, para poder resultar uma informação adequadamente segura, exige um número relativamente elevado de unidades.

Será de referir que, por exemplo, os padrões dos regulamentos militares norte-americanos (diga-se, de passagem, habitualmente, dos mais exigentes) requerem que a amostragem para grandes lotes de comprimidos seja de 200 unidades (11).

Há fórmulas ou planos de amostragem que facilitam a nitidez do controle.

Os melhores planos de amostragem, pela maior amplitude informativa, dizem respeito, como é óbvio, a planos de amostragem contínua.

Hoje, pratica-se, como se sabe, o plano de amostragem contínua durante o decurso das operações de compressão dos comprimidos ou de enchimento das cápsulas ou de pós, etc., que, evidentemente, proporciona uma informação mais de acordo com o total das populações produzidas.

O aparecimento de planos de amostragem contínua teve lugar com um trabalho de DODGE, em 1943 (12), cujo fim foi, precisamente, o de se dispor de um plano de inspecção de amostras para um produto, consistindo de uni-

dades individuais, manufacturado, em quantidade, por um processo essencialmente contínuo.

Ele diferiu, exactamente, de outros, anteriormente publicados, por estabelecer um *fluxo contínuo de artigos* consecutivos, oferecidos à inspecção. Deste modo, a aceitação durante a manufactura exerce-se num processo de linha contínua.

Este plano proporciona uma correcta inspecção, facultando um «screen» parcial de unidades defeituosas (*).

O processo consiste em, no início da elaboração, se inspecionarem 100 por cento das unidades consecutivamente produzidas, continuando-se esta inspecção até i (ou n) unidades, em sucessão, se apresentarem isentas de defeitos (*). Então descontinuar o exame e inspecionar apenas uma fracção f de unidades, seleccionando unidades individuais, no decorrer da produção, ao acaso.

Se uma unidade-amostra é encontrada defeituosa, regressar, imediatamente, à inspecção de 100 % de unidades sucessivas e prolongá-la até i unidades em sucessão se apresentarem, novamente, isentas de defeitos. Todas as unidades defeituosas são suprimidas.

Este plano de inspecção, que é, por exemplo, aplicável à elaboração de comprimidos ou de cápsulas, oferece, claramente, duas vantagens: reduz os ensaios, quando o processo de compressão ou de enchimento marcha sem dificuldade, e aumenta a oportunidade para detectar e corrigir a irregularidade, como o desajustamento dum punção.

O plano pressupõe, naturalmente, como é bem evidente, a necessidade de métodos de doseamentos convenientes para ensaiar as unidades individuais, o que, por outros termos, implica o desenvolvimento de métodos de análise e de equipamento analítico adequados.

Vejam, concretamente, como se poderia operar no caso de elaboração de comprimidos ou enchimento de cápsulas gelatinosas.

Desde que comece a funcionar a máquina de comprimidos ou de encher cápsulas após ajustamento, pode-se dizer que 100 por cento das unidades que constituem o lote estão sob informação, ou seja, estão consecutivamente sob prova.

Durante o desenrolar da operação (por exemplo, compressão de comprimidos ou enchimento de cápsulas), isolar a produção, contínua, em fracções separadas, de volume, evidentemente, relacionado com o total de unidades do lote e, também, com o rendimento da máquina (por exemplo, fracções de 10 000 unidades para lotes de 500 000 unidades).

Obtida uma fracção, tomar dela n unidades, ao acaso, 50 ou 100, e verificar se são isentas de defeitos.

Se o são, aquela fracção é junta à totalidade de unidades anteriormente já ensaiadas e aceites e a operação prossegue, sem necessidade de qualquer ajustamento, para produção de uma nova fracção separada.

Se se verifica um defeito, essas 10 000 unidades são isoladas. Só se começa a separar nova fracção f (de 10 000, no caso referido), quando n unidades (50

(*) Por unidade «defeituosa» entende-se a unidade do produto que não está conforme com as exigências para uma dada característica, considerando-se pois, «defeito» o desvio de um requisito específico ou de padrões aceitáveis da boa manufactura.

ou 100, no nosso exemplo), obtidas em sucessão, se apresentem, novamente, isentas de defeitos.

A prática, aliás, seguida, de se pesar um grupo de unidades, por exemplo, 10, 20 ou 50 comprimidos ou cápsulas, permite a obtenção de um valor *médio* que, evidentemente, é quase totalmente destituído de significado, no que se reporta à informação sobre a uniformidade; extraordinariamente mais significativo é o esclarecimento dado pela pesagem individual das n unidades utilizadas para controle do peso dos comprimidos ou das cápsulas.

Presentemente, são disponíveis balanças automáticas que permitem pesar até 40 comprimidos por minuto, tornando os valores fornecidos num processo de controle aparente, durante o desenrolar do enchimento ou da compressão.

(A rapidez da pesagem destas balanças não só permite este controle rapidamente exercido no decurso da operação de compressão ou de enchimento, como, por outro lado, faculta a rápida avaliação de um necessário reajustamento da máquina pesadora ou de compressão. Assim, a pesagem dos comprimidos de uma revolução total de uma máquina de múltiplos punções permite, rapidamente, em poucos segundos, verificar se algum dos punções está desajustado. Outro tanto acontece com máquinas de encher cápsulas).

Apesar da medida, já referida, de, antes de se encher um lote de cápsulas ou de se comprimir um lote de comprimidos, o pó ou o granulado respectivos carecerem de ter doseadas, previamente, as substâncias activas neles intervinientes, por vezes, é recomendável, ou torna-se necessário, doseamentos durante o curso daquelas próprias elaborações. Isto leva, naturalmente, à exigência de execução suficientemente rápida, de molde a tornar o controle num controle laborial intraprocessual.

Como é compreensível, torna-se exigível às técnicas e aos equipamentos responderem a esta necessidade (*).

Nos últimos tempos, tem sido desenvolvido equipamento satisfazendo a esta característica, isto é, instrumentos básicos, como o «Auto-Analizador» da Technicon Instruments Corporation, e o «Titulador» da Fisher Scientific Company e o «Sistema para Doseamento no Ultravioleta Automático para Comprimidos», desenvolvido, em cooperação, pela Ciba Pharmaceutical Co. e a American Instrumental Co., representando equipamento que tem sido sugerido para mecanizar um grande e variável número de doseamentos.

Num simpósio, realizado em 1965 nos E. U. A., sobre «Automação nos Processos Farmacêuticos Industriais e Controle de Qualidade», foi apresentado um conjunto de comunicações cobrindo engenhosas e excitantes aplicações do Auto-Analizador.

Várias grandes empresas, utilizam, hoje, esta aparelhagem básica de análise.

(*) É de referir que, já há 43 anos, JAROSLAV HEYROWSKY, cientista checoslovaco, Prémio Nobel em Química, trabalhando com SHIKATA, inventou uma máquina para executar uma análise automaticamente.

Uma conferência sobre a análise química automática foi levada a cabo pela Academia das Ciências de Nova Iorque, em Nov.º de 1959, dando origem a uma larga monografia, sobre vários métodos de análise automática (39).

Assim o Auto-Analizador é usado pela Upjohn Co. para doseamento de comprimidos de tolbutamida (20 doseamentos de comprimidos individuais, numa hora, com um coeficiente de variação à volta de 1 por cento).

Este famoso instrumento básico é utilizado, por Merck Sharp & Dohm, no doseamento de comprimidos de corticosteroides (aproximadamente 40 unidades por hora) (13).

Este analisador automático foi, ainda, adaptado, por Mead Johnson & Co., ao doseamento espectrofotométrico de comprimidos de cloridrato de isoxsuprina (34). Aproximadamente 120 comprimidos podem ser analisados em 8 horas, com mais de 99 % de probabilidade de exactidão na prova de uniformidade do conteúdo da U. S. P.

O titular da Fisher Scientific Company, modificado, é usado, ainda, pela Upjohn Co., no controle da produção dos seus comprimidos de tolbutamida (25 comprimidos por 1 hora, com um coeficiente de variação à volta de 0,5 por cento) (14).

O sistema de Doseamento no Ultravioleta Automatizado, a que também fizemos citação, refere-se possuir uma capacidade de análise para 20 comprimidos de 20 diferentes naturezas, ou seja, um total de 400 comprimidos, em cerca de 15 horas de uma operação não acompanhada, o que corresponde a uma análise à volta de 2 minutos.

5.4 Amostras de Produção

As amostras devem reproduzir, fielmente, a embalagem final usada no acondicionamento de um produto. Deste modo, não só se poderá controlar, em qualquer momento, a exactidão dos dizeres da embalagem com que saiu o produto, como apreciar a conservação nessas condições. Assim, por exemplo, se a amostra laboratorial de um produto em cápsulas foi incluída em frasco rolhado, enquanto as cápsulas, realmente, foram vendidas em embalagem de alumínio, a amostra pode não reproduzir, fielmente, a conservação que o produto venha a revelar na apresentação em que verdadeiramente saiu.

Quanto à quantidade de amostras a guardar, deve ser, pelo menos, 2 vezes a quantidade necessária para um ensaio completo (*).

Respeitante ao tempo de duração desta reserva de amostras ele deve ser, para os preparados que incluem prazo de validade, pelo menos, até à extinção desse período.

Para os restantes preparados, deve estender-se até além de 2 anos do tempo que se aceite como normal para o seu consumo.

Deve referir-se que a diversa documentação respeitante a um dado lote de um produto (folhas de preparação, boletins de análises, etc.) devem ser conservadas durante um lapso de tempo ligeiramente superior àquele período que se aceita ser normal para ter sido consumido.

A este propósito, podemos citar que os regulamentos dos militares norte-americanos estabelecem que estes elementos sejam mantidos, pelo menos, durante 5 anos após a saída dos produtos e, para os que apresentem prazo de validade de utilização, 6 meses após a data de expiração desse período (38).

(*) Este número pode, naturalmente, ser maior, se se verificar a obrigatoriedade de certos compromissos do laboratório, como fornecedor, para com determinados clientes.

7 — CONTROLE ANALÍTICO

Não consideramos, na nossa lição, pròpriamente, o controle analítico, Ele, só por si, daria possibilidade para extensa exposição.

O controle analítico é executado em 2 tempos distintos em relação ao desenrolar das operações de preparação. O controle exerce-se no próprio momento da execução preparatória: poder-se-á designar um controle intraprocessual e, normalmente, é realizado pelos próprios intervenientes na preparação. O controle pratica-se, por outro lado, pós-preparação, pelo Departamento de Análises, inteiramente independente dos sectores produtivos.

As provas levadas a cabo nas secções de preparação no momento da elaboração, e orientando os, necessários, ajustamentos durante o decorrer desta, como, por exemplo, a prova de regularidade de pesos (de pós, de comprimidos, cápsulas, etc.), as provas de tempos de desagregação e de dissolução (de comprimidos, de cápsulas, de granulados) ou outras, como apreciação dos valores de pH, etc., etc., não excluem, de modo algum, as suas avaliações no Departamento de Análises, no conjunto dos outros ensaios.

É evidente que, tal como no Departamento de Produção, também no Departamento de Análises, dados de duas naturezas condicionam a eficácia e, portanto, a real qualidade: por um lado, a validez do diverso equipamento (incluindo a do biotério) e, por outro, a idoneidade e competência dos técnicos.

As determinações e avaliações analíticas incidentes sobre o lote de uma preparação devem ser correspondentes às técnicas mais apropriadas.

Tais provas devem ser no número suficiente e, naturalmente, as adequadamente significativas.

Indicámos, anteriormente, que não só a tecnologia da preparação e as normas de embalagem, mas os próprios métodos de análise e, com eles, o equipamento a usar nestes métodos se estão a adaptar, neste momento, a novos conceitos do controle de qualidade.

Na realidade, o controle analítico tem de empreender, presentemente, um grande esforço para satisfazer as actuais informações que lhe são solicitadas.

Neste momento, está-se dando conta da séria e real dificuldade em se avaliar, pelos métodos até aqui seguidos, a acção que a administração de uma determinada dose de um preparado medicamentoso vai, realmente, desempenhar no organismo.

Reconhece-se, cada vez mais, a necessidade de submeter as preparações, para se avaliar, devidamente, a sua qualidade, a provas que definam a sua eficácia biológica.

Como se poderá depreender, está-se em presença de um mundo de novas perspectivas e de acrescidas dificuldades e custos.

Naturalmente, toda uma gama específica de ensaios pode ser necessária, para a consumação de um tal desiderato para determinada droga.

As provas tradicionais de doseamentos das concentrações sanguíneas e urinárias podem, em muitos casos, não ser suficientes.

O volume de trabalho em perspectiva é extraordinário.

O facto é aplicável não só às preparações em aprovação oficial das novas drogas, como, verdadeiramente, a grande número de preparações que circulam nos mercados, depois da demonstrada inexistência dos genéricos terapêuticos.

Mas, por outro lado, os métodos de doseamento físico-químicos tradicionais e o equipamento em que são executados tornaram-se inadequados para satisfazer a exigência de operações analíticas rapidísimas, acompanhando o desenrolar da própria produção, que, por vezes, é vertiginoso, como na elaboração de comprimidos e no enchimento de cápsulas gelatinosas.

Temos de começar a habituar-nos a usar, em mais larga escala, provas novas como «uniformidade do conteúdo», o «*content uniformity*» — exigência de controle que foi estabelecida pela 17.^a revisão da Farmacopeia norte-americana e pela 12.^a edição do Formulário Nacional norte-americano para comprimidos; a «prova de dissolução» que se aceita ser inserida nas próximas edições, prestes a saírem, daqueles dois códigos norte-americanos, e por certo, pelas futuras, edições de diversas farmacopeias nacionais (*); e, ainda a prova, de emprego cada vez mais alargado, da avaliação individual da «unidade de apresentação», ou seja, a «*unit-dosage*», a qual vai ser aplicada a um extenso programa de ensaios que a *F. D. A.* procura estabelecer na avaliação das preparações medicamentosas mais importantes.

Quanto, pròpriamente, ao número de amostras, realmente adequado, a ser enviado para análise, não pode ser uma mera função do volume do lote. Se os controles, praticados durante a sua manufactura, forem os adequados e permanentemente foi dispensado todo o esforço recomendável para salvaguardar a preparação de qualquer erro ou prejuízo, é bem evidente que a amostra tida como suficiente é bem mais reduzida.

Como já se indicou, nunca no Departamento de Análises devem deixar de ser executadas certas provas, a pretexto de que já o foram na respectiva secção de produção, ao elaborar-se o lote.

Por outras palavras, os elementos que levam ao chancelamento de aprovação de um lote, têm de ser fornecidos por sector estranho ao próprio sector que produziu o lote em apreciação.

Quanto, pròpriamente, ao técnico que determina se um produto final pode entrar em circulação ou deve ser retido, isto é, às funções de director de controle de qualidade, pode e deve, normalmente, ser fora do quadro da área de análises.

Na realidade, o Departamento Analítico presta um serviço informativo, embora, automaticamente, ele preste uma qualificação ao produto analisado. Porém, verdadeiramente, certas subtilidades de apreciação do justo valor, significado e interesse de determinados resultados encontrados podem escapar a este sector e implicam uma formação técnica de outro e mais amplo âmbito.

Só depois da chancela, por escrito, do director do controle de qualidade, o produto é aprovado e afixado, nos respectivos recipientes que o acondicionam, a sua qualidade de «aceitável».

Só, então, transita para o armazém de produtos «semi-acabados» e só, então, passa a estar livre a poder circular para o Departamento de embalagem, quando se torne necessária a sua finalização.

(*) É de assinalar que a *B. P.* 1968, aparecida este ano, e que se tornará oficial a partir de 3 de Março 1969, não incluiu a prova de dissolução.

PARTE II

8 — NORMAS GENÉRICAS DE CONTROLE DE FABRICO

Na produção, há certas normas e regulamentos que têm de ser, rigidamente respeitados.

Antes de mais, em cada sector (de injectáveis termoesterilizáveis, de injectáveis de preparação a-séptica, de comprimidos, de cápsulas, de pomadas, de supositórios) existem *dossiers* das fórmulas — «fórmulas-padrão» — discriminadas, com indicação do modo operatório, com anotação destacada de algum pormenor crítico, e incluindo, em todo o caso, todas as necessárias e convenientes informações.

Se, por questão de variação de equipamento, ou outras, o volume dos lotes de um mesmo preparado poder variar, outras tantas fórmulas devem haver discriminadas para a grandeza de tais lotes. Por outras palavras, não deve apenas existir uma fórmula-padrão para determinada quantidade de unidades e por ela determinar-se, no momento da preparação e pelos operadores que a executam, a fórmula para a quantidade, diferente, a executar.

Os desdobramentos das fórmulas, para as quantidades variáveis do lote, é da exclusividade do técnico a quem cabe a responsabilidade da formulação.

Deste modo, tem-se em vista excluir uma possibilidade de erros de cálculos, se estes fossem praticados no próprio momento da execução. Por outro lado, mantém-se, assim, o princípio da existência de fórmulas, nas quantidades do volume do lote executado, rubricadas pelo devido responsável.

Para cada lote, preparado, é preenchida, previamente, uma «Folha de Preparação», correspondente.

Como, na sequência da execução de grande número de lotes, estas folhas de preparação podem ser preenchidas por cópia das anteriores, há que assegurar, por exame praticado por pessoa idónea, o cotejo das quantidades discriminadas nestas folhas com as indicadas na fórmula-padrão, excluída, assim, a possibilidade, nalgum momento, de uma transcrição com algum erro, que, deste modo, poderia, até, vir a sistematizar-se.

Não se apresenta como norma aceitável utilizar abreviaturas nas folhas de preparação e, naturalmente, como é óbvio, igualmente nas fórmulas-padrão.

Em cada secção de preparação, como é notório, terá de ser dispensada cuidada atenção e adequado rigor a operações de pesagens, medições e, naturalmente, a prévia identificação, executadas por pessoal idóneo.

A responsabilidade por cada uma destas diversas operações é individual, ficando registado na folha de preparação a rubrica dos respectivos operadores. Igualmente, fica também anotado o nome de um segundo indivíduo que confirmou, no acto da execução, a exactidão de um volume, de uma pesagem, etc. — controle que nunca deve deixar de se verificar.

Todo o equipamento, os diversos utensílios ou recipientes, devem ser convenientemente limpos entre a execução dos diferentes lotes de preparação, a fim de se evitar contaminações.

A propósito, deve anotar-se que a limpeza com escovas é de banir. De facto, as escovas podem tornar-se uma fonte de contaminação cruzada e, como tal, o seu emprego, em operações de limpeza de equipamento, deve ser excluído.

Ainda, em problemas de limpeza de equipamento, devemos assinalar que a passagem de um agente inerte, digamos substância a branco, como, por exemplo, talco ou lactose ou os seus granulados, através de uma máquina compressora ou de um moinho, não pode ser tomada como prática adequada de limpeza. Para uma perfeita limpeza, o equipamento carece de ser desmontado.

Todo o material deve, no acto da utilização, encontrar-se convenientemente rotulado, com o nome das drogas ou dos preparados em elaboração.

Nesta ordem de ideias, todos os recipientes (como caixotes, barricas, etc.), ao serem adequadamente limpos, devem ser libertados de qualquer rótulo que, anteriormente, lhes tenha sido afixado.

É inaceitável colar um rótulo sobre outro anterior, de sorte a evitar-se qualquer possível engano. Por outro lado, os dizeres dos rótulos afixados no vasilhame e equipamento devem ser suficientemente claros, legíveis e adequadamente esclarecedores.

Os componentes, que se destinam à elaboração de um dado lote de uma preparação, uma vez pesados ou medidos, devem ser marcados, não só com o nome e lote próprios (lote que há-de coincidir com o assinalado na folha de preparação respectiva), como com o designativo do lote da preparação a que se destinam, evitando-se, assim, a possibilidade de qualquer engano nas misturas, tendo em vista excluir-se a possibilidade de junção de substâncias não incluídas na folha de preparação.

Executada a sua mistura, esta deve ser identificada com o nome do produto e o designativo do rótulo respectivo. Estes dados identificadores não só devem ser afixados no vasilhame ou recipiente que transporta ou contém o lote do preparado em elaboração, como, igualmente, devem ser apostos na maquinaria interveniente, receptora da mistura.

Aliás, esta garantia da preservação da identidade do lote tem de ser observada durante todos os estágios da produção, quer dizer, no próprio sector de produção, enquanto aguarda transporte para armazém, durante esse transporte, nos armazéns (ante-análise e pós-análises) e na secção de embalagem.

Por outro lado, em certas fases, interessa, evidentemente, anotar no rótulo a fase de preparação em que se apresenta o produto.

É particularmente pertinente anotar, nos preparados injectáveis, a designação de «esterilizados», para assegurar que nenhum escapará à operação esterilizante.

É bem evidente que, por se tornarem mais complicados os processos utilizados na preparação dos produtos farmacêuticos, conseqüentemente, também, mais complexos se tornam os controles necessários a assegurar a sua qualidade.

Assim, por exemplo, a introdução em serviço de uma unidade ultra-pesada de comprimir ou um equipamento de alto rendimento de rotulagem ou de embalagem pode exigir modificações na aplicação dos processos e protocolos que garantem a qualidade.

Postas estas generalidades, introdutivas, sobre o controle a exercer durante a fabricação, atentaremos, em seguida, nalgumas questões, especiais, a considerar nalguns sectores particulares.

Como é evidente, certos cuidados e normas não são privativos deste ou daquele sector. Antes, ao contrário, um conjunto de disposições a respeitar são peculiares a todos os diferentes sectores. Por isso, para evitar desnecessárias repetições, consideraremos apenas aquelas secções que demandem o cumprimento de cuidados particulares, como o Departamento de Embalagem e Rotulagem e os diferentes Armazens.

Por outro lado, representando propriamente o Departamento de Produção, escolheremos, em particular, a Secção de Comprimidos como, adequadamente, representativa dos cuidados a ter nas diferentes secções.

Aludiremos, ainda, a algumas particularidades relacionadas com as zonas de elaboração a-séptica, e uma pequena referência ao sector das preparações parenterais esterilizáveis pelo calor.

Como poderão, facilmente, deprender, a generalidade dos cuidados referidos serão, igualmente, recomendáveis para os outros diferentes sectores de fabrico.

9 — SECÇÕES DE PRODUÇÃO

9.1 Blocos estéreis

As áreas de preparações obtidas a-sépticamente constituem um bloco estéril. Nestas zonas de preparação e enchimento estéreis, o objectivo primeiro define-se pela protecção do produto de organismos viáveis.

Nestas áreas, de apreciável importância, a vigilância tem lugar por processos de controle de natureza microbiológica.

Os preparados mais importantes, elaborados sob tais condições, são, naturalmente, os produtos parenterais.

Variadíssimos pormenores relacionados com as instalações e com as operações das zonas estéreis são condicionadores da qualidade dos produtos preparados sob a característica de esterilidade, tais como positividade de pressão do ar estéril nestas áreas, técnicas de limpeza, de desinfecção e esterilizantes de eficaz resultados, e técnicas operacionais de rigorosa a-sepcia.

Tais preparações devem, no final, satisfazer às provas que se aceitam para estabelecer a característica de esterilidade.

Uma tal área deve ser submetida a apertadas provas de controle e adequados registos devem ser praticados, a fim de se reconhecer que tais provas são executadas, regularmente, como se impõe.

Devem encontrar-se afixados, *in loco*, normas dos processos de limpeza.

Igualmente, devem afixar-se regulamentos dando instruções respeitantes às indumentárias estéreis e processo de lavagem das mãos, às diferentes técnicas de esterilização, etc.

As áreas de elaboração a-séptica devem ser providas de ar filtrado, «estéril», fornecido sob pressão positiva.

Deve ser praticada a prova de fumo, para detectar indevida turbulência nalgum local da área estéril.

Devem ser arquivados os resultados, confirmativos da regular frequência das várias provas, respeitantes não só às de esterilidade do bloco estéril, como às de limpeza geral (das superfícies de trabalho, paredes e soalhos), como às de limpeza ou de mudança de filtros e de lâmpadas esterilizantes.

É aconselhável a substituição dos filtros, quando a contagem de bactérias no ar filtrado aumentou para cima de 25 organismos por 100 pés cúbicos (2830 l).

As lâmpadas germicidas, nas condutas de ar ou nas áreas de enchimento estéril, devem ser, regularmente, limpas com álcool isopropílico e o seu rendimento de radiações ultravioletas avaliado. Impõe-se a sua substituição, quando tenham perdido 30 por cento da sua intensidade inicial.

A técnica mais corrente de avaliação da contaminação do ar ambiente nas salas de elaboração em condições a-sépticas consiste na exposição de placas de gelose (embora outros métodos, como cultura de amostras de ar colhidos por meio de amostrador, ou pela técnica do filtro de membrana possam, também, ser aceitáveis).

Durante a prática das operações em condições-a-sépticas, devem, portanto, ser expostas placas de cultura (de bactérias e fungos), três vezes, durante as horas de trabalho e em número, suficientemente, elevado a permitir um exame de cobertura geral da esterilidade das salas.

Os n.º da contagem dos organismos encontrados devem ser registados em diagramas reproduzindo a localização das respectivas placas.

É tolerável o aparecimento de um número de culturas muito reduzido, tanto mais baixo quanto mais crítica for a posição da placa exposta. Assim, se a exposição se praticar dentro de câmaras estéreis, no próprio local operacional de exposição dos produtos estéreis, poder-se-á estabelecer em 3 o n.º mais alto de cultura sem significado de maior.

Para os regulamentos do Exército norte-americano, a contagem média, diária, de 5-7 colónias por placa já requiere investigação sobre o que está a ocorrer e um número superior a 8 colónias determina a suspensão das operações, até que se remova a causa que determina o aparecimento deste número elevado de colónias e se restabeleça um nível aceitável (33).

Naturalmente, no caso de um número exageradamente elevado de colónias nas placas expostas, há que se reforçar a informação analítica quanto à prova de esterilidade a respeito do lote de produto preparado e cheio durante uma tal sessão. Quere dizer, em tal ocorrência, é necessário proceder a provas de esterilidade de mais assegurado significado, pelo alargamento do número de amostras a submeter à análise.

Refira-se que o Laboratório de Higiene do Canadá, que é uma das entidades inspectoras dos laboratórios de preparação parenterais a-sépticas naquele país, requiere, presentemente, mesmo para um ensaio de rotina, que a prova de avaliação da eficiência do processo de enchimento a-séptico seja praticada sobre um mínimo de 2000 ampolas ou frascos de meio estéril de tioglicolato, cheias pelo processo normal de enchimento, e que não mais do que 3 recipientes apresentem desenvolvimento depois da inoculação, ou seja, uma percentagem máxima de contaminação de 0,15 % (15).

Se, além de meio estéril, a preparação exige, também, meio desumidificado (preparações parenterais de muitos antibióticos, por exemplo), todo o controle do funcionamento do equipamento desumidificante (avaliação regular, no máximo, a intervalos de hora a hora), registando-se os valores de humidade em boletins próprios, é factor, também, qualificativo dos preparados farmacêuticos.

9.2 Secções não estéreis

9.2.1 Injectáveis termoesterilizáveis

Apenas duas palavras sobre os cuidados peculiares a estas preparações, para que não se refira nada sobre elas se anotar, apesar da sua importância.

Sem dúvida, esta área operacional disfruta de especial relevância, além de toda a projecção desta forma galénica, até por que, como norma, se aceita que todas as preparações parenterais que o permitam devem ser esterilizadas. Uma única razão — a de que as substâncias medicamentosas não aguentem as temperaturas da esterilização — é válida para se usar as técnicas de enchimento a-séptico.

Como é evidente, além dos princípios gerais já referidos em «Normas Gerais de Fabrico», certos cuidados anotados para a elaboração injectável a-séptica são aqui, parcialmente, aplicáveis.

Como é compreensível, exigências um tanto mais reduzidas são aceites, quando o recipiente final, contendo a preparação parenteral, é submetido a um processo de esterilização.

No entanto, a respectiva área, que terá de ser individual como se referiu ao anotar os diferentes sectores nos «Edifícios», deve ser provida, também, de ar filtrado sob pressão positiva. Igualmente, as condições de limpeza e aceio devem ser particularmente esmeradas, sendo mesmo recomendável usar aerossóis desinfectantes.

Como particularidades deste sector podemos apontar:

Os registos das operações esterilizantes de cada lote devem ser guardados. Por outro lado, estas operações devem ser, rotineiramente, controladas, no sentido de se apreciar a sua eficiência, pela inclusão nas autoclaves, através da sua carga, durante as diversas sessões de esterilização, de recipientes com meio inoculado, de elementos com esporos, ou por outros processos adequados.

Uma precaução a tomar neste tipo de preparações está em que o tempo que medeia entre a obtenção da Água para injectáveis e a esterilização do próprio preparado não seja superior a algumas horas (no máximo 24 horas), salvo se se tiverem tomado medidas para evitar o desenvolvimento bacteriano.

Se a dose individual da preparação excede 5 ml, deve praticar-se a prova de pirogénios (a menos que a droga seja, inerentemente, pirogénica ou não ensaiável por esta prova).

Como é óbvio, entre as várias provas, a que devem satisfazer os preparados parenterais, conta-se a prova de esterilidade.

9.2.2. Secção de Comprimidos

Naturalmente, tudo o que ficou assinalado nas «Normas Genéricas de Fabrico» tem aqui larga aplicação.

Neste sector, particular, de comprimidos (e outro tanto no de preparação de pós ou de cápsulas gelatinosas) reveste-se de primordial significação a eficácia das diversas medidas postas em acção para se impedir a contaminação cruzada, quer pela utilização de sistemas adequados de filtração para retenção de poeiras, quer pelas normas de limpeza do diverso equipamento.

A prevenção da contaminação cruzada constitui um particular objectivo a ser atingido nestes sectores.

Sempre que recomendável ou imposto pela natureza agressiva das poeiras das drogas, a protecção dever-se-á estender aos operadores.

É muito importante a eficácia dos misturadores, assegurando a perfeita homogeneização de uma mistura. Para este escopo, não só o tipo do misturador, como a sua capacidade, são de enorme importância.

O problema é, facilmente, resolvível dispondo de um misturador eficiente, por exemplo, do tipo bicónico de movimento excêntrico, em que a utilização da capacidade útil não vá além de $\frac{2}{3}$ da capacidade real.

Como o tempo necessário para a obtenção de uma mistura homogénea é, naturalmente, dependente da natureza dos pós a misturar, em rigor, deve-se estabelecer, em estudo prévio, o tempo adequado para se atingir essa finalidade. Proceder a uma mistura, em condições normais, colher amostras, periodicamente, e apreciar, analiticamente, o tempo conveniente para atingir a homogeneidade. Estabelecer, para tempo definitivo, um lapso ligeiramente aumentado, que garanta toda a segurança.

Para as preparações de comprimidos obtidos pelo método de pré-compressão com uso de granulado de diluição, e quando se verificarem diferenças de densidade entre este e a substância activa, há que se rodear de cuidados que garantam a uniformidade dos comprimidos.

Uma série de medidas, rigorosamente respeitadas, procuram assegurar a uniformidade de peso. Como se sabe, os comprimidos são pesados a intervalos regulares, digamos 10-15 min., consoante o rendimento das máquinas, e os valores são registados em folhas próprias.

De importância são as medidas que se tomem para excluir os comprimidos, quando se verifique uma irregularidade de peso. No recipiente de recepção, por interposição de uma divisória que poderá ser apenas uma simples folha de papel, os comprimidos recolhidos, após uma verificação de pesos, devem ficar isolados dos anteriormente elaborados; se no momento próprio de nova pesagem (devem existir relógios de alarme para chamar a atenção do operador), se verificassem anormalidades no peso, era, por esta forma, possível isolar o conjunto de comprimidos de peso irregular dos que anteriormente tinha assegurado a exactidão do peso.

Naturalmente, há que tomar, em seguida, plano de acção, adequado, de acordo com o afastamento verificado, e que terá de ser, em muitos casos, a simples e pura regranulação e recompressão, com peso justo.

Uma outra operação de controle, muito importante, que, igualmente durante o curso da compressão, tem de ser praticada, e, sempre, após a necessidade de rectificação de pressão, é a prova de desagregação.

Relembremos, uma vez mais, que todas estas provas de controle praticadas nos sectores de produção durante o curso da elaboração dos lotes, não excluem a absoluta imposição da sua prática por parte do Departamento de Análises, portanto de total independência dos diferentes sectores de fabrico.

Seja-me permitido abrir um parêntese, na linha geral da exposição, para destacar um facto de alta importância e actualidade: o significado das provas de «desagregação» e de «dissolução» dos comprimidos.

Podemos afirmar-se que até há pouco, apenas se tem considerado, como prova rotineira, a de desagregação ou desintegração. Ora há que adoptar, igualmente, como rotina (e dando-lhe, primordial, preferência), a prova de dissolução.

Há que reconhecer a perfeita distinção existente entre as provas de desagregação e de dissolução.

Por vezes, tem-se pretendido que uma rápida desagregação quiere significar uma pronta disposição da droga para se tornar capaz de ser absorvida. Ora, em rigor, não é assim. Hoje é bem aceite que a prova de desagregação, medindo o tempo requerido para se desintegrar um comprimido em pequenos fragmentos, necessariamente, não oferece uma directa relação com a acção *in vivo*.

O mais importante aspecto da questão está no valor da libertação, a partir das partículas primárias, da substância medicamentosa, uma vez que a dissolução desta é fundamental, para a absorção poder ocorrer.

A condição, prévia, importante, para uma rápida absorção é a intensa e pronta dissolução das substâncias activas de um preparado. O significado do tempo de desagregação, em última análise, só deve ser apreendido pelo seu efeito sobre a taxa de dissolução (17, 24).

Por outras palavras, poder-se-á referir que a absorção, verdadeiramente, é dependente da taxa de dissolução, a qual, por seu turno, se encontra na dependência da taxa de desagregação.

A prova de desagregação, atentando apenas na obtenção de partículas primárias ou de grânulos pequenos, não faculta distinguir se a sua dissolução é rápida ou lenta.

Tão pouco permite dar conta da ocorrência de uma mudança da cifra de dissolução por efeito de uma modificação, pelo tempo, do carácter cristalino de compostos polimórficos, para formas menos solúveis (e, portanto, biològicamente, menos activas).

A prova de desagregação não pode, pois, ser tomada como um índice aferidor da utilidade biológica dos comprimidos.

É realmente estranho como este facto só, praticamente, na última meia dúzia de anos tem vindo a ser considerado no seu verdadeiro significado.

É extraordinário que SPERANDIO *et al.* (16), numa verdadeira atitude de antecipação, já em 1948 valorizavam a importância da distinção entre a desintegração, ou seja a mera fragmentação em partículas, em grânulos, e a dissolução.

PARROTT e associados (17), sete anos depois, num estudo sobre a libertação de uma droga de preparações sólidas, acentuavam, marcadamente, esta mesma distinção.

Não obstante, só decorridos 20 anos sobre o publicação de SPERANDIO, uma farmacopeia, possivelmente a 18.^a edição da farmacopeia norte-americana prestes a sair, incluirá pela primeira vez, como oficial, a prova de dissolução de comprimidos!

Vários outros trabalhos publicados, em revistas norte-americanas, na última dezena de anos (18-24), têm sugerido a necessidade da prova do tempo de desintegração da farmacopeia norte-americana ser corrigida, no sentido de a tornar numa prova capaz de predizer, correctamente, a utilidade fisiológica, *in vivo*.

Tem sido, por fim, expressamente, proposta a substituição da prova de desagregação de comprimidos pela prova de dissolução (24).

Enfim, poder-se-á referir que à prova de desagregação restará o papel informativo assegurador da uniformidade entre os comprimidos de um mesmo lote, bem como de lotes diferentes.

10 — ARMAZÉNS

10.1 Armazéns de matéria-prima

São dois os armazéns que servem de guarda às substâncias que intervêm na preparação dos medicamentos. Um deles, destina-se a recolher as drogas que chegam e, portanto, antes de analisadas. O outro guarda as drogas já analisadas e tendo satisfeito às diversas provas. Estes armazéns devem encontrar-se, completamente, isolados.

Os recipientes que contêm as substâncias, já analisadas, além da perfeita identificação, das mesmas, incluindo o designativo do lote, devem ter afixada a indicação de «Aceites». A aposição desta chancela é a condição necessária da transferência das substâncias do primeiro dos citados armazéns para o segundo.

Como é evidente, de alta importância é a mecânica segundo a qual se processa o manuseamento das drogas e as suas transferências, quer do armazém de matéria-prima antes de análise para o de drogas já analisadas e aceites, quer deste para os diferentes sectores de produção, onde aquela matéria-prima vai actuar como ingredientes.

A identificação tem de ser rigorosamente assegurada, dispondo-se de todo um adequado sistema de requisições, de guias de fornecimento e de registos de saídas.

Um pormenor que exige, também, especialmente cuidada atenção é o processo de colheita de amostras para análise.

Quando o vasilhame contendo a matéria-prima é de grande volume, há que assegurar que a amostra seja, realmente, representativa da totalidade do conteúdo. Para o efeito, a colheita é praticada por meio de cilindros prospectores que recolhem material em toda a altura do recipiente. A totalidade recolhida será homogeneizada, antes de submetida à análise (ou será a coluna fragmentada, se se mostrar vantagem em denunciar eventuais divergências, entre diversas camadas, a diferentes alturas).

10.2 Armazém de Rótulos, Literaturas e Cartonagens

Este armazém deve encontrar-se completamente isolado de quaisquer outros serviços.

Antes do armazenamento, o material que lhe é peculiar — rótulos, cartonagens individuais e literaturas interiores — deve ser cuidadosamente inspeccionado, a fim de se detectarem quaisquer erros, porventura, ocorridos nos serviços de impressão. Não deixa de ser possível o fornecimento de maços com peças diferentes. Claro que há que contar com a vigilância, o policiamento, próprio, exercidos pelos operários que no Departamento de Embalagem e Rotulagem fazem uso desses rótulos.

Em todo o caso, não se pode esquecer que as máquinas de rotulagem utilizam os maços cegamente, e a vigilância, neste caso, terá de exercer-se no momento em que o rótulo já está colado.

Estando a falar-se em rótulos e literaturas, deve salientar-se que a qualidade de produção vai até ao ponto de se traduzir pelo cuidado de pormenor posto na redacção daqueles elementos.

Um exemplo: se uma preparação é para ser obtida extemporaneamente e apresenta, na forma definitiva, um período curto de vida, o médico e o

doente, devem ser informados, no rótulo, do lapso de tempo durante o qual o medicamento é usável.

Quanto às literaturas, em boa doutrina, aceita-se que elas devem prestar um certo número de claros esclarecimentos, destinados ao médico e ao doente, respeitantes não só à sua posologia, como à sua eficácia e aos seus riscos. Aliás, este pertinente tema é um dos que persiste em actual discussão (25).

O armazenamento dos rótulos, cartonagens e literaturas impõe uma total separação, individualmente, em recintos isolados, destes elementos respeitantes a cada um dos diferentes produtos, digamos em estantes com gavetas perfeitamente defendidas, de modo a que não seja viável, ao encontrar-se uma aberta, cair alguma daquelas peças para outra gaveta subjacente.

Por outro lado, ainda se torna recomendável que os maços destas diferentes peças apresentem, de topo, um pormenor, diferencial, impresso, por exemplo, uma linha nas literaturas de um produto, uma tarja nas de outro, uma linha e uma tarja numas de um terceiro, etc., etc., de modo a, quando empilhadas, permitir reconhecer facilmente a presença, numa dada pilha, de alguma peça que a ela não diga respeito.

Somente pessoal, especificamente, destinado a este sector e, devidamente, competente e responsável deve a ele ter acesso.

10.3 Armazéns de Produtos «Semi-Acabados»

Estes armazéns, perfeitamente separados, são de duas naturezas.

Um deles destina-se a receber os produtos provenientes dos diferentes sectores de Produção e que aguardam os resultados da análise e a chancela, final, de aprovação do Director de Controle de Qualidade; o outro recolhe e guarda, até ao momento de finalização, os produtos já aprovados.

Os recipientes contendo as preparações do primeiro armazém, além de indicarem todas as necessárias especificações (como nome, lote e, eventualmente, quantidade e data de preparação), são rotulados, também, com o dístico de «Aguarda aprovação». Ao transitarem para o segundo armazém, passam esses recipientes a ser rotulados com a anotação de «Aprovado ou Aceites».

Todos os movimentos, tanto de entrada no armazém de produtos aguardando a aprovação e provenientes das zonas de fabrico, como a passagem para o armazém de produtos aprovados, quer a saída destes com destino à finalização no Departamento de Embalagens, processam-se através de guias de remessa e de entrega que, por escrito, especificamente, fornecem todos os elementos informativos respeitantes, como lote correspondente, quantidades, datas, etc.

10.4 Armazém de amostras de fabrico

Fazendo, ainda, parte do controle de qualidade das preparações, dispõe-se das amostras dos diferentes lotes de fabrico. Existe, pois, um armazém destas amostras, onde estas devem ser dispostas por forma a, prontamente, poderem ser localizadas.

Já na Parte I, considerámos as Amostras de Produção, prestando-se, então, indicações quanto à embalagem que devem dispor, ao número adequado a manter em reserva e ao período de tempo durante o qual devem ser mantidas.

11 — DEPARTAMENTO DE EMBALAGEM E ROTULAGEM

Neste trabalho, designaremos por operações de acabamento de uma preparação, as respeitantes a rotulagem e embalagem.

Antes de mais, deve referir-se ser muito melindrosa a prática destas operações, no que se reporta às disposições a tomar, no sentido de se excluir a quase total possibilidade de enganar.

Deve assinalar-se que, por vezes, as reclamações são resultantes de faltas cometidas neste departamento.

Na realidade, a maneira como se processe o trabalho nesta zona pesa, por forma notável, na qualidade dos produtos.

Naturalmente, a montagem de toda uma máquina de controle é a forma de responder a esta responsabilidade e a esta possível repercussão.

As operações de acabamento devem ser supervisionadas por pessoal competente e responsável; entre as suas obrigações, incluem-se a verificação dos lotes dos preparados a finalizar antes de começar a operação, a confirmação de que os rótulos que vão ser usados para cada produto são os correctos e o exame de que os produtos a acabar já dispõem da chancela de aprovados para poderem sair, como consequência dos resultados analíticos respectivos.

O conjunto Armazém de Rótulos e Departamento de Rotulagem constitui uma área onde os movimentos de relação se têm de processar em termos do mais rígido controle.

Os rótulos, literaturas e cartonagens devem ser pedidos, pelo sector de Embalagem ao armazém respectivo por meio de requisição *escrita e*, sempre, em quantidades *perfeitamente precisas*. Estas quantidades serão de acordo com a necessidade para a execução de um trabalho definido e preciso.

Por outros termos, não se deve requisitar ao Armazém e não se deve entregar às mesas de trabalho ou máquinas quantidades aproximadas, mas quantidades precisas e justas que, no entanto, podem ser ligeiramente superiores às necessidades teóricas. Desta forma, tem-se em vista dispor de uma referência que permita controlar o rigor das operações em que se utilizaram aquelas peças.

Os rótulos inutilizados não são, de momento, destruídos. Terão de entrar na contagem de apreciação da igualdade entre o número de rótulos fornecidos e o de rótulos usados mais os inutilizados. Esta igualdade terá de ser confirmada por pessoa idónea.

Devem as linhas de acabamento ser bem iluminadas, apresentarem adequado afastamento entre si, não se encontrarem sobrecarregadas e, tanto por baixo como pela parte superior, serem facilmente acessíveis à limpeza e à inspecção.

Antes de se iniciar uma operação, as linhas de acabamento e mesas de trabalho, incluindo as máquinas, devem ser, antecipadamente, inspeccionadas, no sentido de se assegurar da, prévia, total remoção de todos os rótulos e de outros preparados de anteriores operações finalizantes.

Este cuidado deve ser executado por um encarregado idóneo e não confiado às operadoras.

Finalizada uma operação em que sobejaram rótulos (ou outras peças), devem estes ser contados (incluindo, logicamente, os inutilizados); qualquer divergência entre a quantidade de preparações acabadas e a quantidade de

rótulos consumida, deverá ser reconciliada por pessoal competente e responsável, para avaliar-se se essa diferença é destituída de significado, ou seja, se é excluída a hipótese de um engano.

Na eventualidade de uma discrepância significativa dos números, então há, necessariamente, que tomar medidas adequadas à situação emergente. Pessoal superior deve cancelar a saída do lote e os lotes de outros produtos presentes em operações na mesma altura e com os quais pode ter ocorrido uma mistura.

Só depois de rigoroso exame capaz de, asseguradamente, desfazer quaisquer enganões, os lotes implicados nesta suspeita podem, pelo mesmo pessoal cimeiro, ser libertos para a circulação.

Há que dispor de registo particular para cada produto finalizado.

Nele devem constar as quantidades teóricas e reais produzidas, as quantidades de preparado saídas e destinos; devem, também, nele figurar os dados qualitativos e quantitativos referentes a recipientes, cápsulas e outro material de embalagem que tenha intervido.

Estes registos dos produtos finais representam, sem dúvida, um elemento de controle de valia, e é com uma tal intenção que, fundamentalmente, devem ser explorados.

Uma vez um produto finalizado, quer dizer rotulado e embalado, devem ser retiradas amostras, em quantidade representativa, para exame, salvaguardando contra qualquer possível engano cometido naquelas operações finalizantes.

Claro que o número de amostras adequado está em íntima relação com a adequabilidade e eficácia do controle dispendidas durante essas operações; esse número será tanto mais reduzido, quanto mais reais tiverem sido os esforços para evitar qualquer erro.

É evidente que o número apropriado é dependente de cada caso.

Este exame tem, como é óbvio, apenas evitar um possível engano. A qualidade dada pela análise foi, como se disse, anteriormente avaliada, antes do produto poder entrar no Departamento de Embalagens para finalização. Trata-se, pois, algumas vezes, apenas de uma rápida e pronta identificação.

Se existirem, por exemplo, apenas uma suspensão oral ou um tipo de comprimidos que tenham uma determinada cor, o simples exame, será suficiente para identificar. Por vezes, evidentemente, tem de se lançar mão de alguma reacção de identificação.

Embora o exame dos produtos nesta fase seja ditada pela necessidade de excluir a eventualidade de um engano, ele é, simultaneamente, aproveitado para apreciar o estado actual de conservação, por exemplo, pelas qualidades organolépticas da preparação, podendo assim detectar-se qualquer começo de alteração que, porventura, possa ter ocorrido entre o tempo de preparação e o de embalagem, tempo que, nalguns casos, porventura, poderá ter sido largo, o que, como é lógico, em todo o caso, é de evitar.

12 — CONCLUSÃO FINAL

Como julgamos ter evidenciado, o controle de qualidade num laboratório de preparados medicamentosos — que é uma fábrica — é algo de complexo, exigindo um estado de espírito e uma máquina atentos, aturados e de constante vigilância.

É algo de transcendente que vai bulir com as estruturas de uma organização, desde os seus organigramas de equipas técnicas, ao equipamento, à disciplina, ao saber e experiência...

O controle de qualidade dos medicamentos é alguma coisa em que há muito que pensar...

Há que, criteriosamente, fazer corresponder às exigências da qualidade de controle, que temos apontado, o grau de real e apropriada eficácia.

Assim, quando se estabelece que os edifícios devem ser «adequados», que o equipamento deve ser o «conveniente», que o pessoal deve ser «competente», que as normas e os sistemas que regem as relações entre os sectores e as operações dentro de cada sector devem ser «apropriados», traduz-se graus de adequabilidade e conveniência a que é mister fazer corresponder uma realidade de vigilante e transcendente execução operacional.

E deve dizer-se que, se são necessárias a «adequabilidade» dos edifícios e a «conveniência» do equipamento e vantajosíssima a «competência» do pessoal, imprescindível é a rígida «concordância» com normas e sistemas direccionais para resultar o satisfatório estado de acordo com os fins a atingir.

Rigor absoluto, escrupulo máximo, vigilância perene — eis um trio a ter sempre presente na obtenção de medicamentos de qualidade.

BIBLIOGRAFIA

- (¹) *Drugs; Current Good Manufacturing Practice in Manufacture, Processing, Packing, or Holding*. Part 133, Title 21 Code of Federal Regulations. U. S. Department of Health, Education, and Welfare Food and Drug Administration. Reprinted June 1963.
- (²) *General Principles of Quality Control in the Drug Industry*. Pharmaceutical Manufacturers, Yearbook 1964-1965, pp 718-720. Port City Press, Baltimore, Maryland.
- (³) SHEA, J., Panel Discussion: In process control and inspection for quality assurance I, *Bull. Parenteral Drug Assoc.*, **5**, 82 (1967).
- (⁴) HOFER, A. J. Idem II, *Bull. Parenteral Drug Assoc.* **22**, 87 (1967).
- (⁵) BROFAZI, F. R., Idem III, *Bull. Parenteral Drug Assoc.*, **22**, 90 (1967).
- (⁶) KOEBERLE, J., Le controle dans l'industrie pharmaceutique, *II Farmaco*, Ed. Pt., **23**:103 (1968).
- (⁷) KNOEHEL, E. L., SPERRY, C. C. and LINTNER, C. J., *Instrumented Rotary Tablet Machines II. Their Evaluation and Typical Applications in Pharmaceutical Research, Development, and Production Studies*. Presented before the Scientific Section of the American Pharmaceutical Association, Miami Beach, Florida, May, 1963.
- (⁸) NEWMAN, C. H., Computerized stability system for pharmaceuticals, *Bull. Parenteral Drug Assoc.*, **22**, 215 (1968).
- (⁹) DUNNET, C. W. and CRISAFIO, R., The operating characteristics of some official weight variation tests for tablets, *J. Pharm. Pharmacol.*, **7**, 314 (1955).
- (¹⁰) *Military Standard Sampling Procedure and Tables for Inspection by Variables for Percent Deviation (MIL-STD-414)*. Superintendent of Documents, U. S. Government Printing Office, Washington 25, D. C. April, 1963.
- (¹¹) DODGE, H. F., A sampling inspection plan for continuous productions, *Ann. Mathematical Statistics*, **14**, 264 (1943).
- (¹²) GREELY, V. J., HALL, W. W., MICHAELS, T. P. and SINOTTE, L. P., Automated determination of steroids in pharmaceutical products using blue tetrazolium, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **30**, 545 (1965).
- (¹³) BEYER, W. F. and HOUTMAN, F. L., Automated systems for the determination of Tolbutamide in Orinase tablets, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **30**, 532 (1965).
- (¹⁴) DUNFORD, R. A., Parenteral manufacturing in Canada, *Bull. Parenteral Drug Assoc.*, **22**, 209 (1968).
- (¹⁵) SPERANDIO, G. J., EVANSON R. V. and DEKAY H. G., The disintegration of compressed tablets, *J. Amer. Pharm. Assoc.*, Sc. Ed., **37**, 71 (1948).

- (17) PARROT, E. L., WURSTER, D. E. and HIGUCHI, T., Investigation of drug release from solids I. Some factors influencing the dissolution rate, *J. Amer. Pharm. Assoc., Sc. Ed.*, **44**: 269 (1955).
- (18) CHAPMAN, D. G., CRISAFIO, R. and CAMPBELL, J. A., The relation between *in vitro* disintegration time of sugar-coated tablets and physiological availability of riboflavin, *J. Amer. Pharm. Assoc., Sc. Ed.*, **43**, 297 (1954).
- (19) CHAPMAN, D. C., CRISAFIO, R. and CAMPBELL, J. A., The relation between *in vitro* disintegration time of sugar-coated tablets and physiological availability of sodium p-Aminosalicylate, *J. Amer. Pharm. Assoc., Sc. Ed.*, **45**: 374 (1956).
- (20) CHAPMAN, D. C., CHATTEN, L. G., and CAMPBELL, J. A., Physiological availability of drugs in tablets, *Can. Med. Assoc. J.*, **76**, 102 (1957).
- (21) LEVY, G., and HAYES, A., Physicochemical basis of the buffered acetylsalicylic acid controversy, *New Engl. J. Med.*, **262**, 1053 (1960).
- (22) NELSON, E., Part XVII. Physicochemical and pharmaceutical properties of drugs that influence the results of clinical trials, *Clin. Pharmacol. Therap.*, **3**, 673 (1962).
- (23) SCHROETER, L. C., TINGSTAD, J. E., KNOEHEL, E. L., and WAGNER, J. G., Specificity of the relationship between rate of dissolution and disintegration time of compressed tablets, *J. Pharm. Sci.*, **51**, 865 (1962).
- (24) LEVY, G., Comparison of dissolution and absorption rates of different commercial aspirin tablets, *J. Pharm. Sci.*, **50**, 388 (1961).
- (25) *Am. Dr. JAMES GODDARD* discusses conflict concerning use of package inserts, *Drug Trade News*, **43** (16), 32 (1968).
- (26) OLSON, T. N. T. and LEE, L., Application of statistical methodology in quality control functions of the pharmaceutical industry, *J. Pharm. Sci.*, **55**: 1 (1966).
- (27) JOHNSON, J. L., Oral and other non-sterile dosage forms, *Drug Cosmetic Ind.*, **99**: 50 (1966).
- (28) SHOTTON, E. and GANDERTON, D., The strength of compressed tablets Part I. The measurement of tablet strength and its relation to compression forces, *J. Pharm. Pharmacol.*, **12**, 87 T (1960).
- (29) SHOTTON, E., DEER, J. J. and GANDERTON, D., The instrumentation of a rotary tablet machine, *J. Pharm. Pharmacol.*, **15**, 106 T (1963).
- (30) DEER, J. J., RIDGWAY, K., ROSSER, P. H. and SHOTTON, E., A modified pressure wheel for the instrumentation of rotary tableting machines, *J. Pharm. Pharmacol.*, **20**, Suppl., 182 S (1968).
- (31) FUHRER C., Über den Druckverlauf bei der tablettierung in exzenterpressen, *Deut. Apoth-Zeit*, **102**, 827 (1962).
- (32) JEFFRIES, S. B., GMP one solution is the computer, *Drug Cosmetic Ind.*, **103**, 39 (1968).
- (33) *DMSC Drug Standard*, 1967, p. 5.
- (34) BRYANT, R., MANTLE, D. E., TIMMA, D. L. and YODER, D. S., Single-tablet assays. Automated assay of single tablets of isoxsuprine hydrochloride, *J. Pharm. Sci.*, **57**, 658 (1968).
- (35) Content Uniformity, *United States Pharmacopeia*, 17th. rev., p. 905.
- (36) Content Uniformity-Tablets, *National Formulary*, 12th.ed., p. 449.
- (37) Test of Dissolution rats of chloramphenicol capsules, *Department of Health Education, and Welfare*. Washington.
- (38) *DMSC Drug Standard*, 1967, p. 18.
- (39) Variadíssimos Autores, Automatic Chemical Analysis, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **87** (Art. 2.^o), p. 611 a 951 (1960).

BIBLIOGRAFIA

TOPICS IN MEDICINAL CHEMISTRY,
por JOSEPH L. RABINOWITZ e RALPH M.
MYERSON, 2.^o volume *etc.*, 316 págs.,
ed. Jonh Wiley & Sons, Londres, Nova
Iorque, 1968.

Os editores no prefácio da obra esclarecem que este 2.^o volume, como o 1.^o, é uma colecção de conferências realizadas em «Philadelphia College of Pharmacy and Sciences» e proferidas por cientistas que mencionam ensaios realizados em diversos países.

Este trabalho impunha-se devido ao grande desenvolvimento sofrido, nos últimos anos, pela química médica.

Neste volume os tópicos apresentados são: diuréticos, aminas biogénicas, psico-fármacos, drogas que actuam sobre a coagulação sanguínea, antialcoólicos, antidiabéticos e antireumáticos. Também estão incluídos capítulos sobre: inter-acção hospedeiro-bactéria, ensaios de medicamentos e aplicações de computação à clínica médica.

É apresentado não só o aspecto químico, bioquímico e farmacológico das drogas, mas também o clínico, tornando-se de grande utilidade para médicos, professores e farmacologistas.

No primeiro trabalho define-se o mecanismo de acção dos diuréticos de acordo com as mais recentes investigações e ensaios realizados em animais; critica-se e apresenta-se uma série de drogas com esta acção terapêutica. Estudam-se xantinas e compostos heterocíclicos relacionados, pirimidinas, triazinas, organomercuriais, ácidos acetilfenoxiacéticos insaturados, sulfonamidas, antagonistas da aldosterona, pteridinas e pirazinas.

Para cada uma destas classes de drogas são apresentadas não só as fórmulas químicas, mas também quadros e gráficos que ilustram o efeito do diurético sobre a excreção electrolítica.

Segue-se um trabalho sobre a importância das medidas de recuperação das monoaminas neuronais para nos elucidar sobre a sua função. Dada a vastidão do assunto os A. A. do trabalho limitam-se a discutir o mecanismo de acção da norepinefrina, 5-hidroxitriptamina e dopamina que constituem reserva nas terminações nervosas. Apresentam vários métodos que permitem calcular a quantidade de recuperação de reservas de monoaminas nos animais vivos, e discutem a relação entre o equilíbrio dinâmico das reservas de monoaminas e acção da tiramina, baseados em trabalhos farmacológicos.

O estudo dedicado às fenotiazinas começa por historiar a síntese de alguns destes derivados de acção tranquilizante e depois apresenta a relação entre a actividade farmacológica e a sua estrutura química.

O capítulo seguinte refere-se a drogas que afectam a coagulação do sangue e lise do coágulo. São abordados os mecanismos que mantêm o equilíbrio para evitar perdas de sangue, a formação patológica do coágulo e os agentes farmacológicos que actuam nestes processos anormais. Revêm-se entre outros: processos anormais de hematose, factores de coagulação, etc., e o capítulo termina com um estudo farmacológico sobre drogas anticoagulantes e problemas desta terapêutica.

No estudo sobre drogas antialcoólicas, os A. A. iniciam o seu trabalho com a farmacologia do álcool, a interacção do álcool e outros compostos, como tranquilizantes e estimulantes do sistema nervoso central e finalmente apresentam a terapêutica a seguir na intoxicação pelo álcool.

Quanto aos antidiabéticos orais os estudos químico, farmacológico e toxicológico incidem sobre as sulfanilureias e biguanidos.

No estudo sobre drogas anti-inflamatórias faz-se uma breve descrição dos mé-

todos usados para quantificar a resposta à terapêutica utilizada e uma discussão para seleccionar o medicamento específico nos diversos estados da doença.

Segue-se um trabalho sobre a inter-acção hospedeiro-Staphylococcus aureus em infecções provocadas por esta bactéria. Descreve primeiramente a anatomia do estafilococo, condições de sobrevivência no corpo do hospedeiro e depois os factores de resistência do individuo infectado. Conclui afirmando que as experiências demonstraram que nas infecções estafilococicas não se consegue obter uma imunidade óptima e descreve a importância dos ácidos teicoicos e anticorpos correspondentes na fagocitose e nas mortes intracelulares.

O tema versado no trabalho seguinte é o do ensaio clínico dos medicamentos para ajuizar da sua acção terapêutica. Contudo, o A. não deixa de referir as limitações que o cientista encontra neste campo, por não se poderem reproduzir, na íntegra, as situações humanas no corpo dos animais. Nas várias secções do trabalho são passados em revista, resumidamente, os factores que influenciam o ensaio clínico dos medicamentos e apresentados planos de estudo clínico para investigação de novos medicamentos, sob o ponto de vista de acção terapêutica e inocuidade. Adverte, no entanto, que cada novo medicamento é um caso impar e nenhuma fórmula geral poderá substituir o trabalho árduo e esculpido do investigador.

O último trabalho apresentado tem por tema a aplicação da computação à clínica médica. Para o cientista este novo método acrescenta uma dimensão inteiramente moderna às suas actividades, permitindo-lhe a utilização de processos mais eficientes em análises de rotina, na condução de experiências e na interpretação de resultados em séries de ensaios ou nos processos de produção.

No final de cada trabalho são apresentadas inúmeras referências bibliográficas, o que permite uma elucidação mais pormenorizada de qualquer dos assuntos versados nesta tão importante obra.

M. M. Ferreira Braga

CHARACTERISATION AND MANIPULATION OF POWDERS. *The Pharmaceutical Press*, London, 1967. 1 vol. enc., 180 págs.

É uma sùmula das matérias tratadas num curso de tecnologia dos pós, organizado pela Sociedade Farmacêutica da

Grã-Bretanha, em 1966, e dirigido pelo professor E. Shotton, da Escola de Farmácia da Universidade de Londres, destinado a farmacêuticos da indústria e a outros profissionais interessados na manipulação de pós. O volume é preenchido pelos resumos de 10 preleções e 3 demonstrações, mais as instruções e notas de 37 ensaios; devido tudo à colaboração de cerca de três dezenas de cientistas, alguns bem conhecidos por trabalhos publicados em revistas farmacêuticas, com o apoio técnico dos fabricantes da aparelhagem usada no curso. A matéria versada neste volume inclui determinações respeitantes a dimensões de partículas e sua classificação mediante os modernos métodos físicos, pulverização, mistura de pós, compressão e agregação, granulação, secagem em leito fluante, cristalização e precipitação. Se bem que os assuntos se encontrem tratados concisamente, assinalam-se numerosas referências bibliográficas que tornam esta obra um manual valioso para os profissionais das indústrias onde a tecnologia dos pós assume grande importância (p. ex. farmacêutica, química, cosmética, alimentar, metalúrgica, de tintas e pigmentos, plásticos, etc.).

L. Sousa Dias

DEUTSCHES ARSZNEIBUCH — 7. Ausgabe — 1968 — Editor: Govi-Verlag GMBH - Frankfurt — Preço: 82 Marcos.

Dada a tradição e a categoria internacional da indústria farmacêutica alemã e ainda da investigação farmacêutica das Universidades e das Farmácias Hospitalares daquele País, foi com bastante interesse que tomamos o primeiro contacto com a nova edição da Farmacopeia da Alemanha Ocidental, publicada em Agosto e que entrará oficialmente em vigor em Janeiro de 1969.

Por outro lado o número e categoria dos membros da Comissão da Farmacopeia e das pessoas que colaboraram nesta 7.ª edição, faria prever à apresentação, não só dum livro bem elaborado e com técnicas seguras, mas ainda de um código Farmacêutico oficial actualizado, como é a última edição e os suplementos da Farmacopeia da Alemanha de leste.

Se é certo que só há que felicitar os autores pelos capítulos dedicados às técnicas gerais (cerca de 50 págs.) — embora não haja por exemplo um capítulo sobre comatografia — e aos reagentes e tabelas (cerca de 220 págs.) e também pela apre-

sentação gráfica geral e, especialmente das monografias dos fármacos pode dizer-se que esta nova edição da Farmacopeia Alemã prima pela ausência de fármacos novos.

A título informativo e a confirmar esta afirmação que diminui de certo modo o interesse desta Farmacopeia como elemento de consulta actualizado, no campo da análise dos fármacos e dos medicamentos — referimos seguidamente os produtos incluídos dentro dos seguintes grupos terapêuticos:

- *corticosteroides*: acetato de cortisona, acetato de desoxicortona;
- *hormonas sexuais*: estrona, estradiol (e seu benzoato, progesterona, testosteuna (e seu propionato) dietiltilbestrol (e seu propionato);
- *antibióticos*: cloranfenicol, penicilina, penicilina-procaína, sulfato de estreptomicina, cloridrato de tetraciclina;
- *sulfonamidas*: sulfanilamida, sulfaguanitina, sulfatiazol, sulfatiureia, sulfisomidina.

Não se acham incluídos quaisquer fármacos dos seguintes grupos: anti-diabéticos orais, diuréticos tiazídicos, psico-fármacos, anti-hipertensivos, anticolinérgicos e antiespasmódicos sintéticos, anabolisantes, anticoagulantes, anti-histaminicos, citostáticos e isótopos radioactivos.

Embora sem incluírem matéria nova de tecnologia ou de análise, as monografias das formas farmacêuticas foram elaboradas sensivelmente com critério análogo ao seguido pela actual Comissão da Farmacopeia Portuguesa.

O critério seguido nas monografias dos preparados galénicos é o das Farmacopeias Inglesa e Americana, sem descrição das fórmulas e técnicas de preparação; isto é, o contrário do que acontece com a Farmacopeia Nórdica e com a nossa Farmacopeia.

A. Marques Leal

TOPICS IN PHARMACEUTICAL SCIENCES. 1 vol., encad., 136 págs., ed. por D. Perlman.

Com o subtítulo de «Penicilinas e Cefalosporinas e Efeitos das Hormonas Esteroides sobre os Processos Celulares» apareceu o primeiro volume desta publicação que representa uma colecção de trabalhos apresentados aos dois simpósiums realizados durante a 2.ª reunião anual da Academy of Pharmaceutical Sciences, uma divisão da American Pharmaceutical Association que teve lugar na semana de

10-14 de Abril de 1967 em Las Vegas, Nevada.

Esta obra apareceu por ser de utilidade a divulgação das ideias, conceitos e outros dados trazidos à reunião, junto dos membros da organização e de todos aqueles que estão ligados, de qualquer maneira, à descoberta de drogas cada vez mais eficazes.

O livro divide-se em 2 secções, tratando a primeira das Penicilinas e Cefalosporinas. Esta primeira secção, por sua vez, apresenta três capítulos, ocupando-se o primeiro das relações entre a química dos referidos antibióticos e a sua actividade biológica. O 2.º capítulo apresenta um estudo sobre os progressos na síntese total dos antibióticos B-lactâmicos. Coube ao 3.º capítulo o estudo do peptido glycan transpectidase e D-alaninas carboxipeptidase: reacções enzimáticas sensíveis à penicilina.

A 2.ª secção trata dos Efeitos das Hormonas Esteroides sobre os Processos Celulares e tal como a anterior também se subdivide em três capítulos. O 1.º estuda o controle da biosíntese das hormonas esteroides nas reacções. A 2.ª parte encarece-se dos efeitos dos corticosteroides sobre as funções fibroblásticas. Por sua vez a última parte trata do efeito dos esteroides sobre os lisomas e estruturas lipídicas artificiais.

Estamos em presença duma publicação que trata profundamente assuntos bastante específicos no campo de Farmacologia e de Bioquímica e que deve interessar a quem trabalha na investigação ligada a estes dois sectores.

M. M. Luz Clara

PSYCHYREMBEL. KLINISCHES WÖRTERBUCH, mit klinischen Syndromen por PROF. WILLIBALD PSYCHYREMBEL 1 vol., enc. 1348 págs. ed. por Walter de Gruyter & Co, Berlin.

Este dicionário, sobretudo de termos de diagnóstico, etimologia, diagnose diferencial e prognose das principais doenças contém ainda termos de farmacologia, microbiologia, endocrinologia, química clínica e genética humana. Apresentam-se ainda vários medicamentos com a sua acção terapêutica e fórmula de estrutura.

O livro destina-se sobretudo aos médicos, podendo no entanto interessar aos colegas que tenham necessidade da significação de certos termos médicos para resolução de seus problemas profissionais.

M. M. L. I.

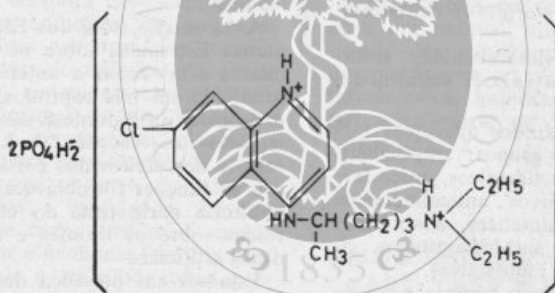
ADENDA DA FARMACOPEIA

PROJECTOS DE MONOGRAFIAS

FOSFATO DE CLOROQUINA

Chloroquini-phosphas

Difosfato de 7-cloro-4-(4-dietilamino-1-metilbutilamino) quinoleína. Resochina. *



Pó branco, cristalino; inodoro, sabor amargo; alterável à luz; muito solúvel na água; quase insolúvel no álcool, no clorofórmio e no éter. Pode existir em duas formas cristalinas que fundem respectivamente entre 193 e 195° e entre 215 e 218°. A solução a 5 por cento, que deve ser límpida e incolor, tem pH compreendido entre 3,5 e 4,5. Dissolvido em ácido clorídrico centinormal apresenta máximos de extinção em 257,329 e 343 $\text{m}\mu$ ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$ em $\text{m}\mu = 360 \pm 20$).

Dissolva 0,025 g do fosfato em 20 ml de água e ajunte 5 ml de solução de trinitrofenol; forma-se pp. amarelo, cristalino, que, lavado com água e seco, funde a cerca de 207°.

Neutralize pela amónia 5 ml de solução a 1 por cento do fosfato e ajunte 1 ml de solução de azotado de prata; forma-se pp. amarelo.

Seco na estufa a 105°, até peso constante, não perde mais de 2 por cento de peso.

Deve conter, no mínimo, 98 por cento de $2\text{PO}_4\text{H}_3$, $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{Cl}$, doseado pelo seguinte modo:

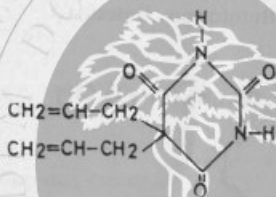
Dissolva 0,3 g do fosfato em 25 ml de água, ajunte 5 ml de amónia e agite com 20 ml de éter; separe este e repita por quatro vezes o tratamento, empregando 20 ml

de éter de cada vez. Reuna os líquidos etéreos, lave-os com 5 ml de água e agite esta com 10 ml de éter; reuna de novo os líquidos etéreos, evapore à secura, a baixa temperatura, seque o residuo obtido a 105° por 1 hora e pese. Calcule a percentagem multiplicando o peso do residuo por 537,6.

Conserve em frasco rolhado, ao abrigo da luz.

ALOBARBITAL Allobarbitalum

Ácido dialilbarbitúrico. Alobarbítona. Dial.*



Palhetas ou pó branco cristalino; inodoro, sabor levemente amargo; muito solúvel na acetona, menos no álcool e no éter; pouco solúvel na água fria, mais na fervente; dissolve-se facilmente nas soluções dos hidróxidos e dos carbonatos alcalinos. Fusível entre 171 e 173°; queima-se sem deixar residuo.

Dissolva 0,1 g do alobarbital em 2 ml de ácido sulfúrico; a solução, de início incolor, torna-se amarela e avermelha por leve aquecimento.

Agite, durante 2 minutos, a mistura de 0,2 g do alobarbital com 1 ml de solução normal de hidróxido de sódio e 10 ml de água; filtre e no filtrado faça as reacções:

— a 5 ml ajunte 1 ml de solução de azotado mercúrico; forma-se pp. branco.

— a 5 ml ajunte, gota a gota, solução decinormal de azotato de prata; forma-se pp. branco que de início se redissolve, mas que se mantém após a adição dum excesso de solução de azotato de prata.

Agite, durante 1 minuto, a mistura de 1 grama do alobarbital com 10 ml de água, filtre e no filtrado faça as reacções:

— a 5 ml ajunte 0,5 ml de solução de bromo; o líquido descora imediatamente;

— a 5 ml ajunte 0,1 ml de solução decinormal de permanganato de potássio; desenvolve-se cor amarela.

Seco na estufa a 105°, por 4 horas, não perde mais de 1 por cento de peso.

Na solução saturada do alobarbital que deve ser límpida, incolor e ácida ao tornassol (*alobarbital sódico*) faça os ensaios:

— a 10 ml ajunte 1 ml de ácido azótico diluido e 0,5 ml de solução de azotato de prata; não turva (*cloretos*);

— a 10 ml ajunte 1 ml de ácido azótico diluido e 1 ml de solução de azotato de bário; não turva (*sulfatos*);

— a 10 ml ajunte I gota de ácido acético e III gotas de solução de sulfureto de sódio; não cora nem precipita (*metais diversos*).

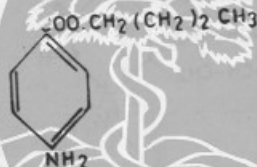
Deve conter, no mínimo, 98,5 por cento de $C_{10}H_{12}N_2O_2$, doseado pelo seguinte modo:

Dissolva 0,5 g do alobarbital em 40 ml de álcool neutralizado, ajunte 25 ml de água recentemente fervida e resfriada, V gotas de solução de timolftaleína forte e solução decinormal de hidróxido de sódio até viragem. Calcule a percentagem multiplicando o número de mililitros gastos da solução decinormal por 4,164.

Conserve em frasco rolhado.

PARA-AMINOBENZOATO DE BUTILO
Butylis para-aminobenzoas

Butofórmo. Butesina *



Pó branco cristalino; inodoro, insípido, produzindo leve insensibilidade na língua; muito pouco solúvel na água, muito solúvel no álcool, no clorofórmo, no éter e nos óleos, menos na parafina líquida e nos ácidos minerais diluídos. Decompõe-se lentamente pela acção da água fervente. Fusível entre 55 e 59°; queima-se sem deixar resíduo.

Misture 0,02 g do para-aminobenzoato com 2 ml de ácido clorídrico decinormal e V gotas de solução a 10 por cento de azoto de sódio; ajunte 10 ml de solução a 2 por cento de naftol β (em solução normal de hidróxido de sódio); forma-se pp. vermelho-vivo.

Dissolva 0,05 g do para-aminobenzoato em 5 ml de álcool metílico e ajunte 15 ml da solução de trinitrofenol; forma-se pp. amarelo que lavado com água e seco a 60° funde entre 108 e 110°.

Agite 0,05 g do para-aminobenzoato com 5 ml de ácido clorídrico decinormal e X gotas de solução decinormal de iodo; forma-se pp. acastanhado, que se torna lentamente cristalino e escurece (*distinção da benzocaina*).

Agite 1 g do para-aminobenzoato com 30 ml de éter; o líquido fica limpido e incolor (*substâncias estranhas*).

Disolva 0,2 g do para-aminobenzoato em 10 ml de álcool, ajunte 1 ml de ácido azótico diluído e 0,5 ml de solução de azotato de prata; não turva (*cloretos*).

Dissolva 0,2 g do para-aminobenzoato em 5 ml de ácido clorídrico normal, ajunte 10 ml de água e faça passar no líquido uma corrente de ácido sulfídrico; não cora nem precipita (*metais diversos*).

Conserve em frasco rolhado, ao abrigo da luz.

ÍNDICE

Volume XVIII (1968)

1) ASSUNTOS :

<i>Alobarbitol</i>	157
<i>Amidas do ácido difenilacético (síntese de)</i>	113
<i>Bibliografia</i>	27, 83, 107 e 153
<i>Bitartarato de Colina</i>	32
<i>Canfocarbonato de Bismuto</i>	88
<i>Cloridrato de Adifenina (Identificação e doseamento)</i>	9
<i>Cloridrato de Oxibuprocaína</i>	31
<i>Controle de qualidade na fabricação industrial de medicamentos (Princípios gerais do)</i>	123
<i>Corantes Alimentares (Tentativa de separação e identificação de... por cromatografia em camada fina)</i>	18-A
<i>D(-)Treo-1-(4-Metilsulfonilfenilo)-2-Dicloracetamida-1, 3-Propanodiol (Características analíticas)</i>	42
<i>Espectrofotometria de absorção atômica: fundamento e aplicações biológicas</i>	93
<i>Espectrofotometria (A) no U. V. e a absorção extrínseca</i>	54
<i>Ester 3,7-Dimetil-2,6-Octadifenílico do Ácido, 5, 9, 13-Trimetil-4, 8, 12-Tetradecanetrienoico (Preparação do)</i>	49
<i>Fabricação industrial de medicamentos (Princípios Gerais de controle de qualidade na)</i>	123
<i>Fosfato de cloroquina</i>	156
<i>Heparina (Aferição biológica da)</i>	34
<i>Heparina (Solução injetável de)</i>	35
<i>Estreptomina em associação com o cloranfenicol (Titulação microbiológica de)</i>	89
<i>Heparina Sódica</i>	33
<i>Massa Estearínica</i>	110
<i>Monofenilbutazona (Características analíticas da)</i>	3
<i>Niauli (Essência de)</i>	111
<i>Papavereto</i>	109
<i>Para-aminobenzoato de butilo</i>	158
<i>Plantas Medicinais do Timor Português (Contribuição para o conhecimento das)</i>	13

<i>Reserpina</i>	86
<i>Rutosido</i>	85
<i>Sulfacetamida sódica</i>	87
<i>Testes teratogénicos (Técnica e Interpretação)</i>	19
<i>l-Fenil-4-n-Butil-Pirazolidina-3,5 — Diona (Características analíticas)</i>	3
<i>l-Fenil-4-n-Butil-Pirazolidina-3,5 — Diona em diversas formas farmacêuticas (Identificação e doseamento da)</i>	37

2) AUTORES :

CAETANO ANACLETO (Maria Helena)	93
CARREÇO SIMÕES (M. H.)	89
GARVALHO NOGUEIRA (Maria Teresinha)	49
CONSTANTINO (Maria Arminda)	9
COSTA REIS (Manuela)	3, 37 e 42
FALCÃO DA FONSECA (Luís)	49 e 113
FIGUEIRA (M. Adelaide)	18-A
LEAL DE MATOS (J. C.)	113
MARQUES LEAL (Aluisio)	9
MOREIRA (Fausto)	13
PINTO (Orlando)	3, 37 e 42
PINTO MACHADO (J.)	19
QUIRINO ROSA (Maria Helena)	9
RAMOS LOPES (Maria Beatriz)	9
SEIXAS ANTÃO (A.)	89
SILVA CARVALHO (L.)	123
SILVA GOMES (Dâmaso José da)	54
SILVA NUNES (J. M.)	113
SOUSA CARVALHO (M. Margarida Segurado de)	18-A
VALENTE SOARES (Maria Inês)	3 e 42



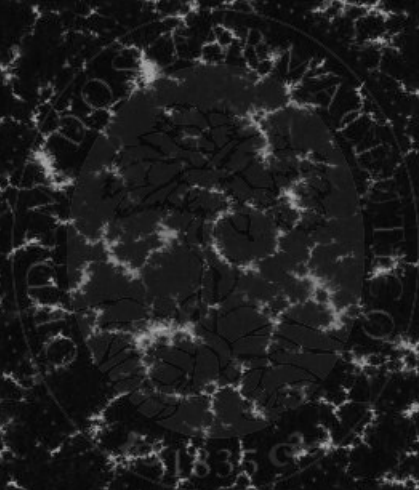
Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos



Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos



Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos



Center for International Studies
University of the Pacific



REVISTA
PORTUGUESA
DE
FARMÁCIA



1855

XVII

1968

.11.5