



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-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.  
IMAGINARIO 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. XIX \* 1969

JANEIRO - MARÇO - \* N.º 1

## TRABALHOS ORIGINAIS

### REVESTIMENTO DE COMPRIMIDOS COM PELÍCULAS; ESTUDO COMPARATIVO DOS PRINCIPAIS REVESTIMENTOS GASTRO-SOLÚVEIS \*

MARIA ARMINDA CONSTANTINO PORTELA

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

#### PARTE EXPERIMENTAL \*\*

#### MATERIAL E MÉTODOS

##### 1. COMPOSIÇÃO DOS COMPRIMIDOS, FORMA, PESO E DIMENSÕES

As experiências foram feitas com comprimidos de lactose, de faces lisas, abauladas e de pesos médios 175 mg e 250 mg.

Composição dos comprimidos:

Lactose .....	4.000 g
Amido .....	1.000 g
Cozimento de amido a 15 % .....	2.000 g
Estearato de magnésio .....	25 g
Talco .....	250 g

\* Trabalho apresentado no concurso para chefe de serviço dos Serviços Farmacêuticos dos H. C. L., em 1962.

\*\* Em número anterior desta revista (vol. 17, pág. 204, 1967) foi publicado, sob a forma de «Revisão de Conjunto» a introdução deste trabalho e respectiva bibliografia.

A parte experimental, que a seguir se transcreve, mantém a redacção com que o trabalho foi apresentado inicialmente (\*).

Granular. Secar a 37°. Comprimir com punções côncavos. Obtivemos comprimidos com 3,7 mm de altura e 8,2 mm de diâmetro.

Experimentámos, num dos revestimentos, fazer a cobertura simultânea de comprimidos de diferente composição, tamanho e forma: de faces não abauladas, com uma ranhura numa das faces, e tendo todos eles gravado um H saliente. Damos a seguir a composição, dimensões, e entre parêntesis o número correspondente à fórmula do Formulário de Medicamentos dos Hospitais Centrais, destes últimos comprimidos citados:

comprimidos de betaina + pepsina	— 12,8 mm diâmetro	— 4,2 mm altura (n.º 1031)
comprimidos de clorotiazida 0,5 g	— 13,2 mm diâmetro	— 3,7 mm altura (n.º 1233)
comprimidos de isoniazida de 50 mg.	— 6,1 mm diâmetro	— 2,8 mm altura (n.º 113)
comprimidos de vitamina C de 0,5 g	— 12,0 mm diâmetro	— 3,0 mm altura (n.º 1502)
comprimidos de PAS sódico de 0,5 g	— 12,8 mm diâmetro	— 4,6 mm altura (n.º 116)

## 2. CORANTES USADOS

Em todos os ensaios utilizamos apenas dois corantes e uma laca, fazendo parte da lista de corantes autorizados pelo «Food and Drug Administration of the Federal Security Agency»: eritrosina, GURR, (vermelho n.º 3 «F. D. C.»), amarelo de quinoleína SS, MERCK, (amarelo n.º 11 «D. C.») e carmim MERCK.

Segundo as indicações de William Peacock (42), os líquidos e gels são usualmente usados com 0,0005 % a 0,001 % de corante. Com esta última concentração de eritrosina, obtivemos comprimidos quase brancos. Tivemos que seguir, por isso, as quantidades de corante indicadas pelos Autores em cada fórmula de solução de revestimento e mesmo assim, em algumas delas, vimos-nos obrigados a aumentar as concentrações indicadas; o trabalho foi dificultado pela omissão, da parte de alguns Autores, do corante por eles utilizado. Sendo muito pequeno o número de camadas aplicadas em cada cobertura, os líquidos de revestimento têm que ter uma cor bastante forte, para se obter uma coloração satisfatória a qual nos convém, não só pelo bom aspecto da forma farmacêutica mas também, e principalmente, para podermos verificar com relativa facilidade a penetração da película no comprimido.

## 3. DRAGEIFICADORA; DISPOSITIVO PARA O POLIMENTO; SECADOR

Todas as películas foram feitas numa caldeira de drageificação vulgar, de cobre, com uma abertura de 29,5 cm, 50 cm de diâmetro interno, 27,5 cm de altura, inclinação com um ângulo invariável de 52° e dando 21 rotações por minuto.

Como não dispuséssemos da caldeira usual para o polimento dos comprimidos revestidos, ideámos o seguinte dispositivo, com bons resultados: um saco de camurça com dimensões um pouco inferiores às da caldeira de que dispunhamos, foi adaptado e preso a esta pela sua abertura.

Este saco de camurça será colocado ou retirado, conforme as circunstâncias o exigirem.

A secagem dos comprimidos dentro da drageificadora, foi feita com o auxílio de um secador de cabelo GRAETZOR, regulável para ar frio ou ar quente (45° C).

Para a aplicação de películas, os comprimidos foram previamente limpos do pó aderente durante o seu fabrico, primeiro com o auxílio de um peneiro de malhas largas, e depois rodados na drageificadora, dentro do saco de camurça, com uma corrente de ar frio simultânea.

#### 4. SOLUÇÃO DE POLIMENTO

Como solução para o polimento, utilizámos a fórmula de ROWELL já descrita (XIV). A solução é feita a quente e aplicada também quente, aos comprimidos a rodar na drageificadora. Depois continuam a ser rodados até ficarem completamente secos, sendo em seguida retirados e introduzidos no saco de camurça adaptado à drageificadora, e rodados assim durante uma, duas ou três horas até adquirirem brilho.

#### 5. TEMPO DE DESAGREGAÇÃO

Para a determinação do tempo de desagregação dos comprimidos, utilizámos o aparelho ERWECKA (1,5), inteiramente automático; consta de um recipiente de vidro de 1000 ml de capacidade destinado a conter o meio digestivo artificial e que mergulha num banho-maria que o mantém à temperatura constante de 38° por meio de um termostato.

Os comprimidos a ensaiar são colocados num pequeno cesto de rede de aço inoxidável, cujas malhas têm uma abertura de 2mm e que mergulha no líquido digestivo artificial, sendo mantidos no seu lugar dentro do cesto por meio de uma placa de contacto que exerce sobre eles um peso de 10 gramas. O conjunto — cesto + placa de contacto — está ligado a uma haste vertical e animado de um movimento que comunica aos comprimidos uma agitação mecânica pendular contínua, com a cadência de 54 movimentos por minuto e a seguinte amplitude: 8 movimentos de 4 mm seguidos de um de 20 mm.

O aparelho está munido de um sistema de relojoaria marcando horas, minutos e segundos. Quando os comprimidos estão completamente desagregados, a placa de fixação entra em contacto com a rede metálica de suporte, fechando assim um circuito que provoca a paragem dos movimentos oscilatórios e do mecanismo de relojoaria, no momento exacto em que o ensaio termina.

Com líquido digestivo gástrico artificial, utilizámos a fórmula indicada pela U. S. P. XVI:

Cloreto de sódio .....	2,0 g
Pepsina .....	3,2 g
Ácido clorídrico .....	7 ml
Água destilada q. b. p. ....	1.000 ml

Este soluto tem pH = 1,4.

Os tempos de desagregação aproximados executados no decorrer do trabalho de revestimento foram feitos para cada camada, sem rigor, introduzindo um, dois ou três comprimidos num copo com água comum à temperatura ambiente, e marcando o tempo que decorre desde a introdução no copo até ao início da desagregação.

## 6. ENSAIOS DE RESISTÊNCIA À TEMPERATURA E HUMIDADE

O ensaio de resistência à humidade e à temperatura ambiente foi efectuado numa campânula de vidro, dentro da qual se colocou um higrógrafo, uma tina com água e placas de vidro contendo os comprimidos a ensaiar. A campânula foi colocada na posição horizontal, e a abertura tapada com um quadrado de borracha, obtendo-se assim, ao fim de duas horas, uma câmara com 100 % de humidade a qual, sendo de vidropermite uma observação fácil do decorrer do ensaio, sem necessidade de abrir a campânula, apresentando portanto a vantagem de manter constante a humidade durante todo o ensaio.

Verificámos, pelo registo do higrógrafo, que a humidade se manteve em 100 % durante os 15 dias que durou o ensaio.

O ensaio de resistência à humidade a  $37^{\circ} \pm 1^{\circ}$ , foi feito num exsicador contendo água destilada em vez de sílica-gel e colocado numa estufa à temperatura indicada. Os comprimidos, dispostos numa placa de vidro colocada dentro do exsicador ficam, desta maneira, submetidos a  $37^{\circ}$  com 100 % de humidade, como é de prever por serem as condições idênticas às observadas na campânula de vidro e ainda a temperatura facilitar a evaporação da água.

Numa outra prova, os comprimidos foram submetidos a  $6^{\circ} \pm 1^{\circ}$ , dentro de um frigorífico, com variação da humidade entre cerca de 60-75 %.

## 7. AGITADOR PARA O ENSAIO DE FRIABILIDADE

O ensaio de friabilidade foi executado num agitador eléctrico (Arthur H. Thomas Co — Filadélfia, U. S. A.) para reacções de Kahn, colocado à nossa disposição pelo Laboratório Central de Análises Clínicas do Hospital de S. José.

Os comprimidos são introduzidos em tubos de vidro de 11 cm de altura, 11 mm de diâmetro interno e 11 ml de capacidade, tapados com algodão e agitados longitudinalmente numa distância total de aproximadamente 3 cm, 200 vezes por minuto.

Este ensaio foi praticado sobre quatro comprimidos de cada camada, por termos verificado ser este o número máximo de comprimidos que, nas condições atrás descritas, permite o movimento dos mesmos dentro dos tubos.

## 8. APARELHO PARA O ENSAIO DA ACCÃO DOS INFRAVERMELHOS

Para a prova de resistência às radiações infravermelhas, foi posto à nossa disposição pelos Serviços de Fisioterapia do Hospital de S. José, o aparelho «Inframètre — A. Walter — Paris».

O ensaio foi feito sobre três comprimidos de cada camada das diferentes películas, coma lâmpada à distância de 25 cm, e utilizando o comprimento de onda de 3,9 microns, correspondente à radiação máxima — 80 — daquele aparelho.

## TÉCNICAS UTILIZADAS

### 1. PELICULA DE ZEINA

Para o revestimento dos comprimidos com uma película de zeína utilizámos a fórmula I já descrita, e como corante a eritrosina. A solução foi prepa-



rada dissolvendo a zeína em grande parte do álcool isopropílico a 91 % (em volume) deixando-a em contacto durante 5 a 6 horas, agitando de vez em quando; completada a dissolução, adicionar o «tween» 20 e por fim a eritrosina dissolvida na outra parte do isopropanol. Coar por gaze e algodão.

O primeiro ensaio com esta película foi feito sobre 890 g de comprimidos de 0,5 g com um H gravado, saliente, numa das faces.

Aplicámos 4 camadas, respectivamente de  $60 + 2 \times 15 + 6$  ml, fazendo a secagem com uma corrente de ar frio; à terceira aplicação os comprimidos começaram a pegar-se uns aos outros, o que levou a supor ter sido exagerada a quantidade de solução aplicada; na quarta camada os comprimidos já se pegaram menos. Tempo de desagregação — 1-2 min. A distribuição da película é mais ou menos homogénea.

Trabalhando depois com 250 gramas de comprimidos de peso médio 175 mg, fizemos também quatro aplicações de uma solução com 0,1 % de eritrosina:  $20 + 3 + 5 + 2$  ml — a coloração obtida foi um pouco irregular, tendo sido exagerada a quantidade de solução aplicada na primeira camada. A película fica com um tom róseo, que não nos agrada.

Numa nova tentativa, agora com 200 gramas de comprimidos de peso médio 175 mg, a percentagem de corante foi aumentada para 0,5 % e as aplicações feitas foram, em ml de solução de revestimento:  $10 + 2 \times 1 + 1,3 + 4 \times 1,5$ . Nesta altura, o tempo de desagregação dos comprimidos não vai além de 3 minutos e a coloração é bastante irregular. Tentámos corrigir estas irregularidades com aplicações de isopropanol a 91 % ( $1,5 + 5 \times 0,5 + 0,8 + 4 \times 1$  ml), sobre metade dos comprimidos ( $\pm 100$  gr); como resultado, apenas obtivemos uma cor mais clara, sem desaparecimento das irregularidades de coloração, embora se tenham feito pulverizações com talco a partir da 14.ª camada. Prosseguimos fazendo quatro aplicações de solução de zeína ( $1 + 2 + 2 \times 1,5$  ml) e pulverização com talco logo após distribuição uniforme da película.

Para fazer pulverizações com talco, colocamos um pouco desta substância no centro de um quadrado de gaze, atando depois as pontas em diagonal: bastará uma leve agitação para cair uma nuvem de talco sobre os comprimidos.

Podemos concluir que o talco ajuda a distribuir melhor a solução, evitando que os comprimidos se peguem.

Tentámos novo revestimento sobre 200 g dos mesmos comprimidos, introduzindo agora, desde o início, as pulverizações com talco. Dividimos 14 ml da solução por 5 camadas:  $4,5 + 2 + 3 \times 2,5$  ml. No fim, os comprimidos sofreram um ligeiro aquecimento, três a quatro vezes, alternando com ar frio. O tempo de desagregação aumenta de 30 segundos na 3.ª camada, até 60 segundos nas duas últimas. A coloração da película ainda tem um aspecto levemente irregular e, por isso, o resultado não pode ser considerado completamente satisfatório. As quantidades de solução aplicadas têm que ser ligeiramente aumentadas.

Uma quinta experiência, também com 200 g, dos mesmos comprimidos, permite-nos acertar as quantidades de solução para cada camada fazendo sempre, após distribuição uniforme da película e sua secagem parcial, pulverização dos comprimidos com talco. Desta vez, depois de três aplicações de  $5 + 2 \times 3$  ml, verificámos que o talco dava à película um aspecto irregular, levemente ponteadas de branco. Tempo dedesagregação — 30 seg. Fizemos em seguida o polimento, unicamente rodando os comprimidos no saco de camurça para lhes

tirar o excesso de talco. Obtivemos comprimidos bastante brilhantes; atribuímos então as leves irregularidades observadas anteriormente, ao facto de se terem feito as aplicações da película sem prévia eliminação do excesso de talco.

No ensaio seguinte, adoptámos a mesma técnica fazendo uma alteração: antes de aplicar nova camada, os comprimidos são limpos do excesso de talco, rodando-os no saco de camurça durante cinco minutos aproximadamente.

Trabalhámos, agora, com 200 g de comprimidos de lactose, com os quais misturámos 10 comprimidos de isoniazida, 10 de clorotiazida, 5 de vitamina C, 3 de p-amino-salicilato de sódio e 3 de betaína + pepsina, a cujas características já nos referimos. Aplicámos 4 camadas, de  $5 + 3 \times 3$  ml, pulverização com talco e remoção do seu excesso com a ajuda do saco de camurça, gastando para cobrir os 200 g de comprimidos, aproximadamente, uma hora. Fizemos em seguida o polimento por simples rotação no seco de camurça durante cerca de uma hora.

Os comprimidos têm um bom aspecto final, assim como cada uma das camadas, separadamente, apresentando toda distribuição uniforme da película.

Por esta última experiência podemos concluir que:

1 — É possível, no mesmo lote, cobrir com películas comprimidos de tamanhos muito diferentes (diâmetros extremos: 13,2 mm e 6,1 mm), desde que os comprimidos de tamanho maior não tenham ranhuras nem letras em baixo relevo, pois estas ficam só parcialmente cobertas.

2 — É mais fácil o revestimento de comprimidos com marcações salientes do que reentrantes.

3 — Em certos casos, em que os comprimidos se apresentam amarelecidos (ex: comprimidos antigos de betaína + pepsina), a película que ensaiámos não fica completamente uniforme só com 4 camadas, havendo portanto necessidade de estudar o revestimento a ser usado para cada espécie de comprimidos.

4 — Comprimidos de faces rectas e comprimidos de faces abauladas, com e sem H saliente numa das faces, ficam igualmente bem recobertos, quando as camadas são aplicadas sobre aqueles comprimidos misturados.

5 — O processo de revestimento com películas, tem a vantagem de poder ser aplicado, imediatamente, aos comprimidos fabricados actualmente nos Serviços Farmacêuticos, sem serem necessárias quaisquer modificações no formato dos mesmos.

6 — A película de zeína é relativamente fácil de trabalhar e nas condições de trabalho indicadas, a cobertura apresenta-se uniforme.

## 2. PELÍCULA DE POLIVINILPIRROLIDONA

Para o ensaio da película de polivinilpirrolidona, elegemos a fórmula estudada por AHSANE BLANG atrás referida — I; tendo-nos sido impossível encontrar no mercado a monoacetina, e baseados no Index Merck (29), segundo o qual a triacetina é uma mistura de mono—, di— e pequenas quantidades de triacetina, fizemos a substituição, naquela fórmula, da monoacetina pela triacetina.

Preparámos a solução colocando a polivinilpirrolidona num almofariz com 20 ml de álcool a 70°, ajudando a dissolução com a mão do gral. Após completa dissolução da polivinilpirrolidona, juntámos o glicol polietilénico 600 e a

triacetina, agitando após cada adição. Completámos 100 ml com álcool a 70°; coámos por gaze e algodão. A partia desta, obtivemos as soluções coradas dissolvendo o corante na proporção de 0,1 %.

Seguimos exactamente as indicações dadas pelos autores: trabalhando com 100 g de comprimidos de peso médio 175 mg, previamente aquecidos, fizemos três aplicações do soluto aquecido e sem corante:  $6 + 2 \times 3$  ml, rodando a drageificadora durante cinco minutos aproximadamente, até secagem, após cada aplicação, seguindo-se a cobertura com o soluto corado com amarelo de quinoleína — 2 camadas:  $5 + 4$  ml, secando após cada adição, com ar frio, durante cerca de cinco minutos e depois com ar quente. A distribuição da película é muito uniforme, mas os comprimidos já estão penetrados pela solução.

Perante o insucesso, substituímos as três camadas de solução de polivinilpirrolidona incolor, por uma só de 10 ml de goma laca a 20 % em álcool a 95°, seguindo-se-lhe, após secagem, 4 camadas:  $(5 + 3 \times 3)$  ml da solução corada com amarelo n.º 11 a 0,1 %, aplicada nas mesmas condições do ensaio anterior. O resultado obtido foi pior, pois os comprimidos apresentam maior penetração.

Resolvemos por isso seguir de novo a técnica descrita pelos autores, fazendo desta vez três camadas incolores com 5 ml cada uma, de soluto aquecido e trabalhando com 100 g dos mesmos comprimidos também aquecidos, sendo agora cada camada seguida de secagem com corrente de ar quente durante cinco minutos; nestas condições os comprimidos apresentam-se com a superfície rugosa, de aspecto roído, que sobressai ainda mais nos comprimidos cobertos com a película corada com eritrosina a 0,1 %, aplicada a seguir por quatro vezes:  $2 \times 8 + 5 + 3$  ml, e secagem subsequente durante dois minutos com uma corrente de ar quente.

As rugosidades da superfície dão ao comprimido final coberto com a película corada, o aspecto de irregularidade da coloração.

A penetração é praticamente nula, parecendo ser fundamental a secagem imediata dos comprimidos com uma corrente de ar quente, logo a seguir à aplicação de cada camada incolor.

Tendo obtido melhores resultados, repetimos a experiência, com o soluto corado com amarelo de quinoleína a 0,1 %, seguindo esta última modalidade e modificando apenas a quantidade de solução corada da 2.ª aplicação, de 8 para 7 ml.

Os comprimidos têm o mesmo aspecto roído, mas a coloração mais uniforme, logo desde a primeira aplicação da solução corada, o que nos levou a tentar, mais uma vez, a cobertura com uma solução de polivinilpirrolidona corada com eritrosina.

Trabalhando exactamente nas mesmas condições, o resultado obtido com

Com uma só camada, corada com eritrosina, os comprimidos ficam levemente manchados (talvez devido às irregularidades da superfície), aumentando estas deficiências com o aumento do número de camadas coradas.

Se se conseguir fazer o isolamento do núcleo sem maltratar a sua superfície, conservando-a com o mesmo aspecto perfeitamente liso, é possível que, assim, a distribuição da película de polivinilpirrolidona se faça uniformemente, sendo de prever, neste caso, uma coloração homogénea, quer se use um corante amarelo ou vermelho.

### 3. PELÍCULA DE «POLYOX»

Trabalhámos com a película de «polyox» experimentada por BLANG e GROSS, cuja fórmula ficou atrás descrita — III —; aproveitando a possibilidade que tivemos de obter a resina «polyox» WSR 205, experimentámos também o revestimento com aquele verniz, fazendo uma solução idêntica à descrita pelos autores com «polyox» WSR 301 e com as mesmas concentrações. Em ambos os casos, o corante foi a eritrosina a 0,1 %.

Técnica de preparação dos solutos: dissolver a resina no álcool isopropílico a 91 %, juntar o polietilenoglicol 400 e agitar. Dissolver o corante nesta solução. Coar por gaze e algodão.

O verniz preparado com «polyox» WSR 205 tem aspecto límpido, mesmo antes de passado por gaze e algodão e ao fim de dois dias, apresenta um leve depósito que se redissolve rapidamente por agitação.

Com a mesma técnica de preparação e iguais concentrações dos componentes, a solução de «polyox» WSR 301 é turva mesmo depois de passada por gaze e algodão, tendo ao fim de dois dias um depósito razoável, que apresenta certa dificuldade em ficar de novo em suspensão.

A primeira experiência foi feita com a resina WSR 205 e seguindo as instruções dadas pelos autores, que recomendam 4 camadas da solução da resina.

O ensaio foi feito com 100 g de comprimidos, 10 ml de solução na primeira camada e 7 ml em cada uma das três seguintes, rodando de cada vez os comprimidos na drageificadora durante um minuto até ficarem secos. Não convém continuar a rodagem, de pois de secos, o que irá dar lugar a um escurecimento da parte central do comprimido, devido talvez à acumulação de restos da película que ficam agarrados à drageificadora. Completar depois a secagem com a máquina parada e uma corrente de ar frio, durante cinco minutos.

Com estas quatro camadas, recomendadas pelos autores, os comprimidos ficam totalmente penetrados pela película, e muito moles. Alguns até se partem. Deixando-os rodar no saco de camurça, ao fim de 90 minutos estão roídos e parcialmente desfeitos. A distribuição desta película é uniforme, e a coloração bastante homogênea.

Experimentámos agora fazer o revestimento de 100 g de comprimidos com o verniz de «polyox» WSR 301, aplicando a película directamente sobre o núcleo, conforme está descrito.

Com a técnica do ensaio anterior, fizemos a 1.<sup>a</sup> camada com 10 ml da solução, rodando um minuto até secar e depois com a drageificadora parada e uma corrente de ar frio durante 15 minutos: a película já está a penetrar; tempo de desagregação = 30 segundos. Com 7 ml de solução na 2.<sup>a</sup> camada e tempos de secagem iguais aos da primeira, o tempo de desagregação é agora de 45 segundos, tendo a película já penetrado até metade do comprimido, o que não é citado pelos autores. Nestas condições, não tem interesse o prosseguimento do trabalho.

Resolvemos introduzir uma modificação, isolando o comprimido com uma camada de goma laca a 20 % em álcool a 95.<sup>o</sup>: 10 ml para 100 g de comprimidos, aquecendo-os bem, previamente, dentro da drageificadora, com uma corrente de ar quente. Têm tempo de desagregação de 45 segundos.

Depois de deixar arrefecer completamente os comprimidos e a drageificadora, fazer as aplicações de «polyox» WSR 301: 7 ml na 1.<sup>a</sup> camada, rodando a drageificadora até secar o soluto e depois uma corrente de ar frio durante

dez minutos com a drageificadora parada: tempo de desagregação = 45 segundos, os comprimidos não estão penetrados e a coloração é um pouco irregular. Parece conveniente limpar o fundo da drageificadora, depois da aplicação da camada isoladora de goma laca. A 2.<sup>a</sup> camada, de 6 ml, foi aplicada com a drageificadora já limpa e a técnica anterior; tempo dedesagregação = 45 segundos; os comprimidos não estão penetrados, e apresentam-se, no centro, com pontuações mais escuras e salientes, parecendo bocados de película que ficam no fundo dadrageificadora e se agregam aos comprimidos quando rodam para secar.

Num novo ensaio, fizemos da mesma maneira o isolamento do comprimido com goma laca e lavagem subsequente da drageificadora, aplicando depois as 4 camadas recomendadas; para 100 gramas de comprimidos de peso médio 175 mg: 7 + 6 + 4 + 3 ml, com os tempos de secagem do ensaio anterior. Os tempos de desagregação das 4 camadas são, respectivamente: 30 — 45 — 60 — 60 segundos e na 1.<sup>a</sup> camada ausência total de penetração, a qual vai aumentando ligeiramente até à 4.<sup>a</sup>. Os comprimidos ficam praticamente inalterados depois de rodarem 2 horas no saco de camurça, não tendo adquirido brilho ao fim deste tempo.

Podemos atribuir os pequenos defeitos de coloração observados ao facto de estarmos a trabalhar com uma quantidade muito pequena de comprimidos, considerando portanto a coloração uniforme e a distribuição da película homogénea em todas as camadas.

Tendo obtido bom resultado, experimentámos de novo a película com «polyox» 205, igual peso de comprimidos esta última técnica em todos os pormenores e as mesmas quantidades de solução. Os tempos de desagregação são idênticos, a penetração sensivelmente igual, a distribuição da película também homogénea, mas a coloração muito mais uniforme.

Assim, em igualdade de circunstância, a película feita com «polyox» WSR 205 deu-nos maior facilidade de trabalho, com resultados nitidamente superiores aos obtidos com «polyox» WSR 301.

#### 4. PELÍCULAS DE ACETOFTALATO DE CELULOSE

O elevado número de fórmulas descritas contendo acetofthalato de celulose, levou-nos a experimentar, também, maior número de revestimentos com esta substância. Não nos sendo possível, por falta de tempo, a experimentação de todas as fórmulas descritas, fizemos uma selecção entre aquelas, baseadas num critério de diferença nos solventes empregados, e dentro do mesmo solvente, na diferença de plastificantes (é o caso do solvente acetona, experimentado com dois plastificantes diferentes: dietilftalato e triacetina).

Passaremos à descrição das experiências feitas com cada fórmula escolhida.

##### Acetofthalato de celulose + acetona e dietilftalato

A primeira película de acetofthalato de celulose por nós ensaiada, foi a referida por MALM e coll. (fórmula IV atrás descrita) e preparada fazendo primeiro a dissolução do acetofthalato de celulose em cerca de  $\frac{2}{3}$  da acetona, juntando a esta solução o dietilftalato e por fim a solução do corante no resto da acetona.

A primeira experiência foi efectuada com 4700 gramas de comprimidos de peso médio 250 gramas, e a solução corada com eritrosina na proporção de 0,03 %: fizemos 16 camadas, gastando um total de 990 ml, assim repartidos:  $3 \times 100 + 80 + 70 + 4 \times 60 + 5 \times 50 + 2 \times 25$  ml. Os comprimidos sofreram um aumento de peso de 150 gramas, gastando-se duas horas neste trabalho. Após as aplicações, efectuou-se a secagem com uma corrente de ar frio durante 1—2 minutos. Os comprimidos ficaram cor-de-rosa muito claro, o que se levou a repetir o ensaio com um soluto contendo 0,1 % de eritrosina: a coloração obtida é ainda muito clara. Aumentámos por isso a concentração do corante para 0,5 %, e trabalhando com 200 g de comprimidos de peso médio 173 mg, fizemos três aplicações de  $2 \times 9 + 5$  ml, seguidas de pulverização com talco e retirando o excesso deste fazendo rodar os comprimidos no saco de camurça. Os comprimidos têm uma coloração muito irregular e grumos, devido a aglomeração de película.

Segunda experiência com 100 gramas dos mesmos comprimidos, gastou 7 ml em 2 camadas:  $4 + 3$  ml, seguidas sempre de pulverização com talco. A coloração continua a ser muito irregular, e as quantidades de solução aplicadas foram insuficientes para cobrir todos os comprimidos.

Voltámos a repetir, agora com  $7 + 5 + \frac{1}{4}$  ml, para igual peso dos mesmos comprimidos, fazendo a pulverização com talco quase no fim de secos. Com estas três camadas continuavam muito ponteados e tentámos então fazer uma uniformização da película com aplicações de acetona:  $2 \times 5$  ml, seguidas de pulverização com talco, o que não resultou bem: o aspecto piorou.

Eliminámos então o talco, modificando um pouco as quantidades de solução aplicadas:  $7 + 5,5 + 3 + 2,5 + 2 + 3$  ml. Não se conseguiu melhor resultado, aumentando as imperfeições com o aumento do número de camadas. A eliminação do talco permite a obtenção de comprimidos muito brilhantes.

Numa nova tentativa, resolvemos aumentar as quantidades de solução de cada camada, começando por 10 ml, seguindo-se  $9,5 + 5 + 2 \times 3 + 2,5 + 2 \times 2$ . O tempo de desagregação no final é de 1—2 minutos e os comprimidos embora se apresentem brilhantes, têm o mesmo aspecto malhado e com grumos.

Supondo terem sido exageradas as quantidades de solução aplicadas, diminuímo-las depois para:  $5 + 2 \times 4$  ml, na mesma para 100 g de comprimidos, sem melhores resultados; numa nova experiência, a redução foi para  $4,5 + 2$  ml e na seguinte  $2 \times 4$  ml, sem que, em qualquer dos casos, conseguissemos uniformidade da película.

O aspecto é sempre o mesmo: superfície manchada, com grumos e brilhante. A penetração é nula.

Depois de todos estes insucessos seguimos uma orientação diferente, aplicando de uma só vez e lentamente uma quantidade grande de solução: 16 ml para 100 g de comprimidos, também sem melhor resultado.

Seguidamente aplicámos sobre 250 g de comprimidos,  $6 \times 4$  ml de solução, resultando o mesmo aspecto manchado, que se intensifica proporcionalmente ao número de camadas.

Em todas as experiências com esta película de acetoftalato de celulose, temos estado a utilizar comprimidos não libertados previamente do pó que a eles fica aderente no fim do seu fabrico, e por isso, o ensaio seguinte foi realizado sobre os comprimidos, depois de rolados no saco de camurça durante cerca de 10 minutos, com uma corrente de ar frio simultânea.

A película obtida com estes comprimidos melhorou um pouco na 1.<sup>a</sup> camada, que ficou mais uniforme, mas com a continuação do trabalho, o resultado obtido é idêntico aos anteriores: muito ponteados, irregulares na coloração e com aglomerados de película, como até aqui.

Como não conseguíssemos resultados satisfatórios com esta fórmula corada com eritrosina, experimentámos a mesma fórmula mas corada com amarelo de quinoleína a 0,03 %, fazendo a preparação da solução de forma idêntica, e utilizando 100 g de comprimidos libertos do pó de fabrico, rolando-os no saco de camurça durante cerca de 10 minutos com uma corrente de ar frio simultânea.

Fizemos quatro aplicações:  $5 + 2 \times 3 + 4$  ml, seguida cada uma de uma corrente de ar frio. A coloração obtida é mais uniforme, especialmente na 1.<sup>a</sup> camada — devido talvez ao esbatido da cor — embora ainda não satisfaça. Quanto maior for o número de películas aplicadas, mais irregular se torna a coloração.

O segundo ensaio com o amarelo a 0,03 %, feito com o mesmo peso de iguais comprimidos nas mesmas condições, levou 6 ml de solução na 1.<sup>a</sup> camada — foi exagerada esta quantidade — e 4 ml na segunda, seguidos da aplicação de uma corrente de ar frio. Este revestimento com 2 camadas, é nitidamente inferior ao da experiência anterior, com o mesmo número de camadas.

Tentando obter melhoria do aspecto, diluímos o soluto com acetona em partes iguais, fazendo um ensaio prévio apenas com 22 g de comprimidos e  $4 \times 1,5$  ml desta diluição, parecendo-nos ter obtido melhor resultado, e então repetimos esta experiência 3 vezes: na 1.<sup>a</sup>, com  $5 + 3$  ml, na 2.<sup>a</sup>  $3 \times 5$  ml e na 3.<sup>a</sup>, 12 camadas:  $3 + 2 \times 2 + 2 \times 1,5 + 7 \times 1$  ml e auxiliando sempre a secagem com uma corrente de ar frio. Em qualquer dos casos, os comprimidos têm sempre um aspecto manchado e com grumos.

Podendo as manchas da película ser devidas a uma má homogeneização da solução, resolvemos mudar a técnica de preparação das soluções, fazendo-as a refluxo: dissolver primeiro o corante (eritrosina a 0,5 %) na acetona, juntar depois o acetofalato de celulose e por fim o ftalato de etilo, montar o refluxo, e deixar à ebulição durante 2 + 4 horas. A solução, com aspecto opalescente, foi utilizada fria, gastando-se 43 ml de solução em 10 camadas:  $3 \times 5 + 7 \times 4$  ml, para 100 gramas de comprimidos, polvilhando com muito talco nas três primeiras, com pouco talco na 4.<sup>a</sup> e 5.<sup>a</sup>, e experimentando sem talco nas restantes. Continuámos a obter uma cobertura mal distribuída, mesmo com a solução feita a refluxo, atribuindo os insucessos ao corante, talvez inadequado e em excesso.

Preparámos nova solução, fazendo-a do mesmo modo a refluxo, mas com 0,1 % de amarelo.

Com igual peso de comprimidos, distribuámos 20,5 ml desta solução por 7 camadas:  $3 \times 5 + 2 + 1,5 + 2 \times 1$  ml; aplicação de talco nas três primeiras camadas, seguida de uma corrente de ar frio na 3.<sup>a</sup>; as restantes não levaram talco. As quantidades de solução e de talco, pareceram-nos ser, na 2.<sup>a</sup> camada, um pouco excessivas, atribuindo a este facto a falta de uniformidade da coloração obtida.

Assim, numa nova tentativa nas condições, da anterior, gastámos 15 ml em 6 camadas:  $5 + 3 + 1,5 + 2 + 1,5 + 2$  ml, tendo polvilhado com talco apenas na 1.<sup>a</sup> e na 6.<sup>a</sup> e aplicado a insuflação de ar frio até à 4.<sup>a</sup> camada inclusive: a película fica mal distribuída, piorando com as aplicações de talco; fize-

mos depois mais 4 camadas com  $2 + 1,5 + 3 + 2$  ml de solução e sem talco — a película continua a ter o mesmo mau aspecto.

Experimentámos por fim este mesmo revestimento, com uma solução corada com 0,1 % de eritrosina, feita a refluxo. Para o mesmo peso de comprimidos de 175 mg, distribuímos 11,5 ml desta solução por 4 camadas:  $5 + 2 + 2,5 + 2$  ml, polvilhando muito levemente com talco só na 1.ª camada, e ar frio nas duas primeiras: os comprimidos têm, na mesma, a película desigualmente distribuída e com grumos.

Em face de todos estes resultados negativos, resolvemos terminar as experiências com a película proposta por MALM, EMERSON e HIATT, concluindo que o talco prejudica este trabalho impedindo um pouco a distribuição do revestimento e tirando, simultâneamente, o brilho à película. A penetração foi nula em todos os casos.

#### Acetofalato de celulose + benzol e isopropanol

A segunda película de acetofalato de celulose ensaiada foi a fórmula V, atrás descrita, proposta por MICCICHÉ e preparada dissolvendo o corante (eritrosina a 0,25 %) no álcool isopropílico, adicionando depois o benzol e o acetofalato de celulose e por fim o dietilftalato.

Aplicámos em 9 camadas, 19 ml deste soluto ( $2 + 1 + 2 + 2 \times 2,5 + 3 \times 2 + 3$  ml) e talco só na última camada, para impedir que os comprimidos se pegassem uns aos outros. Com 4 camadas têm um tempo de desagregação de um minuto e com nove, de cinco minutos.

A distribuição é quase homogênea, notando-se sòmente leves manchas.

A solução feita a frio, apresenta um depósito ao fim de 12 horas, e a experiência seguinte foi realizada com a parte sobrenadante: 19 ml para 10 camadas, em pequena quantidade. O tempo de desagregação sobe de 1 até 8 minutos. Esta experiência não tem grande interesse prático, visto não termos utilizado uma solução com a totalidade das substâncias dissolvidas, mas podemos observar que a cor rósea inicial se vai modificando com o aumento do número de camadas, tendo na última um belo tom salmão, que se acentua a partir da quarta camada.

Conclusão: a eritrosina em fórmulas com veiculo de isopropanol, pode dar, com a mesma concentração, películas de duas cores diferentes: rósea se os comprimidos levarem só três camadas, e cor de salmão se o número de camadas for superior a quatro.

Experimentámos depois fazer a mesma solução a refluxo durante 6 horas, igualmente com 0,25 % de eritrosina, tendo também apresentado um depósito ao fim de algumas horas.

Fizemos novo ensaio dissolvendo prèviamente a banho-maria o depósito formado e utilizando a solução fria, em sete camadas ( $4,5 + 4 + 2 \times 2 + 1 + 2$  ml) e quantidades mínimas de talco em cada uma.

Podemos agora concluir que o talco não deva ser usado em todas as camadas, não só por tirar parte do brilho, mas principalmente por dar umas pontuações brancas na cobertura, difíceis de remover.

Com o fim de obter uma solução que não precipite, preparámos a mesma fórmula, a refluxo, com 0,1 % de eritrosina e outra com 0,1 % de amarelo n.º 11; esta solução, ao fim de dois meses, tem um leve depósito de aspecto pulverulento e a primeira, no mesmo espaço de tempo, um grande depósito



de acetofalato de celulose, que se torna difícil de redissolver, concluindo portanto que, com a eritrosina, esta solução é mais instável.

Experimentando o revestimento com a solução corada com a eritrosina, gastámos 22,5 ml divididos por 13 camadas:  $2 \times 3,5 + 2 \times 2,5 + 3 \times 2 + 3 \times 1 + 3 \times 0,5$ , obtendo assim uma película homogénea de coloração uniforme.

A insuficiência das quantidades aplicadas nas três primeiras camadas, conduziu-nos a alterações na aplicação da solução feita a refluxo com 0,1 % de amarelo n.º 11; assim, para os mesmos 100 g de comprimidos, distribuámos da seguinte maneira 18 ml da solução, por 1 camadas:  $4 + 4,5 + 3 + 2,5 + 2 + 1,5 + 0,5$  e leves aplicações de talco só nas camadas 2 e 6.

Em nenhum dos casos foi usada a corrente de ar frio, tendo os comprimidos, depois da 2.ª camada, começado a ganhar brilho.

#### Acetofalato de celulose + acetona e tiracetina

Experimentámos a seguir a fórmula VI de SCHALDEMOSE — atrás descrita —, dissolvendo o acetofalato de celulose na maior parte da acetona, juntando a seguir a triacetina e por fim a solução da eritrosina a 0,03 % na acetona restante. A solução, feita a frio, fica levemente turva.

Num primeiro ensaio com esta solução, sobre 100 g de comprimidos, fizeram-se 4 camadas de:  $9,5 + 9 + 5,5 + 3$  ml. Os comprimidos ficaram ponteados. A distribuição da película não foi uniforme, talvez devido a excesso de solução.

Segunda tentativa com o mesmo peso de comprimidos, também com quatro camadas de  $5 + 2,5 + 2 \times 2$  ml não teve melhor êxito.

Em ambos os casos os comprimidos têm uma cor muito clara, o que nos levou a preparar nova solução usando a mesma técnica, mas aumentando para 0,1 % a concentração da eritrosina; foi então feita a sua aplicação sobre 100 g de comprimidos de 175 mg, por 4 vezes:  $5 + 2,5 + 1,5 + 2$  ml. O tempo de desagregação é de um minuto, e como resultado, comprimidos manchados, muito ponteados, com o mesmo aspecto obtido com a película de acetofalato de celulose da fórmula IV atrás descrita.

Repetindo a experiência alterando a quantidade de solução da 3.ª camada, de 1,5 para 2,5 ml, o resultado foi idêntico.

Aumentando agora para 9 ml a primeira aplicação, não se conseguiu mudar o aspecto da película, o mesmo acontecendo na experiência seguinte, em que distribuámos 10 ml de soluto por 5 camadas:  $2,5 + 2 + 1,5 + 2,5 + 1,5$  ml.

Trabalhando em seguida com 250 g de comprimidos e fazendo 6 aplicações de 2,5 e uma 7.ª de 10 ml continua a obter-se a mesma falta de homogeneidade tanto da película, como da coloração.

Pensámos então, como no caso da fórmula IV já descrita, fazer a solução a refluxo com 0,1 % de eritrosina; mesmo assim, esta solução apresenta-se levemente turva, depois de fria e passada através de gaze e algodão.

Para 100 g de comprimidos, aplicámos primeiro 3,5 ml e depois 3 ml; já se notam manchas na cobertura, por não ser a distribuição homogénea. Uma terceira aplicação de 2,5 ml aumenta as irregularidades.

Não conseguimos obter bons resultados com esta película.

**Acetofalato de celulose + metanol e clorofórmio**

Tomámos outra das fórmulas de acetofalato de celulose descritas por SCHALDEMOSE, já atrás referida (fórmula VII), e considerada pelo autor como sendo a de maior facilidade de preparação e de trabalho, tendo como veículo metanol e clorofórmio. Foi preparada em Erlenmeyer de rolha esmerilhada, dissolvendo o acetofalato de celulose no clorofórmio e parte do metanol, juntando depois a solução de eritrosina a 0,3 % no resto do metanol e por fim a triacetina. Solução feita a frio.

Foi aplicada em 5000 g de comprimidos de 250 mg, distribuída por onze camadas:  $3 \times 80 + 60 + 50 + 2 \times 40 + 3 \times 50 + 65$  ml, seguindo-se a cada uma 1-2 minutos de uma corrente de ar frio, com a drageificadora sempre em movimento. Não obtivemos bons resultados.

Repetimos a experiência com a solução feita a refluxo, com 0,1 % de eritrosina: apresenta-se límpida depois de fria e coada por gaze e algodão; com 100 g de comprimidos, 7 camadas:  $5 + 4 + 4 \times 1 + 2$  ml, seguidas de insuflações de ar frio.

Não deu resultado fazer a solução a refluxo, pois a película continua a não ficar uniformemente distribuída, desde a primeira camada. Com o aumento do número de camadas, a película vai ficando cada vez pior, acontecendo com esta o sucedido com a fórmula VI, do mesmo autor, e com a IV, de MALM e coll.

Fizemos mais três experiências com a fórmula de acetofalato de celulose em veículo metanol + clorofórmio, mas sem plastificante, experimentando com diferentes quantidades de solução e com e sem talco, obtendo sempre comprimidos com a película ponteadada e com grumos, concluindo não ser o plastificante responsável pela falta de êxito da película.

**Acetofalato de celulose + acetona + álcool + polietilenoglicol, etc.**

A última fórmula por nós ensaiada, de acetofalato de celulose, foi a de GROSS e ENDICOTT (fórmula VIII atrás descrita).

Começámos primeiro por trabalhar com um soluto correspondente àquela fórmula, já preparado há alguns meses, e que talvez por não ser recente se não apresentava perfeitamente homogéneo; depois de bem agitado e operando sobre 100 g de comprimidos, aplicámos na primeira camada 4 ml, insuficientes para cobrir todos os comprimidos que começaram a pegar-se, obrigando-nos a repetir o ensaio com igual peso de comprimidos, aumentando para 5 ml a primeira camada, e nas restantes:  $8 + 5 + 3 \times 5,5$  ml, seguida cada uma delas de polvilhação com talco e uma corrente de ar frio durante 10-15 minutos até secarem. Embora os comprimidos tenham sido libertados do excesso de talco entre as aplicações de solução, apresentam-se ao fim das 6 camadas e após polimento durante 90 minutos no saco de camurça, com a superfície muito rugosa. O tempo de desagregação máximo encontrado é de 5 minutos.

Em nova experiência com a mesma solução, aumentámos ainda mais a 1.<sup>a</sup> aplicação, agora para 8 ml: foi suficiente para cobrir todos os comprimidos, mas a distribuição não é uniforme. Prosseguimos o trabalho, com o mesmo modo operatório do ensaio anterior e mais  $5 \times 6 + 3 \times 5 + 4$  ml de soluto.

O tempo de desagregação aumenta de um para quinze minutos e as aplicações de ar frio variando entre 10-20 minutos.

Os comprimidos têm a mesma superfície rugosa irregular, que atribuímos ao talco.

Os maus resultados obtidos até aqui levam-nos a repetir o ensaio diminuindo as quantidades de solução e as aplicações de talco. Assim, para 250 g dos mesmos comprimidos, gastámos 15,5 ml em 6 camadas:  $3 + 2,5 + 2 + 3 + 2 \times 2,5$  ml, aplicando talco só na 1.<sup>a</sup> camada e uma corrente de ar frio no decorrer do trabalho, excepto quando se faz a aplicação da solução. O resultado não foi melhor.

Decidimos pôr de parte esta solução, fazendo nova experiência com outra que também nos foi oferecida e de preparação talvez mais recente, trabalhando agora com quantidades mínimas de talco seguidas de insuflação de ar frio durante 10-15 minutos até à camada número 10. Esta suspensão é mais homogênea e foi distribuída por 18 camadas:  $2 + 3 \times 3 + 4 + 3 + 2,5 + 3 + 2 \times 2,5 + 2 + 3 + 6 \times 2$  ml. Embora não satisfaçam plenamente, os comprimidos cobertos com 10 camadas melhoraram um pouco; prosseguimos o trabalho eliminando o talco e o ar frio a partir da décima camada, fazendo a secagem apenas por rotação da drageificadora durante 15 minutos. O tempo de desagregação com 18 camadas é de 8 minutos. Demos o polimento rodando os comprimidos no saco de camurça durante cerca de uma hora; apresentam-se com a superfície um pouco rugosa, talvez devido ao talco; eliminando o talco e o ar frio, a película fica mais lisa.

Achámos indispensável repetir sem talco, sem forçar a entrada do ar e com maior quantidade de solução inicial: 4 a 5 ml.

Preparámos então a suspensão (fórmula VIII), seguindo o «modus faciendi» indicado pelos AA e cobrindo 100 g de comprimidos com 8 camadas assim distribuídas:  $4,5 + 4 + 3,5 + 3 + 2 \times 2 + 2 \times 1,5$  ml num total de 21,5 ml de suspensão.

O trabalho decorre bem, feito sem talco e sem corrente de ar frio. Os comprimidos agarram-se por vezes às paredes da drageificadora mas desprendem-se com bastante facilidade. Esta película deu bons resultados, feita com a suspensão recente.

A aplicação de cada camada, faz-se somente depois da anterior estar completamente seca, o que se conhece pela mudança do movimento dos comprimidos: quando se aplica a solução, têm um movimento brusco, aos «saltos», que vão diminuindo gradualmente até que passam a deslizar. Com os 100 g de comprimidos com que trabalhamos, os intervalos de secagem foram de 20 minutos, após os quais se fez nova aplicação da suspensão.

Obtivemos, desta maneira, comprimidos recobertos com uma superfície lisa e homogênea, agradavelmente aromatizados e doces.

Para lhes dar brilho, bastará deixá-los rolar na drageificadora durante mais tempo; a penetração é nula.

## 5. PELÍCULA DE CARBOXIMETILCELULOSE SÓDICA

Baseados na experiência de DOERR, SERLES e DEARDORFF, seguimos a fórmula IX já descrita e a técnica proposta pelos AA para uma película de carboximetilcelulose sódica.

Como camada isoladora, preparámos uma solução de goma laca branca a 20 % em álcool etílico a 95 %, aquecendo a banho-maria para dissolver.

Os AA utilizaram uma solução a 5 % de carboximetilcelulose sódica de baixa viscosidade, em álcool a 50 % (v/v). Não nos tendo sido possível a obtenção de uma carboximetilcelulose de baixa viscosidade, introduzimos uma leve modificação nesta fórmula, trabalhando com a substância de que dispunhamos, de alta viscosidade, mas diminuindo a sua concentração para 0,5 % em álcool a 50 % (v/v) e adicionando-lhe corante a 0,1 %.

Partindo de um álcool a 95 %, a fórmula é a seguinte:

a) carboximetilcelulose sódica (alta viscosidade).....	1,5 g
água destilada .....	150 ml
b) álcool a 95° .....	150 ml
corante (eritrosina ou amarelo n.º 11) .....	1,5 g

e foi preparada deixando a carboximetilcelulose em contacto com a água até dissolução total e juntando a esta solução, a do corante no álcool. Esta fórmula corada com eritrosina fica completamente límpida, enquanto que a coloração com amarelo n.º 11 na mesma concentração dá uma solução opaca.

Uma solução aquosa a 0,5 % da carboximetilcelulose utilizada neste ensaio, tem a viscosidade de 125 centipoises, determinada ao fim de 24 horas, com a agulha número um (BROOKFIELD).

Como polimento, usámos a solução de ROWELL indicada pelos AA.

A primeira experiência, com 100 g de comprimidos de 175 mg, foi efectuada com a solução corada com eritrosina e os comprimidos isolados com três camadas de solução de goma laca (10 + 8 + 6 ml), seguida cada uma de secagem com a drageificadora em movimento durante 2 minutos sem forçar a entrada do ar, seguindo-se uma corrente de ar frio — 5 minutos —, com rotação intermitente da drageificadora; por fim, secagem com uma corrente de ar frio durante duas horas e a máquina parada.

Estes comprimidos assim isolados têm a superfície nitidamente «roída» e a aplicação da solução corada com a eritrosina (5 × 2 ml) fazendo intervalos de secagem de 2 minutos sem ar quente e 1 minuto com quente, não dá resultados satisfatórios por a superfície se não apresentar completamente lisa e talvez devido, ainda, a uma má distribuição da camada isoladora, que foi aplicada a frio.

Cobrindo uma parte dos comprimidos isolados, com a solução de carboximetilcelulose corada com amarelo, embora o trabalho não seja perfeito, apresentam, contudo, melhor aspecto. A penetração é nula.

Experimentámos em seguida fazer o isolamento com três camadas de goma laca (10 + 8 + 6 ml), para 200 g de comprimidos sendo estes e a drageificadora previamente aquecidos com uma corrente de ar quente durante 10 minutos; intervalos de secagem de 2-3 minutos rodando a drageificadora e 5 minutos com ela parada e forçando a entrada do ar. Secagem final: 2 horas na estufa, sem calor e com ventilação. Na 3.ª aplicação da solução de goma laca, teriam sido suficientes 4-5 ml, pois os comprimidos pegaram-se um pouco ao fundo da drageificadora.

Por este processo, obtivemos um resultado um pouco melhor. Seguindo

a técnica já descrita, fizemos 5 aplicações de 2,5 ml em cada metade daqueles comprimidos já isolados: numa, com a solução amarela e na outra com a solução corada com eritrosina; a penetração é nula.

Em qualquer dos casos o trabalho é fácil de executar. Os comprimidos, mesmo que se molhem com o soluto em excesso, deslisam, sobre o fundo da drageificadora mas não se pegam.

Com o amarelo, a película é homogénea e de coloração uniforme, o mesmo não acontecendo com a coloração vermelha, manchada nas primeiras camadas. Podemos atribuir este defeito a um excesso de camadas de goma laca que tornando a superfície do comprimido irregular, vão provocar o aparecimento de manchas apenas evidentes no caso do corante vermelho.

Fizemos uma nova experiência isolando os comprimidos com uma só camada de 10 ml da solução de goma laca para 100 g de comprimidos, nas mesmas condições do último ensaio. Sobre esta camada, aplicámos em seguida as 5 de 2,5 ml da solução de carboximetilcelulose corada de vermelho, experimental em dois ensaios diferentes: primeiro, fazer a secagem durante dois minutos com a drageificadora em movimento, seguida de um minuto com ar quente e a drageificadora parada; no 2.º ensaio, a secagem foi efectuada unicamente fazendo rodar a drageificadora.

Comparando as películas dadas por estas duas variantes, concluímos que se obtém melhores resultados fazendo a secagem pelo primeiro processo.

#### 6. PELÍCULA COM DIÓXIDO TITÂNIO ASSOCIADO COM CORANTE INSOLÚVEL

Utilizando a técnica de TUCKER e REDNICK (13) descrita na última comunicação, começando por aplicar a «undercoating adhesive suspension» (fórmulas XII e XIII atrás descritas) aconselhada pelos AA, com os comprimidos e a drageificadora bem quentes, a solução aquecida a banho-maria e uma corrente de ar quente simultânea, não obtivemos bons resultados: a suspensão adesiva é muito gelatinosa, e quer se utilizem pequenos ou grandes quantidades de suspensão, os comprimidos pegam-se sempre muito, porque a gelatina os «cola» uns aos outros, formando-se dentro da drageificadora em movimento, uma «bola» com todos os comprimidos. Assim, em qualquer dos casos, não se consegue uma distribuição uniforme da película, logo desde a primeira aplicação.

Repetimos a experiência polvilhando com goma arábica em pó, aconselhada pelos AA, imediatamente a seguir à primeira aplicação da suspensão. Os comprimidos continuam a pegar-se, embora um pouco menos, o aspecto continua a ser péssimo. Apesar disso, prosseguimos nas aplicações, polvilhando sempre com grandes quantidades de goma arábica, para não se pegarem tanto — continuamos a obter o mesmo resultado, com aglomerados de suspensão na superfície dos comprimidos que não ficam totalmente recobertos.

Também experimentámos substituir a goma arábica por talco, e obtivemos pior resultado.

Perante a impossibilidade de trabalhar em boas condições com a suspensão adesiva aconselhada pelos AA, experimentámos uma variante, invertendo as concentrações indicadas; assim, fizemos a seguinte suspensão:

suspensão — mãe .....	80 g
solução de gelatina adesiva .....	20 g

A aplicação foi também feita nas mesmas condições de aquecimento dos comprimidos, drageificadora e solução: os comprimidos pegam-se menos, mas também não conseguimos uma distribuição uniforme da película; prosseguindo, fizemos em seguida uma aplicação de goma laca (a 20 % em álcool a 95.º), sem melhor resultado, e por fim umas camadas com a suspensão de revestimento (fórmulas X e XI atrás referidas): temos sempre os comprimidos incompletamente cobertos e com aspecto péssimo.

O aumento do número de camadas, como na 1.ª parte do trabalho, não melhora o aspecto dos comprimidos.

A cor final, difere pouco da inicial.

Se se conseguir obter uma distribuição uniforme com este revestimento, parece que a laca, apesar de insolúvel e em suspensão, dá uma coloração bastante uniforme.

Seguindo a técnica clássica de drageificação com açúcar, fizemos mais duas tentativas com este revestimento; na primeira, para 300 g de comprimidos com o peso médio de 175 mg, gastámos em 14 camadas 74 ml, assim distribuídos:  $4 + 2 \times 2 + 8 + 3,5 + 8 + 4,5 + 2,5 + 6 + 2 \times 7 + 7,5 + 3,5 + 10,5$  ml; polimento final com solução ROWELL ( $5 + 10$  ml), rodando-os na drageificadora durante 2 horas e meia e no saco de camurça durante 4 horas.

Na segunda tentativa aplicámos 24 camadas, gastando com 300 g de comprimidos, 155 ml da suspensão ( $4 + 2,5 + 4,5 + 6,5 + 3 \times 6 + 4,5 + 3 \times 4$  primidos, 155 ml da suspensão ( $4 + 2,5 + 4,5 + 6,5 + 3 \times 6 + 4,5 + 3 \times 4 \times 4 + 2 \times 5 + 5 \times 9 + 2 \times 10 + 5 + 10 + 12 + 10$  ml). Ao fim de 7 e de 21 camadas, vimo-nos obrigados a limpar o fundo da drageificadora, cujas rugosidades prejudicavam o alisamento da cobertura. Polimento à maneira habitual.

Nestes dois últimos ensaios obtivemos melhores resultados finais; em qualquer deles a superfície não é homogênea e o arredondamento das arestas é incompleto, mesmo com 24 camadas.

Conseguimos alcançar o nosso objectivo ao ensaiar este revestimento, verificando que é possível obter uma coloração uniforme trabalhando com uma laca em suspensão.

A preparação da suspensão-mãe foi feita manualmente — utilizando um almofariz, e a laca pulverizada e passada através de um peneiro de seda — e seguida a mesma ordem de adição das substâncias, indicada pelos Autores.

da Ordem dos Farmacêuticos

## ENSAIOS DE VERIFICAÇÃO

### 1.º EXAME VISUAL

Comparando os melhores lotes de comprimidos obtidos com cada uma das películas, estabelecemos uma classificação arbitrária, atribuindo um ponto à melhor película, dois à seguinte, e assim por diante, sob cada um dos três aspectos seguintes: homogeneidade da película e coloração, penetração e brilho (Quadro I).

QUADRO I  
(exame visual)

	Números das fórmulas							
	I	II	III com WSR 301	III com WSR 205	V com tritro- sina	V com ama- relo	VIII	IX
Hemogeneidade da película e da coloração .....	3	8	6	5	2	1	4	7
Penetração .....	1	4	2	3	1	1	1	1
Brilho .....	2	5	5	5	3	1	4	5
Total dos valores atribuídos .....	6	17	13	13	6	3	9	13

Somando os pontos atribuídos a cada película, os números obtidos dar-não os valores relativos dos revestimentos, estando a excelência da película na razão inversa daqueles valores; assim, a película melhor será a que tiver o menor número final.

Pelo critério adoptado, estabelecemos a seguinte classificação final, em face dos resultados obtidos: em primeiro lugar, a película correspondente à fórmula V, corada com amarelo de quinoleína, em segundo lugar as películas da fórmula I e da V corada com eritrosina, em terceiro a da fórmula VIII, em quarto a da fórmula IX, em quinto as duas da fórmula III e em último lugar a da fórmula II, ou seja:

- 1.º — película de acetofalato de celulose + benzol + isopropanol + amarelo n.º II.
- 2.º — película de acetofalato de celulose + benzol + isopropanol + eritrosina película de zeína.
- 3.º — película de acetofalato de celulose + acetona + álcool + polietileno-glicol, etc.
- 4.º — película de carboximetilcelulose e três camadas isoladoras de goma laca
- 5.º — película de «polyox» WSR 301 e uma camada isoladora de goma laca película de «polyox» WSR 205 e uma camada isoladora de goma laca.
- 6.º — película de polivinilpirrolidona e isolamento com solução de polivinilpirrolidona incolor.

## 2. ENSAIO DA ACÇÃO DOS INFRAVERMELHOS

O ensaio de resistência aos infravermelhos foi realizado, como já dissemos atrás, sobre três comprimidos de cada uma das camadas das diferentes películas, com observações periódicas ao fim de 5-10-15 e 30 minutos, 1-2-4 e 7 ½ horas.

De uma maneira geral, as coberturas não sofreram alterações durante o ensaio, excepto em três casos:

1.º — o aumento de brilho dos comprimidos cobertos com a película de zeína, fórmula I;

2.º — e com a de acetofalato de celulose, fórmula V, corada com amarelo de quinoleína;

3.º — o revestimento de acetofalato de celulose correspondente à fórmula VIII, apresenta-se inalterado ao fim de dez minutos; com 15 minutos de exposição, começa um dos comprimidos da última camada a ficar com a superfície muito brilhante e com aspecto de molhada; ao fim de 30 minutos, há três comprimidos das três últimas camadas naquelas condições; com uma hora de exposição aquele número duplicou, mantendo-se na mesma ao fim de duas horas; passadas 4 horas, todos os comprimidos das três camadas finais têm aspecto muito brilhante e húmido; no fim do ensaio, ou seja, após 7 horas e meia de exposição aos infravermelhos, as duas primeiras camadas conservam-se inalteradas, nas camadas 3 e 4 os comprimidos têm aspecto húmido e nas quatro restantes todos os comprimidos estão muito brilhantes, pegajosos e com aspecto de muito molhados.

### 3. ENSAIO DE FRIABILIDADE

Durante o ensaio de friabilidade, realizado nas condições atrás descritas, não se fez qualquer remoção do pó libertado.

O ensaio teve a duração de 4 horas e inspecções periódicas dos comprimidos com intervalos de tempo de 15 e 30 minutos e 1-2-3 e 4 horas. Os resultados estão indicados no quadro II.

Os comprimidos não revestidos apresentam no ensaio de friabilidade uma diferença de peso, entre o início e o final do ensaio, de 0,9 mg, correspondentes a uma perda de peso de 0,12 %.

Por este ensaio, as melhores películas serão as correspondentes à fórmula V corada com amarelo de quinoleína, cujos comprimidos não sofreram alteração, e à mesma fórmula corada com eritrosina, em que a perda de peso é mínima e as piores serão as correspondentes às fórmulas IX, II e III feita com WSR 301.

### 4. ENSAIO DE DESAGREGAÇÃO

Já fizemos a descrição do aparelho usado na determinação dos tempos de desagregação.

Os valores indicados no Quadro III correspondem à média de três determinações. Passando para ordenadas os valores, em segundos, correspondentes ao aumento do tempo de desagregação que os comprimidos revestidos apresentam em relação aos comprimidos sem revestimento, e para abcissas o número de camadas, obteremos o gráfico II, correspondente aos valores do Quadro III.



QUADRO II  
ensaio de friabilidade

Películas	em mili-gramas	Número de camadas									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Fórmula I	PI	684,6	692,5	697,1	721,2						
	PF	683,3	691,8	696,1	720,6						
	DP	-1,3	-0,7	-1,0	-0,6						
	P %	0,18	0,10	0,14	0,08						
Fórmula II	PI	731,9	709,3		729,2						
	PF	731,4	709,0		726,0						
	DP	-0,5	-0,3		-3,2						
	P %	0,07	0,04		0,43						
Fórmula III com WSR 205	PI	705,8	711,4	709,3	705,8						
	PF	705,2	710,4	708,6	705,5						
	DP	-0,6	-1,0	-0,7	-0,4						
	P %	0,08	0,14	0,09	0,06						
Fórmula III com WSR 301	PI	693,7	683,7	685,4	688,3						
	PF	693,5	683,0	684,7	685,4						
	DP	-0,2	-0,7	-0,7	-2,9						
	P %	0,03	0,10	0,10	0,42						
fórmula V com eritrosina	PI	718,0	726,0		720,0	721,4	723,8	721,5	725,2	726,5	717,3
	PF	717,8	726,0		720,0	721,4	723,8	721,0	725,1	726,0	717,0
	DP	0,2	0		0	0	0	-0,5	-0,1	-0,5	-0,3
	P %	0,02	0		0	0	0	0,07	0,01	0,07	0,04
fórmula V com amarelo	PI	725,3	707,7	718,3	712,2	712,9	706,3	721,2			
	PF	725,3	707,7	718,3	712,2	712,9	706,3	721,2			
	DP	0	0	0	0	0	0	0			
	P %	0	0	0	0	0	0	0			
fórmula VII	PI	727,3	722,0	718,0	724,3	736,0	744,0	735,8	747,1		
	PF	126,9	721,4	717,2	723,0	734,3	742,3	734,2	745,5		
	DP	-0,4	-0,6	-0,8	-1,3	-1,7	-1,7	-1,6	-1,6		
	P %	0,05	0,08	0,11	0,17	0,23	0,23	0,22	0,21		
fórmula IX	PI	736,4	744,6	732,0	742,2						
	PF	736,1	743,3	728,3	736,0						
	DP	-0,3	-1,3	-3,7	-6,2						
	P %	0,04	0,17	0,50	0,83						

PI — peso inicial  
PF = peso final  
DP = diferença de peso  
P % = perda de peso em percentagem

QUADRO III  
ensaio de desagregação

Películas das fórmulas		Número de camadas									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
I	T. D.	53	43	66	75						
	aumento do T. D.	0	0	0	0						
III com WSR 205	T. D.	51	60	67	78						
	aumento do T. D.	0	0	0	0						
III com WSR 301	T. D.	73	80	94	93						
	aumento do T. D.	0	0	8	7						
V com eritrosina	T. D.	103	245		313	359	365	595	909	1004	145
	aumento do T. D.	17	159		227	273	279	509	823	918	136
V com amarelo	T. D.	101	175	368	405	632	1474				
	aumento do T. D.	15	89	282	319	546	1388				
VIII	T. D.	146	128	170	164	250	278	313	313		
	aumento do T. D.	26	8	50	44	130	158	193	193		
IX	T. D.	96	96	109	88	101					
	aumento do T. D.	0	0	0	0	0					

T. D. = tempo de desagregação em segundos

Verifica-se pelo gráfico II que o aumento do tempo de desagregação é maior com as películas de acetoftalato de celulose, e nulo ou quase, nos outros casos. Se pretendemos um revestimento gastrosolúvel com a película da fórmula V, não se devem aplicar, com o corante eritrosina, mais de nove camadas e com o amarelo n.º 11, mais de cinco.

### 5. ENSAIO DA ACÇÃO DA HUMIDADE

O primeiro ensaio da acção da humidade foi efectuado, nas condições já descritas, à temperatura ambiente, e observando os comprimidos a intervalos regulares. O Quadro IV dá-nos uma ideia de como decorreu o ensaio.

QUADRO IV  
ensaio da acção da humidade

Películas das fórmulas	Tempo em dias									
	1	2	3	4	6	7	10	11	12	14
I	F	F	F	F	F	F	B	B	B	B
II	F	F	F	F	F	F	F	F	b	B
III com WSR 205	f	f	f	f	F	b	B	B	B	B
III com WSR 301	f	f	f	f	f	b	B	B	B	B
V com eritrosina	F	F	F	F	F	F	b	b	b	b
V com amarelo	F	F	F	F	F	F	F	F	F	B
VIII	f*R	f*R	f*R	f*R	f*R	f*R	B	B	B	B
IX	F	F	F	F	F	b	B	B	B	B

#### Legenda:

f = fendas em algumas camadas

f = as fendas notam-se só até à camada n.º 4; as camadas 5-6-7 e 8, não se apresentam fendidas

F = fendas em todas as camadas

b = bolores em algumas camadas

B = bolores em todas as camadas

R = superfície levemente rugosa

Verificamos que não há nenhuma película que resista à acção da humidade logo desde a 1.<sup>a</sup> camada. No entanto a película de acetofalato de celulose correspondente à fórmula VIII, apresenta-se com fendas somente nas quatro primeiras camadas, o que leva a concluir ser conveniente nesta película fazer sempre pelo menos cinco camadas: nestas condições, será esta a fórmula de revestimento mais resistente à acção da humidade, à temperatura ambiente. Logo a seguir a esta, teremos as películas de «polyox» como as mais resistentes à humidade: com o «polyox» XSR 205, observam-se os comprimidos fendidos nas duas últimas camadas e com WSR 301 as fendas são só na terceira camada, pelo que concluímos ser conveniente não fazer mais de duas aplicações de solução da resina «polyox» WSR 205, e serem convenientes quatro, com a WSR 301.

É de notar o aparecimento de bolores ao fim de sete dias, o que nos levou a efectuar um novo ensaio com os comprimidos revestidos com as fórmulas que deram melhores resultados no ensaio da humidade: III (WSR 205 e WSR 301) e e VIII, e ainda a fórmula I, mas introduzindo-lhes um antifúngico.

Preparámos assim duas soluções de cada uma daquelas fórmulas: uma com 0,5 % e outra com 5 % do antifúngico, constituído por uma mistura de metilparabeno e propilparabeno na proporção de 9 para 1 (31).

Consideremos o revestimento com a solução contente 5 % de antifúngico: se gastarmos 20 ml desta solução para revestir 100 g de comprimidos de 175 mg., ou aproximadamente 570 comprimidos, cada um ficará com 0,035 ml da solução, ou seja 1,75 mg de antifúngico, o que está absolutamente dentro dos limites usuais (p. ex., 10 ml de um xarope com 1 % de antifúngico, corresponde a 10 mg de antifúngico, dose normal num só dia).

Fizemos depois três ensaios de humidade: à temperatura ambiente, a  $6^{\circ} \pm 1^{\circ}$  e a  $37^{\circ} \pm 1^{\circ}$ , com 0,5 % e com 5 % de antifúngico, com as fórmulas já mencionadas e ainda com os comprimidos revestidos com «polyox» sem antifúngico e com polimento; ao fim de oito dias, estes últimos estão cheios de bolores, assim como a película de zeína com 0,5 % de antifúngico; aos 14 dias de ensaio, apenas se nota aumento no desenvolvimento de bolores nas três primeiras camadas das películas de «polyox» contendo 0,5 % de antifúngico, mantendo-se assim o ensaio até aos 17 dias. A fórmula VIII com 0,5 % de antifúngico resiste 23 dias ao desenvolvimento de bolores.

As fórmulas com 5 % de antifúngico resistem mais de 30 dias, a uma atmosfera com 100 % de humidade e à temperatura ambiente, sem se notar desenvolvimento de bolores.

Este ensaio foi realizado colocando na mesma placa os comprimidos recobertos com a mesma película: em metade da placa, os comprimidos com 0,5 % de antifúngico e na outra metade os que têm 5 % da mesma mistura antifúngica.

Podemos concluir que a adição de 5 % daquela mistura antifúngica, é suficiente para impedir o desenvolvimento de bolores, havendo toda a vantagem na sua introdução nas películas para o revestimento de comprimidos.

No ensaio de humidade a  $37^{\circ} \pm 1^{\circ}$  com as mesmas películas, não se nota qualquer desenvolvimento de bolores, mesmo ao fim de 30 dias, mas os comprimidos ficam moles e totalmente penetrados pela humidade e pelos corantes respectivos logo ao fim de 8 dias, notando-se uma perda de cor nos comprimidos corados de vermelho.

O ensaio feito a  $6^{\circ} \pm 1^{\circ}$  e com 60-75 % de humidade, dá apenas como alteração a perda de cor nos comprimidos revestidos com «polyox» ao fim de 25 dias, podendo-se concluir que a humidade àquela temperatura, não tem influência sobre estas películas.

## DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Fez-se a cobertura de comprimidos com películas gastro-solúveis de zeína, polivinilpirrolidona, «polyox», acetofalato de celulose e carboximetilcelulose sódica, tendo em vista compará-las entre si.

As fórmulas ensaiadas foram escolhidas entre as descritas e experimentadas com êxito pelos respectivos Autores. Por nos ter sido impossível obter no mercado o ácido polimetacrílico e o dioctilftalato, não pudemos experimentar a película de acetato de polivinilo, de cuja composição fazem parte aquelas substâncias.

Não experimentámos a única película de polietilenoglicol descrita, por nos ter parecido pouco prática e morosa, em relação às outras; esta película necessita de três solutos diferentes, do isolamento dos comprimidos com uma solução de goma laca, e como o revestimento é facilmente retirado dos comprimidos, ainda há necessidade de os submeter a um aquecimento durante três ou mais horas.

A fórmula é talvez um pouco incompleta, por se tratar apenas de solutos simples de polietilenoglicol em álcool, sem se citar sequer um plastificante.

Também não tivemos ensejo de experimentar as películas com vernizes de resinas acrílicas, por exiguidade de tempo.

A revisão de todas as fórmulas descritas, revelou-nos o grande número de ensaios já efectuados com o acetofalato de celulose, o que nos obrigou a ensaiar, também, maior número de películas com esta substância, tendo escolhido uma fórmula de cada um dos vários solventes e ainda dentro de um deles (acetona), experimentámos duas fórmulas com plastificantes diferentes (dietilftalato e triacetina).

O facto de termos trabalhado com dois vernizes «polyox» (WSR 205 e WSR 301), embora esteja referida uma fórmula apenas com o segundo, deve-se à gentileza da oferta de uma daquelas resinas, como já referimos atrás.

A película de zeína ensaiada segundo a fórmula de WINTERS e DEARDORFF, mostrou a possibilidade de aplicação industrial negada por CLOBUS, ao afirmar a sua fragilidade. Assim, verificámos pelo ensaio de friabilidade que a perda de peso em relação às outras películas ensaiadas, embora não tenha sido nula não foi, também, exagerada e não a podemos, por isso, menosprezar. A aplicação de uma só camada preconizada pelos Autores, não nos parece satisfatória, porque no ensaio de friabilidade são precisamente os comprimidos com uma só camada que sofrem um desgaste maior (mais de duas vezes superior ao desgaste sofrido pelos comprimidos com quatro camadas) e a aplicação de 4 camadas continua a não dar diferenças no tempo de desagregação em relação aos comprimidos não revestidos, ficando também claramente visíveis as marcas gravadas nos comprimidos. É também de notar o brilho adquirido pela própria película, sem necessidade de aplicar a solução de polimento.

Teremos como vantagens, na película de zeína: não necessitar de camadas isoladoras nem de polimento, não sofrer aumento do tempo de desagregação

e resistir aos infravermelhos, e como inconvenientes a pouca resistência ao ensaio de humidade, o que está em contradição com os resultados obtidos pelos Autores. Há ainda a notar a pulverização com talco, que não é citada, e sem a qual nos não foi possível obter camadas homogêneas.

Do conhecimento que tivemos de vários ensaios realizados com esta película de zeína, quer utilizando solventes diferentes (acetona diluída, álcool, mistura de álcool e água), quer introduzindo óleo de rícinos em proporção inferior a 5 %, quer ainda diminuindo a concentração de zeína para 10 %, sempre com resultados negativos, foi-nos sugerida a adição de talco, para impedir que os comprimidos, como nos ensaios anteriores, se pegassem ao fundo da drageificadora.

Das películas de polivinilpirrolidona, ensaiámos a proposta por AHSAN e BLANG por ser uma fórmula mais completa que as outras descritas, as quais por terem só polivinilpirrolidona são fortemente higroscópicas. Esta película é, entre todas as ensaiadas, a que dá piores resultados. Tem sobre algumas a vantagem de necessitar de camadas isoladoras que, feitas com o mesmo soluto não corado dão comprimidos com muito mau aspecto que se vai reflectir no resultado final, sendo ainda pior quando o isolamento é feito à maneira vulgar. Necessita também de polimento posterior e embora resista à acção dos infravermelhos, não resiste ao ensaio da acção da humidade. Consideramo-la sem interesse.

Quanto às películas de «polyox», ensaiámos a fórmula descrita; aplicando as quatro camadas recomendadas, o resultado obtido é péssimo pois os comprimidos ficam moles e totalmente penetrados pelo soluto, o que obriga a fazer o isolamento do núcleo, não citado pelos Autores: o isolamento que fizemos com uma camada de goma laca revelou-se depois insuficiente, pelo facto de os comprimidos terem ainda uma penetração razoável, que só se revela algum tempo depois de aplicada a película.

Os AA dão como motivo para a utilização da WSR 301, a boa viscosidade que produz em pequenas concentrações, mas verificámos que a resina WSR 205 dá igualmente bons revestimentos com a concentração designada ótima pelos AA para WSR 301.

Comparando as duas «polyox», a película da 205 é mais homogênea que a da 301, com as quatro camadas aconselhadas, e por isso a preferimos, já que nos ensaios realizados ambas têm comportamento idêntico. Estas películas necessitam de polimento posterior.

Pondo de parte a película de polivinilpirrolidona, a de «polyox» tem sobre a de zeína os inconvenientes de necessitar de camadas isoladoras e de polimento, e a vantagem de maior resistência à humidade.

As fórmulas de acetofalato de celulose experimentadas diferem entre si, fundamentalmente, nos veículos utilizados para dissolver o acetofalato de celulose: acetona, benzol + isopropanol, metanol + clorofórmio e acetona + álcool.

Ao contrário do que está descrito separadamente por MALM e por SCHALDEMOSE, não conseguimos bons resultados com o veículo de acetona simples, quer com a triacetina, quer com o dietilftalato como plastificantes, supomos que devido à rapidez de evaporação da acetona, que não chega a permitir a distribuição uniforme da película, verificando-se o mesmo com o veículo metanol + clorofórmio. A fórmula de SCHALDEMOSE foi também experimentada por MICCICHÉ que, como nós, não conseguiu obter uma distribuição regular da película, atribuindo o facto igualmente à excessiva volatilidade do solvente.

Na fórmula de GROSS e ENDICOTT, o facto da acetona estar misturada com álcool, além da presença dos outros componentes, impede uma evaporação rápida e permite a obtenção de uma película uniforme.

A fórmula de MICCICHÉ com acetofalato de celulose dissolvido em benzol + isopropanol, revelou-se extremamente simples de aplicar e com excelentes resultados, não sendo necessário seguir a técnica clássica de coloração das drageias propostas pelo Autor, pois um único soluto com a cor desejada aplicado aos comprimidos logo desde o início do trabalho, dá um bom resultado final, quer se utilize o corante vermelho, quer o amarelo. No entanto, sendo a solução instável, obrigou-nos a fazê-la a refluxo, não aumentando a concentração do corante acima de 0,1 %, o que iria provocar a precipitação do acetofalato de celulose, mais rapidamente ainda no caso de corar o soluto com a eritrosina, que o torna mais instável. É interessante notar as duas cores diferentes que se podem obter com a eritrosina dissolvida em isopropanol: róseo nas primeiras camadas e cor de salmão a partir da quarta.

Comparando as duas películas de acetofalato de celulose que deram melhores resultados — fórmulas V e VIII — verificamos que com a película correspondente à fórmula V, o aspecto é superior em homogeneidade e brilho, tendo a fórmula VIII, pelo contrário, o inconveniente de perder parte do brilho por manuseamento dos comprimidos.

Perante os resultados obtidos no ensaio da acção da humildade, a película da fórmula VIII apresenta-se com maior resistência, mas a da fórmula V resiste mais ao desenvolvimento de bolores, especialmente quando corada com o amarelo de quinoleína, mostrando esta um aumento do tempo de desagregação, em relação aos comprimidos não revestidos, muito maior do que a fórmula VIII. Nota-se ainda que a fórmula V tem um aumento do tempo de desagregação muito maior quando corada com amarelo n.º 11, do que com a eritrosina: assim, esta permitirá nove camadas para comprimidos gastro-solúveis, enquanto que com aquela, para o mesmo fim, não se devem aplicar mais de seis. Será esta a película de eleição, entre as duas, quando se pretenda um revestimento entérico, pois se tornará possível com menor número de camadas, se for corado com amarelo n.º 11. No ensaio de friabilidade a fórmula V revelou-se nitidamente superior à VIII, por não ter dado perda de peso no fim do ensaio.

No ensaio da acção dos infra-vermelhos foi a fórmula VIII a única a dar uma alteração visível, tornando-se os comprimidos muito brilhantes, de aspecto húmido e pegajosos. Nenhuma das outras películas ensaiadas mostrou alteração, excepto um aumento de brilho com as películas de zeína e a da fórmula V corada com amarelo.

As fórmulas com acetofalato de celulose têm a vantagem de não necessitar de camadas isoladoras nem solução de polimento: a própria fórmula de revestimento dá o brilho desejado. A fórmula VIII apresenta sobre a V o inconveniente de ser muito mais demorada, devido aos intervalos de secagem serem muito maiores.

Para a película de carboximetilcelulose ensaiámos a fórmula de DOERR e coll., que com a técnica proposta deu resultados satisfatórios e grande facilidade de trabalho. Perante os ensaios de verificação efectuados, nota-se que não dá aumento no tempo de desagregação nem alteração aos infra-vermelhos e nenhuma resistência no ensaio de humildade, sendo esta película a que apresenta maior perda de peso no ensaio de friabilidade. Comparando-a com

as já descritas, tem o inconveniente de necessitar de camadas para o isolamento do núcleo e também a aplicação de polimento final.

Quanto ao revestimento com dióxido de titânio associado com um corante insolúvel, embora esteja um pouco fora do âmbito do nosso trabalho — estudo das películas que os Americanos denominam «film-coating» — por não apresentar propriamente uma película mas sim uma modificação do processo clássico de revestimento com açúcar, foi feito somente com o intuito de verificar a proclamada possibilidade de fazer a coloração de comprimidos com revestimentos contendo um corante insolúvel ou uma laca. Com efeito, embora o revestimento por nós obtido esteja longe de apresentar a regularidade de distribuição desejada, a coloração apresenta-se perfeitamente homogênea não obstante, como acabamos de dizer, a cobertura ser fortemente irregular.

Tendo sido as nossas experiências realizadas com quantidades experimentais, e não sendo proporcionais os tempos gastos para cobrir 100 gramas e para cobrir cinco ou dez quilos dos mesmos comprimidos, não vimos qualquer interesse em anotar o tempo de laboração dos nossos ensaios; diremos, no entanto, que com qualquer das películas ensaiadas o trabalho se realiza muito mais rapidamente do que com a drageificação vulgar.

Verificámos também que ao fim de alguns meses de exposição à humidade e temperatura ambientes, as diferentes películas não apresentam alterações visíveis, o que nos leva a concluir que os resultados do ensaio acelerado da acção da humidade são um pouco exagerados e não podem portanto ser comparados com os que se obteriam em condições mais aproximadas das reais.

KANIG e GOODMAN<sup>(54)</sup> fazem ensaios de solubilidade, absorção de humidade, transmissão do vapor de água e estabilidade à luz, de diversas películas obtidas mecânicamente. Por este processo, os resultados não são influenciados pela composição do produto revestido.

Os Autores consideram este método de maior valor que os normalmente usados em ensaios deste tipo, apontando contudo a necessidade de um estudo posterior dos revestimentos, contrapondo-os aos métodos correntes de verificação.

## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

### CONCLUSÕES

Baseados no trabalho realizado, podemos tirar as seguintes conclusões, válidas para as condições de trabalho em que foram realizadas as películas, havendo que entrar em conta com este factor ao considerar a produção industrial:

1. A fórmula de acetofalato de celulose tendo como solvente benzol + álcool isopropílico e corada com amarelo de quinoleína, é a que produz películas farmacêuticamente mais elegantes e com mais brilho, inerente à própria película, devendo classificar-se a seguir a mesma película de acetofalato de celulose corada com eritrosina, e a de zeína; a de polivinilpirrolidona é a que se apresenta com pior aspecto, seguindo-se a de carboximetilcelulose.

2. A película de trabalho mais moroso é a de acetofalato de celulose correspondente à fórmula VIII, devido aos grandes intervalos de secagem



entre as aplicações; a de carboximetilcelulose é a que dá maior facilidade de trabalho, seguindo-se paralelamente as de acetofalato de celulose (fórmula V), de «polyox» e de polivinilpirrolidona; com um pouco mais de dificuldade, temos a de zeína e por fim a de acetofalato de celulose (fórmula VIII).

3. A penetração é praticamente nula em todas as películas ensaiadas, exceptuando as de polivinilpirrolidona e de «polyox»; para estas, haverá necessidade de fazer um bom isolamento do núcleo.

4. Em todas as fórmulas, a película obtida é sempre extremamente delgada.

5. As dimensões dos comprimidos ficam praticamente inalteradas quando recobertos com qualquer das películas ensaiadas, o mesmo acontecendo em relação ao seu peso, conservando sempre a sua forma original; infere-se daqui que, recobertos com qualquer destas películas, são sempre mais pequenos e mais leves do que os obtidos pela drageificação vulgar.

6. O tempo necessário para cobrir comprimidos com estas películas, é sempre menor do que o gasto na drageificação normal.

7. É sempre necessária uma camada isoladora quando a cobertura é realizada com películas de carboximetilcelulose, «polyox» ou polivinilpirrolidona, segundo as fórmulas descritas e por nós ensaiadas, as quais necessitam sempre de polimento posterior à aplicação; as de zeína e de acetofalato de celulose (fórmulas V e VIII), têm as vantagens de não necessitarem de isolamento do núcleo nem de polimento posterior.

8. É possível a aplicação imediata de qualquer das películas ensaiadas, aos comprimidos fabricados actualmente nos Serviços Farmacêuticos dos Hospitais Cívicos de Lisboa, sem necessidade de qualquer modificação na forma ou tamanho dos mesmos, sem aumento de espaço necessário ao seu armazenamento e com vantagem de diminuição de perdas por aumento da resistência ao desgaste, podendo o aumento da despesa ser possivelmente contrabalaçado pelo aumento de estabilidade dos comprimidos protegidos com películas.

9. É necessário estudar o revestimento adequado para cada espécie de comprimidos, porque a solubilidade dos componentes activos dos comprimidos, nos dissolventes da fórmula da película, podem ser motivo que impeça a sua utilização.

10. A película de acetofalato de celulose (fórmula VIII), é agradavelmente aromatizada; a da mesma substância (fórmula V), é inodora, e todas as outras ficam com um cheiro mais ou menos pronunciado, que se torna necessário eliminar por exposição ao ar ou qualquer outro processo, antes de se proceder à embalagem dos comprimidos.

1. É mais fácil o revestimento de comprimidos com gravações salientes do que reentrantes.

12. Todas as películas se apresentam com boa resistência à acção dos infra-vermelhos, com excepção da de acetofalato de celulose (fórmula VIII), cujos comprimidos no fim do ensaio têm um aspecto húmido e pegajoso —

13. Pelo ensaio de friabilidade, as películas que apresentam maior resistência são: acetofalato de celulose (fórmula V) corada com amarelo ou com vermelho e uma resistência que podemos considerar média, as de «polyox» WSR 205, de zeína e de acetofalato de celulose (fórmula VIII); o mesmo ensaio mostra-nos ainda que o aumento do número de camadas faz diminuir

a resistência ao desgaste dos comprimidos protegidos com películas de carboximetilcelulose ou de acetofalato de celulose (fórmula VIII); assim, com a carboximetilcelulose não convém dar mais de duas camadas e com o acetofalato de celulose (fórmula VIII), o desgaste máximo é obtido na quinta camada, mantendo-se a partir desta praticamente constante.

14. As películas de zeína, «polyox» WSR 205 ou carboximetilcelulose, não provocam aumento do tempo de desagregação dos comprimidos recobertos em relação aos sem cobertura e a de «polyox» WSR 301, dá um aumento quase nulo.

15. Os maiores aumentos do tempo de desagregação em relação aos comprimidos sem revestimento, são dados pelas coberturas com acetofalato de celulose. No entanto, se o número de camadas aplicadas com a fórmula V corada com eritrosina não for superior a nove e corada com amarelo de quinoleína não superior a seis, os tempos de desagregação obtidos estão dentro dos limites geralmente admitidos para a desagregação de comprimidos. Mesmo com oito camadas, a fórmula VIII de acetofalato de celulose tem um tempo de desagregação bastante baixo.

16. A resistência das películas à acção da humidade é a seguinte: com 60-75 % e à temperatura de  $6^{\circ} \pm 1^{\circ}$ , não se nota qualquer alteração; com 100 % e à temperatura ambiente, nenhuma resiste em todas as camadas, mas a fórmula VIII de acetofalato de celulose, a partir da quinta, suporta o ensaio durante os 14 dias que durou a prova; com a mesma percentagem de humidade e a  $37^{\circ} \pm 1^{\circ}$ , têm todas menor resistência do que à temperatura ambiente. Somente neste último ensaio se verifica desenvolvimento de bolores, a partir do sétimo dia da experiência.

17. A inclusão de 5 % de antifúngico (metilparabeno + propilparabeno na proporção de 9 para 1) nas fórmulas ensaiadas, impede o aparecimento daqueles bolores. Uma experiência feita com 0,5 % do mesmo antifúngico, revelou ser esta quantidade insuficiente para se obter o efeito desejado.

## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

# REVISÕES DE CONJUNTO

## ANÁLISE DO LÍQUIDO SINOVIAL

HENRIQUE DOS SANTOS SILVA

Licenciado em Farmácia

A carência de certas monografias de análises clínicas em língua portuguesa é um facto que não podemos ficar alheios. Está neste caso o estudo analítico do líquido sinovial, hoje muito importante, principalmente no aspecto reumatológico.

Em bases práticas apresentamos a presente revisão de conjunto, tentando preencher a lacuna que a falta desta monografia faz sentir.

O líquido sinovial corresponde a um ultrafiltrado por dialização do plasma sanguíneo através da membrana sinovial. Deste modo um grande número de elementos orgânicos e inorgânicos estão presentes com excepção do ácido hialurónico (com o papel de lubrificador das articulações) que embora presente, deve a sua síntese, no próprio líquido sinovial, à custa da membrana sinovial.

Sob o ponto de vista prático ou de rotina uma análise do líquido sinovial compreende o estudo de:

1. Volume. Reacção. Cor. Turvação. Coágulo. Viscosidade.
2. Culturas (aeróbios e anaeróbios).
3. Contagem e diferenciação celular.
4. Reacção qualitativa para o ácido hialurónico (Reacção da «mucina»).
5. Glicose (em jejum e em relação ao teor no sangue).
6. Proteínas totais.
7. Exame dos cristais.
8. Exame das inclusões celulares.

Outros exames como o doseamento quantitativo do ácido hialurónico, lípidos, bilirrubina, enzimas e pesquisa do factor reumatóide só são feitos em regra quando solicitados à parte.

A colheita do líquido sinovial faz-se por aspiração por meio de seringa do respectivo líquido (artrocentese) e não tem contra-indicações, sendo por vezes até salutar a sua aspiração total. Em regra é o médico que se encarrega da sua obtenção enviando-o logo em seguida ao laboratório para análise.

O doente deve estar em jejum de 6 a 12 horas para que o líquido se não apresente quiloso. O líquido recolhido deve ser deitado para dentro de dois frascos esterilizados devendo um deles conter um anticoagulante (heparina), por causa do exame citológico e bacteriológico, principalmente.

A quantidade de líquido sinovial a obter será variável de modo a poder dispor-se de líquido para todos os exames.

Um líquido sinovial deve ser obtido com todo o cuidado de modo a evitar traumatismo, para que não saia sanguinolento, visto a presença de sangue alterar toda a análise. É certo que certos líquidos são por natureza hemorrágicos (traumatizados e hemofílicos), mas isto é bem diferente. Reconhece-se facilmente uma situação ou outra, por centrifugação. Enquanto no líquido mal tirado o sangue deposita-se deixando um sobrenadante levemente xantocrômico, no líquido propriamente hemorrágico apresenta-se uniformemente sanguinolento. Fenómeno semelhante passa-se com o liquor.

Obtido o líquido sinovial nas devidas condições vejamos quais os exames de rotina.

**VOLUME** — A quantidade normal de líquido sinovial oscila entre 0,13 a 4 ml. Em certos processos patológicos esse volume é muito maior e a sua extracção total tem até efeitos benéficos.

**REACÇÃO** — A reacção do líquido sinovial é análoga à do sangue, isto é, apresenta uma reacção ligeiramente alcalina (pH = 7,2-7,4) e quando a reacção se torna ácida explica-se a precipitação de certos cristais (uratos e cálcio).

**ASPECTO** — O líquido sinovial como foi designado por Paracelso é em condições normais um líquido límpido e levemente amarelado. Em certas condições patológicas (traumatismos e hemofilia) o líquido sinovial apresenta-se hemorrágico. Noutros casos, por vezes, purulento.

**VISCOSIDADE** — Um líquido sinovial normal é altamente viscoso. Em certas condições patológicas essa viscosidade pode estar fortemente diminuída ou aumentada.

Para se avaliar a viscosidade não há interesse em recorrer a um viscosímetro. Na prática basta colocar uma gota entre os dedos e estendê-la.

**COAGULAÇÃO** — Uma das características do líquido sinovial é a ausência de coagulação devido à falta de fibrinogénio e outros factores responsáveis existentes no plasma sanguíneo.

A avaliação do coágulo pode ser traduzida segundo a sua intensidade de 1+ a 4+ ou em função da percentagem que ocupa perante determinado volume. Assim, quando a coagulação ocupa 1/4 do volume total dizemos que a coagulação é de 1+; quando ocupa 1/2 do volume dizemos que a coagulação é de 2+, etc.

Claro, que a intensidade da coagulação é dependente do tempo de observação. A formação do coágulo ocorre em muitos processos patológicos e a sua intensidade é grosseiramente proporcional ao grau de inflamação.

**BACTERIOLOGIA** — Em qualquer das situações patológicas o exame bacteriológico é um dos pontos fundamentais da análise. As bactérias em regra presentes são estafilococos, gonococos, estreptococos e a micobactéria da tuberculose. A pesquisa de fungos é por vezes necessária.

Em regra, começamos sempre por um exame directo como orientador. Contudo, o exame por cultura é indispensável, em aerobiose e em anaerobiose.

Este exame deve ser efectuado o mais rapidamente possível logo após a obtenção do líquido sinovial.

**CITOLOGIA** — No exame citológico de um líquido sinovial aplicam-se as mesmas normas do liquor.

Todo o exame citológico compreende a contagem e a diferenciação celular.

A contagem do número de células em suspensão no líquido sinovial faz-se, aspirando o líquido diluidor até à marca 1 de uma pipeta de glóbulos brancos e o líquido sinovial até à marca 11. Os leucocitos são contados na câmara de Fuchs-Rosenthal.

Como líquido diluidor não podemos empregar o mesmo do sangue visto que este contém ácido acético que coagulará o líquido sinovial. Pode-se empregar o azul de metileno a 0,1 % em soro fisiológico.

Quanto à diferenciação celular recorremos à coloração pelo método pánoptico de Pappenheim e procedemos como no sangue. Podemos observar então além dos leucocitos, células vacuolizadas e células não diferenciadas.

Um líquido sinovial normal pode conter até 200 células brancas e ausência de células vermelhas. Há predomínio de células mononucleadas (monocitos, linfocitos e fagocitos) em 80 % sobre as células polimorfonucleadas em 20 %.

Vejamos o que se passa neste aspecto, nos principais estados patológicos.

1. Derrames não inflamatórios (Edemas, Traumatismos, Doença degenerativa das articulações, etc.) — O líquido sinovial tem em média 1000 leucocitos por  $\text{mm}^3$ , ocasionalmente 2000 leucocitos por  $\text{mm}^3$  e nunca excede os 5000 leucocitos por  $\text{mm}^3$ . A média de polimorfonucleares é usualmente à volta dos 30 %.

2. Derrames inflamatórios não infecciosos ligeiros (Lupus Eritematoso Sistémico) — A média total dos leucocitos é cerca de 3000 leucocitos por  $\text{mm}^3$  ou menos e raramente é maior do que 5000 leucocitos por  $\text{mm}^3$ . A média dos polimorfonucleares anda à volta dos 30 %.

3. Derrames inflamatórios não infecciosos agudos (Gota, Febre Reumática, Artrite Reumatóide) — A média total dos leucocitos oscila de 12 000 a 15 000 células por  $\text{mm}^3$ . Contudo, o total raramente excede os 50 000 podendo em certos casos muito agudos atingir os 100 000. A média dos polimorfonucleares anda à volta dos 50 % e nos processos mais agudos ainda pode alcançar os 90 %.

4. Derrames infecciosos (Infecção bacteriana aguda, Tuberculose) — Aqui a característica é o elevado número de células oscilando entre os 50 000 e 100 000 células por  $\text{mm}^3$ . A percentagem dos polimorfonucleares constitui 90 % dos leucocitos.

**ÁCIDO HIALURÓNICO** — O ácido hialurónico encontra-se ligado às proteínas formando um complexo. Basta avaliar este complexo no seu aspecto

qualitativo. Em casos especiais pode-se avaliar o ácido hialurónico quantitativamente, mas isto só se pode efectuar em centros especializados, pela sua dificuldade.

A reacção qualitativa é designada pelo nome de «Test da mucina». Trata-se de uma reacção turbidimétrica para o estudo da qualidade da mucina.

A técnica consiste em tomar 1 ml de líquido sinovial para um tubo de 10 ml de capacidade e levar até 4 ml com água destilada. Misturar. Juntar 0,14 ml de soluto de ácido acético 7N (este prepara-se diluindo 408 ml de ácido acético glacial — 17,4N — para o litro, com água destilada). Misturar rapidamente com uma vareta de vidro. Ler a turvação imediatamente e ao fim de 2 horas.

Os resultados são interpretados da seguinte maneira: Quando a mucina (complexo hialurónico-proteína) é normal forma-se uma massa de coágulo uniforme que se deposita no fundo do tubo dando um sobrenadante límpido. Neste caso classificamos a reacção como «boa». Quando a mucina se deposita no fundo, mas apresentando o sobrenadante ligeiramente turvo, classificamos a reacção como «regular». Quando a mucina se precipita em pequenos fragmentos dispersos por todo o tubo classificamos a reacção como «má». Às vezes formam-se poucos fragmentos dispersos por todo o tubo e então classificamos a reacção como «muito má».

Portanto, a reacção qualitativa dá-nos a riqueza em mucina. É assim que os fluidos das articulações reumatóides apresentam uma quantidade de mucina de «regular», as articulações de «má» enquanto os derrames não inflamatórios de «bom», isto é, quanto mais inflamatório é o derrame pior é o test da mucina.

**PROTEÍNAS** — O doseamento das proteínas no líquido sinovial é análogo ao doseamento no soro sanguíneo (Reacção do biureto ou de Folin-Ciocalteu).

Normalmente, a quantidade de proteínas totais anda à volta de 2,15 g %. Nos processos patológicos, como a doença degenerativa das articulações, há um aumento que se acentua mais na artrite reumatóide. O comportamento electroforético é análogo ao do soro sanguíneo.

**GLICOSE** — Aqui, o significado especial que assume o doseamento da glicose (glicose verdadeira) é o seu doseamento em relação ao sangue. Como sabemos as pequenas moléculas (glicose, ureia, bilirrubina, etc.) que entram por diálise apresentam no líquido sinovial normal valores semelhantes aos do sangue. Deste modo é a diferença entre a glicose no sangue e a glicose no líquido sinovial que assume valor diagnóstico nos processos patológicos. O doseamento neste caso terá de ser feito em jejum, visto a alimentação alterar o valor da glicose mais no líquido sinovial do que no sangue.

Com o aumento dos processos inflamatórios a glicose em jejum no líquido sinovial cai significativamente abaixo do nível do soro de modo que quando uma inflamação aguda de origem infecciosa é suspeita, maior é a diferença da glicose entre o soro e o líquido sinovial. Derrames não inflamatórios ou outros não revelam diferenças significativas. Nas inflamações ligeiras as diferenças para cima de 10 mg podem ocorrer enquanto que nas inflamações não infecciosas agudas (por exemplo, artrite reumatóide) a diferença pode ser de 20 a 30 mg. Nas infecções agudas a diferença é de cerca

de 50 mg, o que não é comum, e algumas vezes a quantidade de glicose no líquido sinovial é tão baixa que não pode ser avaliada.

**CÁLCULOS** — A observação de cristais no líquido sinovial constitui um dos pontos essenciais da análise.

A pesquisa de cristais faz-se à semelhança dos cálculos urinários e biliares pelos exames directo entre lâmina e lamela após centrifugações, com fraca luz no condensador ou melhor à luz polarizada. A pesquisa e confirmação da natureza dos cálculos também pode ser feita por via físico-química.

Os cristais que maior interesse tem para a sua pesquisa nos processos patológicos são os de urato, colesterol e pirofosfato de cálcio (estes dão ao líquido sinovial um aspecto leitoso e têm uma morfologia em agulhas) podendo localizar-se intra ou extracelularmente.

Os cristais nos processos agudos encontram-se intracelularmente ao passo que nos processos crónicos encontram-se extracelularmente.

**INCLUSÕES CELULARES** — Verificou-se, principalmente na artrite reumatóide que certas células apresentam uma configuração especial, isto é, dentro das células podemos observar grânulos ou inclusões brancas ou escuras que podem variar em tamanho e forma. Estas células são bem maiores do que os leucocitos.

Estas células foram também chamadas por Delbarre «célula de corpo de inclusão» (inclusion body cell), «Ragocitos» (ragocyte) e por Hollander «Célula da Artrite Reumatóide» (RA cell ou Rheumatoid Arthritis Cell). Contudo, as duas últimas designações são as preferidas e mais próprias do que a primeira.

Embora estas inclusões sejam patognómicas da artrite reumatóide podem ser encontradas raramente noutros processos patológicos (gota) o que leva a admitir que a designação francesa de ragocitos seja talvez a mais própria.

A sua pesquisa faz-se entre lâmina e lamela após centrifugação diminuindo a intensidade luminosa do microscópio ou de preferência por microscopia de fase.

O ragocito é um leucocito frequentemente polinuclear neutrófilo, cujo citoplasma contém na sua periferia as inclusões arredondadas de cor esverdeada ou enegrecida (isto sem coloração). O diâmetro varia de 0,5 a 3 $\mu$ . O seu número nas células varia de 2 a 10 ou mais. A percentagem dos ragocitos (índice de ragocitose) é significativo logo que ultrapasse 10% da taxa de leucocitos, isto é, a proporção dos ragocitos é tanto mais elevada quanto mais inflamatório é o estado clínico.

No caso particular de um líquido sinovial de artrite reumatóide convirá um estudo imunológico que permite pôr em evidência o factor reumatóide o que é de grande interesse teórico e prático. A sua presença pode ser concordante ou discordante com a análise do soro sanguíneo. É particularmente interessante pô-lo em evidência quando ele é negativo no soro sanguíneo. Para isso basta praticar com o líquido sinovial o RA — Test, POLYARTEST, Reacção de Waaler-Roser, etc.

Ao finalizar esta revisão de conjunto que nos impõe a rotina laboratorial apresentamos um quadro que nos mostra os valores laboratoriais encontrados no líquido sinovial normal e nos principais estados patológicos mais frequentes na clínica (ROPES, BAEUR e colaboradores) — Quadro I.

## BIBLIOGRAFIA

- (<sup>1</sup>) CHIZOV, O. V. e KHODOROVA, R. P., Factor reumatóide no liquido sinovial de crianças com poliartrite infecciosa não específica, *O Médico*, **48**, 404 (1968).
- (<sup>2</sup>) COHEN, A. S., Laboratory Diagnostic Procedures in the Rheumatic Diseases, Londres, 1967, 1 vol.
- (<sup>3</sup>) DREYFUS, P., Sinovial e líquidos sinoviais, *Europa Médica*, **1**, 79 (1968).
- (<sup>4</sup>) LEQUESNE, M., Les maladies de la hanche de l'adulte (1 — Anatomie, physiologie et exploration), *Folia Rheumatologica* (Documenta Geigy), **17a**, 24 (1968).
- (<sup>5</sup>) PAOLAGI, J. B. e col., Quel est l'apport de l'examen du liquide synovial en rhumatologie?, *La Presse Médicale*, **76**, 867 (1968).
- (<sup>6</sup>) RIPAULT, J., BENOIST, M. e BLOCH-MICHEL, L'histologie synovial en pathologie articulaire (Technique d'étude et valeur diagnostic), *La Presse Médicale*, **75**, 2779 (1968).
- (<sup>7</sup>) SERRÃO, D., RIBEIRO, E. e LOPES VAZ, A., Biópsia da sinovial — seu interesse para o diagnóstico de algumas afecções reumáticas, *O Médico*, **49**, 7 (1968).



Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos



QUADRO I—O líquido sinovial nos principais estados patológicos

	Líquido sinovial normal	Derrames não inflamatórios		Derrames inflamatórios não infecciosos	Derrames inflamatórios não infecciosos agudos			Derrames inflamatórios infecciosos	
		Traumático	Doença degenerativa das articulações	Lupus eritematoso sistémico	Gota	Febre reumática	Artrite reumatóide	Infecção bacteriana aguda	Tuberculose
Aspecto .....	Amarelo claro	Claro (às vezes sanguinolento)	Claro (às vezes lig. turvo)	Claro a lig. turvo	Turvo	Lig turvo	Turvo (variável)	Muito turvo	Turvo
Viscosidade .....	Normal	Diminuída	Diminuída	Diminuída lig.	Diminuída	Diminuída	Diminuída	Diminuída	Diminuída
Coágulo .....	0	0—1+	0—2+	0—2+	0—4+	0—3+	0—4+	0—3+	0—3+
Leucocitos (total) .....	200	1.500 (100—7.500)	600 (100—3.000)	2.860 (100—18.200)	13.500 (750—44.700)	17.800 (300—98.000)	15.500 (300—75.000)	73 000 (7.800—266.000)	20.000 (2.500—100.000)
Neutrófilos (%) .....	7	17 (0—77)	13 (0—53)	5 (0—32)	67 (12—100)	50 (2—98)	66 (6—98)	90 (46—98)	60 (18—96)
Proteínas totais (g %) .....	1,8	3,3	2,99	3,2	4,9	4,05	4,19	4,43	—
Diferença de glicose no sangue-glicose no L. S. ....	0	< 5	< 5	22	11	6	30	91	70
Cristais .....	—	—	Pirofosf. cálcio	—	Uratos	—	—	—	—
— Livre .....	—	—	+	—	+	—	—	—	—
— Intracelular .....	—	—	+	—	+	—	—	—	—
Inclusões .....	±	±	±	±	±	±	Muitas. Células RA	Provável	Provável
Reacção da mucina .....	Boa	Boa	Boa	Boa	Má	Boa-Regular	Regular-Má	Má	Má

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos



Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

## A PROVA DE DISSOLUÇÃO DOS PREPARADOS SÓLIDOS ORAIS

L. SILVA CARVALHO

Director-Técnico dos Laboratórios Atral, Lisboa

Desde há várias décadas de anos que a prova de desagregação (ou de desintegração) dos preparados galénicos sólidos, orais (como comprimidos, cápsulas gelatinosas, granulados) é tida como exigência necessária e satisfatória ao adequado efeito terapêutico dos mesmos preparados (quando se verifique a justeza do teor das substâncias activas).

Este conceito de plena satisfação tem ruído, porém, completamente, nos últimos anos.

Nova doutrina a tal respeito tem surgido, como consequência directa da ruína da validade de um outro conceito: o da equivalência dos preparados genéricos medicamentosos.

Aliás, por forma directa, a reconhecida e demonstrada insuficiência da satisfação da prova de desagregação, para garantir a eficácia terapêutica de certos comprimidos e de dadas cápsulas gelatinosas, tem, por sua vez, servido para reforçar a demonstração da inexistência da equivalência genérica medicamentosa.

Todo este desenvolvimento por outro lado se tem desenrolado em apertada concordância com as novas ideias — amplamente reconhecidas e, hoje, aceites como necessário corolário para se avaliar a eficácia terapêutica de determinada preparação — que dão pelo nome, já divulgado, de estudos, estruturas ou comportamentos biogalénicos (ou biofarmacêuticos), condicionadores da acção medicamentosa.

Resulta, assim, que a prova de desagregação, que foi durante muitos anos considerada como prova altamente significativa e valiosa, perdeu muito do seu significado e valor.

Em contrapartida, surgiu outra prova — a prova de dissolução ou, melhor, prova de velocidade de dissolução — cujo interesse superou, por forma extraordinária, o daquela outra antiga determinação.

O facto está demonstrado e aceite, mas é curioso apontar que, neste momento, tal prova não é tão conhecida quanto desejável (e, como tal, não está a ser utilizada, pelo menos, na escala conveniente) pois, inclusivamente, não tem sido, ainda, oficializada pelos códigos mais modernos.

Na verdade, a *British Pharmacopeia*, ed. 1968 (só oficial a partir de Março de 1969) não inclui esta preciosa prova.

Reparamos que o livro, valioso e actualizado, também há pouco dado a lume, «Técnica Farmacêutica e Farmácia Galénica», de L. NOGUEIRA PRISTA e A. CORREIA ALVES (1), não faz referência a esta altamente significativa avaliação.

Naturalmente, todas estas circunstâncias criam um interesse, particular, neste momento, a esta ligeira revisão de conjunto.

Numa das lições que tivemos ocasião de proferir no I Curso Livre de Indústria Farmacêutica, na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, sobre «Princípios Gerais do Controle de Qualidade na Fabricação Industrial dos Medicamentos», pedimos permissão para abrir um parêntese na linha geral da exposição, ao considerar os cuidados gerais de controle de qualidade a desenvolver na Secção de Comprimidos, para assinalar o enorme interesse da prova de dissolução (2).

Ser o facto desconhecido por muitos dos, então, ouvintes, mostra-nos, ainda, o interesse deste escrito, alargando a mais extenso sector a divulgação desta doutrina.

Como é bem patente, a eficácia terapêutica dos preparados sólidos orais (comprimidos, cápsulas gelatinosas, etc.) é dependente, pelo menos, de dois factores. Um deles, como é notório, relaciona-se, estreitamente, com o teor dos princípios activos presentes de acordo com o estabelecido no rótulo do preparado. Mas outro, igualmente, significativo, diz respeito à disponibilidade dessas mesmas substâncias medicamentosas em relação ao doente.

É, relativamente, recente o vivo interesse na libertação das drogas activas, e que foi consequência, directa, em parte, do reconhecimento, cada vez mais dilatado, de que a formulação pode afectar a absorvabilidade de uma substância medicamentosa, condicionando a resposta terapêutica.

Ora os métodos estabelecidos pelos diferentes códigos oficiais ainda hoje não contam, devidamente, com provas de avaliação da utilidade fisiológica daquelas importantes formas galénicas.

Uma das exigências primárias, a par da titulação justa das substâncias activas, imposta aos preparados sólidos orais, é desagregarem-se no tracto digestivo, em termos de permitirem a libertação dessas substâncias, e consequentemente, facultarem a absorção.

Embora o problema da desagregação dos comprimidos constitua uma questão já há muito considerada e, até, debatida, não é, oficialmente, tão antiga como poderá supor-se. A primeira vez que farmacopeias a incluíram foi em 1934 (3) a Farmacopeia Helvética e o *Addendum de 1945* à Farmacopeia Britânica (4).

Apesar das sucessivas e progressivas melhorias incidentes, durante o decorrer dos anos, sobre os métodos, *in vitro*, de avaliação, não se pode perder de vista que às condições da prova não pode corresponder, exactamente, o que ocorre no organismo, *in vivo*.

Seja como for, não há dúvida que é enorme o interesse em se poder dispor de provas *in vitro* — que são sempre mais simples, e mais cómodas do que as praticadas *in vivo* — para efeito de se dispor de um controle na rotina.

Como KANIG, já em 1954, referia (5), «É óbvio que é difícil, se não impossível, serem utilizados indivíduos humanos num processo de ensaio de controle de qualidade repetido, durante a produção em larga escala.

Por esta razão, é de enorme importância que um método de ensaio, *in vitro*, estabelecido e estandardizado, seja utilizado, como um exame adicional, na manufactura laboratorial.»

#### DIFERENTE VALOR DAS PROVAS DE DESAGREGAÇÃO

Vários estudos têm sido levados a efeito para se apreciar a libertação das substâncias activas de um sistema sólido. No entanto, essa investigação incidiu, principalmente, sobre o tempo requerido para ocorrer a desagregação e disseram respeito, principalmente, a apreciações dos aparelhos [construção simulando o comportamento do tracto digestivo sobre o meio artificial utilizado para o efeito (6, 7)].

Vários trabalhos foram praticados com o objectivo de se apreciar a relação entre o tempo de desagregação, *in vitro*, e a eficácia fisiológica (12, 47).

É bem notório que as conclusões a que se chegou num trabalho possam não ser aplicáveis com outras drogas medicamentosas, até porque umas substâncias, em relação a outras, podem apresentar grandes diferenças de solubilidade e divergências desta constante com as variações do valor de pH.

Por outro lado, outro pormenor teria de ser tomado em conta: qual a percentagem mínima que, para um dado composto activo, deve ser considerada «fisiologicamente eficaz», e qual a taxa mínima que já deve ser tomada como ineficaz, fisiologicamente.

Por outras palavras, tornar-se-ia necessário conhecer qual, verdadeiramente, a quantidade de agente medicamentoso necessário estar presente no organismo, para se obterem os desejáveis resultados clínicos.

Embora alguns trabalhos do passado tenham estabelecido, com mais ou menos precária exactidão, a relação entre a utilidade fisiológica e a satisfação das provas, *in vitro*, da desagregação (que nem sempre eram servidas por técnicas iguais), a validade dessa relação passou a ser contestada nos últimos tempos.

Outrora, considerou-se que uma rápida desagregação dos comprimidos podia ser tomada como significando uma, igualmente, rápida libertação das substâncias activas para a absorção.

Ora tal conceito foi, bem reconhecido, não ser verdadeiro.

A prévia exigência para uma rápida absorção de uma dada droga de um preparado sólido encontra-se na prévia facilidade da sua dissolução.

Vários trabalhos levaram ao reconhecimento de que a absorção das substâncias medicamentosas, sob a forma de comprimidos, é, frequentemente, limitada pelo valor taxado pelo processo dissolutivo.

O tempo de desagregação, por si, não dispõe de perfeita correlação com a eficácia biológica.

Realmente, estudos da concentração das substâncias activas em solução, como função da desagregação dos comprimidos, têm mostrado, em geral, a deficiência deste método para avaliar os comprimidos como medicamentos válidos.

Já em 1948, SPERANDIO *et al.* (8) apontavam que o facto de um comprimido haver desintegrado não pode significar que se tenha dissolvido: ele, meramente, se fragmentou em mais pequenas partículas.

Cabe, assim, a estes autores, o mérito de, numa verdadeira antecipação, terem assinalado a importante distinção entre a desagregação e a dissolução. Entretanto, EDWARDS afirma (9) que uma droga é absorvida quase tão rapidamente como se dissolve.

Assim, se começou a estabelecer a doutrina de que a velocidade e grau da resposta terapêutica, como consequência imediata da absorção medicamentosa, são, profundamente, controlados pela velocidade e taxa de dissolução das substâncias activas.

Deste modo, abriu-se um conceito novo, limitando o significado do «tempo de desagregação» e transplantando para um diferente comportamento e, portanto, para nova prova, a avaliação do fenómeno fisiológico da absorção.

STRICKLAND *et al.* (10) reconheceram que os grânulos individuais de um granulado, uma vez submetidos à compressão, podem manter a sua integridade. Resulta, assim, que, na desagregação dos comprimidos, em muitos casos, estes dissociam-se, inicialmente, nos primitivos grânulos e estes, só posteriormente, se desintegram em partículas mais reduzidas.

A prova de desagregação, medindo o tempo requerido para um comprimido se desagregar, isto é, para se desintegrar naquelas partículas primárias, não pode traduzir a acção medicamentosa, *in vivo*.

Mais importante é a libertação das substâncias activas, a partir dessas partículas iniciais, sendo fundamental a dissolução medicamentosa, para a verificação da absorção (11).

O tempo de desagregação surge, apenas, com o significado de desempenhar efeito sobre a velocidade de dissolução (11, 13). No entanto, a satisfação daquela prova pouco significa quanto à rapidez ou lentidão da libertação das substâncias activas, a partir das partículas desintegradas.

Portanto, se é certo que a dissolução, pelo menos em parte, se encontra na dependência da desagregação, a absorção, verdadeiramente, é apenas função da dissolução. Daqui, assumir particular significado, na avaliação da eficácia terapêutica dos preparados sólidos, a «prova da velocidade e da taxa de dissolução».

A prova de desagregação tão pouco pode apreciar as variações de dissolução e, portanto, de absorção, ocorridas quando se verificarem transformações das substâncias activas, de uma dada forma cristalina inicial para outra menos solúvel e, como tal, menos activa biologicamente ou mesmo inactiva.

A prova de desagregação não pode, pois, ser, sempre, tomada como uma medida da utilidade biológica dos preparados sólidos orais.

Verdadeiramente, restar-lhe-á o papel — de certa utilidade — de informar sobre a uniformidade de comportamento entre comprimidos de um mesmo lote, bem como entre os de lotes diferentes.

Vários trabalhos têm recomendado que a prova de desagregação da farmacopeia norte-americana seja corrigida, tornando-a mais capaz de correlacionar-se com a utilidade fisiológica, *in vivo*.

Têm sido, mesmo, feitas sugestões para que aquela prova, naquele código, fosse substituída por uma prova de dissolução (13, 14).

Para ser, adequadamente, significativa e, portanto, valiosa, a prova, *in vitro*, de que se lançar mão para avaliar a qualidade de um preparado, há-de

dar conta da taxa de absorção, *in vivo*. Esta correlação de uma prova *in vitro* com a acção fisiológica é mais verificada pela prova de dissolução.

O facto tem sido, multiplicadamente, confirmado.

Entre outros trabalhos desta índole, citaremos o de GERHARD LEVY (13) que, estudando as cifras de absorção de diferentes tipos comerciais de comprimidos de ácido acetilsalicílico, pôde verificar proporcionalidade entre os valores de absorção, *in vivo*, e os de dissolução, *in vitro*.

É evidente que, nalguns casos, à satisfação de uma prova de desintegração, pode corresponder uma adequada acção fisiológica.

Os estudos de MIDDLETON *et al.* (55) revelaram-lhes que a prova de desagregação representava uma válida indicação sobre a taxa em que a riboflavina entrava em solução a partir de drageias. Deste modo, para estes autores, qualquer das duas provas, de desintegração e de dissolução, seriam pres-táveis para apreciar a eficácia fisiológica das preparações de riboflavina.

O que, verdadeiramente, está em causa é a utilidade da prova de desagregação, em termos de generalidade, para aquilatar do valor de preparações diversas.

#### A PROVA DE DESAGREGAÇÃO

Por que a prova de desagregação continua a ter o seu lugar, embora limitada ao seu verdadeiro significado, não deixa de ter interesse, dadas certas correlações entre as duas provas, analisar certos pormenores da desintegração, ao apreciar-se a prova de dissolução.

Parece, pois, razoável atentar, mesmo apenas em sumário, nos factores que influenciam o tempo de desagregação.

Variadíssimos trabalhos têm revelado serem múltiplos esses factores: a formulação sob vários aspectos (16, 17, 18) e as técnicas da prova utilizadas (19, 20) (nos diferentes pormenores, como aparelhos, natureza dos meios, movimentos, etc.).

Todos estes pormenores são de importância, uns mais do que outros. À formulação e à técnica de compressão cabe, para uma mesma prova, as diferenças verificadas para comprimidos comerciais da mesma substância activa (21).

O maior ou menor aperto das malhas da rede desagregante representa um pormenor que influi, obviamente, por forma acentuada, na velocidade da prova (17), revestindo-se do maior significado para a sua valorização.

Os limites impostos, geralmente, pela prova de desagregação, *in vitro*, não estão ajustadamente correlacionados com os limites da utilidade fisiológica.

Foi reconhecido, por dados experimentais, que os tempos de desagregação estabelecidos pelas farmacopeias são um tanto arbitrários e mostram que, de um modo muito geral, são exageradamente curtos (22).

Por outras palavras, várias preparações, cujo emprego seria excluído por não satisfazer a prova, mostraram, no entanto, ser clinicamente eficazes.

Tem cabimento salientar que se verifica uma tendência para aumentar o tempo de desagregação. É assim que se denuncia essa evolução de critério da 16.<sup>a</sup> para a 17.<sup>a</sup> edições da farmacopeia norte-americana.

Tem sido reconhecido que comprimidos que requeram, consideravelmente, mais de uma hora para se desintegrarem, segundo as provas da USP XV,

revelaram-se ser ainda satisfatórias fontes de droga no corpo humano (22, 23).

Uma desagregação demasiado lenta pode ser consequência de uma compressão excessivamente enérgica no decorrer do fabrico, de um envelhecimento dos comprimidos (embora BURLINSON e PICKERING (24) tivessem atribuído a outros factores concomitantes com a prolongada conservação) ou de uma selecção inadequada dos ingredientes adjuvantes (21).

É de assinalar que, entre os diferentes factores que podem afectar os resultados nas provas de desagregação e da dissolução, nem sempre todos eles determinam consequências em perfeito paralelismo.

Assim, enquanto é normal o tempo de desagregação se ampliar, progressivamente, com o acréscimo de compressão, o mesmo pode não acontecer na prova de dissolução. A partir de certo valor da pressão, a desagregação é retardada acentuadamente; pode, no entanto, esse aumento da compacção determinar, ao contrário, um acréscimo de efeito dissolutivo da substância activa do comprimido, isto é ter o efeito de reduzir o tempo de dissolução, precisamente, ao contrário do que ocorre na prova de desagregação. O facto, aparentemente estranho, é compreensível. Os grânulos esmagados, na elevada compressão, criam uma textura que se opõe a pronta desintegração, mas oferecem uma maior interface entre sólidos e líquidos do meio, e a passagem de pequenas partículas para fora do contexto aglomerativo, vem facilitar o processo dissolutivo do conjunto.

GANDERTON e associados (25), ao estudarem a prova de dissolução de comprimidos de fenindiona, em paralelo com a de desintegração, deram bem conta deste divergente efeito por acréscimo da pressão usada, ao comprimir. O factor é, porém, só ocorível dentro de certos valores da compressão, como ainda é compreensível, se se atentar que, uma muito alta pressão torna o comprimido num todo coeso, para a dissolução ocorrer só da sua superfície.

Os resultados das experiências de SCHROETER *et al.* (15) indicam existir uma extrema especificidade na existência ou ausência de uma relação entre a taxa de dissolução e tempo de desintegração, consoante as drogas e os adjuvantes. Por outras palavras, a formulação modifica a, eventual, relação entre as provas de desagregação e de dissolução.

Em todo o caso, o comportamento do ritmo da dissolução é complexo, dependente de vários factores (25, 67).

## da Ordem dos Farmacêuticos

Dado que as técnicas preconizadas para a prova de avaliação do tempo de dissolução são as mesmas que foram estabelecidas para as de apreciação da desintegração, interessa analisar, ainda que resumidamente, os pormenores interferentes nos resultados.

Três factores primordiais se apresentam para ditar o valor do tempo necessário à desintegração: a natureza e a intensidade dos movimentos, a composição do meio líquido em que se realiza o ensaio, e a abertura da malha da rede desintegrante.

Incluso, para uma mesma técnica, há que precisar os termos exactos da interpretação dos resultados.

Em tempos, a tal respeito, verificou-se discordância na Inglaterra, na aprovação de uns comprimidos de fenobarbitona, entre os resultados oficial e do fabricante interessado (36,37).



Não há dúvida de que a prova de desagregação não deixou de ser, sempre, bastante convencional.

Variadíssimos métodos e variantes têm sido apresentados para melhoria da técnica da prova do tempo de desagregação (26-29) (excluindo nós os trabalhos mais antigos).

Vários modelos de aparelhos, incluindo modificações, melhorias e pormenores atinentes à obtenção de determinados objectivos, tem sido ensaiados (8, 21, 27, 28, 30-33). Alguns destes aparelhos destinavam-se a avaliar preparações de acção prolongada (31, 34, 35).

Foi em 1955 (33) que foi sugerida a utilização do disco auxiliador no aparelho para a prova de desagregação, mas o seu uso deve ser criteriosamente seleccionado, conforme a natureza dos comprimidos.

### TÉCNICA DA PROVA DE DISSOLUÇÃO

Na prova de dissolução usa-se, como critério apreciativo da velocidade de dissolução, a avaliação das quantidades de droga activa em dissolução num meio líquido, ao cabo de períodos específicos de tempo de contacto, em condições bem definidas.

Muitos processos tem sido citados e, tal como os descritos para a prova de desagregação, variam de processos extremamente suaves até aos providos de viva agitação.

O princípio desta prova assenta em se agitar (por forma reproduzível) o produto em prova (comprimidos ou cápsulas gelatinosas), num meio líquido conveniente (em regra, os que se usam para a prova de desagregação) e proceder a doseamentos, periódicos, do teor da substância activa, dissolvida nesse meio. Em períodos de tempo apropriadamente escolhidos, colher pequenas partes alíquotas do líquido filtrado e avaliar a percentagem de substância activa dissolvida.

Estes, sucessivos, doseamentos permitem estabelecer a correlação entre a percentagem de droga activa em solução e a função tempo.

Se a droga é totalmente solúvel no meio, a sua recuperação deve verificar-se dentro de tempo adequado, dentro daquele valor limite aceite para a preparação em análise.

Quando a substância activa não é totalmente solúvel no meio, o ensaio continua a ter o maior interesse, sendo avaliado, então, a taxa inicial de dissolução.

Como é bem evidente, o ritmo de libertação das drogas activas e o tempo limite máximo ao cabo do qual se devem ter dissolvido, praticamente, a sua totalidade, são dependentes não só de cada caso, consoante a substância activa em causa, como da natureza da preparação: cápsulas, comprimidos, drageias, cápsulas e comprimidos entéricos, cápsulas e comprimidos de acção prolongada.

Para o caso, concreto, de cápsulas de cloranfenicol, a FDA estabeleceu que a recuperação, na prova de dissolução, deve ocorrer da seguinte forma: percentagem de antibiótico libertada em 10, 20 e 30 minutos, respectivamente, 85, 93 e 98. Quer dizer, nas condições descritas da prova, a quantidade de cloranfenicol não dissolvido não deve ser superior a dois por cento, ao cabo de meia hora (38).

Por outro lado, tal como, já, acontecia com a prova de desagregação, o tempo limite, que se aceita poder restringir a emprego de um preparado, tem de ser estabelecido de acordo com uma pormenorização do método, *in vitro*, utilizado.

De acrescentar que, em rigor, para se avaliar a utilidade fisiológica de uma substância medicamentosa seria de ter em conta que a taxa de dissolução pode ser bem distinta no meio gástrico, ácido, e no meio entérico, alcalino (56).

Entre os factores que influenciam os resultados da prova de dissolução conta-se, primordialmente, aquele que já foi apontado interferir na prova de desagregação, a formulação dos comprimidos (11, 15, 56, 67).

JACOB e PLEIN (56), deram conta de distintos valores de dissolução para comprimidos de diferentes concentrações de fenobarbital, provenientes dos mesmos fabricantes.

A intensidade e a forma de agitação têm-se revelado pormenores que, como também é compreensível, podem afectar, grandemente, os resultados da prova de dissolução (61).

Em rigor, parece de aceitar que as provas *in vitro* se assemelham mais da situação fisiológica quando a intensidade da agitação for muito fraca (61, 64).

Vários métodos têm sido descritos para avaliar as características de dissolução dos comprimidos e das cápsulas (34, 39-42).

A principal característica, aliás, que interessa considerar é a velocidade de dissolução.

Têm sido descritos métodos para se avaliar o ritmo de libertação da substância activa em preparados de acção prolongada (40, 43-46).

Vários aparelhos foram, também, utilizados (7, 15, 42, 47, 48)) na execução desta prova.

Alguns destes dispositivos eram automatizados (41, 49, 51-53) (\*).

Os aparelhos para a prova de velocidade de desagregação, quando já metódicamente aperfeiçoados, como os descritos pelas melhores farmacopeias, são os que, igualmente, se prestam, na maior parte das circunstâncias, para a prática da prova de dissolução. É evidente que, para se aperceber claramente, como hoje constitui primordial escopo, as diferenças fisiológicas (e, portanto, a superioridade) entre preparados genéricos terapêuticos (isto é, entre preparações similares na substância activa, mas, provavelmente, diferentes na restante composição das fórmulas), se torna necessário que o aparelho tenha sido concebido de molde a fáceis adaptações à apreciação de determinado parâmetro fisiológico.

---

(\*) Foi descrito um aparelho automático para seguir o processo de dissolução por forma gráfica (41).

Esta técnica fornece dados contínuos na determinação do ritmo de dissolução, evitando a necessidade de colheita de amostras por pipetagem no método residual ou habitual. Seria sobretudo valiosa para seguir reacções rápidas em solução.

Foi desenvolvido um método *in vitro*, nuclear, para medir a taxa de libertação medicamentosa por forma contínua (41). Pode ser utilizado como meio metodológico automatizado para denunciar o efeito da formulação.

Foi estabelecido um método de diálise automatizado para exacta avaliação da taxa de dissolução de preparações com drogas pouco solúveis (60).

Como é razoável, verifica-se natural tendência para aproveitar, para a execução da prova de dissolução, a aparelhagem e a técnica da prova de avaliação do tempo de desagregação, uma vez que tais elementos já se encontram aperfeiçoados e estandardizados, ao mesmo tempo que se evita duplicação de técnicas e equipamento.

É, assim, que a *F. D. A.*, ao estabelecer a prova de velocidade de dissolução para cápsulas de cloranfenicol (38), menciona o aparelho e meio gástrico usados na prova de desagregação da *U. S. P.* para comprimidos.

No entanto, há justificadas razões para se questionar a validade de uma única e exclusiva técnica da prova aplicável às diversas substâncias medicamentosas apresentadas em comprimidos.

É de aceitar que, para certos casos, como já deixámos denunciar, algum método particular será mais valioso para corresponder ao comportamento, *in vivo*.

A prova de dissolução presta-se, como é compreensível, além da avaliação da qualidade de determinado lote de comprimidos ou cápsulas gelatinosas, a estudos de formulação ou de efeitos de pormenores de técnica operatória.

Tem sido já utilizada, por diferentes experimentadores, servindo, sistematicamente, diferentes objectivos (63, 67).

Tendo em conta os resultados de algumas experiências, parece de aceitar que os limites da velocidade de dissolução (como já o seria para o limite de tempo de desagregação) deverão ser estabelecidos tendo em conta as correlações *in vivo-in vitro*, que, nalguns casos, são de aceitar serem específicas para determinadas drogas e para a natureza da composição dos comprimidos (15).

Aliás, os próprios resultados das provas *in vivo* de dado preparado não podem ser tomados como dispendo de uma significação absoluta. Na verdade, é possível que um dado preparado seja diferentemente absorvido conforme os doentes, uma vez que factores diversos podem variar entre as pessoas, modificando a mobilidade intestinal e pH gástrico, factores que afectam a taxa de dissolução de drogas que forem só parcialmente solúveis. (61).

Ao finalizar esta revisão, interessa-nos sumariar, destacando os factos mais assinaláveis.

1 — A eficácia de comprimidos e cápsulas está dependente, além da presença das substâncias activas em quantidade concordante com a especificada no rótulo, em serem utilizáveis pelo doente.

2 — A fim de se assegurar da utilização das substâncias medicamentosas em comprimidos, as farmacopeias especificam a prova de desagregação.

3 — Para a valorização de qualquer prova *in vitro*, há que ter presente que o seu verdadeiro significado depende da adequada correlação com o que ocorre *in vivo*.

4 — Durante o decorrer dos últimos anos, tem sido discutido e aceite a inadequabilidade da prova de desagregação dos comprimidos, como padrão para fornecer informação sobre a absorção *in vivo* de uma preparação daquela forma galénica.

5 — O pertinente interesse de avaliação da libertação das substâncias activas dos preparados sólidos tem levado a estabelecer, como prova particularmente valiosa para o efeito, a *prova do tempo de dissolução*.

Deste modo, a prova de tempo de dissolução deve ser considerada um valioso meio de control da qualidade dos produtos sólidos orais.

## BIBLIOGRAFIA

- (<sup>1</sup>) PRISTA, L. N. e ALVES, A. G., *Técnica Farmacêutica e Farmácia Galénica*, I vol. Fundação Calouste Gulbenkian — Lisboa.
- (<sup>2</sup>) SILVA CARVALHO, L., Princípios gerais do controle de qualidade na fabricação industrial dos medicamentos, *Rev. Port. Farm.*, **18**, 145 (1968).
- (<sup>3</sup>) Compressi, *Pharmacopeia Helvetica V*, p. 205.
- (<sup>4</sup>) 7th. Addendum to the *British Pharmacopeia 1932*.
- (<sup>5</sup>) KANIG, J. L., Production and testing of enteric coatings, *Drug Stand.*, **22**, 113 (1954).
- (<sup>6</sup>) FILLEBORN, V. M., A new approach to tablet disintegration testing, *Am. J. Pharm.*, **120**, 233 (1948).
- (<sup>7</sup>) GERSHBERG, S., and STOLL, F. D., Apparatus, for tablet disintegration, and for chalking-out extractions, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **35**, 284 (1946).
- (<sup>8</sup>) SPERANDIO, G. J., EVANSON, R. V. and DEKAY, H. G., The disintegration of compressed tablets, *J. Amer. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **37**, 71 (1948).
- (<sup>9</sup>) EDWARDS, L. J., The dissolution and diffusion of aspirin in aqueous media, *Trans. Faraday Soc.*, **47**, 1191 (1951).
- (<sup>10</sup>) STRICKLAND, W. A., NELSON, J. E., BUSSE, L. W. and HIGUCHI, T., The Physics of tablet compression IX. Fundamental aspects of tablet lubrication, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **45**, 51 (1956).
- (<sup>11</sup>) PARROTT, E. L., WURSTER, D. E. and HIGUCHI, T., Investigation of drug release from solids. I. Some factor influencing the dissolution rate, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **44**, 269 (1955).
- (<sup>12</sup>) CHAPMAN, D. C., 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., Sci. Ed.*, **43**, 297 (1954).
- (<sup>13</sup>) LEVY, G., Comparison of dissolution and absorption rates of different commercial aspirin tablets, *J. Pharm. Sci.*, **50**, 388 (1961).
- (<sup>14</sup>) WAGNER, J. G., Biopharmaceutics: Absorption aspects, *J. Pharm. Sci.*, **50**, 359 (1961).
- (<sup>15</sup>) SCHROETER, L. C., TINGSTAD, J. E., KNOEHEL, E. L. and WAGNER, J. C., Specificity of the relationship between rate of dissolution and disintegration time of compressed tablets, *J. Pharm. Sci.*, **51**, 865 (1962).
- (<sup>16</sup>) HOLSTIUS, E. A. and DEKAY, H. G., A statistical study of some disintegrating and binding agents in certain compressed tablets, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **41**, 505 (1952).
- (<sup>17</sup>) NAIR, A. D. and BHATIA, V. N., Studies on disintegration of compressed tablets I. Effect on disintegration time of the procedure use in incorporating the disintegrating agent, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **46**, 131 (1957).
- (<sup>18</sup>) COOPER, B. F. and BRECHT, E. A., Surfactants in tablets to improve disintegration, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **46**, 520 (1957).
- (<sup>19</sup>) WARD, J. B. and TRACHTENBER, A., Evaluation of tablet disintegrants, *Drug Cosmetic Ind.*, **91**, 35 (1962).
- (<sup>20</sup>) GROSS, H. M. and BECKER, C. H., A comparative study of tablet disintegrating agents, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **41**, 157 (1952).
- (<sup>21</sup>) MUNZEL, K. und KAGI, M., Über die zerfallzeit von tabletten, *Pharm. Acta Helv.*, **30**, 408 (1955).
- (<sup>22</sup>) ENDICOTT, C. J. and KIRCHMEYER, F. J., Relationships between in vitro tablet disintegration and physiological availability, *Drug Standard*, **24**, 193 (1956).
- (<sup>23</sup>) CHAPMAN, D. C., CHATTEN, L. G. and CHAMPBELL, J. A., Physiological availability of drugs in tablets, *Can. Med. Assoc. J.*, **76**, 102 (1957).
- (<sup>24</sup>) BURLINSON, H. and PICKERING, G., The disintegration of compressed tablets. The effect of age and certain associated factors, *J. Pharm. Pharmacol.*, **2**, 630 (1950).
- (<sup>25</sup>) GANDERTON, D., HADGRAFT, J. W., RISPIN, W. T. and THOMPSON, A. G., The break-up and dissolution of phenindione tablets, *Pharm. Acta Helv.*, **42**, 152 (1967).
- (<sup>26</sup>) PATEL, R. P. and DANTWALA, S. A., A new method for the desintegration time of compressed tablets, *Am. J. Hosp. Pharm.*, **15**, 516 (1958).
- (<sup>27</sup>) HOYLE, H., The disintegration of tablets, *Quart. J. Pharm. Pharmacol.*, **19**, 279 (1946).
- (<sup>28</sup>) PRANCE, H. P., STEPHENSON, D. and TAYLOR, A., A disintegration test for tablets, *Quart. J. Pharm. Pharmacol.*, **19**, 286 (1946).
- (<sup>29</sup>) LEVY, G. and GUMTOW, R. H., Effect of certain tablet formulation factors on dissolution rate of the active ingredient III. Tablet lubricants, *J. Pharm. Sci.*, **52**, 1139 (1963).

- (<sup>20</sup>) BRAUN, H. and HUBER, H., New apparatus for the determination of disintegration time of tablets, *Deut. Apoth. Ztg., apud C. A.*, **48**, 11 003-a (1954).
- (<sup>21</sup>) KAPLAN, L. L. and KISH, J. A., Gasket insert modification of U. S. P. tablet disintegration apparatus, *J. Pharm. Sci.*, **51**, 706 (1962).
- (<sup>22</sup>) FIELD, W. E., A new apparatus for the B. P. tablet desintegration test., *J. Pharm. Pharmacol.*, **6**, 495 (1954).
- (<sup>23</sup>) O'BRIEN, J. L., PACENTI, D. and DUESCHER, H. O., A suggested modification to improve the official disintegration test for tablets, *Drug Stand.*, **23**, 126 (1955).
- (<sup>24</sup>) SOUDER, J. and ELLENBOGEN, W. C., Laboratory control of dextro amphetamine sulfate sustained release capsules, *Drug Stand.*, **26**, 77 (1958).
- (<sup>25</sup>) KRUEGER, E. O. and VLIET, E. B., *In vitro* of timed release tablets and capsules, *J. Pharm. Sci.*, **51**, 181 (1962).
- (<sup>26</sup>) The testing scheme: London, *Pharmac. J.*, **167**, 245 (1951).
- (<sup>27</sup>) Unsatisfactory tablets, *Pharmac. J.*, **167**, 412 (1951).
- (<sup>28</sup>) Test of dissolution rate of chloramphenicol capsules, *U. S. Department of Health, Education, and Welfare, Food and Drug Administration*, 1968.
- (<sup>29</sup>) CHAPMAN, D. G., CRISAFIO, R. and CHAMPBELL, J. A., The relation between *in vitro* disintegration time of sugar-coated tablets and physiological availability of riboflavin, *J. Amer. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **43**, 297 (1954).
- (<sup>30</sup>) NASH, R. A. and MARCUS, A. D., An *in vitro* method for the evaluation of sustained release products, *Drug Stand.*, **28**, 1 (1960).
- (<sup>31</sup>) NIEBERGALL, P. J. and GOYAN, J. E., Dissolution rate studies I. Continuous recording technique for following rapid reactions in solution, *J. Pharm. Sci.*, **52**, 29 (1963).
- (<sup>32</sup>) PAIKOFF, M. and DRUMM, G., Method for evaluating dissolution characteristics of capsules, *J. Pharm. Sci.*, **54**, 1693 (1965).
- (<sup>33</sup>) VLIET, E. B., Progress report on studies to develop an *in vitro* procedure for measuring the rate of drug release from timed release tablets and capsules, *Drug Stand.*, **28**, 113 (1960).
- (<sup>34</sup>) ROYAL, J., *In vitro* method for the determination of the rate of release of amphetamine sulfate from sustained release medication, *Drug Stand.*, **26**, 41 (1958).
- (<sup>35</sup>) CAMPBELL, D. J. and THEIVACT, J. G., Determination of drug release from gradual release preparations, *Drug Stand.*, **26**, 73 (1958).
- (<sup>36</sup>) SOUDER, J. C. and ELLENBOGEN, W. C., Laboratory control of dextro amphetamine sulfate sustained release capsules, *Drug Stand.*, **26**, 77 (1958).
- (<sup>37</sup>) CHAPMAN, D. G., CRISAFIO, R. and CHAMPBELL, J. A., The relation between *in vitro* disintegration time of sugar-coated tablets and physiological availability of sodium *p*-Aminosalicylate, *J. Amer. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **45**, 374 (1956).
- (<sup>38</sup>) LEVY, G. and HAYES, A., Physicochemical basis of the buffered acetylsalicylic acid controversy, *New Engl. J. Med.*, **262**, 1053 (1960).
- (<sup>39</sup>) SCHROETER, L. C. and WAGNER, J. G., Automated dissolution rate studies of capsules and tablets, *J. Pharm. Sci.*, **51**, 957 (1962).
- (<sup>40</sup>) McCLINTOCK, W. J., KILDSIG, D. O., KESSLER, W. V. and BANKER, G. S., Nuclear *in vitro* method of continuously evaluating release rates of solid dosage forms, *J. Pharm. Sci.*, **57**, 1649 (1968).
- (<sup>41</sup>) LAPIDUS, H., and LORDI, N. G., Some factors affecting release of a water-soluble drug from a compressed hydrophilic matrix, *J. Pharm. Sci.*, **55**, 840 (1966).
- (<sup>42</sup>) SAERL, R. O. and PERNAROWSKI, M., The biopharmaceutical properties of solid dosage forms: I. An evaluation of 23 brands of phenylbutazone tablets, *Canad. Med. Ass. J.*, **96** 1513 (1967).
- (<sup>43</sup>) PERNAROWSKI, M., WOO, W. and SEARL, R. O., Continuous flow apparatus for the determination of the dissolution characteristics of tablets and capsules, *J. Pharm. Sci.*, **57**, 1421 (1968).
- (<sup>44</sup>) RITSCHER, W. A., and ORTH, H., Testing of tablets with prolonged action. Enzyme activity during the modified half-chang method, *J. Pharm. Sci.* **56**, 773 (1967).
- (<sup>45</sup>) MIDDLETON, E. J., DAVIES, J. M. and MORRISON, A. B., Relationship between rate of dissolution, disintegration time, and physiological availability of riboflavin in sugar-coated tablets, *J. Pharm. Sci.*, **53**, 1378 (1964).
- (<sup>46</sup>) JACOB, J. T., and PLEIN, E. M., Factors affecting the dissolution rate of medicaments from tablets I. *In vitro* dissolution arte of commercial phenobarbital tablets, *J. Pharm. Sci.*, **57**, 799 (1968).
- (<sup>47</sup>) HOROVITZ, K. L., and LENG, H. R., Radioactive indicators, enteric coatings and intestinal absorption, *Nature*, **147**, 580 (1941).

- (<sup>69</sup>) OSER, B. L., MELNICK, D. and HOCHBERG, M., Physiological availability of the vitamins. Study of methods for determining availability of vitamins in Pharmaceutical products, *Ind. Eng. Chem.*, **37**, 405 (1945).
- (<sup>70</sup>) NELSON, E., Part XVII. Physicochemical and pharmaceutic properties of drugs that influence the results of clinical trials, *Clin. Pharmacol. Therap.*, **3**, 673 (1962).
- (<sup>71</sup>) HERSEY, J. A. and BARZILAY, R. B., Dissolution rates of sparingly soluble tablets, *J. Pharm. Pharmacol.*, **21**, 65 (1969).
- (<sup>72</sup>) LEVY, G., LEONARDS, J. R. and PROCKNAL, J. A., Interpretation of *in vitro* dissolution data relative to the gastrointestinal absorption characteristics of drugs in tablets, *J. Pharm. Sci.*, **56**, 1365 (1967).
- (<sup>73</sup>) LEVY, G. and HOLLISTER, L. E., Inter- and intrasubject variation in drug absorption kinetics, *J. Pharm. Sci.*, **53**, 1446 (1964).
- (<sup>74</sup>) LEVY, G., LEONARDS, J. R. and PROCKNAL, J. A., Development of *in vitro* dissolution tests which correlate quantitatively with dissolution rate-limited drug absorption in man, *J. Pharm. Sci.*, **54**, 1719 (1965).
- (<sup>75</sup>) HAMLIN, W. E., NELSON, E., BALLARD, B. E., and WAGNER, J. G., Loss of sensitivity in distinguishing real differences in dissolution rates due to increasing intensity of agitation, *J. Pharm. Sci.*, **51**, 432 (1962).
- (<sup>76</sup>) LEVY, G., Effect of certain tablet formulation factors on dissolution rate of the active ingredient I. Importance of using appropriate agitation intensities for *in vitro* dissolution measurements to reflect *in vivo* condition, *J. Pharm. Sci.*, **52**, 1039 (1963).
- (<sup>77</sup>) BARZILAY, R. B. and HERSEY, J. A., Dissolution rate measurement by an automated dialysis method, *J. Pharm. Pharmacol.*, **20**, Suppl., 23, 232 S (1968).
- (<sup>78</sup>) LEVY, G., ANTKOWIAK, J. M., PROCKNAL, J. A. and WHITE, D. C., Effect of certain tablet formulation factors on dissolution rate of the active ingredient II. Granule size, starch concentration, and compression pressure, *J. Pharm. Sci.*, **52**, 1047 (1963).



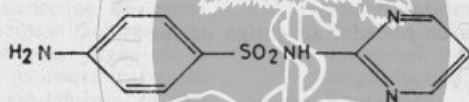
## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

# ADENDA DA FARMACOPEIA

## SULFADIAZINA

### Sulfadiazinum

2 — Para-aminobenzeno-sulfonamida-pirimidina.  
Sulfanilamida-pirimidina.



Pó cristalino branco ou muito levemente amarelado; quase inodoro, insípido; alterável à luz; quase insolúvel na água, no álcool, na acetona, no clorofórmio e no éter; dissolve-se nas soluções dos hidróxidos alcalinos e menos nos ácidos minerais diluídos. Fusível entre 252 e 256°, decompondo-se parcialmente; aquecida em temperaturas mais elevadas, adquire coloração castanho-avermelhada, não liberta ácido sulfídrico e queima-se sem deixar resíduo. Dissolvida em álcool absoluto apresenta um máximo de extinção em 269 m $\mu$  ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 880 \pm 40$ ).

Misture em cápsula de porcelana 0,01 g da sulfadiazina com III gotas de solução alcoólica a 2 por cento de vanilina e I gota de ácido clorídrico; produz-se coloração amarelo-dourada.

Aqueça cuidadosamente em tubo de ensaio até obtenção de um sublimado 0,5 g da sulfadiazina; destaque com uma vareta de vidro uma pequena porção do sublimado obtido e ajunte-lhe 1 ml de solução alcoólica a 5 por cento de resorcina e 1 ml de ácido sulfúrico; desenvolve-se coloração vermelho-sanguínea, que passa a azul-violácea por diluição com 25 ml de água arrefecida pelo gelo e subsequente alcalinização com amônia.

Dissolva 0,025 g da sulfadiazina em 5 ml de solução a 0,1 por cento de hidróxido de sódio; ajunte a pouco e pouco, agitando, X gotas de solução de sulfato de cobre; forma-se pp. verde-azeitona, que passa lentamente a cinzento-purpúrea.

Dissolva 0,01 g da sulfadiazina em 10 ml de ácido clorídrico, diluído a 1 por cento; ajunte 3 ml de solução decinormal de iodo; forma-se pp. castanho-avermelhado, microcristalino.

Seca na estufa a 105°, por 2 horas, não perde mais de 0,5 por cento de peso.

Dissolva 0,1 g da sulfadiazina em 5 ml de solução decinormal de hidróxido de sódio e ajunte 1 ml de solução de iodeto de potássio e de mercúrio, alcalina; o líquido não cora de alaranjado (saís de amônio) nem precipita (sulfanilamida, sulfaguanidina).

Dissolva 1 g da sulfadiazina numa mistura de 20 ml de água e 5 ml de solução normal de hidróxido de sódio; o líquido fica límpido e incolor (substâncias estranhas).

Misture 0,1 g da sulfadiazina com 5 ml de ácido sulfúrico; o líquido fica incolor ou levemente amarelado (substâncias carbonizáveis).

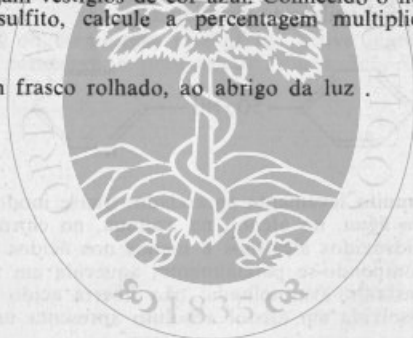
Aqueça a cerca de 70°, durante 5 minutos, uma mistura de 2 g da sulfadiazina e 100 ml de água; arrefeça rapidamente, filtre e no filtrado, que deve ser incolor ou levemente amarelado, faça os ensaios:

- a 25 ml ajunte V gotas de solução de fenolftaleína e 0,2 ml de solução decinormal de hidróxido de sódio; o líquido cora de vermelho (ácidos livres);
- a 25 ml ajunte V gotas de ácido azótico e 1 ml de solução de azotato de prata; não precipita (cloretos);
- a 25 ml ajunte V gotas de ácido clorídrico, 1 ml de solução de cloreto de bário e ferva; não precipita (sulfatos);
- a 10 ml ajunte II gotas de ácido acético diluído e V gotas de solução de sulfureto de sódio; não cora nem precipita (metais diversos).

Deve conter, no mínimo, 98 por cento de  $C_{10}H_{10}N_4O_2S$ , doseado pelo seguinte modo:

Dissolva 0,2 g da sulfadiazina numa mistura de 10 ml de ácido acético e 10 ml de ac. cl. dol. ácido clorídico dil. — complete com água o volume de 100 ml; verta 10 ml desta solução para matrás rolhado de 500 ml, neutralize, ao papel de tornesol, com solução a 10 por cento de hidróxido de sódio e ajunte 25 ml de solução decinormal de bromato de potássio, 2 g de brometo de potássio, 20 ml de água e 10 ml de ácido clorídrico; rolhe o matrás, agite e deixe em repouso, ao abrigo da luz, 5 a 10 minutos; adicione 10 ml de solução de iodeto de potássio, agite novamente ajunte 300 ml de água, 1 ml de cozimento de amido e solução decinormal de hipossulfito de sódio até que no líquido se não vejam vestígios de cor azul. Conhecido o número n de mililitros gastos da solução de hipossulfito, calcule a percentagem multiplicando a diferença (25-n) por 10,012.

Conserve em frasco rolhado, ao abrigo da luz.



## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos



# BIBLIOGRAFIA

PRÉCIS DE CHIMIE ORGANIQUE, por J. A. GAUTIER e M. MIOCQUE; 1 vol. enc. 391 págs., Collection de Précis de Pharmacie, Masson et C.<sup>a</sup> (1968).

A obra em questão que é apresentada em dois volumes inclui, neste primeiro tomo, os modernos conceitos de estrutura química, os principais factores concorrentes para as reacções orgânicas e cita ainda, dentro da primeira parte, as técnicas orgânicas, nomeadamente, os sectores preparativo e analítico.

A segunda parte deste primeiro volume ocupa-se de química orgânica descritiva detendo-se sobre os agrupamentos químicos da série acíclica e encarando-os sob o ponto de vista das características gerais, das suas propriedades físico-químicas e do seu interesse biológico. Os principais membros de cada família são apresentados monograficamente.

Julga-se pois, que se trata duma obra indispensável ao estudante de química orgânica e dum precioso auxiliar para quem queira actualizar os seus conhecimentos sobre tão aliciante e complexa matéria, mas de interesse básico para uma sólida cultura farmacêutica.

*A. Silva Santos*

MODERN TRENDS IN TOXICOLOGY por E. BOYLAND e R. GOULDINE, 1.º vol. 317 págs Butterworhs, (1968).

Como o próprio nome da obra deixa antever trata-se dum documento actual sobre os principais, e sem dúvida mais importantes aspectos que dominam a toxicologia.

O interesse deste livro manifesta-se pelo facto de nele serem apresentados, individualmente, por autores distintos, 13 aspectos que muito preocupam os cien-

tistas actuais, nomeadamente toxicologistas e farmacologistas.

A idoneidade dos vários colaboradores da obra e a simples transcrição dos títulos dos vários capítulos:

1. The Purpose and value of LD<sub>50</sub> determinations
2. Percutaneous Toxicity
3. Inhalation Tests
4. Reproduction Tests
5. Teratology
6. Carcinogenicity
7. Function Tests
8. Behavioural Studies
9. Antagonism and Potentiation of Drug Action
10. Tests in Man
11. Drug Safety
12. Food Additives
13. Pesticides,

são suficientemente elucidativos do interesse e da vantagem de se possuir uma obra com as características que esta rápida crítica procurou realçar.

*A. Silva Santos*

HUNGARIAN PHARMACY — Publicação da Sociedade Farmacêutica Húngara — Medicine Publishing House (1968).

Este livro parece-nos de grande interesse pois nos dá uma ideia do que é hoje a Farmácia na Hungria.

Começou por apresentar Modelos de Organização — com uma resenha histórica, organização presente da distribuição de medicamentos, serviço de informação sobre medicamentos, etc. — continuando com um pequeno estudo sobre a educação farmacêutica na Hungria, não esque-

cendo o importante capítulo da Pesquisa e Controlo dos Medicamentos, trata também do desenvolvimento da Farmácia e da Farmácia como uma ciência. Ao falar da especialização das Ciências Farmacêuticas cita a Tecnologia Farmacêutica, Química dos Medicamentos, Análise dos Medicamentos, Farmacognosia, Farmacologia e Toxicologia, Organização da Farmácia (organização da distribuição de medicamentos). Termina o livro com a apresentação dos planos para o desenvolvimento futuro da Farmácia com grandes esperanças de que este se realize, como pode deduzir-se do sinal: «as tarefas da Farmácia húngara para as próximas décadas estão apresentadas e a sua completa realização está garantida pelos resultados obtidos nos últimos anos.»

M. H. D. A.

**TÉCNICA FARMACÊUTICA E FARMÁCIA GALÉNICA**, por L. NOGUEIRA PRISTA e A. CORREIA ALVES, 1. vol., 1192 pgs., Ed. Fundação Calouste Gulbenkian — Lisboa, 1967.

Os Professores NOGUEIRA PRISTA e CORREIA ALVES da Faculdade de Farmácia do Porto acabam de publicar, sob o patrocínio da Fundação Gulbenkian, um tratado de Farmácia Galénica.

O primeiro volume, impresso em meados de 1968, constitui sem dúvida, não só um marco importante na bibliografia farmacêutica portuguesa, mas também, pela sua sistematização, clareza e actualizada documentação, um elemento de consulta permanente e valioso de estudantes e profissionais interessados pelos assuntos de tecnologia farmacêutica.

A primeira parte — Técnica Farmacêutica — ocupa cerca de 450 páginas e nela as operações farmacêuticas são classificadas de acordo com a orientação seguida há vários anos na Faculdade do Porto.

Para dar uma ideia desta classificação referimos seguidamente os títulos dos grandes capítulos:

1. Operações mecânicas de uso geral (pesagem e medições de volume)
2. Operações mecânicas de separação (de sólidos; de sólidos de líquidos ou de líquidos imiscíveis)
3. Operações mecânicas de divisão (de sólidos; de substâncias moles; de líquidos)
4. Operações físicas exigindo a intervenção do frio ou do calor (refrigeração; evaporação; liofilização; destilação, etc.)

5. Operações físicas exigindo a intervenção de líquidos (dissolução simples e extractiva)
6. Esterilização (métodos físicos; por substâncias químicas no estado gasoso).

Para se avaliar do desenvolvimento, equilíbrio e actualização dados aos diferentes capítulos, diremos que a emulsificação ocupa 28 páginas, a dissolução 77, a esterilização 61 e a liofilização 49 páginas. Este capítulo (que ocupa no livro de CASADIO menos de 10 páginas) é subdividido nos seguintes subcapítulos: generalidades, teoria, determinação da temperatura de congelação total, análise térmica dos sistemas congelados, congelação a temperaturas muito baixas, processos para obtenção de congelações rápidas, sublimação do gelo, condensação, secagem secundária, aspectos práticos, tipos de liofilizadores, aparelhos para a secagem secundária, fecho dos recipientes.

A segunda parte — Farmácia Galénica — ocupa cerca de 530 páginas deste I volume e, a par de alguns capítulos introdutórios, trata apenas das formas farmacêuticas obtidas por divisão, extracção e dispersão mecânicas.

Os grandes capítulos desta parte da obra que vimos comentando são os seguintes:

1. Introdução (definição; objectivos; evolução)
2. Bibliografia (Farmacopeias; tratados; revistas)
3. Medicamentos (conceitos; classificação)
4. Administração dos medicamentos (medicamentos tópicos e locais; medicamentos de acção geral; as vias de administração; posologia)
5. Classificação das formas farmacêuticas
6. Formas farmacêuticas obtidas por divisão mecânica
7. Formas farmacêuticas obtidas por dispersão mecânica.

A classificação adoptada por N. PRISTA e C. ALVES é também a tradicionalmente seguida na Universidade do Porto, classificação naturalmente discutível, mas que apresenta inegáveis virtudes de natureza didáctica e compreende os seguintes grupos de formas farmacêuticas:

I Grupo — Obtidas por divisão mecânica: 1. Espécies e formas complementares; 2. Pós e formas complementares (granulados, comprimidos, drageias, pílulas,

grânulos, bolos, chocolates, biscoitos, pastilhas, lenticulas e cápsulas);

II Grupo — Obtidas por extracção mecânica: 1. sucos;

III Grupo — Obtidas por dispersão mecânica: 1. emulsões; 2. dispersões coloidais; 3. suspensões e formas complementares (aerossóis);

IV Grupo — Obtidas por dispersão molecular: 1. hidróleos (soluções, macerados, infusos e cozimentos); 2. sacaróleos líquidos (xaropes, melitos e oximelitos); 3. alcoóleos (soluções, tinturas, alcoola-turas); 4. gliceróleos; 5. eteróleos; 6. enóleos; 7. oleóleos; 8. soluções com outros dissolventes;

V Grupo — Obtidas por dissolução e evaporação: 1. extractos;

VI Grupo — Obtidas por destilação: 1. hidrolatos; 2. alcoolatos;

VII Grupo — Obtidas por operações complexas ou múltiplas: 1. para uso externo (pomadas, cremes, pastas dérmicas, glicerados, etc.); 2. para aplicação nas mucosas (colírios, supositórios, óvulos, velas, etc.); 3. para uso parenteral (soluções, suspensões e emulsões injectáveis).

No estudo monográfico de cada uma das formas farmacêuticas e também nos capítulos preliminares, os AA., tal como na primeira parte do livro, procuraram o justo equilíbrio, de modo a que fossem muito resumidos os assuntos de pouco interesse e suficientemente desenvolvidos aqueles que hoje mais interessam os alunos e os profissionais que pretendem actualizar os seus conhecimentos.

Pode parecer exagerada, ou até descabida, a inclusão e extensão dada ao capítulo «administração de medicamentos», assunto que constitui nalgumas Escolas, nacionais e estrangeiras, parte introdutória da Farmacognósia ou da Farmacodinamia, mas que aparece mais ou menos desenvolvido nos livros clássicos e modernos de Farmácia Galénica, ou de Tecnologia.

Pela nossa parte — e atendendo que este capítulo, nos livros de Farmacologia (para médicos e para farmacêuticos) que conhecemos, é tratado com orientação muito diversa — pensamos que foi muito útil reunir, na quase centena de páginas dedicadas às vias de administração, não só elementos básicos de anatomia e fisiologia, mas sobretudo as questões galéni-

cas relacionadas com a absorção e acção terapêutica, com exemplos bem escolhidos e a actualização de conhecimentos patente em todo o livro (como sejam os problemas da influência da granulometria, da forma cristalina, dos adjuvantes, etc. na actividade terapêutica dos fármacos administrados por via oral).

A orientação seguida no estudo de cada forma farmacêutica é sensivelmente idêntica, terminando com um capítulo de formulário e bibliografia seleccionada (de carácter geral e especializada).

Para se ter ideia do desenvolvimento e actualização desta parte do livro que estamos criticando, referimos seguidamente os sub-capítulos duma das formas farmacêuticas mais estudadas nestes últimos anos, cuja bibliografia conhecíamos melhor e que ocupa 58 páginas — as suspensões: generalidades; aspectos físicos (flutuação das partículas, redispersibilidade); preparação (redução do tamanho das partículas, suspensões sem agentes suspensores, aumento da viscosidade da fase dispersante, floculação controlada); tipos de suspensões; incompatibilidades; conservação; ensaio (determinação do tamanho das partículas, viscosidade e comportamento reológico, determinação do potencial zeta); formulário.

Naturalmente, ainda não tivemos oportunidade de ler todo o livro, mas o aspecto gráfico e a revisão pareceram-nos também bastante cuidados. A propósito de lapsos de revisão salientamos apenas dois: uma «gralha» importante na primeira parte (a qual aparece no texto e no índice, mas com a classificação decimal correcta) — a designação de «pulverização de substâncias moles ou polpação»; em vez de «divisão de substâncias moles ou polpação»; e a bibliografia dos «aerossóis» que, ao contrário de toda a restante, não tem primeiro os apelidos dos autores.

Ao terminar este comentário sobre o I volume de «Técnica Farmacêutica e Farmácia Galénica», esperamos que o acolhimento que este livro irá ter, concerteza, nos meios universitários portugueses, brasileiros, espanhóis e latino-americanos, seja o estímulo para que os AA. publiquem, dentro de pouco tempo, o segundo e último volume.

A. Marques Leal

# FACTOS E PROBLEMAS DA FARMÁCIA PORTUGUESA

Pelo Prof. A. C. CORREIA DA SILVA

EDIÇÃO DE CONJUNTO NUM ÚNICO VOLUME,  
COM PREFÁCIO DO

Prof. GUILHERME BRAGA DA CRUZ,

DOS SEGUINTE TRABALHOS :

- A missão actual do Farmacêutico;
- Farmácias e Farmacêuticos;
- Considerações sobre alguns aspectos de uma política do medicamento;
- Análise e comentário a um parecer da Câmara Corporativa sobre propriedade de Farmácia;
- Discurso da sessão inaugural das IV Jornadas Farmacêuticas Portuguesas;
- Entrevista concedida ao «Diário da Manhã» sobre a lei da propriedade de Farmácia;
- A responsabilidade do farmacêutico perante a nova legislação;
- Reparando uma injustiça;
- Os licenciados em Farmácia e a prática das análises químico-biológicas de aplicação à clínica;
- Um boticário na História da Expansão Portuguesa no Mundo;
- Um precursor dos Estudos de Etnografia Oriental — o boticário quinhentista português, Tomé Pires;
- Contribuição dos portugueses para o conhecimento das plantas medicinais do Ultramar. Balanço das actividades actuais dos Farmacêuticos neste domínio;
- Grandeza e miséria do medicamento.

Centro de Documentação Farmacêutica

UMA QUE SE DEVE LER PARA CONHECER OS PROBLEMAS  
DA FARMÁCIA EM PORTUGAL

PREÇO : UM VOLUME DE 270 PÁGINAS . . . . 60\$00

(Para os sócios do Sindicato que o requisitem à Secretaria, é de 45\$00,  
incluindo o porte)

# SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS

**ESTATUTO APROVADO**

**PELO DECRETO - LEI N.º 46 997**



**HORÁRIO DO EXPEDIENTE E DA BIBLIOTECA :**

**DIAS ÚTEIS :**

— das 9.30 às 12.30 h e das 14.30 às 18 h.

**SABADOS :**  
Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos



**REUNIÕES DA DIRECÇÃO :** Às 3.ªs feiras, das 21 às 24 h.

## NOTAS DA SECRETARIA

### • Inscrição no Sindicato

A ninguém é permitido exercer a profissão de farmacêutico sem estar inscrito no Sindicato (Art.º 6.º do Estatuto)

### • Participações obrigatórias ao Sindicato

Todos os inscritos no Sindicato Nacional dos Farmacêuticos devem participar (nos termos do artigo 10.º e 21.º do Estatuto):

- a) A mudança dos locais onde exercem a sua actividade, sempre que isso se verifique;
- b) A instalação ou aquisição de farmácia ou laboratório de sua propriedade;
- c) As mudanças de direcção técnica ou de estrutura social da sua empresa farmacêutica, assim como as transferências do local da mesma;
- d) As suas mudanças de residência;
- e) A sua substituição nos impedimentos, que será feita nos termos da lei;
- f) A sua entrada em função ou abandono de direcção técnica da farmácia ou laboratório;
- g) A mudança ou cessação da sua actividade profissional.

## REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

ASSINATURAS:

Série de 4 Tomos (1 ano)

PORTUGAL ... ..	40\$00
Brasil e Espanha ... ..	50\$00
Demais países ... ..	60\$00
Preço avulso ... ..	10\$00

## da Ordem dos Farmacêuticos

ANÚNCIOS:

1 Pág. ... ..	600\$00		
1/2 » ... ..	350\$00		
1/4 » ... ..	200\$00		
1/8 » ... ..	100\$00		
Na capa : Exterior	900\$00 ; Interior	700\$00 e	600\$00

Há descontos para séries anuais e os preços líquidos são acrescidos de 3 % para o imposto do selo.

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

# 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

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. XIX \* 1969

ABRIL - JUNHO \* N.º 2

## TRABALHOS ORIGINAIS

### IDENTIFICAÇÃO E DOSEAMENTO DA PREDNISONA E DA FENILBUTAZONA QUANDO EM ASSOCIAÇÃO NA MESMA FORMA FARMACÊUTICA (\*)

ANUELA COSTA REIS

ORLANDO PINTO

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

Centro de Documentação Farmacêutica

da Ordem dos Farmacêuticos

#### 1. INTRODUÇÃO

O nosso interesse na elaboração de um medicamento com prednisona e fenilbutazona proveio de termos tomado conhecimento através da bibliografia clínica, da existência de sinergismo entre estes dois compostos.

Para isso tornou-se-nos necessário, como é óbvio, desenvolver uma técnica de identificação e doseamento destes compostos associados na mesma forma farmacêutica.

Começamos então por estudar as características já conhecidas de cada um (1 e 2) o que nos revelou:

1 — A impossibilidade de proceder à sua separação a partir de uma eventual mistura, recorrendo apenas às características de solubilidade.

(\*) Os autores agradecem ao Laboratório Fidelis a autorização para publicar o estudo por eles efectuado nessa Unidade de Produção de Medicamentos.

2—A possibilidade de dosar e identificar por espectrofotometria na região do visível e na região do ultravioleta, a prednisona.

3—A possibilidade de dosar e identificar por espectrofotometria no ultravioleta, a fenilbutazona.

Atendendo às vantagens inerentes à aplicação dos métodos espectrofotométricos para identificação e doseamento de ambos os compostos quando em mistura, tentámos a resolução por esta via tendo conseguido demonstrar não haver interferência de qualquer deles sobre o outro.

Paralelamente desenvolvemos um trabalho de identificação por cromatografia em camada delgada, da mistura dos compostos tendo obtido uma boa separação.

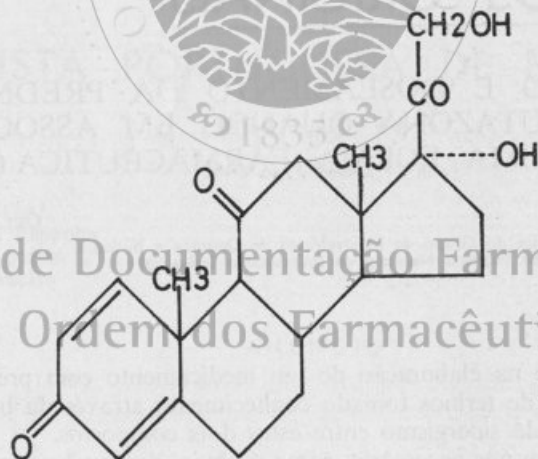
Para concluir fizemos uma extensão destas técnicas, aplicando-as a comprimidos, contendo como princípios activos os 2 compostos citados.

## 2. PARTE EXPERIMENTAL

### 2.1. PREDNISONA

#### 2.1.1. Revisão das características físico-químicas

A prednisona ou  $17\alpha$ , 21-di-hidroxi-1,4-pregnadieno-3,11-20-triona, de fórmula bruta  $C_{21}H_{26}O_5$ , é um pó branco, cristalino, insípido ao primeiro contacto, apresentando por fim um sabor amargo persistente; pouco solúvel



no álcool, acetona, clorofórmio, dioxano e metanol. Solúvel no cloreto de metileno, quase insolúvel na água e no éter de petróleo. Funde com decomposição a cerca de  $230^{\circ}\text{C}$ .

Por dissolução de 1 mg, em 2 ml de ácido sulfúrico, desenvolve-se, decorrido cerca de um minuto, uma coloração amarelo-esverdeada que passa a amarelo-alaranjada. Decorridos alguns minutos a solução apresenta fluorescência amarela quando observada à luz ultravioleta. Por adição de 10 ml de água a solução fica amarela passando gradualmente a azul-esverdeada.



Por dissolução de 10 mg de substância em 1 ml de metanol, aquecendo e adicionando 1 ml de soluto cupro-alkalino, forma-se um precipitado vermelho.

Quando observada à luz ultravioleta entre 200 e 350 nm, uma solução alcoólica de prednisona, apresenta um máximo de absorção a 238 nm.

A prednisona apresenta também um máximo de absorção na região do visível a 485 nm após reacção com cloridrato de trifeniltetrazólio e hidróxido de tetrametilamónio.

### 2.1.2. Identificação por cromatografia em camada delgada

Considerámos interessante estabelecer uma técnica de identificação da prednisona por cromatografia em camada delgada. Obtivemos bom resultado procedendo do modo a seguir referido.

Preparámos uma placa com uma camada de silicagel G Merck, por suspensão deste produto em duas vezes o seu peso de água destilada, espalhando com aplicador de modo a ficar com uma espessura compreendida entre 0,20 e 0,30 mm.

Secámos durante uma hora à temperatura ambiente e depois a 120° C na estufa por duas horas. Arrefecemos a placa em vazio fosfórico.

Aplicámos 15 µl de um soluto alcoólico de prednisona a 40 mg %.

Desenvolvemos com clorofórmio-acetona (70:30) até percorrer uma distância de 12-15 cm. Secámos ao ar.

Pulverizámos com soluto de ácido sulfúrico a 50 %. Introduzimos na estufa a 120° C tendo observado a aparecimento de uma mancha castanha de  $R_f = 0,40$ .

### 2.1.3. Doseamento

a) Por leitura da densidade óptica a 238 nm, de uma solução alcoólica utilizando como branco o álcool.

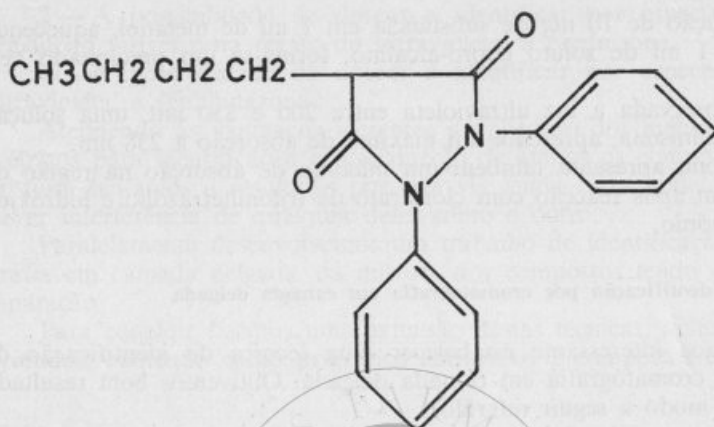
b) Por leitura da densidade óptica a 485 nm após reacção com cloridrato de trifeniltetrazólio e hidróxido de tetrametilamónio, utilizando como branco a mistura de todos os reagentes que a técnica inclui, e nas mesmas quantidades das utilizadas para o ensaio.

## 2.2. FENILBUTAZONA

### 2.2.1. Revisão das características físico-químicas

A fenilbutazona ou 4-n-butil-1,2-difenilpirazolidina-3,5-diona de fórmula bruta  $C_{19}H_{21}N_2O_2$  é um pó branco ou branco-amarelado, cristalino, inodoro, insípido ao primeiro contacto, apresentando por fim um travo amargo; solúvel em acetona, benzeno, clorofórmio, éter e soluções de hidróxidos alcalinos. Pouco solúvel no álcool (uma parte para 28 partes) e insolúvel na água. Funde entre 105 e 108° C.

Aquecendo à ebulição, 100 mg de fenilbutazona com uma mistura de 2 ml de soluto decinormal de hidróxido de sódio e 3 ml de água, deixando arrefecer, filtrando e adicionando ao filtrado II gotas de soluto de azotato de prata, forma-se um precipitado branco.



Aquecendo a banho de água, durante 30 minutos, 100 mg de fenilbutazona com 1 ml de ácido acético e igual volume de ácido clorídrico, diluindo com 10 ml de água, arrefecendo, filtrando e a 2 ml do filtrado adicionando II gotas de soluto a 10 % de azotito de sódio e 1 ml de solução a 2 % de naftol  $\beta$  em solução de hidróxido de sódio a 10 %, forma-se um precipitado vermelho.

A fenilbutazona dissolvida em hidróxido de sódio N/100, apresenta um máximo de absorção a 264 nm quando observada entre 240 e 350 nm.

### 2.2.2. Identificação por cromatografia em camada delgada

Também para a fenilbutazona conseguimos uma identificação por esta técnica seguindo exactamente o processo que descrevemos para a prednisona.

Deste modo, preparámos uma placa de sílica gel G Merck e aplicámos 15  $\mu$ l de uma solução a 1,6 % de fenilbutazona em álcool. Procedendo do mesmo modo, observámos uma mancha verde, de  $R_f = 0,94$ , a qual com o tempo passa a castanha.

Em virtude do  $R_f$  da prednisona ser tão diferente do da fenilbutazona, e também por a reacção de coloração ser tão distinta, concluímos da possibilidade de identificação de qualquer dos compostos quando em mistura.

### 2.2.3. Doseamento

Por leitura da densidade óptica a 264 nm de uma solução em hidróxido de sódio N/100, utilizando este reagente como branco.

## 2.3 IDENTIFICAÇÃO E DOSEAMENTO DA PREDNISONA E DA FENILBUTAZONA EM COMPRIMIDOS

### 2.3.1. Identificação por cromatografia em camada delgada

Atendendo aos diferentes valores de  $R_f$  obtidos, quando estudámos isoladamente cada um dos compostos, seguimos a mesma técnica para separar a sua mistura nos comprimidos.

Para isso, tomámos o peso de comprimidos pulverizados correspondente a 8, adicionámos 10 ml de álcool absoluto, filtrámos por papel Whatman n.º 42 para um balão de 25 ml e lavámos o recipiente e o filtro com o mesmo solvente, até perfazer o volume indicado.

Preparámos uma camada de sílica gel G da maneira acima indicada, e aplicámos 15 $\mu$ l do soluto proveniente da extracção dos comprimidos. Após desenvolvimento, secagem, pulverização com ácido e aquecimento a 120° C na estufa, obtivemos um cromatograma com duas manchas. Uma, verde, de Rf = 0,94 que com o tempo passou a castanha, correspondente à fenilbutazona e outra de cor castanha de Rf = 0,40 correspondente à prednisona.

### 2.3.2. Identificação por espectrofotometria

#### 2.3.2.1. Identificação da prednisona quando em presença de fenilbutazona

Preparámos uma mistura dos dois componentes em proporções idênticas às que apresentam os comprimidos e dissolvemo-la em álcool. Adicionámos uma solução de cloridrato de trifeniltetrazólio, deslocámos o ar com azoto, juntámos solução diluída de hidróxido de tetrametilamónio e tornámos a deslocar o ar com azoto. Rolhámos bem o recipiente e submetemos o soluto a banho de água a 30° C, durante uma hora. Ao fim deste tempo arrefecemos rapidamente a 20° C e completámos um volume determinado. Paralelamente fizemos um ensaio apenas com a prednisona e outro apenas com a fenilbutazona. Para estes três ensaios utilizámos um branco constituído por álcool que tratámos de modo idêntico.

Obtivemos os espectros de cada um dos compostos e da sua mistura em relação ao branco, reproduzidos no gráfico I (máximo de absorção a 485 nm), do qual podemos concluir que a fenilbutazona não interfere no espectro da prednisona.

#### 2.3.2.2. Identificação da fenilbutazona quando em presença de prednisona

Compusemos uma mistura dos dois componentes na mesma proporção em que se encontram nos comprimidos e dissolvemos em soluto centesimal de hidróxido de sódio. Paralelamente fizemos idênticas soluções com prednisona e fenilbutazona isoladamente. Traçámos os espectros correspondentes utilizando como branco, hidróxido de sódio N/100.

Demonstramos pelo gráfico II, que a identificação da fenilbutazona é possível por este método, não havendo interferência da prednisona.

### 2.3.3. Doseamento

Em virtude de termos conseguido verificar que para os ensaios referidos em 2.3.2.1 e 2.3.2.2, não houve interferências de cada uma das substâncias no espectro da outra, resolvemos dosear cada um dos princípios activos nos comprimidos pela técnica espectrofotométrica.

### 2.3.3.1. Doseamento da prednisona

#### a) Verificação da lei de Lambert-Beer

Pesámos 10 mg de prednisona e 400 mg de fenilbutazona, para balão de 100 ml. Dissolvemos e completámos o volume com álcool absoluto—solução A. Retirámos 50 ml deste soluto para balão de 100 ml e completámos o volume com álcool absoluto—solução B.

Retirámos para seis balões de 25 ml, 8,0; 8,5; 9,0; 9,25; 9,75; 10,0 ml deste último soluto e completámos em cada um o volume de 10 ml com álcool absoluto. Paralelamente fizemos um ensaio em branco com 10 ml de álcool absoluto. Teremos portanto:

Branco — 10 ml de álcool absoluto.

1 —	8,0 ml de solução B + 2,0 ml de álcool absoluto
2 —	8,5 ml » » » + 1,5 ml » » »
3 —	9,0 ml » » » + 1,0 ml » » »
4 —	9,25 ml » » » + 0,75 ml » » »
5 —	9,75 ml » » » + 0,25 ml » » »
6 —	10,0 ml » » » + 0,0 ml » » »

Adicionámos a cada balão 2 ml de solução de cloridrato de trifeniltetrazólio (BP 1963), deslocámos o ar com uma corrente de azoto; juntámos imediatamente a cada um, 2 ml de solução diluída de hidróxido de tetrametilamónio (BP 1963) e tornámos a deslocar o ar com azoto.

Rollámos bem os balões, misturámos o conteúdo por uma ligeira agitação e introduzimo-los num banho de água a 30° C, durante uma hora. Arrefecemos imediatamente a 20° C, completámos os volumes com álcool absoluto, agitámos e determinámos a densidade óptica das soluções a 485 nm em relação ao branco. Traçámos o gráfico correspondente que denominámos de III.

#### b) Doseamento nos comprimidos

Tomámos o peso de comprimidos pulverizados correspondentes a 8. Extraímos a frio, para balão de 100 ml, os princípios activos, utilizando para isso várias porções de álcool absoluto e filtração por papel Whatman n.º 42, até completar o volume do balão. Retirámos 50 ml deste soluto para balão de 100 ml e completámos o volume com etanol.

Torçámos para balão de 25 ml, 9,5 ml deste último soluto e seguimos a técnica descrita acima. Lemos a densidade óptica a 485 nm utilizando como branco 10 ml de álcool absoluto tratados do mesmo modo.

Entrámos com este valor na curva padrão e atendendo às diluições efectuadas calculámos a percentagem de prednisona nos comprimidos.

### 2.3.3.2. Doseamento de fenilbutazona

#### a) Verificação da lei de Lambert-Beer

Preparámos soluções em hidróxido de sódio, N/100 da mistura dos 2 compostos nas proporções de 10 para 400 respectivamente para a predni-

sona e para a fenilbutazona, de modo a que contivessem 0,40; 0,44; 0,48; 0,52; 0,56 mg % de fenilbutazona.

Lemos a densidade óptica de cada uma destas soluções a 264 nm utilizando como branco o soluto centesimal de hidróxido de sódio.

Traçámos o gráfico correspondente das leituras obtidas em relação às concentrações — Gráfico IV.

#### b) Doseamento nos comprimidos

Pulverizámos 30 comprimidos e introduzimos o peso correspondente a 20 comprimidos, em extractor Soxhlet. Extraímos com éter sulfúrico durante 6 horas a 37° C. Evaporámos à secura a 30° C com vácuo, em balão tarado. Tomámos o peso de residuo correspondente a dois comprimidos num balão de 250 ml. Dissolvemos e completámos o volume com soluto de NaOH, N/100. Retirámos 10 ml deste soluto para balão de 100 ml e completámos o volume com soluto centesimal de hidróxido de sódio. Retirámos 3 ml deste soluto para balão de 25 ml e perfizemos o volume com o mesmo soluto de hidróxido de sódio.

Lemos a densidade de óptica desta solução a 264 nm, utilizando como branco o hidróxido de sódio centesimal.

Entrámos na curva anteriormente estabelecida e atendendo às diluições calculámos a percentagem de fenilbutazona nos comprimidos.

### CONCLUSÕES

1 — Consegue-se separar por cromatografia em camada delgada numa mistura de prednisona e fenilbutazona.

2 — Seguindo as técnicas descritas pode fazer-se a identificação espectrofotométrica e o doseamento de cada um dos compostos quando em presença do outro.

3 — Os métodos de identificação e doseamento utilizados, podem ser aplicados ao seu estudo em comprimidos.

### SUMÁRIO

Os autores fazem primeiramente uma revisão das características físico-químicas da prednisona e da fenilbutazona através da bibliografia consultada.

Seguidamente demonstram que é possível identificar e dosear prednisona em presença de fenilbutazona e vice-versa por espectrofotometria utilizando para o primeiro caso a reacção dos  $\alpha$ -cetóis com o cloridrato de trifeniltetrazólio e hidróxido de tetrametilamónio observando a solução a 485 nm e no 2.º caso a dissolução em hidróxido de sódio centesimal na região do ultravioleta a 264 nm.

Descrevem ainda os autores uma técnica de separação por cromatografia em camada delgada conseguindo um Rf de 0,40 para a prednisona e de 0,94 para a fenilbutazona.

Finalmente aplicam o estudo efectuado com os dois compostos químicos à identificação e doseamento dos mesmos em comprimidos.

### BIBLIOGRAFIA

1. Farmacopeia Portuguesa IV. 1.º Suplemento.
2. British Pharmacopeia 1963.

# REVISÕES DE CONJUNTO

## CONTROLO DE QUALIDADE NO LABORATÓRIO DE QUÍMICA CLÍNICA

MARIA HELENA CAETANO ANACLETO

HENRIQUE DOS SANTOS SILVA

Licenciados em Farmácia

A Comissão de Química Clínica da União Internacional de Química Pura e Aplicada, conjuntamente com o Comité da Federação Internacional de Química Clínica, tem colaborado durante muitos anos num programa de investigação a nível mundial, distribuindo uma mesma amostra por diversos laboratórios com a finalidade de estudar a origem das anormalidades encontradas nos resultados.

Todos os laboratórios deveriam participar num controlo desta natureza e os seus técnicos assistir a reuniões periódicas regionais ou nacionais com o fim de estimular o interesse no rigor e precisão dos resultados analíticos.

Tais reuniões incluiriam a selecção de novos aparelhos e métodos de modo que as diferenças verificadas nos diversos laboratórios fossem anuladas.

Controlos deste género vão tendo hoje uma importância cada vez maior. Como exemplo, podemos citar o que se passa nos Estados Unidos da América com amostras fornecidas pelo Standard Committee of the College of American Pathologists, National Bureau of Standards, etc. Recentemente temos assistido a reuniões patrocinadas por firmas estrangeiras preparadoras de reagentes para química clínica cujos ensinamentos nos levam a escrever e transmitir esta revisão de conjunto (\*).

O controlo de qualidade é um sistema estatístico de medida de reprodutibilidade ou do grau de precisão nos doseamentos de química clínica. Este sistema, embora meça o rigor de uma determinação, toma em consideração todos os factores inerentes a uma determinação química tais como:

1. Confiança no método e nos reagentes.
2. Competência das pessoas na execução do teste.
3. Rigor e limpeza de pipetas, vidraria e tinas fotocolorimétricas.
4. Calibração do colorímetro ou espectrofotómetro.
5. Método empregado para cálculo dos resultados, isto é, se estes resultados foram obtidos a partir de standards, curvas ou factores.

(\*) Os autores desta revisão de conjunto agradecem à Secção de Sangue e Análises da firma Lisfarma, representantes no nosso país dos Laboratórios Dade Reagents Inc. USA, o apoio técnico dispensado na elaboração deste artigo.

Todos estes dados podem influenciar o grau de reprodutibilidade de um doseamento particular no trabalho de rotina diário.

Empregando o sistema de controlo de qualidade, o efeito destes factores, para qualquer teste individual, reflectir-se-á na magnitude do «limite de variação admissível» ou «limite de confiança».

Para estabelecer o limite de variação admissível é necessário conhecer alguma coisa acerca do «desvio standard» e como ele é calculado.

O desvio standard (DS) é uma medida matemática de dispersão de valores ou seja o valor médio (matematicamente é representado pela letra grega  $\sigma$ ).

O desvio standard é calculado executando uma série de testes em condições tão idênticas quanto possível e anotando os valores de cada um dos doseamentos.

A partir destes valores estabelece-se uma média aritmética. A diferença entre o valor de cada teste e a sua média aritmética é então registado. Esta diferença é elevada ao seu quadrado. Deste modo, a soma das diferenças dos quadrados menos a média aritmética a dividir pelo número de testes efectuados menos um, dá-nos o desvio standard.

Para melhor se compreender o que acabamos de dizer vejamos o seguinte exemplo:

n	A	B	C	
	$x_1$	$x_1 - \bar{x}$	$(x_1 - \bar{x})^2$	
1	102	2	4	
2	100	0	0	
3	106	6	36	
4	97	3	9	
5	101	1	1	
6	98	2	4	Glicose
7	100	0	0	
8	105	5	25	Doseamento
9	101	1	1	
10	95	5	25	
11	100	0	0	Nelson-Somogyi
12	98	2	4	
13	99	1	1	Método
14	101	1	1	
15	103	3	9	
16	97	3	9	Lab-Trol (100 mg %)
17	102	2	4	
18	101	1	1	Controlo
19	100	0	0	
20	95	5	25	
	$\Sigma x_1 = 2001$		$\Sigma (x_1 - \bar{x})^2 = 159$	

em que:

n — representa o número de testes ensaiados.

A — os valores encontrados em cada doseamento ( $x_i$ ).

B — a diferença entre o valor encontrado em cada doseamento e a média ( $x_i - \bar{x}$ ).

C — o quadrado da diferença obtida em B ( $x_i - \bar{x}$ )<sup>2</sup>.

sendo  $n = 20$ , temos:

$$\text{Média aritmética } (\bar{x}) = \frac{\sum x_i}{n} = \frac{2001}{20} = 100,05 \text{ (ou } 100\text{)}.$$

$$\text{Desvio standard } (\sigma) = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n-1}} = \sqrt{\frac{159}{20-1}} = \sqrt{8,37} = 2,89 \text{ (ou } 3\text{)}$$

Para os cálculos da raiz quadrada os Laboratórios Dade Reagents Inc., fornecem uma tabela que nos dá valores até 100, facilitando assim os cálculos.

Do exemplo que acabamos de citar o desvio standard é pois 3 (na prática trabalhamos sempre com valores arredondados).

O desvio standard é uma unidade de variação tal como o  $\pm$  mg %. O coeficiente de variação é a variação da percentagem ( $\pm$  %). Este é obtido, dividindo o desvio standard pela média aritmética e multiplicando por 100. Para o exemplo anterior teremos:

$$v (\%) = \pm \frac{\sigma \cdot 100}{\bar{x}} = \pm \frac{3 \cdot 100}{100} = \pm 3 \%$$

Logo, se  $\pm 3$  mg representa 1 desvio standard, dizemos que:

1 desvio standard =  $\pm 3$  mg ou  $\pm 3$  %

2 desvio standard =  $\pm 6$  mg ou  $\pm 6$  %

3 desvio standard =  $\pm 9$  mg ou  $\pm 9$  %

Empregando estes dados estatísticos e aplicando-os aos métodos usados no laboratório de química clínica, podemos dizer que, teòricamente:

68 % dos valores caem dentro de  $\pm 1$  desvio standard.

95 % dos valores caem dentro de  $\pm 2$  desvio standard.

99,7 % dos valores caem dentro de  $\pm 3$  desvio standard.



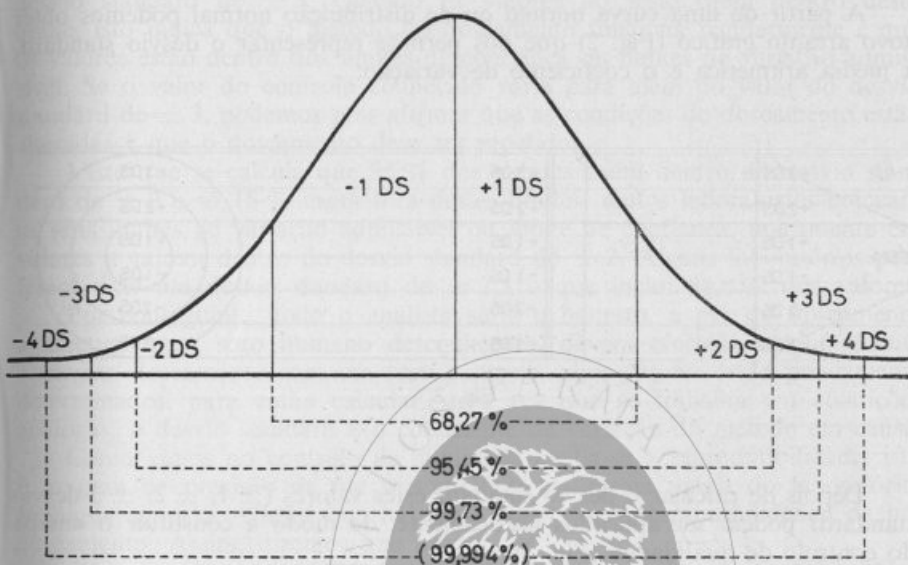


Fig. 1

A curva normal (Fig. 1) indica a relação entre o desvio standard e a percentagem do número total de valores de uma série de testes que deverá cair dentro de um desvio standard particular. Por exemplo, quando 20 ou mais determinações de glicose são executadas no mesmo soro-padrão e o desvio standard é calculado, os valores devem ser distribuídos aproximadamente, como se disse nas percentagens abaixo indicadas na segunda coluna:

± 0,5	desvio standard .....	38,30 %
± 1,0	desvio standard .....	68,27 %
± 1,5	desvio standard .....	86,64 %
± 2,0	desvio standard .....	95,45 %
± 2,5	desvio standard .....	98,76 %
± 3,0	desvio standard .....	99,73 %
± 3,5	desvio standard .....	99,96 %
± 4,0	desvio standard .....	100,00 %
		(99,994 %)

A partir de uma curva normal ou de distribuição normal podemos obter novo arranjo gráfico (Fig. 2) que nos permite representar o desvio standard, a média aritmética e o coeficiente de variação:

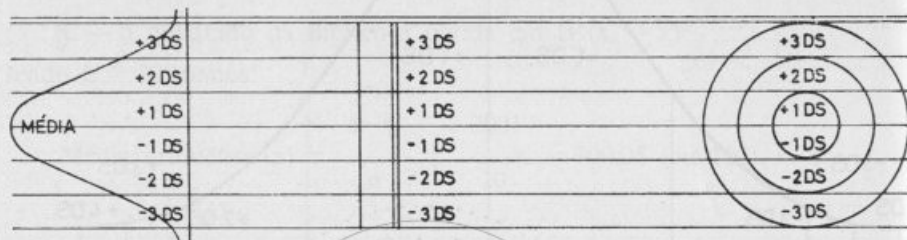


Fig. 2

Depois de calcular o desvio standard estes valores ( $\pm 1$ ,  $\pm 2$ ,  $\pm 3$  desvio standard) podem ser aplicados graficamente, de modo a constituir o «mapa do controlo de qualidade» (Fig. 3).

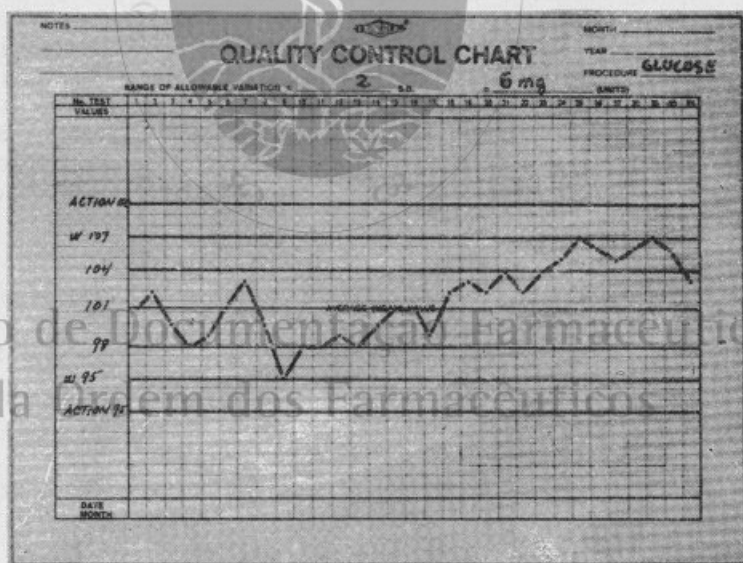


Fig. 3 — Mapa do controlo de qualidade

Este gráfico é então usado, entrando com os valores obtidos no soro controlo. Quaisquer flutuações nos resultados dos testes tornar-se-ão imediatamente aparentes.

Uma vez que o mapa do controlo de qualidade tenha sido preparado, futuros doseamentos, usando um controlo conhecido, deverão cair dentro do

desvio standard de  $\pm 3$ . Quando os valores do teste caem dentro deste limite, isto indica que o método do doseamento funciona regularmente e que os valores estão dentro dos limites de confiança ou limites de variação admissível. Se o valor do controlo conhecido varia para além do valor do desvio standard de  $\pm 3$ , podemos pois afirmar que as condições do doseamento estão alteradas e que o doseamento deve ser repetido.

Visto que se calcula que 95 % dos valores caem dentro do desvio standard de  $\pm 2$  e só 15 % caem fora destes limites, muitos laboratórios colocam os seus limites de variação admissível ou limite de confiança, unicamente em valores a cairem dentro do desvio standard de  $\pm 2$ . Alguns laboratórios preferem usar um desvio standard de  $\pm 2,5$  o que inclui 98,8 % dos valores.

Por conseguinte, todo o analista sério e honesto, a par do doseamento a efectuar num soro humano desconhecido, deverá efectuar conjuntamente o mesmo doseamento com um soro controlo cujos valores estão previamente determinados, para então calcular, uma vez que se trabalha em condições análogas, o desvio standard e o coeficiente de variação do método em causa.

Como vimos no controlo de qualidade avalia-se a reprodutibilidade, isto é, o grau de precisão de um método feito na rotina diária do laboratório. Vejamos agora a relação que há entre «rigor» e «reprodutibilidade» de um doseamento. Assim, dizemos que há:

*Rigor com reprodutibilidade:* Quando o resultado de um controlo conhecido cai dentro do limite de variação admissível do resultado estabelecido.

Exemplo: Suponhamos que o valor da glicose numa embalagem-controlo é de 100 mg % e que dois doseamentos efectuados deram os resultados de 97 e 103 mg %. Se o limite de variação admissível ou limite de confiança é de 6 mg ( $\pm 2$  DS), então ambos os resultados devem ser considerados como aceitáveis.

*Rigor com fraca reprodutibilidade:* Se os doseamentos feitos anteriormente deram 90 e 110 mg % de glicose, a média dos duplicados será de 100 mg, pelo que podemos afirmar que houve um excelente rigor, mas fraca reprodutibilidade, uma vez que os resultados estão além do limite de variação admissível ou limite de confiança.

*Falta de rigor, mas boa reprodutibilidade:* Se no exemplo acima mencionado, nos doseamentos em duplicado os resultados foram de 90 e 92 mg % de glicose, isto deve ser considerado como boa reprodutibilidade, mas fraco rigor, uma vez que estes resultados estão para além do limite admissível ou limite de confiança.

*Falta de rigor e falta de reprodutibilidade:* Tomando o exemplo anterior, se nos doseamentos feitos em duplicado obtivermos 80 e 90 mg % de glicose, isto demonstra que o método seguido não tem reprodutibilidade nem rigor. As diferenças dos resultados estão longe do estabelecido e, portanto, fora da variação admissível ou limite de confiança.

Perante isto, verificamos que há um conjunto de factores responsáveis pela execução de uma técnica:

1. Curvas pré-calibradas.
2. Ausência de standards.
3. Reagentes deteriorados ou mal preparados.
4. Soro controlo não conhecido.

5. Vidraria suja.
6. Técnica pobre.
7. Modificação do método original sem ter verificado o seu rigor.
8. Falta de cumprimento das condições estabelecidas para o doseamento, particularmente nos métodos empregando tempos rigorosos de incubação ou desenvolvimento de cor.
9. Pipetas mal calibradas.
10. Colorímetros ou espectrofotómetros mal calibrados.

Ora, se no exemplo que citamos para a glicose o valor estabelecido no soro controlo foi de  $\pm 3$  mg %, desde que não se observe o rigor e a reprodutibilidade do método seguido, isso leva-nos a afirmar que os resultados encontrados para o desconhecido não merecem confiança (estão fora do controlo), e então todos os pormenores da técnica devem ser revistos e o ensaio repetido.

Temos estado até aqui a falar de standard. É preciso dizer que em química clínica recorremos a dois tipos de standard: primário e secundário, cujas definições foram preconizadas pelo American Association of Clinical Chemists (1966).

O standard primário é aquele que tem um único constituinte, sendo feito por pesagem do mais puro material numa balança analítica. Este material é então dissolvido em dissolvente apropriado, tão puro quanto possível e a solução é feita em frasco volumétrico aferido. Uma vez feito está pronto para uso, não necessitando de ser padronizado.

O standard secundário é aquele que contém um ou mais constituintes e é feito como o primário. Depois de preparado, pode não ser padronizado na altura, mas deverá sê-lo depois em relação ao primário.

A diferença que existe entre os dois tipos de standard é que o primário é pesado com mais rigor (até à terceira casa decimal) e obtemos assim um valor absoluto, ao passo que o secundário não precisa de ser pesado com tanto rigor e não nos dá um valor absoluto, sendo depois aferido pelo valor absoluto do standard primário.

Dada a impossibilidade dos laboratórios de análises clínicas prepararem estes standards análogos ao soro sanguíneo, recorremos, em regra, a standards fornecidos por laboratórios de confiança. O emprego de um só controlo comercial como padrão primário é uma boa prática em química clínica. Estes padrões podem apresentar-se sob a forma de soros sintéticos, líquidos ou liofilizados (atenção à reconstituição do soro, que deve ser feito com rigor) dando bons resultados. Os laboratórios conjuntamente com as embalagens fornecem literatura, indicando os valores encontrados, o método seguido, as normais do método e o desvio standard (o soro desproteínizado do desconhecido porta-se como um padrão puro ou primário para o elemento a dosear). Deste modo o analista, seguindo o mesmo método (hoje há tendência para a universalização dos métodos), pode avaliar da garantia dos resultados das suas análises).

Como vimos o cálculo do desvio standard é o processo mais fácil e acessível a qualquer laboratório de análises clínicas. Contudo, existem hoje outros processos de controlo em química clínica, tais como o da «soma cumulativa» e o de «computadores».



As técnicas das somas cumulativas são de desenvolvimento bem recente, mas provaram ser úteis e válidos na avaliação de situações de controlo do laboratório de química clínica e são idealmente concebidos para análises automatizadas e manuais em que se empregam standards secundários de base proteica.

O sistema envolve a subtração de um valor arbitrariamente concebido (target value) <sup>(1)</sup> de cada valor encontrado diàriamente num soro controlo ou

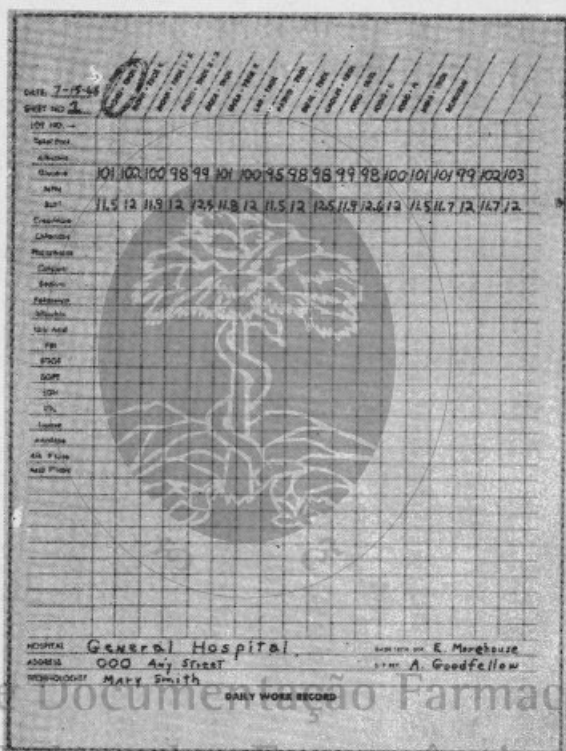


Fig. 6 — Anotação do trabalho diário

de referência. As diferenças sucessivas somam-se algèbricamente e um tracejado destas somas cumulativas é designado como «mapa da soma cumulativa (CUSUM)».

O mapa do controlo CUSUM Dade é concebido de modo que a distância horizontal entre os pontos tracejados é igual a 1 dia. A mesma distância na escalada vertical representa  $\pm 2$  DS para a técnica ser tracejada (Fig. 4).

<sup>(1)</sup> O valor arbitrário deve escolher-se de modo que os valores diários variem à volta dele. Por outras palavras, a média ou valor para o constituinte em análise seria uma boa escolha.

O traçado médio do tracejado da soma cumulativa será menos que  $45^\circ$  para a linha horizontal desde que a série de testes dê como média menos de  $\pm 2$  DS (95 % do limite de confiança). Se o tracejado produzir um ângulo de  $45^\circ$  ou mais com a linha horizontal o teste está fora dos 95 % do limite de confiança ( $\pm 2$  DS) e considera-se fora do controlo (Fig. 5).

Quanto ao controlo por computadores a firma Dade fornece soros especiais de modo que o controlo diário possa durar 1 ano com cartões IBM sendo os resultados enviados para aquele laboratório no cartão indicado na Fig. 6. Deste modo o laboratório Dade Reagents Inc., USA enviar-nos-á os cálculos da média aritmética, o desvio standard e o coeficiente de variação, poupando assim tempo e trabalho, como podemos calcular.

Julgamos assim ter exposto o módulo indicado pelo American Association of Clinical Chemists de modo que a análise química clínica, como ramo bioquímico bem definido possa merecer a confiança nos resultados apresentados à clínica.



### BIBLIOGRAFIA

AURO TAMPIERI — «Quaderni Sclavo de Diagnostica Clinica e di Laboratorio», 3 (1967).  
Farmacopeia Portuguesa IV (Suplemento).

G. VANZETTI — Minerva Médica, 58 (1967).

HENRY, R. J. — «Clinical Chemistry (Principles and Technics)», New York, 1964.

PAGE & CULVER — «A Syllabus of Laboratory Examinations in Clinical Diagnosis», Cambridge (1969).

PIERRE PIZON — La Press Médicale, 75:2048 (1969)

QUALITY CONTROL IN THE CLINICAL CHEMISTRY — Edição Dade Reagents Inc., USA.

TODD-SANFORD — «Clinical Diagnosis by Laboratory Methods», 14th Edition, Philadelphia (1969).

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

# BIBLIOGRAFIA

LES MÉTHODES ANALYTIQUES DANS LES RECHERCHES SUR LE MÉTABOLISME DES MÉDICAMENTS, por JEAN HIRTZ, 1 vol. br., 364 pgs., ed. por Masson & Cie., 1968.

O estudo do metabolismo dos medicamentos está cada vez mais na ordem do dia devido à sua importância farmacológica, toxicológica, terapêutica e mesmo bioquímica. Nele se deparam muitas vezes grandes dificuldades experimentais para afinar os métodos analíticos.

Estes métodos devem permitir isolar, caracterizar e dosar quantidades ínfimas de metabolitos que apresentam, em geral, grandes semelhanças químicas com o medicamento administrado e que se encontram presentes em meios biológicos muito complexos.

O presente livro, destinado fundamentalmente aos analistas, reúne um grande volume de informações dispersas. Não sendo um tratado de metabolismo dos medicamentos, nem tão pouco uma obra de química analítica especial é sobretudo um guia para atingir as fontes bibliográficas que vêm referidas no fim do volume — 1044 referências recolhidas até 1 de Janeiro de 1967. No entanto descreve com precisão os métodos utilizados de modo a facilitar o trabalho laboratorial, dispensando em muitos casos, ulteriores consultas.

Os diferentes medicamentos são agrupados consoante as suas semelhanças químicas o que levou a estruturar a obra em 20 capítulos: «Fenóis ácidos e derivados», «Aminas», «Aminofenóis», «Fenotiazinas», «Dibenzazepinas e benzodiazepinas», «Carbamatos», «Anilidas», «Barbitúricos», «Derivados da ureia, da guanidina e diversos», «Sulfonamidas», «Ímidas», «Hidrazidas e hidrazinas», «Heterocíclicos com um átomo de azoto», «Heterocíclicos

com dois átomos de azoto», «Heterocíclicos com mais de dois átomos de azoto», «Heterocíclicos não azotados», «Alcalóides», «Antibióticos», «Glucosidos», «Medicamentos diversos».

Além das referências bibliográficas o livro apresenta ainda um índice de autores (1508 nomes), um índice por produtos (986 produtos) e uma tabela com as fórmulas brutas dos princípios activos.

M. Manuela Costa Reis

CONFÉRENCES DES JOURNÉES SCIENTIFIQUES DES 8 ET 9 JUIN 1968. Cercle Scientifique des Anciens Élèves de l'Institut A. Gilkinet — Liège. 1 vol. broch., 138 pgs. mimeografadas.

As Jornadas Científicas do Cercle des Anciens Élèves de l'Institut A. Gilkinet de Liège, a que os Professores Stainier e Vivario têm vindo a dar alma desde há anos, podem ser apresentadas como exemplo da mística que uma Escola pode criar no espírito dos seus alunos, e, mais ainda, como exemplo de vitalidade de uma classe que luta em campo aberto pelo seu prestígio e se impõe à consideração, não só dos seus compatriotas, mas ainda dos estrangeiros, pela qualidade do trabalho produzido.

Cada ano se repete esta publicação, e de cada vez a actualidade dos assuntos tratados, a elevação com que são abordados, e a qualidade do trabalho produzido, são uma nova achega à consolidação do prestígio de que muito merecidamente goza aquela Instituição.

As Jornadas Científicas de 1968 não fugiram à regra, nem na qualidade, nem na variedade dos temas ou na autoridade de quem os subscrive: *Les plantes à caractère cytotatique*, por F. H. L. VAN OS



(Prof. da Universidade de Groningue), *Vue actuelle sur la thérapeutique nasale au point de vue galénique*, por A. MIRIMANOFF (Prof. da Universidade de Génève), *Effets secondaires des médicaments*, por J. JACOB (Chefe do Serviço de Farmacologia e de Toxicologia do Instituto Pasteur), *La R. M. N. et ses applications dans le domaine analytique*, por M. PLAT (Prof. da Universidade de Besançon), *État actuel de la chimiothérapie antivirale*, por CARLO RUNTI (Prof. da Universidade de Trieste), *Synthèses dans le groupe des dérivés de la pyridine — Quelques composés nouveaux pharmacologiquement actifs*, por ST. BINIECKI (Prof. da Universidade de Varsóvia).

Um conjunto de trabalhos deste alcance e valor, tratados por especialistas reputados, faz com que o último número desta publicação seja uma obra cuja leitura não será demais aconselhar.

Dâmaso Gomes

ACTUALITÉS PHARMACOLOGIQUES, 21.<sup>a</sup> série, 1 vol. br., 233 pgs., ed por Masson & Cie, Paris.

Com o aspecto gráfico das anteriores aparece mais uma série desta publicação, constituída por nove capítulos tratados por cientistas, altamente qualificados, de diferentes países.

O primeiro capítulo — «Farmacogenética do Alcoolismo» — tem por autor J. MARDONES, professor da Faculdade de Medicina de Santiago do Chile. Nele é focado o problema da influência dos factores hereditários no alcoolismo e são descritas experiências, em ratos, que se não permitem tirar conclusões são, no entanto, encorajadoras e estabelecem novos pontos de partida.

A «Anfetamina e as Monoaminas do Sistema Nervoso Central» é o título do 2.<sup>o</sup> capítulo, tratado por M. BEAUVALLET, director científico do C. N. R. S. (Paris). O autor começa por abordar o problema do mecanismo da excitação central, ainda mal conhecido. Pergunta mesmo se as monoaminas cerebrais desempenham algum papel nesse mecanismo. Discute as hipóteses postas e demonstra alguns princípios estabelecidos sobre a acção da anfetamina em relação às monoaminas cerebrais.

A 3.<sup>a</sup> parte cabe a J. SCHAWRTZ, professor da Faculdade de Medicina de Strasbourg, que a preenche com um trabalho sobre: «Renina e Angiotensina». O autor

esforça-se por responder a um problema posto há mais de setenta anos, que é o de saber se a renina e a angiotensina são responsáveis pela hipertensão arterial de origem renal.

A seguir aparece o 4.<sup>o</sup> capítulo, ao cuidado de P. DUCHÊNE-MARULLAZ e J. LAVARENNE, do Instituto de Pesquisas Cardiológicas de Royat e tem por tema: «Dados recentes sobre os dilatadores coronários». Neste trabalho o autor procura explicar o paradoxo que assenta no facto dos medicamentos deste grupo terapêutico estarem bem definidos e classificados e, no entanto, a sua aplicação em terapêutica humana ser, por vezes, ineficaz e até nefasta.

G. DELTOUR, mestre de conferências da Universidade de Liège e director do departamento de investigação dos Laboratórios Labaz em Bruxelas, encarrega-se da 5.<sup>a</sup> parte, tratando o tema: «Derivados hidroxybenzoilbenzofurânicos de interesse farmacológico e terapêutico». A bem conhecida actividade biológica dos derivados naturais deste grupo leva o autor a preparar e estudar numerosos derivados sintéticos. São descritas as características físico-químicas particulares destes compostos e estabelecida a sua acção sobre os diferentes sistemas: capilar e nervoso, cardiovascular, o seu poder hipo-uricemante, etc.

RODOLFO PAOLETTI, professor da Universidade de Cagliari, Itália, ao tratar o 6.<sup>o</sup> capítulo desta obra apresenta o tema: «Utilização dos inibidores para a investigação selectiva da biosíntese dos esteróides nos tecidos dos mamíferos». O autor estuda as diferentes fases da biosíntese do colesterol. No decurso dessa biosíntese, o emprego de inibidores selectivos, juntos nos substractos radioactivos permite isolar e identificar os precursores.

O tema: «As sulfamidias hipoglicemiantes», tratado por A. L. LOUBATIÈRES, professor da Faculdade de Medicina de Montpellier, constitui o assunto do 7.<sup>o</sup> capítulo. Nele, o autor mostra os progressos realizados no decurso destes três últimos anos no conhecimento das estruturas, obtenção de derivados e penetração no seu mecanismo intimo de acção.

E. MARTIN, professor na Policlínica Universitária de Medicina em Génève, preenche o penúltimo capítulo com um estudo sobre: «O emprego em clínica das sulfamidias hipoglicemiantes». Completando o estudo farmacológico anterior, o autor junta-lhe as indicações terapêuticas: interesse, escolhas dos doentes, limites das

possibilidades, associações eventuais com insulina ou biguanidos.

Finalmente surge o último capítulo: «Problemas postos pelo abuso dos psicofármacos», a cargo de H. HALBACH, director do Departamento de Farmacologia e Toxicologia da O. M. S. em Genève. Este assunto, tratado por um autor nas melhores condições para emitir um juízo de valor sobre o problema posto, não pode deixar indiferentes os membros do corpo médico.

Cada um dos capítulos termina com a apresentação de grande número de referências bibliográficas.

Tal como as séries anteriores desta publicação, esta também será de aconselhar a quem trabalha no campo da Farmacologia.

M. M. Luz Clara

ISOLATION AND IDENTIFICATION OF DRUGS, in pharmaceuticals, Body fluids and post-mortem material, por E. G. CLARKE, I vol, enc., 870 pgs., The Pharmaceutical Press, London.

A publicação deste livro, como afirma o Autor no prefácio, tem como objectivo ajudar todos aqueles para os quais a identificação de drogas constitui um problema, sendo orientado principalmente para a toxicologia. O aumento sempre crescente do número de mortes por medicamentos (acidentais ou não) que se tem verificado em todo o mundo nos últimos anos e a cada vez maior diversidade de compostos novos criam um grave problema de identificação de medicamentos desconhecidos, quer em produtos farmacêuticos quer em produtos patológicos, que tem que ser resolvido com a maior brevidade possível. Por isso o Autor, no início, dedica um pequeno capítulo (traduzido em várias linguas) à melhor maneira de utilizar o livro a se poder tirar o mais rapidamente possível quaisquer informações.

O volume pròpriamente dito encontra-se dividido em 4 partes:

A 1.<sup>a</sup> parte, intitulada «Técnicas analíticas» compreende uma série de 10 capítulos, cada um deles tratado por um autor diferente, sete dos quais são dedicados aos métodos analíticos:

- cromatografia em papel;
- cromatografia em camada delgada;
- cromatografia em fase gasosa
- espectrofotometria no U. V.;
- espectrofotometria no I. V.;
- reacções de coloração; e
- microcristalização.

Os outros 3 capítulos são dedicados a: testes de identificação mais comuns para medicamentos; métodos de extração mais usados em toxicologia e metabolismo dos medicamentos.

Cada um destes capítulos compreende cerca de 15 a 20 páginas e, por exemplo, nos capítulos dedicados à cromatografia em papel e em camada delgada, depois de umas noções bastante gerais sobre o assunto, o A. indica uma série de sistemas — suporte desenvolvante, revelador — mais aconselháveis para os diferentes grupos de medicamentos.

A 2.<sup>a</sup> parte, que ocupa perto de 450 páginas, consiste numa série de monografias de cerca de 1000 fármacos, indicados por ordem alfabética; cada monografia, além do nome do produto, sinónimos e nomes registados, indica ainda o nome químico, fórmula de estrutura, solubilidades físico-químicas, máximos e E<sup>1</sup> % do espectro no U. V. e ainda os principais picos do espectro no I. V. Refere ainda algumas notas sobre o metabolismo, dose e toxicidade do medicamento.

Na 3.<sup>a</sup> parte há diferentes tabelas — para o ponto de fusão, máximos no U. V., espectro do I. V. e várias indicações para a cromatografia em papel e em camada fina (Rf, aspecto à luz U. V., revelador) e em fase gasosa. Nesta parte do livro está ainda incluída uma relação das cores obtidas por um grande número de fármacos com o ácido sulfúrico + formal.

Finalmente a 4.<sup>a</sup> parte compreende três apêndices em que o primeiro refere os reagentes, o segundo detalhes sobre os testes referidos na 1.<sup>a</sup> e 2.<sup>a</sup> partes e um terceiro a bibliografia citada no texto, com cerca de 900 referências.

Apesar do livro, como dissémos de início, se dirigir principalmente ao toxicologista, parece-nos de interesse, como elemento valioso de consulta, para todos aqueles que se ocupam do *contrôle* de medicamentos.

M. M. Leite Inácio

# ADENDA DA FARMACOPEIA

## PROJECTOS DE MONOGRAFIAS

### SULFAMERAZINA

#### Sulfamerazinum

2-(p-aminobenzeno-sulfonamida)-4-metilpirimidina



Pó cristalino, branco ou levemente amarelado; quase inodora, sabor ligeiramente amargo; alterável à luz; pouco solúvel na acetona, menos no álcool, quase insolúvel na água, no clorofórmio e no éter; solúvel nos ácidos minerais diluídos e nas soluções dos hidróxidos e carbonatos alcalinos. Fusível entre 234° e 236°; queima-se sem deixar resíduo. Dissolvida em álcool, apresenta máximo de extinção em 269 m $\mu$  (E<sup>1%</sup><sub>1cm</sub> = 810 $\pm$ 40).

Misture em cápsula de porcelana 0,01 g da sulfamerazina com III gotas de solução alcoólica a 2 por cento de vanilina e I gota de ácido clorídrico; produz-se coloração amarelo-dourada, que passa a vermelho-alaranjada por aquecimento a banho de água.

Dissolva 0,025 g da sulfamerazina em 5 ml de solução a 0,1 por cento de hidróxido de sódio; ajunte, a pouco e pouco, agitando, X gotas de solução de sulfato de cobre; forma-se pp. verde-azeitona, que passa a cinzento-escuro.

Dissolva 0,01 g da sulfamerazina em 10 ml de ácido clorídrico diluído a 1 por cento e ajunte 3 ml de solução decinormal de iodo; forma-se pp. castanho-escuro, microcristalino.

Seca na estufa a 105°, por 2 horas, não perde mais de 0,5 por cento de peso. Pesquise as impurezas como é indicado no artigo da Sulfadiazina.

Deve conter, no mínimo, 98,5 por cento de  $C_{11}H_{12}N_4O_2S$ , doseada pelo seguinte modo:

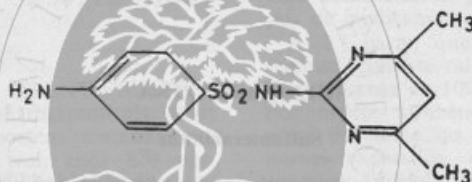
Dissolva 0,25 g da sulfamerazina numa mistura de 10 ml de acético e 10 ml de ácido clorídrico diluído e termine a dosagem como foi indicado no artigo da *Sulfacetamida sódica*, utilizando o coeficiente 10,572.

Conserve em frasco rolhado, ao abrigo da luz.

### SULFADIMIDINA

#### Sulfadimidinum

2-(paminobenzeno-sulfonamida)-4,6-dimetilpirimidina  
Sulfametazina



Pó cristalino, branco ou levemente amarelado; quase inodora, sabor ligeiramente amargo; alterável à luz; solúvel na acetona, menos no álcool, quase insolúvel na água e no éter; solúvel nos ácidos minerais diluídos e nas soluções dos hidróxidos e carbonatos alcalinos. Fusível entre 197 e 199°; queima-se, sem deixar resíduo. Dissolvida em álcool, apresenta máximo de extinção em 269  $m\mu$  ( $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 800 \pm 40$ ).

Misture em cápsula de porcelana 0,01 g da sulfadimidina com III gotas de solução alcoólica a 2 por cento de vanilina e I gota de ácido clorídrico; produz-se coloração amarelo-dourada, que passa a vermelho-alaranjada por aquecimento a banho de água.

Dissolva 0,025 g da sulfadimidina em 5 ml de solução a 0,1 por cento de hidróxido de sódio; ajunte a pouco e pouco, agitando, X gotas de solução de sulfato de cobre; forma-se pp. verde que passa a castanho-avermelhado.

Dissolva 0,01 g da sulfadimidina em 10 ml de ácido clorídrico diluído a 1 por cento e ajunte 3 ml de solução decinormal de iodo; forma-se pp. negro-esverdeado, amorfo.

Pesquise as impurezas como é indicado no artigo da Sulfadiazina.

Deve conter no mínimo 98,5 por cento de  $C_{12}H_{14}N_4O_2S$ , doseado pelo seguinte modo:

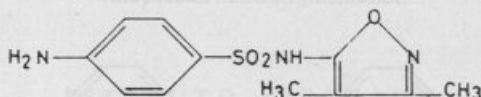
Dissolva 0,25 g da sulfadimidina numa mistura de 10 ml de ácido acético e 10 ml de ácido clorídrico diluído e termine a dosagem como foi indicado no artigo da *Sulfacetamida sódica*, utilizando o coeficiente 11,132.

Conserve em frasco rolhado, ao abrigo da luz.

## SULFAFURAZOL

## Sulfafurazolom

N<sup>1</sup>-(3,4-dimetil-5-isoxazolil)-sulfanilamida  
 2-sulfanilamida-3,4-dimetil-5-isoxazol. Sulfisoxazol.  
 Gantrisine \*



Pó branco ou levemente amarelado, cristalino; inodoro, sabor amargo; solúvel no álcool e na acetona, pouco solúvel no clorofórmio e no éter, quase insolúvel na água; solúvel no ácido clorídrico diluído e nas soluções dos hidróxidos alcalinos, dando soluções límpidas, incolores ou levemente amareladas. Fusível entre 192 e 195°; queima-se sem deixar resíduo. Dissolvido em solução centinormal de hidróxido de sódio, apresenta

máximo de extinção em 253  $\mu$  (E  $\frac{1\%}{1\text{cm}} = 780 \pm 40$ ).

Ajunte a 0,02 g do sulfafurazol 5 ml de água e, gota a gota, solução a 10 por cento de hidróxido de sódio até dissolução; adicione V gotas de solução de sulfato de cobre; forma-se pp. verde-azulado.

Dissolva com o auxílio do calor 0,01 g do sulfafurazol em 2 ml de ácido clorídrico diluído, arrefeça por 5 minutos em banho de gelo; ajunte III gotas de solução recente a 1 por cento de azotito de sódio e complete com água o volume de 4 ml; o líquido fica amarelo; ajunte 1 ml de solução a 2 por cento de naftol  $\beta$  (em solução a 10 por cento de hidróxido de sódio); forma-se pp. vermelho-alaranjado.

Seco na estufa a 105°, por 4 horas, não perde mais de 0,5 por cento de peso.

Dissolva 1 g do sulfafurazol em 10 ml de ácido clorídrico diluído e ajunte III gotas de solução de sulfureto de sódio; não cora nem precipita (*metais diversos*).

Deve conter, no mínimo, 98,5 por cento de  $C_{11}H_{13}N_3O_3S$ .

Dissolva 0,8 g do sulfafurazol em 50 ml de dimetilformamida, ajunte V gotas de solução a 1 por cento de azul do timol (em dimetilformamida) e solução decinormal de metilato de sódio até obtenção de coloração azul persistente.

Efectue um ensaio nas mesmas condições mas sem a adição do sulfafurazol.

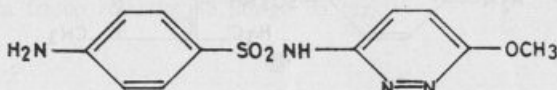
Calcule a percentagem multiplicando a diferença entre o número de mililitros da solução decinormal gastos nos dois ensaios por 3,341.

Conserve em frasco rolhado.

## SULFAMETOXIPIRIDAZINA

## Sulfomethoxipirydazinum

N<sup>1</sup>-(6-metoxi-3-piridazinil)-sulfanilamida.  
6-metoxi-3-sulfanilamidapiridazina  
Sulfametopirazina. Lederquin \*



Pó branco ou levemente amarelado; inodora, sabor amargo; solúvel no álcool e na acetona; insolúvel na água, no éter e no clorofórmio; facilmente solúvel no ácido clorídrico diluído e nas soluções dos hidróxidos alcalinos, dando soluções límpidas, levemente amareladas, que precipitam pelas soluções de trinitrofenol e de aldeído fórmico. Fusível entre 180 e 183°; queima-se sem deixar resíduo. A sua solução alcoólica, em diluição conveniente, apresenta um máximo de extinção em 269 m $\mu$  ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 755 \pm 40$ ).

Dissolva 0,2 g da sulfametoxipiridazina em 10 ml de solução normal de hidróxido de sódio e ajunte 1 ml de solução de sulfato de cobre; forma-se pp. verde-azeitona.

Dissolva com o auxílio do calor 0,1 g da sulfametoxipiridazina em 5 ml de ácido clorídrico diluído, arrefeça por 5 minutos em gelo fundente, ajunte III gotas de solução recente a 1 por cento de azofito de sódio e 2 ml de solução a 2 por cento de naftol  $\beta$  (em solução a 10 por cento de hidróxido de sódio); forma-se pp. vermelho-violáceo, solúvel no álcool.

Seca na estufa a 105°, por 2 horas, não perde mais de 0,5 por cento de peso. Aqueça à ebulição uma mistura de 2 g da sulfametoxipiridazina e 100 ml de água; deixe arrefecer, filtre e no filtrado faça os ensaios:

— a 25 ml ajunte V gotas de ácido azótico, 1 ml de solução de azotato de prata; não precipita (*cloretos*);

— a 25 ml ajunte V gotas de ácido clorídrico, 1 ml de solução de cloreto de bário e ferva; não precipita (*sulfatos*);

— a 10 ml ajunte II gotas de ácido acético e 0,5 ml de solução de sulfureto de sódio; não cora nem precipita (*metais diversos*).

Deve conter, no mínimo, 99 por cento de C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S, doseada pelo seguinte modo:

Dissolva 0,5 da sulfametoxipiridazina em 30 ml de dimetilformamida e faça a dosagem como é indicado no artigo do Sulfafurazol usando o coeficiente 5,606.

Conserva em frasco rolhado.

# SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS

**ESTATUTO APROVADO**

**PELO DECRETO - LEI N.º 46 997**



**HORÁRIO DO EXPEDIENTE E DA BIBLIOTECA :**

**DIAS ÚTEIS :**

— das 9.30 às 12.30 h e das 14.30 às 18 h.

**SÁBADOS :**

— das 9.30 às 12.30 h.

**Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos**

**REUNIÕES DA DIRECÇÃO : Às 3.ªs feiras, das 21 às 24 h.**

## NOTAS DA SECRETARIA

### • Inscrição no Sindicato

A ninguém é permitido exercer a profissão de farmacêutico sem estar inscrito no Sindicato (Art.º 6.º do Estatuto)

### • Participações obrigatórias ao Sindicato

Todos os inscritos no Sindicato Nacional dos Farmacêuticos devem participar (nos termos do artigo 10.º e 21.º do Estatuto):

- a) A mudança dos locais onde exercem a sua actividade, sempre que isso se verifique;
- b) A instalação ou aquisição de farmácia ou laboratório de sua propriedade;
- c) As mudanças de direcção técnica ou de estrutura social da sua empresa farmacêutica, assim como as transferências do local da mesma;
- d) As suas mudanças de residência;
- e) A sua substituição nos impedimentos, que será feita nos termos da lei;
- f) A sua entrada em função ou abandono de direcção técnica da farmácia ou laboratório;
- g) A mudança ou cessação da sua actividade profissional.

## REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

ASSINATURAS:

Série de 4 Tomos (1 ano)

PORTUGAL .....	40\$00
Brasil e Espanha .....	50\$00
Demais países .....	60\$00
Preço avulso .....	10\$00

## da Ordem dos Farmacêuticos

ANÚNCIOS:

1 Pág. ....	600\$00
1/2 » .....	350\$00
1/4 » .....	200\$00
1/8 » .....	100\$00
Na capa : Exterior 900\$00 ; Interior 700\$00 e	600\$00

Há descontos para séries anuais e os preços líquidos são acrescidos de 3% para o imposto do selo.

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



# FACTOS E PROBLEMAS DA FARMÁCIA PORTUGUESA

Pelo Prof. A. C. CORREIA DA SILVA

EDIÇÃO DE CONJUNTO NUM ÚNICO VOLUME,  
COM PREFÁCIO DO

Prof. GUILHERME BRAGA DA CRUZ,

DOS SEGUINTE TRABALHOS:

- A missão actual do Farmacêutico;
- Farmácias e Farmacêuticos;
- Considerações sobre alguns aspectos de uma política do medicamento;
- Análise e comentário a um parecer da Câmara Corporativa sobre propriedade de Farmácia;
- Discurso da sessão inaugural das IV Jornadas Farmacêuticas Portuguesas;
- Entrevista concedida ao «Diário da Manhã» sobre a lei da propriedade de Farmácia;
- A responsabilidade do farmacêutico perante a nova legislação;
- Reparando uma injustiça;
- Os licenciados em Farmácia e a prática das análises químico-biológicas de aplicação à clínica;
- Um boticário na História da Expansão Portuguesa no Mundo;
- Um precursor dos Estudos de Etnografia Oriental — o boticário quinhentista português, Tomé Pires;
- Contribuição dos portugueses para o conhecimento das plantas medicinais do Ultramar. Balanço das actividades actuais dos Farmacêuticos neste domínio;
- Grandeza e miséria do medicamento.

Centro de Documentação Farmacêutica

da Ordem dos Farmacêuticos

UMA QUE SE DEVE LER PARA CONHECER OS PROBLEMAS  
DA FARMÁCIA EM PORTUGAL

PREÇO: UM VOLUME DE 270 PÁGINAS . . . . 60\$00

(Para os sócios do Sindicato que o requisitem à Secretaria, é de 45\$00,  
incluindo o porte)

## NOTAS DA SECRETARIA

### • Inscrição no Sindicato

A ninguém é permitido exercer a profissão de farmacêutico sem estar inscrito no Sindicato (Art.º 6.º do Estatuto)

### • Participações obrigatórias ao Sindicato

Todos os inscritos no Sindicato Nacional dos Farmacêuticos devem participar (nos termos do artigo 10.º e 21.º do Estatuto):

- a) A mudança dos locais onde exercem a sua actividade, sempre que isso se verifique;
- b) A instalação ou aquisição de farmácia ou laboratório de sua propriedade;
- c) As mudanças de direcção técnica ou de estrutura social da sua empresa farmacêutica, assim como as transferências do local da mesma;
- d) As suas mudanças de residência;
- e) A sua substituição nos impedimentos, que será feita nos termos da lei;
- f) A sua entrada em função ou abandono de direcção técnica da farmácia ou laboratório;
- g) A mudança ou cessação da sua actividade profissional.

## REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

ASSINATURAS:

Série de 4 Tomos (1 ano)

PORTUGAL	40\$00
Brasil e Espanha	50\$00
Demais países	60\$00
Preço avulso	10\$00

## ANÚNCIOS:

1 Pág.	600\$00		
1/2 »	350\$00		
1/4 »	200\$00		
1/8 »	100\$00		
Na capa : Exterior	900\$00 ; Interior	700\$00 e	600\$00

Há descontos para séries anuais e os preços líquidos são acrescidos de 3% para o imposto do selo.

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

# 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 «FÉDERATION 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. XIX \* 1969

JULHO - SETEMBRO \* N.º 3

## TRABALHOS ORIGINAIS

### AVALIAÇÃO DA ACTIVIDADE BIOLÓGICA DE UMAS CÁPSULAS DE CLORIDRATO DE OXITETRACICLINA

ANA P. SEQUEIRA, LÍDIA F. S. SARAIVA PAIVA e L. SILVA CARVALHO

(Licenciados em Farmácia)

O problema da avaliação terapêutica tem sido posto, nos últimos tempos, em termos de uma acuidade até então desconhecida.

O facto tem tido como causa, directa, o desenvolvimento da questão da equivalência genérica medicamentosa.

Esta orientação desenvolveu-se, como se sabe, depois da publicação de diversos casos de não verificação daquela equivalência, motivada em diversas causas. Tal movimento pode dizer-se que teve início na publicação do trabalho de CAMPAGNA *et al.* (1), ao descrever o caso, hoje classicamente referido e já tão divulgado, da falha de efeito clínico de comprimidos de prednisona de determinada marca (que satisfaziam a todas as provas, então, oficialmente exigidas pela USP XVI), quando, anteriormente e depois, o mesmo doente beneficiou de resultados terapêuticos com comprimidos, da mesma dose de substância activa, de outro fabricante.

Servindo esta linha de orientação, particularmente a F. D. A., tem submetido a revisão variadíssimas preparações, anteriormente aprovadas ou solicitantes de aprovação (*certification*), nos E. U. A.

A formulação e a tecnologia operatória, por si sós, revelaram-se poder influenciar, marcadamente, o comportamento farmacodinâmico e, portanto, em última análise, a actividade terapêutica de uma determinada preparação.

A sujeição das preparações farmacêuticas, particularmente de algumas formas galénicas, a provas mais esclarecedoras do seu real valor como agentes terapêuticos que a simples avaliação fornecida por processos físico-químicos, tem assumido, nos últimos tempos, muito particular importância.

As influências atrás referidas, de formulação e tecnologia operatória, são particularmente actuantes, naturalmente, mais em certos tipos de preparações farmacêuticas destinadas à via oral (cápsulas gelatinosas, comprimidos, suspensões).

Este afinamento de critério avaliativo encontra perfeita justificação quando o agente activo há-de actuar em situações melindrosas e a sua eficácia se prenderá com determinados valores de concentrações sanguíneas circulantes.

Compreensivelmente, estão neste caso as preparações da maioria dos anti-bióticos.

Segundo esta linha de apreciação, está na ordem do dia a avaliação de preparados tetraciclínicos.

Por isso, pareceu-nos recomendável submeter a uma prova concludente a avaliação de cápsulas de cloridrato de oxitetraciclina que o laboratório possui no mercado, como um ensaio de qualificação complementar de todos aqueles a que, rotineiramente, são sujeitos os diferentes lotes.

Com este objectivo, submeteram-se as cápsulas daquele produto a avaliação das concentrações sanguíneas, segundo normas perfeitamente estabelecidas pelas linhas protocolares ultimamente adoptadas pela *F. D. A.*, para o efeito.

## DISPOSIÇÕES EXPERIMENTAIS

### CÁPSULAS DE CLORIDRATO DE OXITETRACICLINA (\*)

As cápsulas utilizadas titulavam a 250 mg de oxitetraciclina (sob a forma de cloridrato), pertenciam a um lote de fabrico de rotina e, como tal, previamente submetidas às provas correntes de qualificação: passagem na avaliação analítica de todos os ingredientes intervenientes, idem na apreciação da mistura destes antes do enchimento das cápsulas e, finalmente, nas provas de doseamento, uniformidade de peso, etc., daquelas.

### PROCESSO

Foi seguido, rigorosamente, o protocolo fixado, recentemente, pela *F. D. A.*, para avaliação de concentrações sanguíneas, precisamente, para cápsulas de cloridrato de oxitetraciclina a 250 mg (expressos em base) (2) (\*\*).

(\*) Utilizaram-se, neste trabalho, cápsulas de *Geomicina* (Labs. Atral).

(\*\*) Em Junho deste ano, a *F. D. A.* fixou um certo número de pormenores nesta técnica, corrigindo a anterior: o ensaio passou a ser apenas praticado em indivíduos do sexo masculino, quando era executado em pacientes de ambos os sexos; foram estabelecidos limites para o seu peso; alargou-se o número de horas, sem se comer, antes do ensaio e estendeu-se esta situação a todo o tempo em que ele decorre; suprimiu-se a colheita que se praticava à 1 hora após a administração das cápsulas, mantendo-se apenas as colheitas à 3.<sup>a</sup> e 6.<sup>a</sup> horas; os resultados passaram a ser submetidos a outro critério de interpretação.

Este processo baseia-se na verificação de que as amostras em avaliação produzem concentrações sanguíneas que não difiram, significativamente, das concentrações determinadas por cápsulas padrão daquele antibiótico, naquela dose.

#### TÉCNICA DO DOSEAMENTO

As concentrações antibióticas nos soros foram determinados pela técnica regulamentada pela *F. D. A.* para o efeito, segundo a versão correctiva deste ano<sup>(3)</sup>.

É um método biológico, de placas com cilindros, em que se utiliza como organismo de ensaio o *Bacillus cereus* var. *Mycooides* (ATCC 11778).

Em relação à anterior, difere a presente técnica, por pequenas divergências, embora pertinentes, nalguns pormenores. Estão assim: *a)* o que se refere ao agente diluente da solução *stock* padrão para a preparação das concentrações para a obtenção da curva (*standard response line*) que, presentemente, é o soro humano normal (enquanto, na técnica anterior, era uma solução tampão de fosfato monopotássico 0,1M, de pH 4,5); *b)* as concentrações finais são, presentemente, de 0,025 a 0,8  $\mu\text{g/ml}$  (ao passo que, na técnica anterior se extendiam de 0,005 a 0,16  $\mu\text{g/ml}$ ); *c)* o ponto de referência, presentemente, é da concentração 0,2 (enquanto que anteriormente era 0,04  $\mu\text{g/ml}$ ).

(O soro humano normal, recente, usado para preparar o padrão e diluições da amostra foi previamente ensaiado para assegurar que não exhibe actividade no ensaio das placas).

#### PROTOCOLO DO ENSAIO

A prova é executada seguindo o «método cruzado duplo» (*two-way crossover study*), ou seja, em que os mesmos pacientes são utilizados para o ensaio com a amostra e o padrão, dividindo-se ao meio o seu número, e começando uma metade a tomar a amostra e a outra o padrão, sendo depois administrados inversamente aos mesmos pacientes.

O ensaio é praticado num mínimo de 20 indivíduos (10 provas de cada preparação, em cada um dos 2 dias do ensaio).

O intervalo entre os dias de provas não deve ser inferior a 3 dias nem superior a 7 dias.

No ensaio utilizam-se pacientes saudáveis, apenas do sexo masculino e com um peso à volta de 60 a 90 kg que não têm comido, pelo menos, nas 8 horas que antecedem o início da avaliação e devem permanecer privados de alimentos durante todo o decorrer da prova.

A estes indivíduos não devem ter sido administrados, durante 1 semana anterior, bem como durante o período da prova, quaisquer medicamentos que produzam actividade antimicrobiana no soro.

A dose única de cápsulas (de 250 mg) é administrada com 120 ml de água (momento horário zero), após colheita de controle de sangue antes da administração. As amostras de sangue são obtidas, exactamente, ao fim de 3 e 6 horas.

As amostras são tratadas imediatamente e o soro congelado tão rapidamente quanto possível. Todas as amostras de um dia de provas são ensaiadas simultaneamente.

O nosso ensaio foi praticado executando 12 provas em cada dia: seis pacientes a que se administrou a cápsula padrão e outros seis a que se deu a cápsula amostra. Posteriormente, dentro daqueles intervalos referidos, inver-teu-se a ordem de ensaio: os seis pacientes que haviam recebido o padrão tomaram a amostra e *vice-versa*.

### INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

Segundo os recentes regulamentos da *F. D. A.*, a análise dos resultados incide sobre os 3 dados:

- 1) As concentrações circulantes às 3 horas após a administração devem exceder, em 70 por cento dos casos, os níveis correspondentes às 6 horas.
- 2) A variância das concentrações circulantes sanguíneas individuais às 6 horas em cada uma das preparações (amostra em ensaio e padrão) não deve exceder um valor que, tentativamente, se fixa em  $0,33 (\mu\text{g/ml})^2$ .

(As variâncias aqui mencionadas referem-se à dispersão das concentrações sanguíneas individuais à volta da sua média às 6 horas).

- 3) Os resultados obtidos com as duas preparações (amostra em exame e padrão) devem demonstrar que não diferem significativamente, sendo o limite da significância estatística fixado em  $P=0,05$ .

### RESULTADOS

Os resultados das concentrações sanguíneas, obtidos segundo as linhas protocolares anteriormente descritas, constam do quadro abaixo.

- 1) *A concentração às 3 horas deve ultrapassar a das 6 horas em, pelo menos, 70 % dos casos*

Padrão — excede em 91,3 % (21 em 23)

Amostra — excede em 100 % (23 em 23)

- 2) *A variância das concentrações às 6 horas não deve exceder  $0,33 (\mu\text{g/ml})^2$*

A média, para os 23 indivíduos, para o Padrão é igual a  $1,18 \mu\text{g/ml}$ , com uma variância igual a  $0,33$  e, para a Amostra, a média é de  $1,23$ , com uma variância de  $0,31$ .

- 3) *Não deve existir uma diferença significativa entre as duas drogas a  $P=0,05$ , demonstrada por meio de uma análise de variância*

a) Considerando 4 grupos de indivíduos (A, B, C, D.)

b) Considerando o ensaio realizado em 4 dias, segundo o esquema

NOMES	IDADE	SEXO	PESO	CÁPSULAS PADRÃO			CÁPSULAS AMOSTRA		
				CONTROLE	3 HORAS DEPOIS	6 HORAS DEPOIS	CONTROLE	6 HORAS DEPOIS	3 HORAS DEPOIS
A. M. V.	30 anos	M	61 kg	S/inibição	2,00 µg/ml	1,50 µg/ml	S/inibição	2,25 µg/ml	1,80 µg/ml
J. A. D. M.	31 anos	M	80 kg	»	1,30 µg/ml	1,20 µg/ml	»	1,00 µg/ml	0,75 µg/ml
A. L.	37 anos	M	70 kg	»	1,90 µg/ml	1,65 µg/ml	»	2,10 µg/ml	1,50 µg/ml
M. G.	33 anos	M	80 kg	»	1,25 µg/ml	1,40 µg/ml	»	0,85 µg/ml	0,70 µg/ml
A. M. C.	31 anos	M	76 kg	»	1,70 µg/ml	1,25 µg/ml	»	1,70 µg/ml	1,20 µg/ml
G. C. B.	40 anos	M	71 kg	»	1,35 µg/ml	0,90 µg/ml	»	2,25 µg/ml	1,50 µg/ml
J. C. M.	40 anos	M	73 kg	»	1,85 µg/ml	1,25 µg/ml	»	1,65 µg/ml	1,10 µg/ml
A. M.	55 anos	M	77,5 kg	»	0,70 µg/ml	0,65 µg/ml	»	1,30 µg/ml	1,15 µg/ml
A. A. J.	27 anos	M	77 kg	»	2,00 µg/ml	1,30 µg/ml	»	2,00 µg/ml	1,45 µg/ml
C. A. C. R.	25 anos	M	90 kg	»	1,20 µg/ml	0,85 µg/ml	»	1,75 µg/ml	1,35 µg/ml
L. M. C.	32 anos	M	67 kg	»	2,20 µg/ml	1,55 µg/ml	»	1,60 µg/ml	1,25 µg/ml
O. S. F.	29 anos	M	65 kg	»	1,20 µg/ml	0,90 µg/ml	»	1,70 µg/ml	1,35 µg/ml
A. A. C. M.	29 anos	M	65 kg	»	1,15 µg/ml	0,55 µg/ml	»	1,95 µg/ml	1,30 µg/ml
J. M. M.	33 anos	M	73 kg	»	1,25 µg/ml	1,10 µg/ml	»	1,55 µg/ml	1,10 µg/ml
A. C.	44 anos	M	96 kg	»	1,50 µg/ml	1,00 µg/ml	»	0,80 µg/ml	0,45 µg/ml
J. H. M. P.	25 anos	M	92 kg	»	2,10 µg/ml	1,65 µg/ml	»	1,70 µg/ml	1,55 µg/ml
A. A.	36 anos	M	84 kg	»	1,40 µg/ml	1,00 µg/ml	»	1,35 µg/ml	1,15 µg/ml
J. B.	40 anos	M	74,4 kg	»	0,80 µg/ml	0,65 µg/ml	»	1,20 µg/ml	1,00 µg/ml
J. V. F.	46 anos	M	71,1 kg	»	1,45 µg/ml	1,70 µg/ml	»	1,60 µg/ml	1,30 µg/ml
F. S. R.	19 anos	M	65,3 kg	»	2,00 µg/ml	1,50 µg/ml	»	1,35 µg/ml	1,05 µg/ml
A. M. P.	24 anos	M	65,7 kg	»	1,45 µg/ml	1,30 µg/ml	»	1,17 µg/ml	1,12 µg/ml(*)
J. P.	38 anos	M	55,8 kg	»	1,45 µg/ml	1,35 µg/ml	»	1,75 µg/ml	1,75 µg/ml
M. F. B.	18 anos	M	66,9 kg	»	1,60 µg/ml	1,30 µg/ml	»	1,75 µg/ml	1,65 µg/ml
J. M. E.	24 anos	M	60,5 kg	»	1,45 µg/ml	0,95 µg/ml	»	1,35 µg/ml	1,20 µg/ml

(\*) Este doente, na versão cruzada operando com as cápsulas padrão, não pôde comparar, pelo que ficou inutilizado o seu ensaio, deixando de figurar no número de ensaios que ficou, assim, reduzido a 23 indivíduos.

	Padrão	Amostra
1.º Dia	A	B
2.º Dia	B	A
3.º Dia	C	D
4.º Dia	D	C

A análise de variância, resumida no quadro abaixo referido, permite concluir que não há diferenças entre as drogas, nem entre os grupos, nem entre as determinações feitas nos diversos dias.

### RESUMO FINAL

1) A concentração às 3 horas excede a das 6 horas em 91,3 % dos casos no Padrão e em 100 % na Amostra.

2) Número de indivíduos estudados = 23.

Média do Padrão = 1,18  $\mu\text{g/ml}$  Média da Amostra = 1,23  $\mu\text{g/ml}$   
 Variância  $s = 0,33$  ( $\mu\text{g/ml}$ )<sup>2</sup> Variância  $s = 0,31$  ( $\mu\text{g/ml}$ )<sup>2</sup>

As duas médias não diferem significativamente ( $0,6 < P < 0,7$ ).

3) Análise de variância

Fonte de variância	Graus de liberdade	Soma de quadrados	quadrado médio	F	P
Entre drogas	1	0,0312	0,0312	3,743	$P > 0,2$
Entre grupos	3	0,1416	0,0472	2,474	$0,2 > P > 0,1$
Entre dias	3	0,0998	0,0333	3,507	$0,2 > P > 0,1$
Residual	38	4,4404	0,1168		
<b>Total</b>	<b>45</b>	<b>4,7130</b>			

Centro de Documentação Farmacêutica

### CONCLUSÃO FINAL

Submetidas as cápsulas de Geomicina a 250 mg (cloridrato de oxitetraciclina) < > a 250 mg de oxitetraciclina) à técnica de avaliação de actividade biológica, segundo normas recentemente descritas pela F. D. A. para o efeito, demonstrou-se tais cápsulas satisfazerem a todas as cláusulas de exigências estabelecidas por aquele organismo norte-americano para aceitação de tais tipos de produtos.

### SUMMARY

The interest of a test of this kind is justified due to reports that some formulations for oral use (including capsules and specifically those of oxytetracycline hydrochloride) sometimes are not adequately absorbed and therefore do not have the necessary therapeutical activity.

The interest of this paper is especially directed at disclosing a technique recently designed by the F. D. A. specifically for this purpose.



It is a two-way crossover study carried out according to a rigid protocol with sample capsules and reference standard capsules (supplied as such by the *F. D. A.*).

It is based on a cylinder plate assay using *Bacillus cereus* var. *mycoides* (ATCC 11778) as the test organism.

Two tables are presented with the values of the blood levels formed for the sample capsules and for the reference capsules in 23 patients (46 tests).

From such figures, statistically analysed, again according to the protocol of the *F. D. A.* regulations, it was found that there were no significant differences between the two preparations compared.

#### AGRADECIMENTO

Agradecemos, muito reconhecidamente, ao Senhor Doutor J. M. GIÃO TOSCANO RICO a gentileza que nos prestou, interpretando, estatisticamente, os resultados.

#### BIBLIOGRAFIA

- (1) CAMPAGNA, F. A.; CURETON, G.; MIRIGIAN, R. A.; NELSON, E.: Inactive prednisone tablets USP XVI, *J. Pharm. Sci.*, **52**, 605 (1963).
- (2) Procedure for blood level testing of oxytetracycline hydrochloride 250 mg capsules, Department of Health, Education, and Welfare, Washington, D. C. 20204 (1969).
- (3) Cylinder plate assay for oxytetracycline in serum 1969, National Center for Antibiotics and Insulin Analysis, Food and Drug Administration Department of Health, Education, and Welfare. Washington, D. C. 20204.

Departamento de Análise dos Laboratórios Atral

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

# REVISÕES DE CONJUNTO

## OS AGENTES TENSOACTIVOS NA FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA

L. SILVA CARVALHO

Director Técnico dos Laboratórios Atral  
Lisboa

*Numa dada altura, tivemos de elaborar um trabalho sobre a demonstração da não equivalência terapêutica.*

*Foi-nos dado, então, carrear enorme volume de dados sobre pormenores diversos de Biofarmácia (\*). O aproveitamento de tal volume mostrou-se incomportável com a natural extensão daquele trabalho. Ficou-nos vário material que nos permitiria elaborar várias revisões de conjunto. Uma primeira constitui o presente escrito.*

Na última década, tem assumido grande vulto o estudo dos efeitos da inclusão de certos ingredientes, não terapêuticamente activos, na formulação.

Entre estes agentes, os adjuvantes tensioactivos revestem-se de grande interesse, pela influência que pode exercer a sua presença nas fórmulas.

Os surfactantes têm visto aumentar, sucessivamente, a sua importância e uso na tecnologia farmacêutica.

A sua utilização ocorre, fazendo apelo a várias propriedades: acção incrementadora da solubilidade na água de certas substâncias orgânicas hidrossolúveis (por vezes, esta solubilização leva à formação de verdadeiros complexos), acção aumentadora da difusibilidade através de membranas, acção molhante, etc.

Torna-se, assim, largo o emprego dos surfactantes na tecnologia farmacêutica.

---

(\*) Entre nós, tem-se pretendido lançar a designação de Biogalénica. Nós próprios, em dada altura, deixámo-nos arrastar um tanto por essa corrente.

Creemos, porém, que existem 2 razões ponderáveis para dar preferência à designação de Biofarmácia. Uma delas (e este pormenor dispõe, também, do seu peso), está em que, em toda a parte, a designação que se generalizou foi a de Biofarmácia; mas a 2.ª razão parece-nos bastante pertinente: a de que os problemas da Biofarmácia, a nosso ver, transcendem em muito o âmbito das questões de natureza galénica, mesmo que se transfigure bastante o escopo e panorama da antiga Farmácia Galénica, visto implicar o domínio de ciências farmacêuticas de natureza diferente das daquele primitivo ramo da Farmácia.

É importante, portanto, por outro lado, ter presente os efeitos que a inclusão dos agentes tensioactivos determina no comportamento das preparações farmacêuticas que os incorporem.

Assim, além do efeito que podem desempenhar sobre a estabilidade de um preparado, torna-se necessário conhecer a influência que a sua presença pode exercer sobre a absorção, actividade biológica e toxicidade das substâncias medicamentosas.

SEUSS<sup>(1)</sup> discutiu estas diversas influências, sob um ponto de vista físico-químico.

Uma coisa é certa, estes mecanismos actuantes são, por vezes, complexos (é o caso, por exemplo, da solubilização micelar).

Torna-se impossível estabelecer qualquer regra, no comportamento da associação.

Por sua vez, outros aditivos presentes na fórmula podem interferir na própria influência do tensioactivo.

Uma outra coisa é notória: normalmente, a actividade biológica e medicinal das drogas é afectada pela presença dos surfactantes, por vezes, profundamente. E os efeitos, até certo ponto imprevisíveis, são variáveis consoante as características das drogas e dos surfactantes associados e das relativas concentrações entre si.

Deste modo, pode aperceber-se da magnitude que o problema associativo, por vezes, pode assumir, exigindo, em todo o caso, sempre um esclarecimento adequado.

Reportando-nos a concentrações e pensando em termos genéricos das diferentes actividades dos tensioactivos, particularmente de reforço da dissolução, tem sido referido que, abaixo de certo limite da concentração de associação, o surfactante exerce reduzida influência sobre a actividade da droga. Acima desse limite, mas abaixo da concentração micelar, crítica, os surfactantes iónicos inter-reagem com as substâncias activas, para provocar a potenciação do seu efeito medicamentoso, e acima dessa concentração crítica, a actividade das drogas é reduzida, por forma muito acentuada (se subsiste alguma actividade remanescente, ela está relacionada com a percentagem de saturação da solução).

Já BEAN, ao apresentar o seu trabalho «Solubilização por agentes tensioactivos», em 1959, ao XIX Congresso Internacional das Ciências Farmacêuticas, referia que, pretendendo-se uma solução exibindo a máxima actividade biológica se tornava necessário usar o agente tensioactivo numa concentração crítica<sup>(53)</sup>.

## GENERALIDADES

Para apreciarmos, em termos de generalidade, o comportamento dos agentes tensioactivos, apontaremos os efeitos de alguns destes compostos, reconhecidos em diversos trabalhos experimentais.

### EFEITO DOS TENSIOACTIVOS SOBRE A ABSORÇÃO DAS DROGAS

Têm sido praticados numerosos estudos para apreciação do efeito dos tensioactivos sobre a absorção medicamentosa. Tais trabalhos tem revelado que estes agentes podem aumentar, diminuir ou exercer um efeito, aparentemente, nulo sobre a absorção através das membranas fisiológicas.

Este problema é, sem dúvida, complexo e determina implicações de natureza biofarmacêutica que têm de estar presentes na formulação farmacêutica.

Como com outras manifestações dos surfactantes, também esta propriedade se tem revelado função, não só, da natureza química do agente, como da sua concentração. O sinal do efeito e a sua grandeza são dependentes daqueles dois factores.

Tem-se pensado ser o efeito dos agentes tensioactivos sobre a absorção das drogas ocasionado por diferentes razões. Julgou-se, em dado momento e para certos casos, que o aumento observado, para dadas drogas, pela presença de determinada concentração de dado surfactante, pudesse, ser devido ou à formação de um complexo droga-tensioactivo, não micelar, absorvível mais rapidamente do que a própria droga ou a modificação das características das membranas biológicas pelo surfactante.

Os tensioactivos afectam a integridade das membranas biológicas, modificando a permeabilidade, pelo que reforçarão a absorção das substâncias medicamentosas.

MEZEI e associados (139, 140, 141) verificaram que agentes surfactantes não-iónicos, incorporados nos excipientes de pomadas, promovem na epiderme do coelho modificações histológicas e bioquímicas.

Se é certo que o agente tensioactivo, como nalguns casos se reconheceu, exerce um efeito reforçante da permeabilidade sobre as membranas biológicas, também, simultaneamente, em certos casos, subsiste a possibilidade desse reforçamento de absorção implicar uma inter-reacção da substância activa com as moléculas surfactantes que são absorvidas sobre a superfície da membrana.

Não é de excluir, portanto, a formação de complexos por inter-reacção da substância activa com componentes não medicamentosos (por exemplo, tensioactivo não-iónico polissorbato 80) da preparação, possuidores de propriedades físico-químicas, apreciavelmente, diferentes das da substância medicamentosa (?). Consequentemente, daqui implicações biogalénicas, podendo, no que se refere a termos de absorção medicamentosa, em muitos casos, traduzir-se num retardamento ou mesmo numa supressão.

Como se sabe, os sais biliares representam um dos mais importantes grupos tensioactivos fisiológicos.

Não se tem pesquisado, largamente, o papel que poderão desempenhar sobre a absorção de substâncias medicamentosas.

Os trabalhos de BATES, GIBALDI e KANIG (3, 4) têm mostrado que componentes da bilis afectam, significativamente, tanto a solubilidade como a velocidade de dissolução de um certo número de substâncias pouco solúveis na água.

Como é evidente, fica assim sugerida a possibilidade da utilização dos efeitos solubilizantes dos sais biliares no acréscimo de absorção das drogas.

A administração oral de *deoxicolato de sódio* e do *taurodeoxicolato de sódio*, no rato, produziu acentuado aumento da permeabilidade das membranas gastrintestinais (5, 6).

Idênticos efeitos foram, também, observados por DAVENPORT (?), na bolsa gástrica do cão exposta ao *taurocolato de sódio*.

Experiências, no peixinho dourado (*Carassius auratus*), revelaram que o *taurodeoxicolato de sódio* aumentou a permeabilidade, potenciando, significa-

tivamente, os efeitos farmacológicos do pentobarbital e do etanol. Uma solução daquele sal biliar, também, aumentou, significativamente, a absorção da 4-aminoantipirina, no mesmo animal<sup>(8)</sup>.

Os mesmos autores, estudando o efeito do *taurodeoxicolato* sobre a transferência do salicilato através o intestino do rato, reconheceram um aumento na taxa transferida<sup>(9)</sup>.

APPEL, SCHIEVELBEIN e WERLE<sup>(10)</sup> estudaram a influência do *laurilsulfato de sódio* sobre a difusão através de membrana (modelo experimental de celofane) ou absorção do intestino (intestino isolado da cobaia e experiências alimentares no rato).

O estudo da influência sobre a absorção, *in vivo*, foi praticado com insulina e, nas outras experiências, utilizando como drogas de prova os corantes azul de metileno e N-metil-N'-etil-semipseudo-isocianineiodina.

Foi dado notar que certas concentrações do tensoactivo induzem a uma aceleração 2-3 vezes superior da difusão, através das membranas de celofane e através do intestino isolado da cobaia. A administração oral, simultânea, do *laurilsulfato de sódio* e da insulina nos ratos vivos induz a aceleração da secreção urinária da insulina (podendo chegar a atingir 10 vezes o valor original, dependente da dose administrada).

(A óptima dose do surfactante, para o valor, foi de 0,01 %).

Como noutras circunstâncias, a concentração do tensoactivo revela-se muito importante para marcar a intensidade do efeito.

Associando, na administração intraduodenal da heparina, determinado *surfactante sulfatado ou sulfonado* verificou-se que a absorção daquela substância se realiza rapidamente<sup>(11)</sup>.

Já anteriormente, ENGEL e associados<sup>(12)</sup>, durante o curso de experiências com emulsões de heparina, observaram que um número de *surfactantes sulfatados ou sulfonados*, usados para estabilizar as emulsões, facilitavam a absorção da heparina.

Noutro trabalho<sup>(13)</sup>, foi apreciado o mesmo efeito, absorção e distribuição tecidual da heparina no cão, após administração intraduodenal com o mesmo tipo de tensoactivos.

Sob o ponto de vista das características da absorção, tanto o *laurilsulfato de sódio* como o *dicotilsulfossuccinato sódico* mostraram uma relação simples na resposta do surfactante para a heparina, enquanto que um *sulfato alquila-rílico* e o *taurocolato de sódio* revelaram características mais complexas.

A administração, ao cão, de cápsulas entéricas de heparina e o *dioctilosulfossuccinato de sódio* mostrou eficácia ao fim de 3 horas, após a administração.

WISSLER e associados<sup>(14)</sup> verificaram que o *polissorbato 20* aumenta a absorção gastrointestinal do ferro (experiência no hamster dourado).

LEVY e REUNING<sup>(15)</sup>, utilizando o surfactante *polissorbato 60* e, como substância activa, o ácido salicílico, mostraram que a taxa de absorção desta substância do estômago do rato é modificada por formação de complexo (o qual difere da droga livre, principalmente, no tamanho ou no coeficiente de partilha lipóide-água).

LEVY e associados<sup>(16)</sup> estudaram o efeito de várias concentrações do *polissorbato 80* (\*) sobre a absorção de um certo número de alcoóis e de barbituratos, pelo peixinho dourado.

Foi-lhes dado reconhecer que a taxa de absorção do secobarbital era aumentada, significativamente, na presença de pequenas quantidades (0,01 %) de *polissorbato 80* e era reduzida, significativamente, por alta concentração do tensoactivo (1-2 %), outro tanto acontecendo com o pentobarbital.

Foi mostrado, por análise cinética, que a modificação da absorção daqueles barbituratos por aquele surfactante representa o efeito puro de reforçamento da absorção e da redução da actividade termodinâmica da droga, devido a complexão micelar.

Num outro trabalho<sup>(17)</sup>, foi determinado o mecanismo promotor deste reforçamento de actividade. O *polissorbato 80* reforça a absorção do secobarbital por aumento da permeabilidade da membrana à droga, mais do que por formação de um complexo *polissorbato-secobarbital* não micelar, mais rapidamente absorvido na fase livre da solução da substância.

Este mesmo grupo de autores confirmou, posteriormente<sup>(18)</sup>, igualmente no peixinho dourado, que o *polissorbato 80* reforça a transferência de drogas por um efeito directo sobre as membranas biológicas e não por inter-acção com as drogas, utilizando, agora como substância activa, a 4-aminoantipirina.

Foi mostrado que existe uma relação entre a concentração do *polissorbato 80* e a taxa de absorção da salicilamida do intestino delgado do rato<sup>(19)</sup>.

HISAO<sup>(20)</sup> estabeleceu equação que permitia avaliar a quantidade de droga absorvida (benzocaína, sulfoxiazol), pelo tracto do intestino delgado do rato, por efeito deste tensoactivo sobre a absorção de drogas.

TORRADO VALEIRAS<sup>(21)</sup>, num estudo, geral, biofarmacêutico de várias formas farmacêuticas de PAS, observou o efeito benéfico sobre a rapidez de absorção pela junção de tensoactivos, especialmente do *polissorbato 80*.

WHITWORTH e YANTIS<sup>(22)</sup>, também, avaliaram a capacidade dos *polissorbatos* para influenciar a absorção do ácido salicílico, utilizando a rã (*Rana pipiens*), como animal de prova. Foi reconhecido o reforçamento da absorção daquela droga, parecendo existir uma concentração óptima do tensoactivo. Posteriormente, este grupo de autores reconhece que a complexão pode ter parte na absorção do ácido salicílico pela rã<sup>(142)</sup>.

Um trabalho de LISH e WEIKEL<sup>(23)</sup> pode ser tomado como mais um a demonstrar a diferença de efeito segundo o tipo de tensoactivo, e, por outro lado, como a substância submetida à acção do tensoactivo também influencia o efeito deste. Dois surfactantes aniónicos, experimentados, reforçaram, grandemente, a absorção do corante vermelho de fenol do cólon do rato anestesiado, enquanto um tensoactivo não-iónico, também ensaiado, não o produziu. Por outro lado, nenhum destes surfactantes influenciou a absorção do corante violeta de metilo.

---

(\*) Respeitante ao *polissorbato 80*, já em 1948, CHESTER e companheiros<sup>(134)</sup>, dando conta do «real valor deste agente emulsificante na promoção da absorção de gorduras e substâncias lipossolúveis do intestino delgado do homem, em condições em que as dificuldades de absorção constituem um problema da maior importância clínica», sugerem ser «possível que o uso de um tal agente possa exercer uma apreciável influência sobre a absorção de outras substâncias diferentes das gorduras».

## EFEITO DOS TENSIOACTIVOS COMO SOLUBILIZANTES

Esta acção dos surfactantes pode ser, inúmeras vezes, explorada e tornar-se altamente útil na formulação farmacêutica.

Muitas das soluções aquosas de compostos medicamentosos hidrossolúveis orgânicos representam uma forma muito feliz de administração.

A aplicação do surfactante com esta finalidade tem sido, largamente, demonstrada (como se passará, em seguida, a apontar) para vitaminas lipossolúveis, estrogénios, esteróides, agentes antibacterianos, fungicidas, etc.

Como é notório, estas soluções são prestáveis (além da rapidez e intensidade de acção poderem ser diferentes) para usar em aplicações tópicas de tecidos delicados (como no olho, ouvido, nariz e garganta).

Um dos casos concretos que se pode apresentar diz respeito à existência comercial de soluções aquosas límpidas de esteróides anti-inflamatórios, usadas em oftalmologia, em concentrações bem mais elevadas do que a sua solubilidade na água.

Por outro lado, variadíssimos autores têm referido as vantagens do emprego das vitaminas lipossolúveis (particularmente vitamina A) sob uma forma hidrossoluta, em relação à solução oleosa.

Estas vantagens são de natureza farmacológica e terapêutica, porquanto se observa uma mais perfeita utilização, uma mais completa e rápida absorção, quando em solução aquosa.

EKWALL e SJÖBLOM<sup>(24, 108)</sup> investigaram a solubilidade na água de certos compostos hidrossolúveis de carácter hormonal (testosterona, propionato de testosterona,  $\alpha$ -estradiol, estrona, progesterona, desoxicorticosterona, acetato de desoxicorticosterona e hexestrol) em presença de certos agentes tensioactivos.

Estes foram: *oleato de sódio, miristato de potássio, laurilsulfato de sódio, miristilsulfato de sódio, colato de sódio, desoxicolato de sódio, deidrocolato de sódio, glicocolato de sódio, Triton N* (um álcool polieter arilaquílico) e *polietilenoglicóis 1000, 1500 e 1540*.

Foi-lhe dado observar que, com estas associações, era possível obter soluções aquosas daquelas hormonas esteróides lipossolúveis, límpidas, estáveis, susceptíveis de serem aquecidas à ebulição sem formação de precipitado.

As hormonas não sofreram, quando assim dissolvidas, qualquer alteração química e a experimentação animal revelou manterem a sua actividade biológica nestas soluções.

CANTAROW e ASSOCIADOS<sup>(25)</sup> reconheceram que um certo número de substâncias praticamente hidrossolúveis (entre elas  $\alpha$ -estradiol, estrona, estriol, progesterona, androesterona, testosterona, DCA, calciferol, dietilestilbestrol, metilestilbestrol, naftaleno e 2-metil-1, 4-naftoquinona), facilmente se apresentavam em solução, quando se dissolviam em soluções aquosas de *deidrocolato de sódio*.

(No caso da estrona, pelo seu comportamento, parece ter-se formado um firme complexo estrona-diidrocolato).

GUTTMAN *et al.*<sup>(26)</sup> estudaram o poder solubilizante do *Triton WR-1339* (\*) para 3 daqueles esteróides (prednisolona, metilprednisolona e fluormetolona).

(\*) Nome comercial de *Rohm and Haas, Philadelphia, USA*, para o tiloxapol, um polímetro do *p*-(1, 1, 3, 3-tetrametilbutil) fenol com etilenoglicol e formaldeído.

Este estudo revelou que a solubilidade de cada esteróide nas soluções aquosas do Triton WR-1339 era, linearmente, dependente da percentagem presente daquele tensoactivo. Por outro lado, quanto maior era a solubilidade do esteróide, maior se mostrou o poder solubilizante do surfactante.

Também JOHNSON<sup>(27, 28)</sup> descreveu a preparação de soluções estáveis de hormonas esteróides anti-inflamatórias (como hidrocortisona, 2-metilhidrocortisona,  $\Delta^1$ -hidrocortisona, 6-metilhidrocortisona, 6-metil- $\Delta^1$ -hidrocortisona, 16-hidroxi- $\alpha$ -fluoroidrocortisona, os seus 21-ésteres e os 16, 21-diésteres) em concentrações mais elevadas do que as obtidas com a solubilidade das drogas.

O tensoactivo solubilizante em meio aquoso, foi o *polissorbato 80* (numa concentração de 2-25 %).

Variadíssimos autores estudaram a solubilização de vitaminas lipossolúveis à custa de tensoactivos, principalmente dos polissorbitos, constituindo mesmo texto de várias patentes.

MOLLER<sup>(29)</sup> estudou a preparação de soluções aquosas de vitamina A, à custa do *polissorbato 60* (para uso parenteral na Medicina Veterinária).

Para soluções mais concentradas (emprego, oral, no homem) sugeria, antes, o emprego do *polissorbato 80*. Para o calciferol, utilizou o *polissorbato 20*.

Os autores japoneses ITO, INAMI e OHARA<sup>(30)</sup> também estudaram a solubilização da vitamina A (palmitato) em água, pela solubilização de tensoactivos diversos, não-iónicos, tendo obtido os melhores resultados com os que apresentavam um equilíbrio hidrofílico-lipofílico 15-17.

Por outro lado, para os investigadores de igual nacionalidade NAKAZAWA e MUNEYUKI<sup>(31)</sup>, diferente taxa de solubilização do palmitato de vitamina A se observa, consoante o modo operatório seguido na obtenção das soluções aquosas, à custa de agentes *tensoactivos diversos das séries poliidroxiétileno*.

A solubilização, também, é maior, quanto mais extenso for o radical lipofílico e menor o radical hidrofílico do surfactante.

Uma patente japonesa<sup>(32)</sup> descreve a preparação de soluções injectáveis de vitamina A e ou vitamina D com tensoactivos.

PANCRAZIO e VITALI<sup>(33)</sup> estudaram, profundamente, os factores actuantes no processo de obtenção das dispersões aquosas de acetato de vitamina A obtidas à custa de *polissorbato 80* e de *Lobi 20* (\*).

Também PATEL *et al.*<sup>(34)</sup> avaliaram as condições de estabilidade da solução aquosa de vitamina A.

BOON, COLES e TAIT<sup>(35)</sup> estudaram a influência das variações no carácter hidrofílico-lipofílico dos sistemas aquosos de solubilização do palmitato de vitamina A, pelo *polissorbato 80*, à custa das variações de concentração, de sorte a resultar uma solubilização perfeita.

KERN and ANTOSHKIW<sup>(36)</sup> verificaram a influência do pH sobre a estabilidade da vitamina A, quando em dispersão aquosa à custa de *derivados polioxialquilenos monolaurato de sorbitan*. A estabilidade revelou-se superior a pH 5,7 e 9 e algum tanto menor a pH 7 e 9.

(\*) *Lobi 20* é um tensoactivo cuja parte hidrófila é constituída por uma cadeia polioxietilénica e a parte lipófila por uma mistura de ésteres de ácidos gordos (contendo como antioxidante o éster butílico do 4-metoxifenol).



MIMA<sup>(37)</sup> anotou que a quantidade de agente tensoactivo requerida para solubilizar as vitaminas A e D<sub>2</sub>, além de diferir consoante a sua estrutura, também é variável conforme a pureza das vitaminas.

GOODHART e MARTIN<sup>(38)</sup> estudaram as características de solubilização, por uma série de 5 surfactantes hidrofílicos, todos estearatos de polioxietileno, de um grupo de derivados do ácido benzóico.

RAVIN e associados<sup>(148)</sup> solubilizaram, à custa do *polissorbato 80*, o composto, de actividade antianginosa, cloridrato de 2-butil-3-benzofuranil 4-[2-(di-tilamino)-etoxi]-3, 5-diiodofenilcetona.

#### EFEITO DOS TENSOACTIVOS COMO REFORÇADORES DA ACÇÃO MEDICAMENTOSA

A inclusão destes agentes numa fórmula pode, porventura, modificar, profundamente, o comportamento, *in vivo*, das substâncias medicamentosas, excluindo já o caso de eles próprios poderem possuir uma acção farmacológica.

Esta modificação tanto se poderá traduzir numa redução como num acréscimo de actividade.

Como é compreensível, dadas as naturezas de acção dos tensoactivos, a sua presença pode, por exemplo, por aumentar a libertação das substâncias medicamentosas, ampliar a sua actividade.

Este efeito pode ter larga generalização. Reduziremos os exemplos.

O reforçamento da actividade, por acréscimo de libertação das drogas, foi por exemplo, reconhecido para a sulfanilamida<sup>(39)</sup>, para a sulfapiridina, sulfatiazol e cloranfenicol<sup>(40)</sup>.

Os *sais biliares* aumentaram as taxas de solução da glutetimida, griseofulvina e hexestrol, com as respectivas implicações de natureza biológica<sup>(41)</sup>.

A junção de *brometo de tetraetilamónio* ou de *brometo de oxietiltriethylamónio* a soluções de anestésicos locais (procaína, tetracaína, cinchocaína, lidocaína) promove o prolongamento do tempo de completa anestesia, por infiltração (sem efeito sobre o tempo de anestesia da superfície)<sup>(42)</sup>.

Tensoactivos aniónicos reforçaram a actividade do cloridrato de procaína sobre o nervo isolado, enquanto os catiónicos e não-iónicos revelaram apenas acção reduzida ou nula<sup>(43)</sup>.

Os tensoactivos catiónicos, *etiltrimetilamónio* e *benzalcónio*, em colírios, conduzem a uma penetração córnea mais rápida de alcalóides<sup>(44)</sup>. A carbacolina<sup>(45)</sup> e a fisostigmina penetram numa taxa mais elevada na câmara anterior do olho<sup>(46)</sup>.

A actividade da bacitracina mostrou-se reforçada pela presença de tensoactivos catiónicos e não-iónicos (enquanto é antagonizada por agentes aniónicos)<sup>(47)</sup>.

A acção antibiótica da neomicina aumentou pela presença do tensoactivo não iónico (e não anti-séptico) N. P. 9 OE (\*)<sup>(144)</sup>.

DASTUG *et al.*<sup>(145)</sup> estudaram a passagem através duma membrana de celofane de alguns anestésicos locais (proteína, cocaína, lignocaína), em presença do laurilsulfato de sódio, verificando promover este tensoactivo um retardimento à passagem.

(\*) Produto de condensação de nove moléculas de óxido de etileno sobre nonil-fenol.

Vários trabalhos mostraram que as taxas de dissolução de algumas drogas hidrossolúveis são, significativamente, aumentadas pela presença de tensoactivos (103, 104, 113, 134, 152).

VILA JATO e CARDONIGA CARRO (145) aceitaram, pelos resultados de um seu trabalho (146), que a incompatibilidade existente entre aquele tensoactivo e o cloridrato de procaína, quando ambas as substâncias se incorporam a certos excipientes de pomadas, é devida à formação de um complexo de associação entre os 2 compostos (probabilidade de formação do complexo, para as quantidades ensaiadas, entre 77 e 97 por cento).

Posteriormente (147), foi estudada a influência exercida pelo pH sobre a formação desse complexo.

BLANPIN (150) estudou a influência de vários tensoactivos (aniónicos, catiónicos e não-iónicos) sobre a actividade da histamina e da acetilcolina. (Nos domínios biológico e físico-químico).

Pelos resultados obtidos, se depreende que é importante o surfactante usado, a sua concentração e a técnica de avaliação.

CID (149) estudou o efeito de polissorbatos sobre a acção anestésica da tetracaína, verificando com os *polissorbatos 60* e *80* um nítido aumento da actividade anestésica.

#### EFEITO DOS TENSOACTIVOS COMO INIBIDORES DA ACTIVIDADE

Como já vimos no capítulo de estudo sobre a absorção medicamentosa, estes agentes, sobretudo para determinadas concentrações, podem exercer uma acção inibidora medicamentosa.

Acrescentaremos, agora, mais alguns exemplos.

Numerosos trabalhos têm referido a inactivação de diferentes bacteriostáticos (especialmente compostos fenólicos), em presença de diversos surfactantes não-iónicos.

Este assunto é estudado em capítulo separado.

O *polissorbato 80* pode anular a acção da tirotricina (48).

O *laurilsulfato de sódio* reage com a novocaína (49).

Tem sido reconhecida a acção inibidora do *polissorbato 20* (50) e do *polissorbato 80* (51) sobre o cloridrato de cocaína.

HURWITZ e associados (52), investigando possíveis inter-reacções de drogas iónicas com o *polissorbato 80*, encontraram-nas, em soluções, entre outras substâncias, com as seguintes drogas: a cloropromazina, a prometazina e a tetracaína.

FOUSSARD-BLANPIN e DELMAS (53) deram conta de que a junção do surfactante não-iónico *Emulsov 0* ao ácido acetilsalicílico diminuiu as suas propriedades farmacodinâmicas bem como o teor salicilémico, proporcionalmente à quantidade de tensoactivos adicionada, mas, inexplicavelmente, sem atenuação, paralela, da toxicidade.

(Aceita-se formar o surfactante um complexo com o ácido acetilsalicílico mais dificilmente absorvível pela mucosa intestinal, por menos facilmente hidrolisável).

#### EFEITO DOS TENSOACTIVOS SOBRE A ESTABILIDADE DAS DROGAS

Fazendo-se tanto uso de surfactantes na formulação farmacêutica, reveste-se, sem dúvida, de interesse apreciar o efeito da inclusão destes agentes na conservação das drogas medicamentosas.

Apesar disso, os trabalhos com esta exclusiva finalidade não têm sido muito numerosos.

O efeito de solubilização de um tensoactivo sobre uma droga pode, presumivelmente, actuar sobre a estabilidade da mesma ao ataque hidrolítico.

A presença de dado tensoactivo pode aumentar a estabilidade de algumas drogas, quando em solução aquosa. O facto foi confirmado, por exemplo, para a benzocaína, a homatropina, o ácido acetilsalicílico.

RIEGELMAN<sup>(54)</sup> avaliou o efeito de surfactantes (não-iónicos, catiónicos e aniónicos) sobre a taxa de hidrólise da benzocaína (servindo o exemplo para vários ésteres).

Surfactantes aniónicos e catiónicos mostraram estabilizar a droga contra a catálise (em soluções de *laurilsulfato de sódio* a 5 %, a meia vida da substância aumentou 18 vezes). Uma solução diluída de *brometo de cetiltrimetilamónio* acelera, ligeiramente, o ritmo da hidrólise.

Em geral, um acréscimo na concentração de um surfactante aumenta a estabilidade das substâncias medicamentosas contra a hidrólise e a oxidação, porque as drogas, então, normalmente, se localizam na fase micelar.

A presença e a quantidade de um tensoactivo pode assumir enorme importância na conservação de certas preparações.

É, por exemplo, o caso da solubilização na água de materiais hidrossolúveis e lipossolúveis, oxigenolábeis. A concentração do agente tensoactivo é crítica para proteger a substância terapêutica da oxidação. Doutra sorte, o efeito será contraproducente<sup>(55)</sup>.

Por outro lado, não há dúvida que a natureza do surfactante pode conduzir a resultados inversos, no que se refere ao efeito de conservação ou acelerador da degradação das drogas<sup>(56)</sup>.

SHETH *et al.*<sup>(57)</sup> avaliaram o efeito de agentes tensoactivos sobre a taxa de hidrólise da benzocaína e da homatropina, sendo-lhes dado reconhecer que, para concentrações excedendo certo valor, os agentes tensoactivos reforçam a estabilidade, devido a inter-reacção micelar.

O benzaldeído, quando solubilizado (em solução de *laurato de potássio* ou de *cetomacrogol*), é menos alterado, por oxidação, do que quando se encontra emulsificado<sup>(58)</sup>.

ITO *et al.*<sup>(59)</sup> verificaram, nos seus estudos, que o palmitato de Vitamina A solubilizado por tensoactivo foi mais estável do que a simples vitamina.

COLLES e THOMAS<sup>(60)</sup> encontraram que a vitamina A, álcool, foi mais estável numa dispersão aquosa à custa de *Lubrol W* (\*) do que em solução oleosa de óleo de amendoim.

BROLLO e companheiros<sup>(61)</sup> apreciaram, numa revisão de conjunto, os diferentes factores actuantes sobre a estabilidade das preparações de vitamina A hidrossolubilizada.

#### EFEITOS DOS TENSOACTIVOS SOBRE BACTERIOSTÁTICOS

São bem divulgadas as inter-reacções que os surfactantes podem ocasionar sobre os bacteriostáticos incluídos na formulação.

As mútuas inter-reacções dos compostos tensoactivos com estas substâncias activas, numa formulação farmacêutica, podem determinar uma inibição ou redução da actividade das mesmas substâncias.

(\*) *Lubrols*: Condensados de óxido polietileno álcool gordo.

O fenómeno é, particularmente, conhecido pela inactivação de certas substâncias bacteriostáticas usadas, correntemente, na formulação farmacêutica.

A mais extensa investigação tem sido promovida sobre o ácido benzóico e derivados, fenol e iodo.

A actuação dos surfactantes sobre a actividade antibacteriana obedece a um certo painel para um certo tipo de bacteriostático e para um certo tipo de tensoactivo. Tanto assim é que, algumas vezes, se pode prever o comportamento para esses agentes.

Um dos efeitos descritos dos surfactantes é, pois, o de modificarem a actividade de bactericidas (além de haver, mesmo, tensoactivos — os agentes catiónicos — que são antimicrobianos<sup>(62)</sup>).

PARKER *et al.*<sup>(63)</sup>, medindo o intumescimento de esporos em presença de diversos bacteriostáticos e de misturas de bacteriostático-surfactante, verificaram antagonismo entre o *polissorbato 80* e vários daqueles conservadores.

BOLLE e MIRIMANOFF<sup>(64)</sup> reconheceram que vários tensoactivos não-iónicos (com excepção de Carbowax 1500) reduziam a actividade fungistática de, também, vários anti-sépticos adicionados.

#### Efeito sobre o Iodo

Os tensoactivos revelaram, em larga demonstração, modificar a actividade do iodo. É neste conceito que assentam as fórmulas dos produtos designados por «iodophors» (misturas de iodo-surfactantes).

Como se tem reconhecido em tantos outros casos, a variação da quantidade de surfactante pode inverter o efeito bactericida do iodo. MOORE e HARWICK<sup>(65)</sup> deram conta que uma subida da relação tensoactivo não-iónico/iodo conduz a um acréscimo da actividade antibacteriana, de início, para, depois, passar a uma redução.

HENDERSON e NEWTON<sup>(66)</sup> atribuíram a solubilização do iodo pelo *cetomacrogol 1000* à formação de complexo e solução intramicelar.

Os mesmos autores<sup>(67)</sup> observaram que o efeito de um tensoactivo sobre a actividade antibacteriana do iodo é dependente da quantidade do surfactante presente e relaciona-se com a quantidade de iodo elemental livre em cada caso.

Para uma baixa concentração do surfactante (todo o iodo se encontra no sistema sob a forma livre), não há modificação da acção antimicrobiana, mas esta reduz-se com o aumento, progressivo, da quantidade do tensoactivo.

Num trabalho de HUGO e NEWTON<sup>(68)</sup> foi evidenciado que o mecanismo do processo de solubilização do iodo com alguns surfactantes não-iónicos experimentados está na formação de um complexo.

LAWRENCE *et al.*<sup>(69)</sup> reconheceram que nem sempre o iodo era permanentemente bloqueado, quando dissolvido em soluções aquosas de surfactantes não-iónicos, o que, provavelmente, seria devido a ausência de ligações hidrogénio.

#### Efeito sobre o fenol (e derivados)

O efeito dos tensoactivos sobre o fenol é, desde há muito, conhecido e estudado.

Referindo algumas das interpretações para o facto, somos levados a considerar alguns desses estudos.

Já há muitos anos, ALEXANDER e TOMLISON<sup>(70)</sup>, que trabalhavam no *Department of Colloid Science*, Cambridge, interpretaram, da seguinte forma, o mecanismo justificativo da variação de actividade do fenol, quando em presença de quantidades variáveis de «Aerosol MA» (*sulfossuccinato de dióxido de sódio*). O aumento da actividade bactericida das soluções, que se verificava por junção de quantidades progressivas do sabão presente, foi atribuído ao agente tensoactivo reduzir a tensão superficial do sistema, promovendo, assim, uma maior penetração da bactéria por parte do fenol. A diminuição da actividade do fenol, quando a concentração do «Aerosol MA» excedeu uma dada concentração crítica, foi interpretada como devida a que o bacteriostático sai da água, dissolvendo-se nas micelas e nas quais é solúvel. Deste modo, o fenol encontra-se bloqueado nas micelas e não actuante sobre as bactérias.

A actividade que é perdida, quando o agente tensoactivo se encontra presente no estado micelar, pode, em regra, ser restabelecida por diluição do sistema com água até à concentração crítica. Isto deixa de se observar quando o tensoactivo é não-iónico.

Para MULLEY e METCALF<sup>(71)</sup>, este estado de permanente bloqueio do fenol por um agente tensoactivo não-iónico seria devido a uma verdadeira incompatibilidade, resultante de uma ligação hidrogénio entre o grupo hidróxilo fenólico e a cadeia etérea do tensoactivo.

A falha dos compostos fenólicos para preservar de cultura soluções de surfactantes foi atribuída à formação de complexo entre os grupos fenólicos e os grupos poliéster dos tensoactivos<sup>(72)</sup>.

BEAN e BERRY<sup>(73, 74)</sup> verificaram que, enquanto as soluções, separadas, de benzilclorofenol e de *laurato de potássio* só mostravam uma actividade bactericida desprezível, a sua actividade sofria um considerável aumento, quando a concentração de ambos os componentes era aumentada, na mesma proporção, a partir de fracos valores. O acréscimo de actividade era, porém, seguido de uma queda abrupta e, finalmente, por um segundo aumento gradual.

A actividade bactericida máxima deste fenol halogenado, solubilizado pela solução aquosa do *laurato de potássio*, foi reconhecida para uma concentração crítica deste sabão.

A actividade bactericida das soluções estaria relacionada com a concentração do benzilclorofenol nas micelas do *laurato de potássio* e independente da concentração sobejante em solução.

Outro tanto foi verificado para o cloroxilenol (2-cloro-5-hidróxi-1:3-dimetilbenzeno)<sup>(75)</sup>: reacção com o *laurato de potássio*, solubilizando aquele bacteriostático, tornando-o micelar.

Também, a actividade bactericida dos sistemas contendo cloroxilenol solubilizado pelo *laurato de potássio* é independente da concentração de bacteriostático nesses sistemas, mas é função da sua concentração nas micelas do sabão.

JUDIS<sup>(76)</sup> verificou que o *polissorbato 80* conferia protecção à *Escherichia coli* contra o cloroxilenol.

#### Efeito sobre o ácido benzóico (e derivados)

HUMPHREYS *et al.*<sup>(116)</sup> estudaram o efeito do surfactante não-iónico (*Texofor*) (\*) sobre a actividade antifúngica do ácido benzóico.

(\*) n-álquil-polioxietileno de Glover.

Vários trabalhos têm patenteado o efeito prejudicial dos tensoactivos sobre os ésteres do ácido *p*-hidroxibenzóico, reduzindo a sua actividade.

PATEL e KOSTENBAUDER<sup>(77)</sup> estudaram, quantitativamente, a inter-reacção entre os metilparabeno e propilparabeno com o *polissorbato 80*, por um método de diálise, tendo reconhecido que ela ocorre em elevado grau.

Para a concentração de 5 por cento do *polissorbato 80*, apenas 22 por cento do total do éster metílico e 4,5 do total do derivado propílico estão presentes sob a forma livre.

PISANO e KOSTENBAUDER<sup>(78)</sup> verificaram que a actividade bacteriostática dos parabenos em presença do *polissorbato 80* é, primariamente, uma função da concentração do éster do ácido *p*-hidroxibenzóico livre.

Por esta forma, torna-se previsível a quantidade de conservador necessária para exercer, eficazmente, a sua acção na fórmula farmacêutica em que entrem estes dois tipos de ingredientes.

Os resultados desta investigação sugerem que as concentrações adequadas podem ser avaliadas, multiplicando a concentração usual do parabeno pela relação da concentração total para a fracção livre (se existir).

Verificaram, ainda, que, enquanto os ésteres propílico e butílico, normalmente, são eficazes em concentrações mais baixas do que o metilparabeno em sistemas aquosos, pode, por vezes, quando em presença de surfactantes do tipo polioxietileno, ser invertido este comportamento.

O grau de inter-reacção entre o *polissorbato 80* e o *p*-hidróxido benzoato de metilo foi determinado por ASHWORTH e HEARD, por uma técnica de tamição molecular<sup>(79)</sup>.

A inactivação do ácido benzóico e do metilparabeno pelo *polissorbato 80* pode ser, quantitativamente, relacionada com a solubilização<sup>(80)</sup>.

DONBROW e RHODES<sup>(81)</sup> usaram o método espectroscópico (ultravioleta e ressonância magnética nuclear) para examinar a localização do ácido benzóico dentro das micelas do *cetomacrogol*, na solubilização daquele ácido por este surfactante não-iónico.

NAVARRE e BAILEY<sup>(82)</sup> avaliaram o efeito do metilparabeno, sobre vários microrganismos, em presença de *Spans* e *Tweens* comuns, encontrando uma certa inactivação. Esta poderia ser devida à complexão entre o antifúngico e o tensoactivo ou à formação de um complexo catião-anião solução oleosa entre o *polissorbato* e o agente dispersante não-iónico.

Os japoneses AOKI *et al.*<sup>(83)</sup> estudaram o efeito da junção do tensoactivo *polissorbato 20* sobre a capacidade antifúngica dos metil-, etil-, propil- e butilparabenos em solução, sobre o *Aspergillus niger*. A presença daquele surfactante diminuiu a actividade antifúngica, variavelmente para os diferentes parabenos, consoante a concentração de *polissorbato*.

Este mesmo grupo de autores<sup>(84)</sup> estudou o poder antifúngico do butilparabeno em presença de fracas concentrações (abaixo de 0,1 %) de *polissorbato 20*. Foi-lhe dado reconhecer que a solubilidade daquele parabeno diminuiu até a concentração do tensoactivo atingir um certo nível, tendo a tensão superficial tornado-se mínima para esta concentração. Este ponto foi considerado representar a concentração micelar crítica dos dois compostos.

A actividade antifúngica do parabeno butílico atingiu o máximo neste ponto. Daqui, supor-se que o máximo efeito de actividade antifúngica na concentração micelar crítica ser devida a aumentada permeabilidade do parabeno sobre os fungos, por abaixamento da tensão superficial.

## Efeito dos tensoactivos sobre outros bacteriostáticos

LANDI e HELD<sup>(85)</sup> estudaram a inter-reacção do bacteriostático 8-hidroxi-quinolina (antimicrobiano, por exemplo, adicionado à tuberculina) com o *polissorbato 80*. Reconheceram que o grau de ligação entre os dois compostos, expressos pela relação do bacteriostático total para a quantidade livre, aumenta, linearmente, com o acréscimo do polissorbato, e é reversível. Um grau relativamente elevado da reacção é verificável para concentrações do polissorbato 80 de 1 a 10 por cento. A inter-reacção deixou de se observar em soluções tampoadas a pH 3.

Inter-reacção num elevado grau entre o paraclorometaxilenol e o *polissorbato 80* foi referida por BREUNINGER e GOETTSCH<sup>(86)</sup>.

O *polissorbato 80* reforçaria, acentuadamente, o poder bactericida do hexaclorofeno<sup>(87)</sup>.

SASKI e SHAH<sup>(88)</sup> estudaram o efeito de alguns polímeros oxipropileno oxietileno (*Pluronic F 68, L 64 e L 62*) (\*) sobre a actividade biológica da hexetidina (bis-1, 3-B-etilexil-3-metilexaidropirimidina).

A actividade da hexetidina, em presença destes tensoactivos, diminuiu para as suas concentrações micelares críticas. A actividade daquele bactericida foi, porém, reforçada, consideravelmente, em presença de *Pluronic F 68* e de *L 64*, em concentrações inferiores às suas concentrações micelares críticas (o *Pluronic L 62* não reforçou a actividade a qualquer concentração).

DIDING e STRÖM<sup>(89)</sup> verificaram que a junção de *polissorbato 80* e de cloreto de benzalcónio aumentava, nalguns casos, o efeito bacteriostático de três derivados diferentes da 8-hidroxiquinolina (um deles, o viofórmio e outro a dicloroxiquinaldina).

## EFEITO DOS TENSIOACTIVOS NA FORMULAÇÃO

### INTRODUÇÃO

As formulações farmacêuticas incluem, hoje, frequentemente, compostos tensoactivos que, como se sabe, apresentam uma extensa gama e encontram as mais variadas aplicações.

Assim, estas substâncias são usadas desempenhando acções detergente, humedecente, emulsionante, suspensora, dispersante, solubilizante, antiespumante, emoliente, promotora de absorção de gorduras, antimicrobiana, etc.

Ora a inclusão destes agentes numa fórmula pode, porventura, modificar, profundamente, o comportamento, *in vivo*, das substâncias medicamentosas — excluindo, já, o caso de eles próprios possuírem uma acção farmacológica.

Da sua inclusão, resultam modificações de natureza físico-química que não se traduzem, apenas, em influência sobre a estabilidade das preparações, mas — muito importante — também, sobre a absorção, a actividade biológica e a toxicidade das substâncias medicamentosas.

Daqui resulta que a inclusão ou não inclusão de um detergente numa mesma fórmula qualitativa e quantitativa pode alterar, profundamente, o seu efeito medicamentoso.

(\*) *Pluronics* nome registado para os poloxalcols, série de polímetros de polioxietileno-polioxipropileno, de Wyandotte Chemicals Corp., U. S. A. e de Jacobson Van Den Berg.

Pode-se afirmar que a maior utilização dos surfactantes em farmácia ocorre como agentes emulsificantes, ou seja, na produção de emulsões (de diferentes tipos e representando várias formas galénicas, desde as preparações *per os* até aos produtos de cosmética).

O seu emprego tem lugar em todos os tipos de preparações: soluções, emulsões e suspensões (orais, parenterais, etc.), supositórios, comprimidos, etc.

Mas, também, são, mesmo assim, largamente, empregados como agentes humedecentes (por baixarem o ângulo de contacto ou ângulo humedecente e facilitarem serem molhados os sólidos secos, quando imersos no líquido).

Isto dá origem a largo uso em comprimidos (quer orais quer vaginais ou outros), granulados, etc., para acelerar os tempos de desagregação e de dissolução, mas também em suspensões (parenterais, mas sobretudo orais) extemporâneas, acelerando o humedecimento do pó e, como tal, reduzindo o tempo necessário para a reconstituição definitiva da forma farmacêutica.

Um emprego, também, relativamente, extenso dos surfactantes na formulação farmacêutica diz respeito à sua actuação como agentes solubilizantes.

Com esta finalidade, os compostos tensoactivos são utilizados para promover uma solução aquosa de substâncias em dada concentração imiscíveis com a água ou só, parcialmente, miscíveis com ela.

Os outros diversos usos dos tensoactivos na formulação farmacêutica têm, apenas, uma representação mais reduzida.

Ao incluir-se um surfactante numa formulação farmacêutica, há que ter presente que, sob o ponto de vista da acção farmacológica, diferem muito de uns para os outros.

Este factor condiciona e limita, a par da sua acção própria resultante do tipo de tensoactivo, o rateio selectivo para fins de formulação.

São poucos os tensoactivos convenientes para serem incluídos numa fórmula injectável; em todo o caso, devem ser controlados sob o ponto de vista de toxicidade, acção hemolítica, pirogenicidade, acção irritante, etc.

Muitos surfactantes não são utilizáveis nas preparações orais, pela sua toxicidade ou gosto desagradável.

Para preparações destinadas a aplicar em tecidos delicados (caso, por exemplo, de preparações oftálmicas) a maioria dos tensoactivos não serve, devido à sua acção irritante.

Para aplicação sobre a pele, mostram-se, em geral, menos irritantes, o que torna a maior utilização farmacêutica dos surfactantes em preparações destinadas a aplicação externa, principalmente, cremes e loções emulsificadas.

Mas, mesmo, na formulação de pomadas, ao fazer-se a inclusão de um agente tensoactivo, deve ter-se presente a sua toxicidade, particularmente toxicidade cutânea.

Entre os diferentes surfactantes, os mais tóxicos são os catiónicos e os mais inócuos os não-iónicos.

Têm sido publicados inúmeros estudos sobre o efeito da junção de tensoactivos a substâncias medicamentosas, que se prestariam a outros tantos exemplos de diversidade de efeitos, consoante a natureza e concentração desses agentes, bem como da substância activa.

Têm sido apreciados os seus efeitos sobre anestésicos locais, alcalóides, cardiotónicos, hormonas, sulfonamidas, anti-sépticos, antibióticos, etc.



## EFEITO DOS TENSOACTIVOS NA FORMULAÇÃO DE COMPRIMIDOS (E PÓS)

WOLFF *et al.* <sup>(90)</sup> avaliaram os surfactantes como lubrificantes dos comprimidos.

Os agentes tensoactivos mostraram ser eficazes, em certos casos, em reduzir o tempo de desagregação de comprimidos.

Vários *polissorbatos* (20, 21, 40, 60, 80, 85) revelaram influenciar aquele tempo, diminuindo, simultaneamente, a consistência dos comprimidos. A quantidade que parece ser conveniente é a de 0,5-1 % <sup>(91)</sup>.

COOPER e BRECHT <sup>(92)</sup> verificaram que os surfactantes eram, geralmente, eficazes em melhorarem o tempo de desagregação dos comprimidos, quando vertidos em «*spray*» sobre granulações com amido.

Estudaram com comprimidos de diversas substâncias e avaliaram o efeito de 21 tensoactivos.

Dez por cento de amido em associação com 0,2 % de surfactante mostraram-se mais eficazes. Entre os surfactantes estudados, o *Aerosol OT* (\*) e *Aerosol MA* (este ligeiramente superior) foram os mais eficazes em reduzir o tempo de desagregação.

Foi reconhecido por CHODKOWSKA-GRANICKA *et al.* <sup>(93)</sup> que a junção dos agentes hidrofílicos, *laurilsulfato de sódio* (aniónico) e os *polissorbatos* 20 e 80 (não-iónicos) a comprimidos de cloreto de amónio e metampirona reduzia o tempo de desagregação e acelerava a absorção de água.

(Supôs-se tais efeitos serem devidos a perda do efeito hidrofóbico dos lubrificantes talco e estearato de magnésio, usados).

NOGAMI *et al.* <sup>(94)</sup> aceitaram que a eficiência dos surfactantes em melhorar a desagregação dos comprimidos poderia ser devida ao facto daqueles agentes aumentarem o ritmo de humedecimento dos grãos de amido.

Também INGRAM e LOWENTHAL <sup>(95)</sup> verificaram que uma tal melhoria da desagregação não era devida a qualquer efeito sobre o amolecimento dos grãos de amido, aceitando, como os citados autores japoneses, que, presumivelmente, seria devido a uma aumentada velocidade de humedecimento do comprimido, como consequência de uma diminuição da tensão superficial.

ROLAND <sup>(96)</sup>, ao estudar, largamente, a formulação de comprimidos de trianterene, apreciou o efeito consequente à junção de um agente tensoactivo não-iónico (*polissorbato* 80) e aniónico (*laurilsulfato de sódio* e *dioctilsulfossuccinato de sódio*). A junção do primeiro surfactante mostrou-se bastante prejudicial sobre o tempo de desagregação (que subiu de 1 minuto para 24 minutos, em meio aquoso, e só ocorreu depois de 30 minutos em meio ácido).

Esta acção hidrofobizante tão acentuada foi resultante apenas da inclusão de 4 mg daquele tensoactivo.

Com a adição do *dioctilsulfossuccinato de sódio*, embora não resultasse melhoria de desagregação no meio gástrico, não se observou, como acontecia com o *laurilsulfato*, o prejuízo do tempo de desagregação (compreensível, dado que a extremidade lipófila é muito mais curta no *dioctilsulfossuccinato*).

Além do efeito da incorporação de tensoactivos no tempo de desagregação, a sua junção, também, pode determinar modificações (que não quer dizer que sejam benéficas) na taxa de dissolução dos comprimidos <sup>(97, 98)</sup>.

(\*) Dioctilsulfossuccinato de sódio, de Cyanamid of Gt. Britain Ltd.

GANDERTON<sup>(99)</sup> reconheceram que a inclusão de 0,3 % de *laurilsulfato sódico* em comprimidos de fenindiona aumentava, grandemente, a taxa de dissolução da substância activa (excepto para muito elevadas pressões da compressão).

As concentrações sanguíneas e urinárias da espirolactona mostraram-se diferentes, segundo os resultados de PUPITA<sup>(100)</sup>, consoante a formulação (pó micronizado com um surfactante ou comprimidos).

A junção de certos surfactantes a sistemas de drogas activas encapsuladas (pelo processo da coacervação complexa) diminui a protecção oferecida a essas substâncias<sup>(101, 102)</sup>.

O efeito, que já havia sido verificado por LUZZI e associados num primeiro trabalho<sup>(101)</sup>, reconhecendo que surfactantes incorporados (tanto na fase oleosa como na aquosa dos produtos de coacervação) interferem, grandemente, com os resultados da operação, foi concretizado numa segunda publicação<sup>(102)</sup>. Nesta, observou-se que o *polissorbato 80*, na mais alta concentração experimentada, parece reforçar a libertação do ácido pentobarbitúrico no meio entérico artificial.

#### EFEITO DOS TENSIOACTIVOS NA FORMULAÇÃO DE PREPARAÇÕES TÓPICAS (PARTICULARMENTE, POMADAS)

Os tensioactivos são, por vezes, incluídos neste tipo de formulação, podendo desempenhar uma acção promotora da penetração na pele.

A inclusão de surfactantes na fórmula de uma pomada, ou seja, a junção ao excipiente, pode promover, naturalmente, modificações nas propriedades físico-químicas deste e, como tal, alterações na absorção das substâncias medicamentosas que tal excipiente, modificado, veicule nele incorporadas.

Explorando este efeito, torna-se possível procurar uma maior absorção medicamentosa (\*).

Já em 1941, DUEMLING<sup>(103)</sup> verificara que vários surfactantes agentes molhantes, aceleravam a penetração (e, portanto, a absorção) de diferentes fórmulas de preparações dermatológicas, tópicas.

A emulsificação dos excipientes tem revelado, em vários trabalhos, promover a libertação das substâncias activas.

MacDONALD e HIMELICK<sup>(104)</sup> observaram que, entre outros factores, a adição do tensioactivo cloridrato de dodecilamina contribuía para aumentar a actividade anti-séptica (tamanho da zona de inibição em placas de gelose) de pomadas de mercúrio amoniado, de óxido amarelo de mercúrio e de cloreto mercurioso.

Um dos factores que se tem procurado avaliar é o equilíbrio lipofílico-hidrofílico.

RHYNE e colaboradores<sup>(107)</sup>, utilizando uma prova bacteriológica, reconheceram (entre outros factores) que os vários ELH dos excipientes das pomadas conduziam a diferentes graus de actividade inibidora.

(\*) Em todo o caso, em referência a outros ingredientes (como, por exemplo, os dissolventes), os agentes tensioactivos exercem uma promoção modesta da penetração da pele, quando incluídos na formulação destas preparações farmacêuticas tópicas.

Uma variação do valor do ELH num excipiente de pomada (o mesmo acontecendo com os excipientes de supositórios) promove uma correspondente variação na cedência das substâncias medicamentosas desses excipientes.

Pelo menos, uma parte do excipiente será emulsificada com os líquidos do organismo e, por esta forma, proporcionará, uma maior absorção medicamentosa.

O valor do ELH representa, pois, um factor que pode influir na taxa de libertação de uma droga do excipiente, libertação que pode ser aumentada ou diminuída, intencionalmente, fazendo variar este factor.

A capacidade dos surfactantes para modificar a absorção medicamentosa tem sido atribuída à sua acção para baixar a tensão superficial e manter uma camada contínua penetrante, ao longo da superfície absorvente das células epiteliaes (105).

Porém, os diferentes efeitos observados para os diversos tipos de compostos tensoactivos sugerem que outros factores podem, também, estar presentes (\*\*).

Para DODD *et al.* (100), o mecanismo pelo qual os surfactantes promovem uma maior difusão medicamentosa estaria na sua estrutura química particular (dado que, por possuírem partes hidrófobas e hidrófilas, têm a faculdade de se orientarem na interfase pomada-pele).

Segundo SWEET (110), o mecanismo da acção dos compostos tensoactivos, na absorção cutânea, dever-se-ia à capacidade de emulsionar a secreção sebácea da pele, reduzindo o impedimento desta secreção à passagem de qualquer substância proveniente do exterior.

A presença de um tensoactivo, em solução na água, aumenta a acção penetrante desta (111 112).

É de referir que o *lauratião* se revelou como agente muito penetrante e como o que confere maior poder de penetração à água do que outros tensoactivos ensaiados (114).

A permeabilidade da epiderme isolada, humana, foi aumentada para o salicilato de sódio e para a glucose pela presença de *sabão* (115).

Mostra-se, portanto, aceitável supor que o efeito dos tensoactivos aniónicos sobre a penetração das substâncias hidrossolúveis se relacione com a sua faculdade para aumentar a permeabilidade da pele à água.

Os surfactantes não-iónicos mostram, em geral, reduzida capacidade para promoverem a penetração da pele.

DUEMPLING (105) referiu obter uma mais profunda e rápida penetração do mercúrio amoniado, quando se adicionava um agente humedecente, *laurilsulfato de sódio*, ao intermédio pomada de parafina.

LAUG *et al.* (117) observaram que a absorção percutânea, do mercúrio, no rato (analisando o fígado e rins), de alguns excipientes de pomadas, sofria um aumento significativo, quando os veículos incluíam surfactantes.

(\*\*) Os surfactantes aniónicos estimulam a acção eczematosa do sulfato de níquel e a sua penetração profunda na pele, enquanto as soluções de sabão e os compostos não-iónicos são destituídos daquele efeito. Julgou-se ser tal diferença, possivelmente, devida a um efeito acantótico ou a uma acção degenerante sobre a proteína epidérmica pelos tensoactivos aniónicos, resultando, deste modo, uma mais fácil passagem, do metal sensibilizante através da pele (118).

Foi observado por STOLAR e associados<sup>(118)</sup> que o aumento de *surfactantes* apresentando grupos polioxieteno originava acentuada redução na absorção percutânea do ácido acetilsalicílico em pomada hidrofílica.

KVORNING e SVENDSEN<sup>(119)</sup> verificaram que pacientes sensíveis ao sais de crómio e de níquel reagem a mais fracas concentrações destes sais, se se incorpora, nas suas soluções, 1 por cento de *Teepol* (\*).

SKOG<sup>(120)</sup> reconheceu que um tratamento, prévio, da pele com sabão ou um detergente não-sabão determina uma mais alta proporção de reacções irritantes do dinitroclorbenzol.

MEYERS e companheiros<sup>(121)</sup> observaram que a absorção do iodeto de potássico e da fenoltaleína, incorporados em excipientes que, habitualmente, não promovem a absorção daquelas substâncias, aumentou, acentuadamente, quando se adicionava *Tergitol* (\*\*).

STARK *et al.*<sup>(122)</sup> determinaram o efeito da introdução de um surfactante sobre a libertação de substâncias (experimentando com mercúrio e iodo radioactivos) de intermédio de pomadas.

Encontraram que os surfactantes influenciaram, marcadamente, a libertação das drogas, mas diferentemente, conforme a sua natureza: os não-iónicos promovem uma mais acentuada libertação.

A presença do *polissorbato 80* causou um aumento de actividade de alguns antibióticos, particularmente da *polimixina D*, mas, segundo a mesma técnica, outros tensoactivos, como *Aso-lectin*, exerceram um efeito contrário, efeito que se verificou não poder ser devido a modificações do valor de pH do caldo<sup>(123)</sup>.

YOUSEF e associados verificaram<sup>(124)</sup> o efeito da incorporação do surfactante não-iónico *PEG 400* (\*\*\*) em pomada de vaselina de sulfanilamida, a qual passou a produzir, relativamente, grandes zonas de inibição, enquanto a pomada sem este solubilizante não as produzia.

(Mais uma vez se verificou, neste trabalho, que o efeito dos tensoactivos é diferente. Usando os *polissorbatos*, os valores de inibição foram mais reduzidos).

HADGRAFT *et al.*<sup>(125)</sup>, estudando a absorção percutânea de, principalmente, substâncias esteróides, de vários veículos de pomadas, anotaram que a sua libertação era mais lenta, quando utilizaram uma mistura, em partes iguais, de *polietilenoglicol 300* e *polietilenoglicol 4000*.

## EFEITO DOS TENSOACTIVOS NA FORMULAÇÃO DE SUPOSITÓRIOS

No caso dos supositórios, igualmente, desde há muito, se apreciou e explorou a influência da inclusão, nas suas fórmulas, de agentes tensoactivos (\*\*\*)).

(\*) *Teepol* é um tensoactivo aniónico da Shell Chemical, solução aquosa de sulfatos alquil secundários de sódio.

(\*\*) Agentes tensoactivos aniónicos e não aniónicos da Union Carbide. Há diferentes *Tergitol*.

(\*\*\*) Marca registada de polietilenoglicol.

(\*\*\*\*) VANDENBUSSCHE e BRAECKMAN referem os tensoactivos como adjuvantes, que asseguram uma dispersão rápida no recto, dos supositórios liofilizados<sup>(126)</sup>.

Já em 1931, SCHROFF<sup>(126)</sup> verifica que o salicilato sódico e o iodeto de sódio foram rapidamente absorvidos, emulsionando a solução aquosa da droga com *lecitina* ou *colesterol* no óleo de cacau.

Particularmente, tensioactivos não-iónicos têm sido usados como ingredientes acessórios do excipiente de drogas administradas rectalmente.

Muitas vezes, a junção dos agentes tensioactivos à preparação medicamentosa determina o reforçamento da absorção das drogas.

Porém, casos há referidos de redução ou retardamento da absorção.

É imprevisível o efeito. A complexidade de efeito dos agentes tensioactivos poderá ser, em grande parte, devida às suas diferentes propriedades e às concentrações usadas.

Como referiu NISSIN<sup>(127)</sup>, a acção directa de agentes tensioactivos sobre a mucosa gástrica varia com os seus tipos.

Tal como no caso das pomadas, a emulsificação dos excipientes facilita a libertação das drogas activas.

HARTMAN e LARocca<sup>(128)</sup>, usando uma prova colorimétrica, verificaram que a junção de agentes emulsificantes aumentava ligeiramente a libertação de corantes.

Este grupo de autores<sup>(129)</sup> verificaram o facto num estudo, *in vivo*, de supositórios, no coelho. Os polissorbatos revelaram-se como os agentes ideais.

PENNATI e STEIGER-TRIPPI<sup>(130)</sup> verificaram a obtenção de maiores concentrações sanguíneas após administração rectal de sulfonamidas em excipiente gordo contendo um emulsificador (excipiente «Massupol»).

O efeito de estímulo de absorção de uma droga por agentes tensioactivos diversos pode ser, quantitativamente, muito diferente<sup>(131)</sup>.

Tal como acontece com outras formas farmacêuticas, também no caso dos supositórios, o valor do ELH do surfactante representa factor que pode interferir na cedência das substâncias activas dos excipientes.

FINCHER *et al.*<sup>(132)</sup> estudaram este problema, determinando a absorção, no coelho, de supositórios de 17 compostos barbitúricos diferentes, em 8 diversos excipientes de supositórios, cuja diferença estava apenas em incluírem surfactantes com valores vários de ELH.

Não se revelaram conclusivos os resultados obtidos, ao pretender-se relacionar o coeficiente de distribuição das drogas e os valores de ELH dos tensioactivos usados.

Ao contrário, o tipo químico do surfactante (e da droga medicamentosa) influenciaram, acentuadamente, o grau de libertação e de absorção dos barbituratos no coelho.

Estes autores verificaram que, em muitos casos, a junção de um tensioactivo ao excipiente prejudica a passagem da droga activa do excipiente para os tecidos. Complexação ou formação de ligações poderiam representar o mais importante factor determinante.

FLAXCO *et al.*<sup>(133)</sup> observaram, igualmente, que várias propriedades dos tensioactivos podem afectar o ritmo de libertação medicamentosa do excipiente dos supositórios, como o valor do ELH, a sua estrutura química, composição e ponto de fusão.

Aliás, este estudo — em que se utilizou um número tão elevado de tensioactivos como 28 — levou ao reconhecimento que o ritmo de cedência das drogas dos supositórios contendo surfactantes é imprevisível e torna-se necessário ser avaliado para cada substância medicamentosa em cada excipiente.

KAKEMI e associados (<sup>131</sup>), também, trouxeram uma achega à interpretação do mecanismo de actuação dos agentes tensioactivos sobre a absorção rectal.

Estudando o efeito de vários tipos de surfactantes sobre a absorção rectal do sulfisoxazol, do óleo de cacau, por avaliação de concentrações sanguíneas no coelho, verificaram que, geralmente, os níveis aumentam com o acréscimo do tensioactivo, mas diminuem, porém, por inclusão de uma grande quantidade.

O agente tensioactivo acelerou a libertação da droga do excipiente, mas reduziu o ritmo de absorção da droga de solução aquosa. Estes resultados sugerem que o aumento, observado, de absorção do sulfisoxazol, devido a uma fraca concentração do surfactante, é resultante do aceleração da libertação da droga, enquanto o efeito de redução sobre a absorção medicamentosa, resultando com as mais altas concentrações de tensioactivo, seria consequente do predomínio da redução de absorção sobre o aceleração da libertação da droga.

Como outros autores, também estes japoneses verificaram, não só a importância do surfactante usado (KAKEMI e colaboradores reconheceram um excepcional efeito para o brometo de cetiltrimetilamónio), como a sua concentração.

#### EFEITO DOS TENSIOACTIVOS NA FORMULAÇÃO DE «SPRAYS»

Como se sabe, os agentes surfactantes, também, figuram na formulação de aerossóis submetidos a pressão (preparações «sprays»).

O seu papel é, fundamentalmente, como agentes emulsificantes dos sistemas água-propelente.

Ainda que em cada caso os resultados possam ser variáveis, entre cerca de 100 agentes ensaiados, somente *Aerosol OT* (\*) *Span 40*, *Span 80*, *Tween 81*, *Arquad 2C* e *Arquad 2HT* (\*\*) produziram boas emulsões (<sup>135</sup>).

Os surfactantes não-iónicos seriam os que se têm revelado mais desejáveis (<sup>136</sup>).

Investigações laboratoriais sobre a influência de vários parâmetros de formulação sobre o tamanho das partículas do aerossol revelaram que a inclusão de um surfactante exerce uma redução das dimensões (<sup>137</sup>).

O efeito da inclusão do surfactante *brometo de tonzónio* na fórmula de isoproterenol nebulizado foi avaliado, num grupo de doentes enfizematosos. Observou-se um reforçamento do efeito medicamentoso, com prolongamento da acção, reconhecendo-se um melhor efeito para determinada concentração do tensioactivo (<sup>138</sup>).

#### CONCLUSÕES

Não queremos terminar esta revisão de conjunto sem salientarmos, sumariamente, a posição e importância que a incorporação dos agentes surfactantes representam, como aditivos de junção utilizável na formulação farmacêutica.

(\*) *Aerosol OT*, da Cyanamid of Gt. Britain Ltd, é o dioctilsulfossuccinato sódico.

(\*\*) *Arquads*: Séries de compostos alquiltrimetilamónios.

De destacar, em resumo:

- 1 — Os tensoactivos representam agentes exploráveis para fazer realçar efeitos biofarmacêuticos, particularmente variar a libertação de drogas activas de excipientes e, portanto, o grau de absorção medicamentosa.
- 2 — Várias particularidades ligadas à natureza do surfactante, como estrutura química, valores de ELH, pH, etc., condicionam a acção destes agentes.
- 3 — O simples pormenor da concentração usada de surfactante pode revestir-se de extraordinária importância. Por si só, pode inverter o resultado da junção deste tipo de aditivos, aumentar ou reduzir a absorção medicamentosa. Este fenómeno tem sido verificado nas mais diversas condições e para as diferentes formas farmacêuticas.
- 4 — Do que fica referenciado, pode concluir-se que, sendo enorme a utilidade que os tensoactivos podem, biofarmacêuticamente, desempenhar na formulação farmacêutica, não é previsível um painel do comportamento destes compostos, tornando-se necessário, em cada caso, uma adequada e prévia experimentação, para se explorar a sua real utilidade na formulação.

#### BIBLIOGRAFIA

- (1) SEUSS, W.: Physicochemical and pharmacological aspects of the use of surface-active agents in medicinal technology, *Pharm. Zentralh. Deut.*, **106**, 669 (1967), *apud. C. A.*, **68**, 1559-1607-e (1968).
- (2) LEVY, G. and MROSZCZAK, E. J.: Effect of complex formation on drug absorption VI. Drug permeation through an artificial lipid barrier, *J. Pharm. Sci.*, **57**, 235 (1968).
- (3) BATES, T. R., GIBALDI, M. and KANIG, J. L.: Solubilizing properties of bile salt Solutions I—Effect of temperature and bile salt concentration on solubilization of glutethimide, griseofulvin, and hexestrol, *J. Pharm. Sci.*, **55**, 191 (1966).
- (4) BATS, T. R.; LIN, S. L. and GIBALDI, M.: Solubilization and rate of dissolution of drugs in the presence of physiologic concentrations of lysolecithin, *J. Pharm. Sci.*, **56**, 1492 (1967).
- (5) FELDMAN, S. and GIBALDI, M.: Effect of bile salts on gastric emptying and intestinal transit in the rat, *Gastroenterology*, **54**, 918 (1968).
- (6) FELDMAN, S.; WYNN, R. J. and GIBALDI, M.: Effect of sodium deoxycholate on gastric emptying in the rat, *J. Pharm. Sci.*, **57**, 1493 (1968).
- (7) DAVENPORT, H. W.: Absorption of taurocholate-24-14C through the canine gastric mucosa (32176), *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **125**, 670 (1967).
- (8) GIBALDI, M. and NIGHTINGALE, C. H.: Bile salt potentiation of pharmacologic effects and drug uptake in goldfish, *J. Pharm. Sci.*, **57**, 1354 (1968).
- (9) FELDMAN, S. and GIBALDI, M.: Physiologic surface-active agents and drug absorption I: Effect of sodium taurodeoxycholate on salicylate transfer across the everted rat intestine, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 425 (1969).
- (10) APPEL, W.; SCHIEVELBEIN, H. and WERLE, E.: Der einfluß von natriumlauryl auf die durchlässigkeit von membranen und die resorption aus dem verdauungstrakt, *Arzn. Forsch.*, **7**, 742 (1957).
- (11) ENGEL, H. R. and RIGGI, J. S.: Intestinal absorption or heparin facilitated by sulfated or sulfonated surfactants, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 706 (1969).
- (12) ENGEL, R. H. and FAHRENBACH, M. J.: Intestinal absorption of heparin in the rat and Gerbil, *Proc. Soc. Exp. Biol.*, **129**, 772 (1968).

- (15) ENGEL, R. H. and RIGGI, S. J.: Effect of sulfated and sulfonated surfactants on the intestinal absorption of heparin (33678), *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **130**, 879 (1969).
- (14) WISSLER, R. W.; BETHARD, W. F.; BARKER, P. and MORI, H. D.: Effects of polyoxyethylene Sorbitan monolaurate (Tween 20) upon gastrointestinal iron absorption in hamsters, *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **86**, 170 (1954).
- (16) LEVY, G. and REUNING, R. H.: Effect of complex formation on drug absorption I. Complexes of salicylic acid with absorbable and nonabsorbable compounds, *J. Pharm. Sci.*, **53**, 1471 (1964).
- (10) LEVY, G.; MILLER, K. E. and REUNING, R. H.: Effect of complex formation on drug absorption III. Concentration- and drug-dependent effect of a nonionic surfactant, *J. Pharm. Sci.*, **55**, 394 (1966).
- (17) LEVY, G. and ANELLO, J. A.: Effect of complex formation on drug absorption V. Studies on the mechanism of the secobarbital absorption-enhancing effect of polysorbate 80 in goldfish, *J. Pharm. Sci.*, **57**, 101 (1968).
- (18) ANELLO, A. J. and LEVY, G.: Effect of complex formation on drug absorption X. Effect of polysorbate 80 on the permeability of biologic membranes, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 721 (1969).
- (19) YAMADA, H. and YAMAMOTO, R.: Biopharmaceutical studies on factors affecting rate of absorption of drugs. I. Absorption of salicylamide in micellar solution. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **13** (11) 1279 (1965) *apud C. A.*, **64**, 6411-b (1966).
- (20) HISAO, M.: Studies with static dialysis method on the release of drugs from nonionic surfactant solutions IV. Effect of tween 80 on the absorption of drugs through the rat small intestine. *Yakugaku Zasshi* **86**, 590 (1966) *apud Int. Pharm. Abst.*, **3**, 1563-c (1966).
- (21) TORRADO VALEIRAS, J. J.: Biofarmacia de PAS como tuberculostático, *Anal. Real Acad. Farm.*, **33**, 29 (1967).
- (22) WHITWORTH, C. W. and YANTIS, L. D.: Ability of certain additives to influence the absorption of salicylic acid from solutions in an *in vivo* study, Preliminary report, *J. Pharm.*, **56**, 1661 (1967).
- (23) LISH, P. M. and WEIKEL, J. H.: Influence of surfactants on absorption from the colon, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **1**, 501 (1959).
- (24) EKWALL, P. and SJÖBLOM, L.: Aqueous solutions of steroid hormones, *Acta Endocrinologica*, **4**, 179 (1950).
- (25) CANTAROW, A.; PASCHKIS, K. E.; RAKOFF, A. E. and HANSEN, L. P.: Solubility of certain steroids and other waterinsoluble substances in aqueous solutions of sodium dehydrocholate, *Endocrinology*, **35**, 129 (1944).
- (26) GUTTMAN, D. E.; HAMLIN, W. E.; SHELL, J. W. and WAGNER, J. G.: Solubilization of anti-inflammatory steroids by aqueous solutions of Triton WR-1339, *J. Pharm. Sci.*, **50**, 305 (1961).
- (27) JOHNSON, R. H.: Anti-inflammatory steroid solutions, *U. S. 2,880,138* através *C. A.*, **53**, 12598-a (1959).
- (28) JOHNSON, R. H.: Anti-inflammatory steroid solutions *U. S. 2,880,130* (1959) *apud C. A.*, **53**, 12597-h (1959).
- (29) MOLLER, K. V.: Neue emulgatoren und ihre anwendung, *Schw. Apoth. Zeitg.*, **92**, 261 (1954).
- (30) ITO, A. A.; INAMI, K. and OHARA, A.: Action of nonionic surface-active agent on vitamin A, *Ann. Rept. Takamine Lab.*, **6**, 41-5 (1954), *apud C. A.*, **49**, 16347-b (1955).
- (31) NAKAZAWA, T. and MUNEYUKI, R.: Application of solubilization to pharmacy IV. Solubilization of vitamin A palmitate, *J. Pharm. Soc. Japan* **74**, 858-61 (1954) *apud C. A.*, **48**, 12374-g (1954).
- (32) ISHIZAKA, O.: Injectable solutions of vitamin A and (or) vitamin D, Japan. 9293 ('59), Oct. 16, *apud C. A.*, **54**, 7983-h (1960).
- (33) PANCRAZIO, G. e VITALI, M.: Influenza di alcuni fattori sul comportamento delle dispersioni acquose di vitamina A acetato ottenute con Tween 80 e Lobi 20, *Il Farmaco, Ed. Pr.*, **15**, 34 (1960).
- (34) PATEL, S. M.; KUMITA, U. S. and HAO, M. V. R.: Stability of vitamin A in aqueous dispersions and in oils, *J. Sci. Ind. Research (India)* **14C**, 17-21 (1955) *apud C. A.*, **49**, 8557-h (1955).
- (35) BOON, P. F. G.; COLES, C. L. J. and TAFT, M.: The influence of the variations in solubilising properties of polysorbate 80 on the vitamin A palmitate: polysorbate 80: glycerol: water system, *J. Pharm. Pharmacol.*, **13**, 200 T (1961).



- (26) KERN, C. J. and ANTOSHIKIW, T.: Vitamin A alcohol. Stability and absorption in aqueous and oily media, *Ind. Eng. Chem.*, **42**, 709 (1950).
- (27) MIMA, H.: Pharmaceutical preparations. VIII. Solubilization of vitamin A and D. 4. Required hydrophile-lipophile balance for solubilization of vitamin A and D, *Yakugaku Zasshi*, **78**, 983 (1958) *apud C. A.*, **53**, 1636-d (1959).
- (28) GOODHART, F. W. and MARTIN, A. N.: Solubilization of benzoic acid derivatives by polyoxyethylene stearates, *J. Pharm. Sci.*, **51**, 50 (1962).
- (29) YOUSEF, R. T.; KHAWAM, M. N.; TAWASHI, R. and LINDENWALD, H. v. C.: The effect of solubilizers on the bacteriostatic action of sulfanilamide, *Arzn. Forsch.*, **16**, 575 (1966).
- (30) YOMANS, A. S. and YOMANS, G. P.: The effect of «tween 80» *in vitro* on the bacteriostatic activity of twenty compounds for *Mycobacterium tuberculosis*, *J. Bact.*, **56**, 245 (1948).
- (31) BATES, T. R.; GIBALDI, M. and KANIG, J. L.: Solubilizing properties of bile salt solutions I. Effect of temperature and bile salt concentration on solubilization of glutethimide, griseofulvin, and hexestrol, *J. Pharm. Sci.*, **55**, 191 (1966).
- (32) HACH, V. und HORÁKOVÁ: Versuche auf dem gebiet der lokalanästhesie mit protrahierter wirkung. III, *Experientia*, **12**, 112 (1956).
- (33) QUEVAUVILLER, A. et BLANPIN, O.: Influence des mouillants sur la diminution d'excitabilité des troncs nerveux provoquée par le chlorhydrate de procaïne, *Comp. Rend. Soc. Biol.*, **149**, 1248 (1954).
- (34) MOWE, R. F.: *Trans. ophthalm. Soc. Austral.*, **14**, 84 (1954), através O. BLANPIN, *Prod. Pharm.*, **13**, 425 (1958).
- (35) O'BRIEN, C. S. et SWAN, K. C.: *Arch. Ophthalm.*, **27**, 253 (1942) através O. BLANPIN, *Prod. Pharm.*, **13**, 425 (1958).
- (36) BODY, J. L.: *Arch. Ophthalm.*, **30**, 512 (1943) através BLANPIN, O.: *Prod. Pharm.*, **13**, 425 (1958).
- (37) BRUCE, C. B. and MITCHELL, L.: The effects of surface-active agents on bacitracin activity *in vitro*, *J. Amer. Pharm. Assoc.*, **41**, 654 (1952).
- (38) FENNER, O.: Der Einfluss oberflächenaktiver Stoffe auf antibiotische Wirkung von Tyrothricin *in vitro*, *Arzn.-Forsch.*, **4**, 368 (1954).
- (39) CADORNIGA, R. CARRO: Formación de complejos entre tensoactivos y alcaloides, *Anal. Real Acad. Farm.*, **28**, 27 (1962).
- (40) QUEVAUVILLER, A. et M.<sup>110</sup> PANCOUSE-PERRIN, J.: *Anest. et Analgésie*, **9**, 42 (1953).
- (41) QUEVAUVILLER, A. et M.<sup>110</sup> BLANPIN, O.: L'activité anesthésique local de surface du chlorhydrate de cocaine est inhibée par certains mouillants non ioniques (Tweens), *Ann. Pharm. Franc.*, **12**, 646 (1954).
- (42) FOUSSARD-BLANPIN, O. et DELMAS, M. J.: Étude de l'influence d'un surfactif non ionique, l'emulsov O, sur l'activité de l'acide acétylsalicylique administré par voie digestive, *Thérapie*, **19**, 843 (1964).
- (43) RIEGELMAN, S.: The effect of surfactants on drug stability I, *J. Am. Pharm. Assoc., Sc. ed.*, **49**, 339 (1960).
- (44) BEAN, H. S.: Solubilisation by surface active agents, *Pharm. Acta Helv.*, **35**, 512 (1960).
- (45) SCHWYZER, R. ISELIN, B. M. and FEURER, M.: Cyclic amides and polypeptides from amino acid esters, *Ger.*, **1**, 085, 881, July 28, 1960, *apud C. A.*, **56**, 4864c (1962).
- (46) SHETH, P. B. and PARROTT, E. L.: Hydrolysis of solubilized esters, *J. Pharm. Sci.*, **56**, 983 (1967).
- (47) CARLESS, J. E. and NIXON, J. R.: The oxidation of solubilized and emulsified oils, I. Oxidation of benzaldehyde in potassium laurate and cetomacrogol dispersions, *J. Pharm. Pharmacol.*, **9**, 963 (1957).
- (48) ITO, A. A., INAMI, K. and OHARA, A.: Action of nonionic surface-active agents on vitamin A, *Ann. Rep. Takamine Lab.*, **6**, 41-5 (1954), *apud C. A.*, **49**, 16347b (1955).
- (49) COLLES, C. L. J. and THOMAS, D. F. W.: The stability of vitamin A alcohol in aqueous and oily media, *J. Pharm. Pharmacol.*, **4**, 898 (1952).
- (50) BROLO, F. D., POLASEK, G. e ROSSI, G.: Sulla stabilita' di preparazioni farmaceutiche idrosolubilizzate della vitamina A, *Boll. Chim. Farm.*, **97**, 727 (1958).
- (51) MARTIN, E. W.; CHASE, G. D.; COX, H. R.; DENO, R. A.; GENNARO, A. R.; HARVEY, S. C.; KING, R. E.; LEUALLEN, E. E.; OSOL, A.; SWINYARD, E. A. and VAN METER, C. T.; *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 13th ed. Mack Publishing Company Easton, Pennsylvania 1965, p. 270.

- (<sup>63</sup>) PARKER, M. S.; BARNES, E. and DRADLEY, T. J.: The use of the counter to detect the inactivation of preservatives by a non-ionic surface-active agent, *J. Pharm. Pharmacol.*, **18**, Suppl., 103S (1966).
- (<sup>64</sup>) BOLLE, M. A. and MIRIMANOFF, A.: Antagonism between non-ionic detergents and antiseptics, *J. Pharm. Pharmacol.*, **2**, 685 (1950).
- (<sup>65</sup>) MOORE, C. D. and HARDWICK, R. B.: *Manufact. Chem.*, **22**, 304 (1956).
- (<sup>66</sup>) HENDERSON, G. and NEWTON, J. M.: The solubilization of iodine by a non-ionic surfactant, *Pharm. Acta Helv.*, **41**, 228 (1966).
- (<sup>67</sup>) HENDERSON, G. and NEWTON, J. M.: The antibacterial activity of iodine in aqueous solutions of a non-ionic surfactant, *Pharm. Acta Helv.*, **44**, 129 (1969).
- (<sup>68</sup>) HUGO, W. B. and NEWTON, J. M.: The solubility of iodine in aqueous solutions of non-ionic surface-active agents, *J. Pharm. Pharmacol.*, **15**, 731 (1963).
- (<sup>69</sup>) LAWRENCE, C. A.; CARPENTER, C. M. and NAYLOR-FOOTE, A. W. C.: Iodophors as disinfectants, *J. Am. Pharm. Assoc., Sc. ed.*, **46**, 500 (1957).
- (<sup>70</sup>) ALEXANDER and TOMLINSON: *Surface Chemistry*, London. Butterworth Scientific Publications Ltd., 1949.
- (<sup>71</sup>) MULLEY, B. A. and METCALF, A. D.: Non-ionic surface-active agents. Part I. The solubility of chloroxylenol in aqueous solutions of polyethylene glycol 1000 monocetyl ether, *J. Pharm. Pharmacol.*, **8**, 774 (1956).
- (<sup>72</sup>) BARR, M. and TICE, L. F.: The preservation of aqueous preparations containing nonionic surfactants II. Preservative studies in solutions and products containing nonionic surfactants, *J. Amer. Pharm. Assoc., Sc. Ed.*, **46**, 445 (1957).
- (<sup>73</sup>) BEAN, H. S. and BERRY, H.: The bactericidal activity of phenols in aqueous solutions of soap. Part I.—The solubility of a water-insoluble phenol in aqueous solutions of soap, *J. Pharm. Pharmacol.*, **2**, 484 (1950).
- (<sup>74</sup>) BEAN, H. S. and BERRY, H.: The bactericidal activity of phenols in aqueous solutions of soap. Part II.—The bactericidal activity of benzylchlorophenol in aqueous solutions of potassium laurate, *J. Pharm. Pharmacol.*, **3**, 639 (1951).
- (<sup>75</sup>) BEAN, H. S. and BERRY, H.: The bactericidal activity of phenols in aqueous solutions of soap. Part III.—The bactericidal activity of chloroxylenol in aqueous solutions of potassium laurate, *J. Pharm. Pharmacol.*, **5**, 632, (1953).
- (<sup>76</sup>) JUDIS, J.: Studies on the mechanism of action phenolic disinfectants I Release of radioactivity from carbon 14-labeled *Escherichia coli*, *J. Pharm. Sci.*, **51**, 261 (1962).
- (<sup>77</sup>) PATEL, N. K. and KOSTENBAUDER, H. B.: Interaction of preservatives with macromolecules I. Binding of parahydroxybenzoic acid esters by polyoxyethylene 20 sorbitan monooleate (Tween 80), *J. Amer. Pharm. Assoc., Sc. ed.*, **47**, 289 (1958).
- (<sup>78</sup>) PISANO, F. D. and KOSTENBAUDER, H. B.: Interaction of preservatives with macromolecules II. Correlation of binding data with required preservative concentrations of p-Hydroxybenzoates in the presence of Tween 80, *J. Amer. Pharm. Assoc., Sc. Ed.*, **48**, 310 (1959).
- (<sup>79</sup>) ASHWORTH, R. W. and HEARD, D. D.: The evaluation of a molecular sieve technique to determine the interaction between a preservative and surfactant, *J. Pharm. Pharmacol.*, **18**, 98S (1966).
- (<sup>80</sup>) EVANS, W. P. and MRS. DUNBAR, S. F.: Effects of surfactants on germicides and preservatives, *Soc. Chem. Ind. (London) Monograph N.º 19*, 169-90 (1955) apud *C. A.*, **64**, 17873b (1966).
- (<sup>81</sup>) DONBROW, M. and RHODES, C. T.: Spectroscopic examination of the solubilisation of benzoic acid by a non-ionic surfactant, *J. Pharm. Pharmacol.*, **18**, 424 (1966).
- (<sup>82</sup>) DE NAVARRE, M. G. and BAILEY, H. E.: The interference of nonionic emulsifiers with preservatives II., *J. Soc. Cosmetic Chemists*, **7**, 427 (1956), apud *C. A.*, **51**, 1549d (1957).
- (<sup>83</sup>) AOKI, M.; KAMATA, A.; YOSHIOKA, I. and MATSUZAKI, T.: Applications of surface-active agents to pharmaceutical preparations. I. Effect of Tween 20 upon the antifungal activities of p-hydroxybenzoic acid esters in solubilized preparations, 1, *J. Pharm. Soc. Japan*, **76**, 939 (1956), apud *C. A.*, **51**, 1541h (1957).
- (<sup>84</sup>) AOKI, M.; KAMATA, A.; MATSUZAKI, T. and NAKATANI: Application of surface-active agents to pharmaceutical preparations. II. Effect of Tween 20 upon the antifungal activities of p-hydroxybenzoic acid esters in solubilized preparations. 2, *Yokugaku Zasshi*, **77**, 410 (1957), apud *C. A.*, **51**, 10841a (1957).
- (<sup>85</sup>) LANDI, S. and HELD, H. R.: Interaction of 8-hydroxyquinoline sulfate with components present in a tuberculin PPD solution I. Binding of 8-hydroxyquinoline by polysorbate 80, *J. Pharm. Sci.*, **55**, 18 (1966).

- (<sup>60</sup>) BREUNINGER, W. B. and GOETTSCH, R. W.: Interaction of parachlorometaxylenol with macromolecules, *J. Pharm. Sci.*, **54**, 1487 (1965).
- (<sup>61</sup>) GREGG, R. M. and ZOPF, L. C.: Solubility and bacterial studies of hexachlorophene, *J. Amer. Pharm. Assoc., Sc. ed.*, **40**, 390 (1951).
- (<sup>62</sup>) SASKI, W. and SHAH, S. G.: Availability of drugs in the presence of surface-active agents II. Effects of some oxyethylene oxypropylene polymers on the biological activity of hexetidine, *J. Pharm. Sci.*, **54**, 277 (1965).
- (<sup>63</sup>) DIDING, N. A. and STRÖM, S.: Halogensubstituerade 8-oxikinoliners effekt mot mikroorganismer *in vitro*, *Svensk Farm. Tidskr.*, **61**, 505 (1957).
- (<sup>64</sup>) WOLFF, J. E.; DEKAY, H. G. and JENKINS, G. L.: Lubrificants in compressed tablet manufacture, *J. Amer. Pharm. Assoc., Sc. ed.*, **36**, 407 (1947).
- (<sup>65</sup>) ARADI, L.: Influence of surface active agents on the disintegration of tablets, *Acta Pharm. Hung.*, **31**, 272 (1961) *apud. C. A.*, **56**, 4873f (1962).
- (<sup>66</sup>) COOPER, B. F. and BRECHT, E. A.: Surfactants in tablets to improve disintegration, *J. Am. Pharm. Assoc., Sc. ed.*, **46**, 520 (1957).
- (<sup>67</sup>) CHODKOWSKA-GRANICKA, B. and KRÓWCZYNSKY, L.: Influence of tensides on some properties of tablets II. Tablets containing hydrophilic substances, *Acta Polon. Pharm.*, **25**, 447 (1968), *apud Int. Pharm. Abst.*, **6** (5) 60760 (1969).
- (<sup>68</sup>) NOGAMI, H.; NAGAI T. and UCHIDA, H.: *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **14**, 152 (1966).
- (<sup>69</sup>) INGRAM, J. T. and LOWENTHAL, W.: Mechanism of action of starch as a tablet disintegrant II. Effect of pepsin and surfactants on swelling of starch grains at 37°. *J. Pharm. Sci.*, **57** 187 (1968).
- (<sup>70</sup>) ROLAND, M.: Formulation et résorption de comprimés pharmaceutiques: application au triamterène, *J. Pharm. Belg.*, **49**, 67 (1967).
- (<sup>71</sup>) LEVY, G. and GUMTOW, R. H.: Effect of certain tablet formulation factors on dissolution rate of the active ingredient III. Tablet lubricants, *J. Pharm. Sci.*, **52**, 1139 (1963).
- (<sup>72</sup>) GANDERTON, D.; HADGRATF, J. W.; RISPIN, W. T. and THOMPSON, A. G.: The break-up and dissolution of phenindione tablets, *Pharm. Acta Helv.*, **42**, 152 (1967).
- (<sup>73</sup>) PUPITA, F.: Ricerca sull'assorbimento dello spironolattone: dosaggio con metodo spettrofotofluorimetrico e confronto di due preparazioni diversi nel soggetto normale, *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, **38**, 572 (1962).
- (<sup>74</sup>) LUZZI, L. A. and GERRAUGHTY, R. J.: Effects of selected variables on the extractability of oils from coacervate capsules, *J. Pharm. Sci.*, **53**, 429 (1964).
- (<sup>75</sup>) LUZZI, L. A. and GERRAUGHTY, R. J.: Effect of additives and formulation techniques on controlled released of drugs from microcapsules, *J. Pharm. Sci.*, **56**, 1174 (1967).
- (<sup>76</sup>) WURSTER, D. E. and SEITZ, J. A.: Investigation of drug release from solids III. Effect of a changing surface-weight ratio on the dissolution rate, *J. Amer. Pharm. Assoc., Sc. Ed.*, **49**, 335 (1960).
- (<sup>77</sup>) LEVY, G. and GUMTOW, R. H.: Effect of certain tablet formulation factors on dissolution rate of the active ingredient III. Tablet lubricants, *J. Pharm. Sci.*, **52**, 1139 (1963).
- (<sup>78</sup>) DUEMLING, W. W.: Wetting agents. New synthetic chemicals of use in finer and more efficient topical dermatologic therapy, *Arch. Dermatol. and Syphil.*, **43**, 264 (1941).
- (<sup>79</sup>) MacDONALD, L. H. and HIMELICK, R. E.: Effect of particle size, type of base, and a wetting agent on three antiseptic ointments, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. ed.*, **37**, 368 (1948).
- (<sup>80</sup>) RHYNE, J. W.; PAYNE, W. J. and HARTMAN, C. W.: Influence of hydrophil-lipophil balance on ointment bases, *J. Amer. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **49**, 234 (1960).
- (<sup>81</sup>) EKWALL, P. and SJÖBLOM, L.: On the stabilization of steroid hormones by association colloids, *Acta Chem. Scand.*, **3**, 1179 (1949).
- (<sup>82</sup>) DODD, M. C.; HARTMANN, F. W. and WARD, W. C.: Surface-active agents as ointment bases, *J. Amer. Pharm. Assoc., Sc. ed.*, **35**, 33 (1946).
- (<sup>83</sup>) SWEET, R. D.: Surface active agents in dermatology, *Practitioner*, **167**, 53 (1951).
- (<sup>84</sup>) BETTLEY, F. R. and DONOGHNE, E.: Effect of soap on the diffusion of trater through isolated human epidermis, *Nature, Lond.*, **185**, 17 (1960).
- (<sup>85</sup>) ISHERWOOD, P. A.: A modified cell for the determination of water diffusion through skin, *J. Invest. Derm.*, **40**, 143 (1963).
- (<sup>86</sup>) PARROTT, E. L. and SHARMA, V. K.: Dissolution kinetics of benzoic acid in high concentrations of surface-active agents, *J. Pharm. Sci.*, **56**, 1341 (1967).

- (114) BETTLEY, F. R.: The influence of soap on the permeability of the epidermis, *Brith. J. Dermatol.*, **73**, 448 (1951).
- (115) MINSON, L. J. and CHOMAN, B. R.: *J. Soc. Cosm. Chem.*, **11**, 127 (1960).
- (116) HUMPHREYS, K. J.; RICHARDSON, G. and RHODES, C. T.: The effect of a non-ionic surfactant upon the antifungal activity of benzoic acid, *J. Pharm. Pharmac.*, **20**, Supl., 4S (1968).
- (117) LAUG, E. P.; KUNZE, E. F. and UMBERGER, E. J.: A study of certain factors governing the penetration of mercury through the skin of the rat and the rabbit, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **89**, 52 (1947).
- (118) STOLAR, M. E.; ROSSI, G. V. and BARR, M.: The effect of various ointment bases on the percutaneous absorption of salicylates II. Effect of surface-active agents, *J. Amer. Pharm. Assoc. Sc. ed.*, **49**, 148 (1960).
- (119) KVORNING, S. A. and SVENDSEN, I. B.: A synthetic detergent as a provocative agent in patch tests, *J. Invest. Derm.*, **26**, 421 (1956).
- (120) SKOG: *Acta Derm. Venerol.*, Stockholm, **38**, 1 (1958).
- (121) MEYERS, D. B.; NADKARNI, M. V. and ZOFF, L. C.: The absorption and penetration of therapeutic agents from a Carbowax vehicle, *J. Amer. Pharm. Assoc., Sc. ed.*, **38**, 231 (1949).
- (122) STARK, J. F.; CHRISTIAN, J. E. and DeKAY, H. G.: A comparative study of surfactant influence on the release of ions from an emulsified ointment base, *J. Amer. Pharm. Assoc., Sc. ed.*, **47**, 223 (1958).
- (123) BLISS, E. A. and WATH, T. P.: Effect of surface-active agents on antibiotics, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **53**, 38 (1960).
- (124) YOUSEF, R. T.; KHAWAM, M. N.; TAWASHI, R. and LINDENWALD, H. v. C.: The effect of solubilizers on the bacteriostatic action of sulfanilamide, *Arzn.-Forsch.*, **16**, 575 (1966).
- (125) HADGRAFT, J. M.; BARRETT, C. W. and SARKANY, I.: *Sci. Pharm. Proc.*, 25th 1965, 2, 331-6.
- (126) SCHROFF, E.: *Pharm. Ztg.*, **76**, 1239 (1931).
- (127) NISSIM, J. A.: Action of some surface-active compounds on the gastro-intestinal mucosa, *Nature (London)*, **187**, 305 (1960).
- (128) HARTMAN, C. W. and LARocca, J. P.: The use of hydrogenated cottonseed oil and hexadienol as suppository bases, *J. Amer. Pharm. Assoc., Sc. ed.*, **45**, 86 (1956).
- (129) WHITWORTH, C. W. and LARocca, J. P.: A study of the effect of some emulsifying agents on drug release from suppository bases, *J. Amer. Pharm. Assoc., Sc. ed.*, **48**, 353 (1959).
- (130) PENNATI e STEIGER-TRIPPI: *Pharm. Chim. Acta*, **33**, 663 (1958).
- (131) KAKEMI, K.; SEZAKI, H.; MURANISHI, S. and MATSUI, H.: Absorption and excretion of drugs, XXIX. Effect of surface-active agents on rectal absorption of sulfoxazole from oily base, *Chem. Pharm. Bull.*, **15**, 172 (1967).
- (132) FINCHER, J. H.; ENTREKIN, D. N. and HARTMAN, C. W.: Surfactant-Base-Barbiturate Suppositories I. Rectal absorption in rabbits, *J. Pharm. Sci.*, **55**, 23 (1966).
- (133) PLAXCO, Jr. J. M.; FREE, Jr. C. B. and ROWLAND, C. R.: Effect of some nonionic surfactants on the rate release of drugs from suppositories, *J. Pharm. Sci.*, **56**, 809 (1967).
- (134) BATES, T. R.; LIN, S. L. and GIBALDI, M.: Solubilization and rate of dissolution of drugs in the presence of physiologic concentrations of lysolecithin, *J. Pharm. Sc.*, **56**, 1492 (1967).
- (135) HERZKA, A. and PICKTHALL, J.: Pressurized packaging (Aerosols), 2th ed. Butterworths, London, 1961, p. 212.
- (136) SHEPHERD, H. R.; SAGARIN, E.; FIERO, G.; KNAPP, W.; REED, F. and STETZER, R.: Aerosols: Science and tecnology. Interscience Publishers Inc. New York, 1961, p. 285.
- (137) POLLI, G. P.; GRIM, W. M.; BACHER, F. A. and YUNKER, M. H.: Influence of formulation on aerosol particle size, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 484 (1969).
- (138) WILSON, R. H. L. and WILSON, N. L.: Evaluation of a new bronchodilator aerosol and its comprents in pulmonary emphysema, *Clin. Pharm. Therap.*, **7**, 189 (1966).
- (139) MEZEI, M.; SAGER, R. W.; STEWART, W. D. and DERUYTER, A. L.: Dermatitic effect of nonionic surfactants I. Gross, microscopic, and metabolic changes in rabbit skin treated with nonionic surface-active agents, *J. Pharm. Sci.*, **55**, 584 (1966).
- (140) MEZEI, M. and SAGER, R. W.: Dermatitic effect of nonionic surfactants II. Changes in phospholipid and in deoxyribonucleid acid content of rabbit epiderms *in vivo*, *J. Pharm. Sci.*, **56**, 1604 (1967).

- (141) MEZEL, M. and WHITE, G. N.: Dermatitic effect of nonionic surfactants III: incorporation of 32P into phospholipids and acid soluble material of normal and surfactant-treated rabbit skin *in vitro*, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 1209 (1969).
- (142) WHITWORTH, C. W. and CARTER, E. R.: Effect of certain nonionic surfactantes on the absorption of salicylic acid from solutions by the frog, *Rana pipiens*, *J. Pharm.*, **58**, 1285 (1969).
- (143) DELMOTTE, A.; DEKEYSER-DELMOTTE, N.; MARTIN, L. et MARTIN, P.: Synergie antibiotiques — Détersifs non-ioniques I. — Bacitracine et condensat à neuf molécules d'oxyde d'éthylène sur nonyl-phénol, *Thérapie*, **24**, 811 (1969).
- (144) DELMOTTE, A.; DEKEYSER -DELMOTTE, N.; MARTIN, L. et MARTIN, P.: Synergie antibiotiques — Détersifs non-ioniques II. — Néomycine et condensat à neuf molécules d'éthylène sur nonyl-phénol, *Thérapie*, **24**, 817 (1969).
- (145) DASTUGUE, G.; BASTIDE, P. et DECROS, M.: Influence de quelques agents tensio-actifs sur la perméabilité des membranes: II — Recherches sur les membranes de cellophane, *Ann. Pharm. Franç.*, **17**, 359 (1959).
- (146) VILA JATO, J. L. e CARDONIGA CARRO, R.: Formación del complejo de asociación novocaína-lauril sulfato sódico en algunas pomadas, *Anal. R. Acad. Farm.*, **30**, 349 (1964).
- (147) CARDONIGA R.: Influencia del pH en la asociación laurilsulfato sódico-chlorhidrato de procaína, *Anal. R. Acad. Farm.*, **33**, 507 (1967).
- (148) RAVIN, L. J.; SHAMI, E. G.; INTOCCIA, A.; RATTIE, E. and JOSEPH G: Effect of poly-sorbate 80 on the solubility and *in vivo* availability of 2-butyl-3-benzofuranil 4-[2-(diethylamino) ethoxyl]-3, 5- diiodophenyl ketone hydrochloride (SK&F 33134-A), *J. Pharm. Sci.*, **58**, 1242 (1969).
- (149) CID, E.: Influencia de tensioactivos no iónicos en la absorción percutánea de tetra-caina, II *Farmaco*, *Ed. Pr.*, **23**, 474 (1968).
- (150) BLANPIN, O.: Influence des surfactifs sur l'activité de l'histamine et de l'acétylcholine, *Thérapie* **15**, 61 (1960).
- (151) VANDENBUSSCHE, L. et BRAECKMAN, P.: Suppositoria (I). Premier Volume. Nouveaux excipients et techniques de préparation, 1968, p. 99.
- (152) ELWORTHY, P. H. and LIPSCOMB, F. J.: The effect of some non-ionic surfactants and a polyoxyethylene glycol on the dissolution rate of griseofulvin, *J. Pharm. Pharmac.*, **20**, 923 (1968).

## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

# BIBLIOGRAFIA

LÍQUIDOS ORGÂNICOS, METABOLISMO DA ÁGUA, ELECTRÓLITOS E ÁCIDO-BASE, por LUÍS DIAS AMADO, Edit. Prelo, Lisboa, 469 págs.

O autor dividiu o seu livro em 4 partes: Fisiologia, Técnicas de Laboratório, Interpretação das Análises e Aplicação dos dados à Patologia.

Todos estes capítulos tratados por um só autor, homem de laboratório, não pode deixar de estar sujeito a críticas, porquanto hoje, é impossível uma única entidade tratar assuntos dispersos, embora relacionados. Sirva de exemplo, o que o seu autor nos diz quanto ao coma diabético e desidratação, insuficientes e que pouco auxiliam o médico na prática clínica.

Cada uma dessas partes passa em revista noções elementares de física e química destinados certamente a médicos, embora alguma terminologia não esteja actualizada, empregando  $\text{cm}^2$  em vez de  $\text{ml}$  e  $\text{gr.}$  em vez de  $\text{g.}$

O capítulo das técnicas analíticas foi aquele que mereceu melhor a nossa atenção. No que se refere à velocidade de sedimentação pelo método de WINTROBE seguida depois da determinação do hematocrito o autor continua a elaborar no erro da correcção do resultado em função da anemia, quando hoje se sabe, que tal coreção foi abandonada.

No doseamento do cálcio achamos que o seu autor devia dar preferência ao método complexométrico acessível a qualquer laboratório de A. C. embora saibamos que muitos outros métodos poderiam ser descritos.

No doseamento do fósforo inorgânico gostaríamos de ver descrito o método de YOUNGBURG com o ácido aminonaftolsulfónico e o reagente de molibdato, de fácil execução e de reagentes prontos a usar, bastante acessível a qualquer analista.

Quanto ao fraccionamento proteico damos preferência ao método electroforé-

tico do qual esperávamos uma descrição e discussão sobre o valor de cada uma das fracções proteicas. O fraccionamento proteico por via química bem como os doseamentos do sódio e potássio por via química pouco nos convence.

No doseamento dos bicarbonatos a citação deste por via química como nos indica o método de LESTRADET seria de grande utilidade para laboratórios de pequeno movimento.

Já que falámos de proteínas achámos preferível partir de um padrão já aferido em vez de uma mistura de soros. Aliás é hoje prática obrigatória o uso de *standard* a par de cada doseamento como controle desse doseamento.

Com estas pequenas objecções não queremos dizer que o livro não seja útil, quer aos analistas quer aos médicos que exercem clínica. Livros como estes devem ter uma feição prática de modo que a educação contínua ou permanente, possa ter larga audiência no meio, uma vez que se encontra escrito na nossa própria língua, pelo que é de incentivar novas obras.

H. S. S.

MANUAL DE FARMACOLOGIA, 2.<sup>a</sup> ed., por R. HAZARD e colab., 1 vol. enc., 32 págs. ed. por Masson e C.<sup>a</sup>, Paris.

Com o mesmo aspecto gráfico e semelhante arrumação dos assuntos apparece-nos seis anos depois a 2.<sup>a</sup> edição deste Manual de Farmacologia.

Na apreesntação da obra os AA. afirmam que «para uma terapêutica eficaz, o médico deve possuir bases farmacológicas sólidas» e mais adiante «é preciso que o estudante de medicina e o médico saibam que no futuro a terapêutica renoverá o seu arsenal medicamentoso de dez em dez anos». «Se não quiserem ser instruídos unicamente pelo delegado de propaganda com uma retórica por vezes interessante e sempre interesseira impõe-se

a aquisição de conhecimentos farmacológicos, tanto no ensino universitário como no post-graduado.»

Os AA. advertem que à 1.<sup>a</sup> edição elaborada em menos de quatro anos impunha-se que se seguisse uma 2.<sup>a</sup> com uma renovação de fundo e até de forma.

Procuram como fim principal para esta obra que ela seja uma base comum ou um traço de união entre o ensino de Farmacologia nas diferentes Faculdades de Medicina francesas.

Tal como a edição anterior divide-se em duas partes: Farmacologia geral e especial, sendo esta última constituída por onze grupos terapêuticos:

- medicamentos do sistema nervoso central
- do sistema nervoso autónomo
- inibidores de junção neuro-muscular;
- antacóides (substâncias naturais cujo papel fisiológico ou patológico é mal conhecido
- medicamentos de coração e vasos
- do sangue
- do aparelho digestivo
- do crescimento e do metabolismo
- do sistema reprodutor
- anti-inflamatórios
- quimioterapia

Termina com uma tabela das doses de medicamentos usados em pediatria e que vem inscrita na última Farmacopeia Francesa.

Esta edição vem melhorada em relação à anterior com a referência nos respectivos grupos de medicamentos últimamente lançados no mercado. Apresenta também a inclusão de mais dois grupos: medica-

mentos de ligação neuromuscular e antacóides. No capítulo de quimioterapia inscreve pela primeira vez o grupo das cefalosporinas e os imunodepressores químicos e uma nota sobre quelantes.

É de facto um livro muito útil para quem queira ter ideias básicas de Farmacologia ao mesmo tempo que adquire uma actualização de conhecimentos no que respeita a drogas novas.

M. M. Luz Clara

JOURNÉE SCIENTIFIQUE DU 16 MARS 1969 (Cercle Scientifique des Anciens Elèves de l'Institut A. Gilkinet — Liège).

Estas conferências proferidas anualmente na Universidade de Liège (Faculdade de Farmácia), sob a orientação do Prof. STAINIER, acham-se reunidas, como habitualmente, em mais um volume que mantém as características e o nível científico dos anteriores.

Entre os seis trabalhos que constituem o volume deste ano, salientamos especialmente os seguintes:

- Princípios de espectrometria no infra-vermelho e sua aplicação à análise (M. DUJARDIN-DUCHENE).
- Medicamentos radioactivos (C. FALLAIZ).
- Agentes conservantes e parâmetros determinantes da sua eficácia (F. JANRI-NET).
- Incidência da automedicação sobre o risco terapêutico de alguns analgésicos (M. ROLAND).

A. Marques-Leal

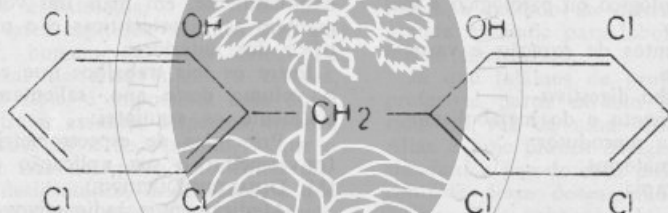
Centro de Documentação Farmacéutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

# ADENDA DA FARMACOPEIA

## HEXAÇLOROFENO

Hexachlorophenum

Bis-(3, 5, 6-tricloro-2-hidroxifenil)-metano  
Hexaclorofano. G-11 \*



Pó cristalino, branco ou amarelado; inodoro ou com leve cheiro fenólico; muito solúvel na acetona e no éter; solúvel no álcool; menos no clorofórmio; insolúvel na água. Fusível a cerca de 164°. Aquecido em temperaturas mais elevadas adquire sucessivamente coloração verde, azul e púrpura; queima-se sem deixar resíduo.

Dissolva 0,005 g do hexaclorofeno em 5 ml de álcool e ajunte 2 gotas de solução de cloreto férrico diluída; produz-se coloração vermelho-púrpura, fugaz.

Dissolva 0,1 g do hexaclorofeno em 0,5 ml de acetona, ajunte algumas gotas de solução a 15 por cento de cloreto de titânio (em ácido clorídrico diluído a 30 por cento) e agite; separa-se líquido oleoso amarelo-alaranjado, solúvel no benzeno, no clorofórmio e no éter.

Aqueça em cadinho de porcelana, até à combustão da matéria orgânica, uma mistura de 0,5 g do hexaclorofeno com 1 g de mistura oxidante; dissolva o resíduo, depois de frio, em 10 ml de água, filtre, acidule o filtrado com 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.

Deve conter, no mínimo, 98 por cento de  $C_{12}H_6Cl_6O_2$ , doseado pelo seguinte modo: Ajuste a pH 9,0, com o auxílio dum potenciômetro, 25 ml de álcool e dissolva 1 g do hexaclorofeno no líquido obtido; ajunte solução decinormal de hidróxido de sódio até que o líquido adquira o pH inicial.



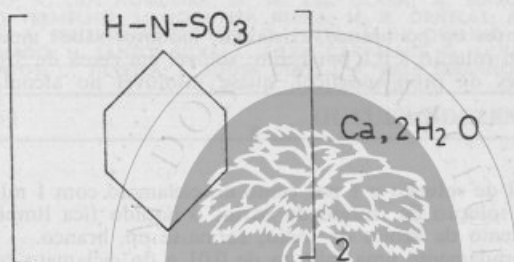
Calcule a percentagem multiplicando o número de mililitros gastos da solução decinormal por 4,069.

Conserve em frasco rolhado, ao abrigo da luz.

## CICLAMATO DE CÁLCIO

Calcii ciclamas

2 Ciclo-hexil-sulfamato de cálcio



Cristais brancos ou pó branco, cristalino; inodoro; higroscópico; sabor muito doce, persistente, apreciável ainda em solução a 0,1 por cento; solúvel em cerca de 4 partes de água, em 2 partes de propilenoglicol e 50 partes de álcool; quase insolúvel no clorofórmio e no éter.

Misture 10 ml de solução a 1 por cento do ciclamato com 1 ml de ácido clorídrico e igual volume de solução de cloreto de bário; o líquido fica limpo; adicione 1 ml de solução a 10 por cento de azoto de sódio; forma-se pp. branco.

Aqueça moderadamente uma mistura de 0,01 g do ciclamato, 0,02 g de resorcina e V gotas de ácido sulfúrico até ao aparecimento de coloração vermelho-escura; deixe arrefecer e trate o produto com 15 ml de água; o líquido fica violáceo e por alcalinização com solução de hidróxido de sódio passa a vermelho-escuro, sem fluorescência (*distinção da sacarina*).

Misture 5 ml de solução a 5 por cento do ciclamato com igual volume de solução de oxalato de amónio; forma-se pp. branco, solúvel no ácido clorídrico.

Sêco na estufa a 140°, por 2 horas, não perde menos de 6 nem mais de 9 por cento de peso.

Pesquise as impurezas como é indicado no artigo do *Ciclamato de sódio*.

Deve conter, no mínimo, 89 e no máximo 92 por cento de  $\text{C}_{12} \text{H}_{24} \text{Ca N}_2 \text{O}_6 \text{S}_2$ , correspondendo a um mínimo de 98 por cento de  $\text{C}_{12} \text{H}_{24} \text{Ca N}_2 \text{O}_6 \text{S}_2, 2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , doseado pelo seguinte modo:

Dissolva 0,5 g do ciclamato em 50 ml de água, adicione 5 ml de solução vigesimal de sulfato de magnésio, 10 ml de solução de cloreto de amónio e amónia forte, 0,01 g de pó de negro de eriocromo composto e solução vigesimal de edetato de sódio até a viragem. Conhecido o número  $n$  de mililitros gastos da solução de edetato, calcule a percentagem multiplicando a diferença  $(n-5)$  por 4,326.

Conserve em frasco bem rolhado.

## CICLAMATO DE SÓDIO

Natrii ciclamas

Ciclo-hexil-sulfamato de sódio. Sucaryl \*



Cristais incolores ou pó branco, cristalino; inodoro; sabor muito doce, persistente, apreciável ainda em solução a 0,1 por cento; solúvel em cerca de 5 partes de água e em cerca de 24 partes de propilenoglicol, quase insolúvel no álcool, no clorofórmio e no éter.

Misture 10 ml de solução a 1 por cento do ciclamato com 1 ml de ácido clorídrico e igual volume de solução de cloreto de bário; o líquido fica límpido; ajunte 1 ml de solução a 10 por cento de azoito de sódio; forma-se pp. branco.

Aqueça moderadamente uma mistura de 0,01 g do ciclamato com 0,02 g de resorcina e V gotas de ácido sulfúrico até o aparecimento de coloração vermelho-escura, deixe arrefecer e trate o produto com 15 ml de água; o líquido fica violáceo, e por alcalinização com solução de hidróxido de sódio passa a vermelho-escuro, sem fluorescência (*distinção da sacarina*).

Aqueça à ebulição 5 ml de solução a 10 por cento do ciclamato e verta-o fervente sobre 2 ml de solução de acetato de uranilo e de magnésio; forma-se pp. amarelo, microcristalino.

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

Na solução a 10 por cento do ciclamato, que deve ser límpida, incolor e neutra ao tornassol, faça os ensaios:

- a 10 ml ajunte 15 ml de água, V gotas de ácido acético diluído e igual volume de solução de sulfureto de sódio; não cora nem precipita (*metais diversos*);
- a 5 ml ajunte igual volume de solução cupro-alcalina e ferva; não se forma pp. vermelho (*açúcares*).

Misture 0,2 g do ciclamato com 5 ml de ácido sulfúrico; o líquido fica incolor ou levemente amarelado (*substâncias orgânicas carbonizáveis*).

Deve conter, no mínimo, 97 por cento de  $C_6H_{12}NO_2SNa$  doseado pelo seguinte modo:

Dissolva, com o auxílio do calor, 0,25 g do ciclamato em 45 ml de ácido acético anidro, ajunte 3 gotas de solução acética de cloreto de metilrosanilina e ácido perclórico decinormal até a viragem. Repita o ensaio nas mesmas condições mas sem a adição do ciclamato.

Calcule a percentagem multiplicando a diferença entre o número de mililitros da solução decinormal gastos nos dois ensaios por 8,049.

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 FARMACÊUTICOS - SOCIEDADE FARMACÊUTICA LUSITANA  
(MEMBRO EFECTIVO DA «FEDERATION INTERNATIONALE PHARMACEUTIQUE»)

Redacção e Administração: RUA SOCIEDADE FARMACÊUTICA, 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. GRACA 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. XIX ★ 1969

OUTUBRO-DEZEMBRO ★ N.º 4

## VII JORNADAS FARMACÊUTICAS PORTUGUESAS

(XI REUNIÃO DOS FARMACÊUTICOS PORTUGUESES)

Na sequência de uma ideia em boa hora lançada por uma pleiade de farmacêuticos que à profissão têm dedicado o melhor da sua inteligência e do seu coração, coube-me este ano a subida honra de presidir à Comissão Organizadora das «Sétimas Jornadas Farmacêuticas Portuguesas», manifestações tanto científicas como profissionais, que evidenciam de forma inequívoca a preparação, capacidade e possibilidades dos farmacêuticos portugueses. Quem se debruçar atentamente — e liberto de facciosismos doentios — sobre o labor desenvolvido, não pode deixar de prestar justiça e de reconhecer a necessidade de aproveitamento de tão apreciáveis potencialidades. Mais do que palavras balofas, revestidas de condenável demagogia, valem as públicas manifestações científicas e a análise atenta dos problemas profissionais levadas a cabo e as provas de real capacidade demonstradas pelos farmacêuticos através dos inúmeros trabalhos publicados e temas desenvolvidos.

As Jornadas têm constituído, sem dúvida, para muitos dos membros do Governo que nos honraram com a sua presença e para muitos dos observadores nacionais e estrangeiros que de bom grado acederam aos nossos convites, o conhecimento de realidades que andam por vezes um pouco esquecidas.

Ao ser solicitado para presidir às últimas «Jornadas Farmacêuticas Portuguesas» devo afirmar que desde logo aceitei a incumbência com entusiasmo por não duvidar do seu êxito, graças aos colegas que me acompanhavam na

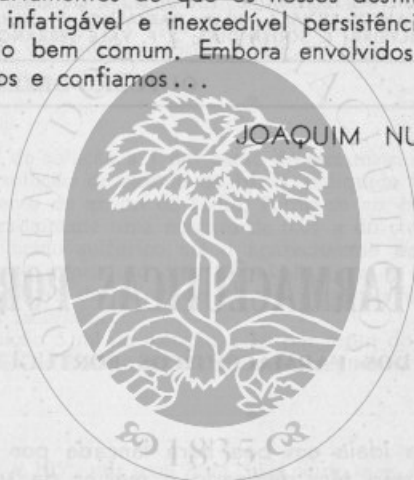
sua organização e aos demais farmacêuticos portugueses sempre prontos a uma colaboração que muito os dignifica e à classe a que pertencem.

À medida que os anos vão passando as «Jornadas» têm concorrido para nos transmitirem mais alento e a convicção de que vale realmente a pena prosseguir, porquanto os farmacêuticos portugueses atingiram uma experiência e uma maturidade que os colocam já no plano dos autênticos valores que importa considerar.

Horas de meditação nos têm as «Jornadas» proporcionado, não como valor contemplativo do passado, mas como lição para o presente e para o futuro como que a definir nova fase de maiores responsabilidades para com a profissão que abraçamos.

Que Deus abençoe toda a nossa actividade e que os Homens que superintendem nos Departamentos de que os nossos destinos dependem nos saibam compreender na infatigável e incedível persistência com que temos trabalhado a favor do bem comum. Embora envolvidos por sérias preocupações assim o esperamos e confiamos...

JOAQUIM NUNES DE OLIVEIRA



## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

# I—ORGANIZAÇÃO

SOB O ALTO PATROCÍNIO  
DE  
SUA EXCELÊNCIA O SENHOR PRESIDENTE DA REPÚBLICA

COMISSÃO DE HONRA

Suas Excelências os Senhores:

*Ministro das Corporações e Previdência Social, Prof. Doutor José  
João Gonçalves de Proença*  
*Ministro da Saúde e Assistência, Doutor Lopo de Carvalho Can-  
cella de Abreu*

Excelentíssimos Senhores:

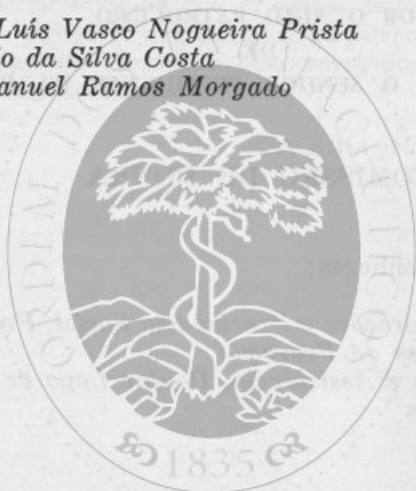
*Reitor da Universidade do Porto, Prof. Doutor Manuel Correia  
de Barros*  
*Governador Civil do Porto, Major Paulo Durão*  
*Presidente da Câmara Municipal do Porto, Eng. Nuno Vascon-  
celos Porto*  
*Directora-Geral de Saúde, Dr.<sup>a</sup> Dona Maria Luísa Van Zeller*  
*Secretário-Geral do Ministério da Saúde e Assistência e Direc-  
tor-Geral dos Hospitais, Dr. Coriolano Alvim Ferreira*  
*Director-Geral da Assistência, Dr. Armando Carvalho da Fonseca*  
*Director-Geral de Saúde do Ultramar, Dr. Joaquim Ferreira da  
Silva*  
*Director da Faculdade de Farmácia do Porto, Prof. Doutor José  
Ferreira do Vale Serrano*  
*Director da Faculdade de Farmácia de Coimbra, Prof. Doutor José  
Ramos Bandeira*  
*Director da Faculdade de Farmácia de Lisboa, Prof. Doutor Al-  
bano Pereira Júnior*  
*Presidente da Associação Comercial do Porto, Dr. Vasco Mourão*

## COMISSÃO ORGANIZADORA

*Prof. Doutor Joaquim José Nunes de Oliveira*  
*Prof. Doutor António Correia Alves*  
*Prof. Doutor Joaquim António de Barros Polónia*  
*Doutor Alberto Moreira Roque da Silva*  
*Dr. João Alves da Silva*  
*Dr. Luís Duarte Rodrigues*  
*Dr. Alvaro Mallafaya Baptista*

## COMISSÃO CIENTÍFICA

*Prof. Doutor Luís Vasco Nogueira Prista*  
*Doutor António da Silva Costa*  
*Doutor Rui Manuel Ramos Morgado*



Centro de Documentação Farmacêutica  
 da Ordem dos Farmacêuticos

## II — PROGRAMA

Quinta-feira, 29 de Maio, às 15 horas:

Entrega de documentos na Secretaria das Jornadas, instalada na Faculdade de Farmácia.

Às 21 horas e 30 minutos:

Sessão inaugural no Salão Nobre da Faculdade de Farmácia, presidida pela Ex.<sup>ma</sup> Directora-Geral de Saúde, Senhora Dr.<sup>a</sup> Dona Maria Luísa Van Zeller, em representação de Sua Excelência o Ministro da Saúde e Assistência.

Alocação do Director da Faculdade de Farmácia, *Prof. Doutor José Ferreira do Vale Serrano*.

Alocação pelo Presidente da Comissão Organizadora das Jornadas, *Prof. Doutor Joaquim José Nunes de Oliveira*.

Alocação pelo Presidente do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, *Dr. António Afonso Palla Carreiro*.

Conferência pelo *Dr. J. Bideau*, Presidente da «Union Technique Intersyndicale Pharmaceutique», de França.

Descerramento de uma lápide comemorativa do 1.<sup>o</sup> centenário do nascimento do *Prof. Doutor Aníbal Cunha*.

Inauguração de uma exposição de material e aparelhagem de laboratório.

## da Ordem dos Farmacêuticos

Sexta-feira, 30 de Maio, às 9 horas:

Colóquio sobre análises químico-biológicas, subordinado ao tema «Padronização de valores médios da população portuguesa», apresentado pelo *Dr. Francisco Berredo*.

Às 14 horas e 30 minutos:

Demonstrações práticas de técnicas de análises químico-biológicas.  
Colóquio sobre tecnologia farmacêutica, subordinado ao tema «Relações entre as propriedades físicas e químicas dos componentes

de uma fórmula galénica e a sua actividade», apresentado pelo *Doutor António de Góis Lupi Nogueira*.

Às 21 horas e 45 minutos:

Noite de Arte — Concerto pela Orquestra de Câmara do Conservatório de Música do Porto, dirigida pelo Maestro Silva Pereira, no Salão Árabe da Associação Comercial do Porto (Palácio da Bolsa).

Sábado, 31 de Maio, às 9 horas:

«O problema da poluição atmosférica», tema apresentado pelo *Prof. Doutor Joaquim José Nunes de Oliveira*.

Às 10 horas:

Demonstração prática de alguns aspectos da determinação do grau de poluição atmosférica, a cargo da secção técnica da «Millipore Filter Corporation».

Às 11 horas e 30 minutos:

Conferência pelo *Prof. Doutor Pierre Malangeau*, Director da Faculdade de Farmácia de Paris, intitulada «Enzymes et perspectives thérapeutiques».

## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

Às 14 horas e 30 minutos:

Apresentação de comunicações livres agrupadas do seguinte modo:

1.ª Secção: QUÍMICA

Presidente:

*Prof. Doutor Albano Pereira Júnior*

Secretários:

*Dr. Júlio da Cunha Pinto*

*Dr. Rui Fernandes Falcão*



## 2.ª Secção: TECNOLOGIA FARMACÊUTICA

Presidente:

*Prof. Doutor José Ferreira do Vale Serrano*

Secretários:

*Doutor António Proença da Cunha*  
*Dr.ª D. Maria Teresa Barrosa*

## 3.ª Secção: ANÁLISES QUÍMICO-BIOLÓGICAS

Presidente:

*Prof. Doutor José Ramos Bandeira*

Secretários:

*Dr.ª D. Maria Adriana Figueiredo*  
*Dr.ª D. Noémia Augusta Ferreira*

## 4.ª Secção: INTERESSES PROFISSIONAIS

Presidente:

*Dr. António Afonso Palla Carreiro*

Secretários:

*Dr.ª D. Marília Graça de Oliveira*  
*Dr. António Jorge de Sousa Macedo*

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

Às 18 horas:

Sessão de encerramento, presidida por Sua Excelência o Ministro das Corporações e Previdência Social, Prof. Doutor José João Gonçalves de Proença.

Discurso pelo Presidente das Jornadas, *Prof. Doutor Joaquim José Nunes de Oliveira*.

Apresentação do relatório e votos das Jornadas pelo Secretário-Geral, *Prof. Doutor António Correia Alves*.

Às 22 horas:

Recepção oferecida aos participantes das Jornadas no Salão «Belo Horizonte», à Foz do Douro.

**Domingo, 1 de Junho, às 11 horas e 30 minutos:**

Partida do Porto para Vila do Conde.

**Às 12 horas e 30 minutos:**

Missa na Igreja Matriz.

**Às 14 horas:**

Almoço de confraternização no Palácio Hotel de Vila do Conde.



## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

### III—RELATO DAS SESSÕES E NOTAS DE REPORTAGEM

#### 1. SESSÃO INAUGURAL

No salão nobre da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto realizou-se pelas 21.30 horas do dia 29 de Maio de 1969 a «Sessão Inaugural» das VII Jornadas Farmacêuticas Portuguesas, nas quais se encontravam inscritos cerca de 500 farmacêuticos de todo o País. A referida sessão, difundida através de um circuito interno de televisão, para os anfiteatros da Faculdade, foi presidida pela Directora-Geral de Saúde, Dr.ª D. Maria Luísa Van Zeller, em representação do Ministro da Saúde e Assistência, estando presentes o Reitor da Universidade, Prof. Doutor Manuel Correia de Barros, o Secretário-Geral do Governo Civil, Dr. Victor Lopes Dias, em representação do Governador, o Presidente da Câmara Municipal, Eng. Nuno de Vasconcelos Porto, os Directores das Faculdades de Farmácia de Paris e do Porto, Profs. Doutores Pierre Malangeau e José Vale Serrano.

#### • Palavras do Sr. Prof. Doutor Vale Serrano

Aberta a sessão, o Prof. Vale Serrano, depois de ter saudado a Directora-Geral de Saúde e agradecido a presença das autoridades civis e militares, aludiu ao facto de as Primeiras Jornadas Farmacêuticas se terem iniciado nesta Faculdade, em 1962, ano a partir do qual se têm mantido com regularidade, constituindo «esplêndidas afirmações de vitalidade de uma classe que vem prestando relevantes serviços ao País, sobretudo num sector de tão transcendente importância como é o da Saúde Pública». Referindo-se ao facto de as Jornadas terem vindo a demonstrar as aptidões e os direitos da classe Farmacêutica, infelizmente nem sempre reconhecidos, salientou em seguida a colaboração que se tem verificado entre a Faculdade e o Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, afirmando que «os problemas dos seus alunos, antigos e actuais, são problemas do corpo docente».

O Director da Faculdade proferiu, em seguida, algumas palavras de homenagem ao Prof. Doutor Aníbal Cunha, cujo centenário do nascimento se verificara no ano transacto, e ao qual se ficou devendo a «elevação do ensino de Farmácia ao nível de licenciatura e a promoção das Escolas à categoria de Faculdades». Considerou a vida de Aníbal Cunha como um motivo de meditação,

de que a classe Farmacêutica, numa hora difícil, em que talvez se joguem os seus destinos, pode tirar uma verdadeira lição, concluindo por dizer que «as suas lutas e os seus triunfos sejam para nós um exemplo e um estímulo».



*Sessão de Abertura presidida pela Ex.<sup>ma</sup> Sr.<sup>a</sup> Directora-Geral de Saúde em representação do Ministro da Saúde*

• **Palavras do Presidente das Jornadas**

Usou em seguida da palavra o Presidente das Jornadas, Prof. Doutor Nunes de Oliveira, que agradeceu a presença da Directora-Geral de Saúde, em representação do Ministro de Saúde e Assistência e a honrosa presença das autoridades civis, militares e académicas. Referiu-se ainda ao precioso auxílio prestado por entidades oficiais e privadas à organização das Jornadas, formulando votos de que estas venham a constituir mais uma manifestação da vitalidade e das possibilidades da classe Farmacêutica.

• **Alocação do Presidente do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos**

O Presidente do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, Sr. Dr. António Palla Carreiro proferiu a seguinte alocação:

*Ex.<sup>mo</sup> Senhor Presidente da Comissão das Jornadas  
lência o Senhor Ministro da Saúde e Assistência*

*Ex.<sup>mo</sup> Senhor Reitor da Universidade do Porto*

*Ex.<sup>mo</sup> Senhor Presidente da Câmara Municipal do Porto*

*Ex.<sup>mo</sup> Senhor Director da Faculdade de Farmácia*

*Ex.<sup>mo</sup> Senhor Presidente da Comissão das Jornadas*

Acedeu Sua Excelência, o Senhor Ministro da Saúde e Assistência, ao convite formulado por intermédio do Presidente das VII Jornadas Farmacêuticas, às quais deu o seu alto patrocínio Sua Excelência o Senhor Presidente da República, fazendo-se representar por V. Ex.<sup>a</sup>, Senhora Directora-Geral de Saúde, nesta manifestação que é já quase uma tradição do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, a cuja Direcção me orgulho de presidir.

Não quero deixar de exprimir a V. Ex.<sup>a</sup>, Senhora Directora-Geral, em nome do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, no da Comissão Organizadora e em meu nome pessoal, quanto nos é grata a sua presença, pelo intenso labor que sempre tem dedicado aos problemas da saúde pública que tão de perto tocam os farmacêuticos; pela delicadeza e firmeza de trato com todos aqueles que têm o privilégio de com V. Ex.<sup>a</sup> privar; pela imparcialidade das suas decisões. Constitui, igualmente, para nós, significativo e tocante gesto, a representação que lhe foi confiada.

Não podemos no entanto deixar de manifestar a nossa tristeza ao constatar que, pela primeira vez no brilhante historial das Jornadas Farmacêuticas, não pudemos contar com a presença física de Sua Excelência o Senhor Ministro da Saúde e Assistência.

Com efeito, desde as primeiras Jornadas, que os diversos titulares da Pasta da Saúde têm acompanhado de perto esta manifestação de capacidade e de vitalidade de uma classe que, longe de ser estática, procura adaptar-se às mutações e reestruturações a que está sujeita a sociedade humana, dentro do processo de evolução normal, imposto pelo progresso da técnica e pelos interesses em presença.

Este contacto salutar entre dirigentes, ou melhor, governantes, e os sectores de actividade que lhes dizem respeito, constitui, na verdade, preciosa oportunidade para os primeiros, por permitir-lhes um conhecimento mais perfeito dos valores, uma percepção mais conscienciosa das realidades, uma noção mais exacta das possibilidades e capacidade do sector no quadro do potencial humano, influente no desenvolvimento da Nação.

Esta árvore que é a tecnologia, de cujos ramos pendem tantos troféus ganhos na batalha do progresso, não pode ter as raízes apartadas do tronco por léguas infinitas; o Governo, para os fazer florescer tem de senti-los, auscultar as suas potencialidades, orientar o seu crescimento, custodear a riqueza da sua seiva, consubstanciada pelo património inestimável da ciência que comporta, dada a incapacidade de esta se improvisar ou de se gerar espontaneamente.

Ninguém ignora que o poder se encontra sempre nas mãos de um grupo restrito. Mas também não é menos verdade que se quem dirige não corresponder aos interesses nacionais e não for sancionado pela Nação, representada pelos seus diversos grupos actuantes, não poderá afirmar-se no tempo.

Recordo ainda as palavras do Sr. Dr. Martins de Carvalho, quando em 1962, nesta mesma sala, felicitou calorosamente os organizadores pela contribuição que esta iniciativa do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos representava para a saúde pública. No ano seguinte, o Sr. Prof. Doutor Soares Martinez, confessava não ser para ele motivo de surpresa o relevo e alto significado que as «Jornadas» encerravam.

Em 1964 o novo titular da Pasta da Saúde, Sr. Dr. Neto de Carvalho, afirmava que a iniciativa se havia imposto pelo número de profissionais que a elas concorriam, pela amplitude das questões tratadas e pela seriedade dos processos de trabalho que utilizavam.

Aquele mesmo membro do Governo quando no ano seguinte presidiu à Sessão de Abertura das IV Jornadas iniciou o seu discurso, precisando:

«A regularidade com que vêm a ser realizadas estas Jornadas Farmacêuticas, permite-nos, anualmente — pelo menos na parte que respeita ao Minis-

tério da Saúde — fazer um balanço do caminho que se percorreu nestes domínios de tão elevado interesse para a saúde pública.»

São igualmente deste Ministro as seguintes considerações feitas nas Jornadas realizadas em Coimbra em 1966, a propósito da actividade farmacêutica e da relevância do seu labor, no conjunto das profissões universitárias:

«Isto é possível porque conseguiu-se modificar, nestes últimos anos, de forma notável, os pressupostos de acção, daí resultando uma acentuada racionalização do trabalho e uma preparação profissional, em todos os escalões, cujos frutos são agora evidentes e tendem a acentuar-se cada vez mais.»

Finalmente, nas últimas Jornadas, realizadas há dois anos em Lisboa — e que foram substituídas pelo Congresso da Indústria Farmacêutica — o Sr. Dr. Neto de Carvalho, ainda sobraçando a Pasta da Saúde e Assistência, manifestou, em palavras tocantes, o seu apreço pela classe farmacêutica e exprimiu o desejo de que não se perdesse a tradição das Jornadas, pelo alto significado técnico, científico, nível profissional e úteis contactos que proporcionavam.

No conturbado mundo de hoje, em que cada vez mais se exige um melhor aproveitamento do material humano, e, em que o progresso da sociedade, depende, crescentemente do cérebro e cada vez menos dos músculos das suas forças de trabalho, mais necessário se torna uma acção conjunta entre a Administração Pública e as classes influentes — entre as quais se deve contar a farmacêutica, que oferece abnegadamente a sua cultura polivalente, desejosa de canalizar para a vida prática os conhecimentos adquiridos nos bancos da Faculdade — cooperação essa que poderá permitir à Administração tirar o máximo proveito e colmatar as brechas criadas pela falta quase catastrófica de técnicos de nível universitário nos sectores mais diversos da actividade nacional, incluindo o sanitário. Na verdade, tal como o disse recentemente o ilustre Chefe do Governo ao receber os Presidentes das Corporações «o Governo por si só não pode fazer tudo. Só o esforço conjugado dos governantes e dos interessados pode conduzir com mais rapidez aos fins almejados».

Uma acção harmónica nesse esforço só é total quando, entre a Administração Pública e os organismos corporativos, não intervenham factores de preferência como, aliás, sempre se tem verificado no sector da Saúde.

Não pode haver uma política de Estado e políticas sectoriais antagónicas. Não pode haver interesses legítimos de um sector privado, a não ser que eles correspondam aos do bem público. Por outro lado, é impossível evitar antinomias de interesses geradores de tensões quando os elementos duma classe raciocinam como elementos dum clube, sobrepondo os seus interesses de grupo aos da Sociedade.

Tal forma de sentir, própria das sociedades humanas mais arreigadas a hábitos do passado, influenciadas pela nobreza dos brasões profissionais, inofensiva muitas vezes por inconsequente, pode ser perigosa por sobrepor pergaminhos à eficiência técnica.

A competência tecnológica só é construtiva quando a paixão de grupo não interfere nos interesses globais e as tensões que hajam de se desenvolver se confinem à concorrência sã, geradora de progresso, já que sem tensões nos vários planos da vida de uma sociedade, onde estaria o homem e o que teria sido a sua civilização?

Sempre que dois, ou mais cursos, possibilitem o exercício duma actividade comum, o preenchimento de lugares na vida prática deve deixar-se ao livre arbítrio da competência, ao fim e ao cabo, a grande senhora, responsável pela eficiência dos serviços, pelo prestígio dos Governos e pelo engrandecimento das

nações. E, sendo assim, não há lugar para raciocinar em termos de cisões internas à escala nacional, em termos de fatal oposição de interesses, diferentes em dicotomias básicas.

Quantas vezes sucede a um dirigente ter de se pronunciar sobre aspectos que dizem respeito a duas classes de interesses convergentes, a uma das quais ele pertence, e ser a sua porta de saída a concessão de igualdade de direitos e deixar a escolha à «competência». Mas, se tal recurso não se encontra à sua disposição, então terá de se libertar completa e totalmente de todas as liames emergentes da sua cultura, da sua formação, dos hábitos criados por contactos de muitos anos; deverá ainda procurar conhecer melhor, aproveitando todas as oportunidades, os meandros e as particularidades concernentes às outras classes, já que os daquela a que pertence não apresentam para ele qualquer segredo.

Sem um método de aquisição de conhecimentos que uniformize a óptica e a visão dos problemas, de forma a obter uma regularidade no campo dos factores, é-se forçado à tomada de posições subjectivas e à aplicação parcial de inferências dedutivas que, embora por vezes aparentemente lógicas no campo das ideias, só mostram a sua incoerência após comprovação no mundo das realidades, por só assim proporcionarem ao homem a validade universal do conhecimento fundamentado, mas, nessa altura, já tarde para um retrocesso de posição.

E sem o conhecimento, como pode o «eu» superar o «outro»? Apenas o domínio livre e responsável dos factos estranhos ao seu *habitat* pode superar a antinomia «eu»-«outro» e, assim, criar condições de objectivação para apreciação de valores.

#### *Minhas Senhoras e meus Senhores:*

Para uma sessão de abertura de reuniões desta natureza, não pode encontrar-se melhor tema para abordar do que falar de Farmácia: Farmácia no seu todo, isto é, na plenitude do seu vasto horizonte que vem da noite dos séculos acompanhando o homem na sua marcha constante através da história e da civilização. Palavra todos os dias repetida por milhões de criaturas, inscrita no vocabulário de todas as línguas, e sinónimo universal de remédio para os males de cada um, seja ele homem ou mulher, rico ou pobre, grande ou humilde; expressão de raiz profundamente popular pois todos os que a evocam a encaram sob o mesmo prisma de esperança; conceito sob o qual todos os que vivemos nos reduzimos à condição de plena igualdade pois se ela por todos olha, a todos oferece a mesma base de confiança — não sei se existirá no património comum da humanidade palavra ou conceito mais reconfortante, generoso e verdadeiramente propriedade de todos, do que a Farmácia.

É pois da Farmácia que, nesta sessão de abertura de mais uma notável jornada dos farmacêuticos portugueses, o seu actual dirigente sindical se sente atraído a falar.

Estamos em família, mas estamos também com convidados. Não é demais, por isso, falar daquilo que todos entendemos. Não cansa falar daquilo de que se gosta e o prazer é maior quando também se proporciona a oportunidade de insistir na grandeza e nos problemas da Farmácia perante aqueles que estão em condições ímpares de ouvir, pensar, transmitir e ajudar a resolver algumas das nossas inquietações.

Por ser património da humanidade, a Farmácia anda na boca de todos. Aceitemos essa responsabilidade e risco, e encaremo-los com confiança. O conceito de Farmácia é dos que não falece com o tempo. É independente de modas e há-de persistir enquanto houver vida organizada. Vai alargando o seu horizonte, modifica-se, progride, adapta-se, especializa-se mas mantém imperecíveis as coordenadas mais íntimas da sua própria natureza.

Por andar na boca de todos e dar-se a todos, é desejada por muitos e temida por alguns. Aqueles dizem haver nela uma função heterogénea, simplista e afirmam-se com direitos a uma fracção da sua actividade; outros enredam-se em turvas manobras de linguagem e atribuem-lhe categoria de arte menor.

Parece-me, por isso, oportuno arrumar algumas ideias.

Há, na nossa sociedade quem deseje substituir-nos e quem deseje repelir-nos. Pois vamos por um momento fazer-lhe a vontade. Vamos deixar que os três mil farmacêuticos portugueses vão morrendo, mudando de vida, emigrando. Vamos alertar o milhar de estudantes de Farmácia para arripiarem caminho e seguir outras carreiras.

Vamos, então, admitir, por hipótese e por absurdo que a actividade farmacêutica se suspende a curto ou a longo prazo.

Enquadremos essa suspensão no funcionamento geral da Nação e no nosso tempo, neste tempo que é a verdadeira antecâmara de um novo mundo que se prepara para viver, em total renovação de hábitos, as ciclópicas conquistas do saber. A nova sociedade em que nos vamos gradualmente integrando não pode viver de romantismo nem sob bases falaciosas de pequenas verdades. É inexoravelmente técnica e só pode sobreviver enquanto se apoiar numa multidão de servidores aptos e tènicamente bem apetrechados. Nós aprendemos a contar pela cartilha dos nossos avós, mas, aos nossos filhos, já não basta o conhecimento das tradicionais operações aritméticas. Coisa que o esforço possa dispensar é entregue à máquina. Entramos decididamente na era dos computadores, das informações maciças, dos dados técnicos verdadeiros e de múltiplas indicações. O que era normal ontem é contestado hoje e medíocre amanhã.

Enquadremos pois a suspensão da actividade farmacêutica no quadro geral da sociedade e no quadro particular da sociedade portuguesa. Dividamos a vocação farmacêutica nos seus três ramos principais: preparação de medicamentos; cedência do medicamento; actividade sanitária. Dispensamos os farmacêuticos dos laboratórios, das farmácias e das análises clínicas.

Examinemos agora as consequências.

Vamos começar pela indústria farmacêutica.

A indústria farmacêutica no nosso País é uma realidade que transcende o pequeno mundo onde há pouco era conhecida. Os órgãos estatais, a grande imprensa e o público, deram-se conta do que ela vale económica e tènicamente. O Congresso Nacional realizado o ano passado foi, antes de tudo, a charneira que separou duas épocas. Encerrou-se com ela a primeira fase do seu desenvolvimento e abriu-se caminho para o futuro que cada vez há-de ser mais exigente.

Chegou-se, através do que se disse e do que se viu, na exposição integrada no Congresso, à consoladora realidade de que a indústria farmacêutica nacional é algo do que de mais valioso existe no panorama industrial português. Sabe-se que essa indústria tem uma notável actividade exportadora o que equivale a dizer que a sua qualidade não está favorecida com possíveis dormências dos organismos fiscalizadores nacionais mas também sujeita às exigências de países estrangeiros e alguns deles dos mais rigorosos nesta matéria. Pois acrescente-se agora estoutro observação: quem foi que realizou tènicamente a indústria farmacêutica nacional? Quais foram os mestres de além fronteiras que vieram fazer dela aquilo que ela vale?

Não temos outra conclusão a extrair, senão a de que, tudo o que a indústria farmacêutica realizou, o fez exclusivamente à custa do farmacêutico nacional. E isto, sublinhe-se, com base numa preparação universitária anacrónica, desactualizada, que obrigou a notável esforço uma geração de grandes farmacêuticos, que souberam superar deficiências de base e colocar-se em paralelo com o que de melhor e mais aperfeiçoado se faz no resto do mundo.

Mas voltemos ao ponto de partida.



Quem ficará a substituir-nos na indústria farmacêutica? Quem dominaria, a um tempo, as delicadas operações que se processam desde a selecção e controle da matéria prima até à manipulação, acondicionamento e verificação? Quem possuiria o conhecimento global e a indispensável noção do que delicadamente precioso existe em matéria tão lábil? Quem dispensaria os cuidados que só uma vocação básica para o domínio total desta actividade pode assegurar? Não se iluda ninguém ao imaginar que a indústria farmacêutica é um ramo indiferenciado da química transformadora. Está-lhe associada uma tremenda função social que só é entendida, e vivida, por quem sinta que o medicamento nas diversas zonas do circuito que percorre, continua nas mãos de irmãos na profissão, também co-responsáveis, até chegar e actuar nos que dele necessitam.

Não se iludam, também, os que nos concedem um lugar específico e insubstituível na indústria, e dizem que, depois, o medicamento pode libertar-se das fronteiras da cidade farmacêutica e passar às mãos de estranhos. Não. A Farmácia, na sua mística, que é a razão de ser da sua existência milenária, tem de prolongar-se para além da fabricação do medicamento.



Aspecto da assistência a uma sessão de trabalhos

Examinemos, a propósito, a segunda desistência: o farmacêutico ausente da Farmácia ou, por outras palavras, o estabelecimento farmacêutico amputado das características *sui generis*. Se caminharmos pela via da facilidade, diríamos que, efectivamente, o que se passa no estabelecimento farmacêutico, são essencialmente actos de compra e venda de artigos medicamentosos e para-medicamentosos. Em termos de economia a asserção estaria certa. Em termos, porém, de saúde pública e de idoneidade perante aquilo que de mais importante existe na sociedade — a conservação da saúde dos seus componentes — está totalmente errada. O vício do raciocínio vem sobretudo do facto de se encarar o caso apenas marginalmente e sem profundidade. É que o binómio farmacêutico-estabelecimento farmacêutico engloba matéria bem mais vasta e importante do que a estreita visão de lhe tribuir apenas um conceito de natureza económica. Há que distinguir o princípio, de o farmacêutico ser o exclusivo proprietário da Farmácia, para poder dar, sequência lógica e independente, ao circuito total do medicamento em mãos responsáveis, e, o outro princípio, de o farmacêutico, pela múltipla vocação sanitária que possui, transcender a sua actividade para além da Farmácia. Dirigir uma farmácia não é apenas ser seu proprietário. É estar também disponível, em contacto directo com a população, para actos, de indesmentível responsabilidade e utilidade, dentro e fora dos seus muros. É contribuir para a prevenção sanitária através de actos da mais variada ordem: controlo idóneo da utilização do medicamento e de pesticidas; conselheiro sanitário em campanhas de profilaxia; assistência hospitalar, dentro e fora das enfermarias; análises de aplicação à clínica; colaborador da indústria alimentar, que se vem multiplicando por essa província fora; verificador das águas de abastecimento; monitor da defesa civil do território em actos que, nesta era atómica de imprevisíveis consequências, cada vez mais se acentuam na rotina do nosso dia-a-dia. Enfim, um sem número de tarefas que são apenas aspectos modernos da vocação milenária da Farmácia, e que, ninguém no mundo, está apto a desempenhar fora da nossa profissão.

Pois bem: crie-se o vácuo; extirpe-se o farmacêutico desta actividade.

Veja-se o que sucede: o medicamento passa para mãos ignorantes, normalmente agravadas com a audácia da auto-suficiência. A esta ignorância associe-se a fatal tendência para o negócio, que não consegue resistir a tentações de deixar-se enredar na teia da usura. Liberte-se a cedência dos medicamentos modernos, todos eles cada vez mais perigosos e tentadores, do conceito frenador que só um código deontológico pode assegurar. Deixe-se a população à mercê de si própria. Coarte-se a nossa oferta de assistência técnica competente, actualizada e talvez única no panorama nacional — pois, não é demais insistir, no facto de nós constituirmos o corpo de técnicos melhor distribuídos pelo país fora. Aguardem-se os resultados. O caos inevitável — esse, seria o melhor argumento para a nossa verdade.

A Farmácia, por ser de todos, por estar tão perto do sentir e do viver de toda a gente, é, por isso mesmo, dolorosamente incompreendida. E tão incompreendida que, talvez só nós, os farmacêuticos, saibamos distinguir que a aparente simplicidade da actividade farmacêutica esconde um complexo universo de onde só os iniciados colhem exacta noção. Quando se contempla a Farmácia tem-se tendência para tomar a parte pelo todo. Aliás, o que é mais complexo na vida, toma sempre o aspecto de simplicidade. Nós, homens, na nossa pouca ciência, costumamos avaliar mal a simplicidade. Confundimo-la com facilidade e erramos. Erramos redondamente. Quando surge a aplicação de qualquer novo invento, os primeiros instrumentos são sempre maquinismos desprovidos de automatismo, dispendiosos, extenuantes e complicados. Mas o engenho humano caminhando sempre no sentido da simplicidade, apura sem descanso a técnica e, os novos modelos, vão progressivamente eliminando circuitos, simplificando manejos, diminuindo comandos e apurando a qualidade. Caminha-se para a sim-

plicidade mas também se caminha na complexidade. A Farmácia está no mesmo plano. É simples ser farmacêutico. É simples preparar um comprimido. Mas é tremendamente complexo garantir um circuito são para o medicamento, uma cedência do mesmo isenta de riscos, um refratamento deontológico da tentação do lucro ilícito, uma total independência na compra e na venda, uma vocação natural, discreta, mas fulcralmente útil, para a educação e para a prevenção sanitárias do público. Não pode ficar sujeito aos ventos da facilidade ou do comodismo, não pode confundir-se com o medíocre ou o mesquinho. Nós, farmacêuticos, sem orgulhos de privilégio, antes com o ardor da vocação que escolhemos, proclamamos e chamamos a nós a honra e a responsabilidade de velarmos num dos postos mais importantes da prevenção sanitária dos povos. Estamos, profissionalmente, no limiar das coisas simples e vivemos a vida com simplicidade. A Farmácia e a actividade farmacêutica são coisas simples. Tão simples que até parecem dispensáveis. Mas não se confunda simplicidade com facilidade. Respirar é o acto mais simples da vida. Nem se dá por ele. Mas suspenda-se a respiração por poucos minutos. Ninguém resistiria. A actividade farmacêutica está no mesmo plano. E do mesmo modo diríamos que a sociedade organizada em que vivemos, não resistiria à abdicação do farmacêutico na Farmácia. Ai dos povos, que deixem ao acaso e à irresponsabilidade, qualquer das actividades farmacêuticas!

E entremos agora na terceira desistência: análises clínicas.

Dizer que, o exercício das análises clínicas é corolário natural da vocação farmacêutica e fenómeno indissociável do conjunto das aptidões e dos deveres da Farmácia para com a sociedade, é simplesmente supérfluo. Quando se contempla o branco não há filosofia ou dialéctica necessárias para confirmar o que se vê: o branco é branco. Podem porém explicar-se as razões que levam determinada superfície a assumir a cor branca. Do mesmo modo podemos, se quisermos, explicar por que motivos as análises clínicas são acto farmacêutico. Temos duas vias para isso: o direito consuetudinário, como suporte jurídico, e, a aptidão profissional. Vale a pena falar de ambas, ainda que brevemente, pois ambas foram contestadas.

O direito consuetudinário vem desta razão bem simples: foi o farmacêutico que deu corpo às análises clínicas tirando-as do empirismo e do obscurantismo iniciais. Nomes como Ronchèse e outros, de célebres farmacêuticos, sobretudo os de origem francesa, figuram na história do movimento de sistematização que deu às análises uma base científica e de termos exactos. É tão verdadeiro o direito consuetudinário que, a própria legislação, sempre deu foros de arte farmacêutica a esta actividade sanitária. Não insistimos porém em argumentos de natureza jurídica porque isso pareceria suporte fundamental para a nossa argumentação. Assentemos apenas neste princípio: a legislação inequívoca e actualíssima que nos favorece é, consequência e não causa, dos nossos direitos.

Prossigamos. Retomemos o fio da nossa argumentação de há pouco. Dissemos que os actos farmacêuticos são todos, os que se relacionam com o medicamento, desde a preparação à cedência, e com, a prevenção sanitária. Pois continuemos no medicamento. Ele é quase sempre matéria química que se introduz no organismo com determinado fim. Ao penetrar, actua sob diversas formas e sofre metabolismos cujo conhecimento é de importância fundamental. A identificação e doseamento dos barbitúricos e dos tranquilizantes, para falar apenas de medicamentos sobejamente vulgarizados, são actos de rotina e de importância fundamental para o conhecimento do diagnóstico e do tratamento. A toxicologia do medicamento, que em certos casos é vital para a sua boa aplicação, constitui também um fenómeno que vai entrar no dia-a-dia da acção sanitária. Quem melhor que o farmacêutico está apto a efectuar os ensaios e a especular sobre estes temas?

Analisemos agora o conceito daquilo que vulgarmente se designa por análises clínicas. Parece que há concordância geral no facto de esta expressão ser demasiadamente vaga para representar uma arte. É apenas uma designação popular, profundamente enraizada, que por si nada diz. Designemo-la, então, por uma expressão mais concreta. Cremos não haver melhor do que esta: bioquímica clínica, subdividida em hematologia, microbiologia e química clínica. A química clínica toma, como é evidente, a parte quase total do conjunto, até porque, as outras, hão-de cada vez mais depender da química. Esta, constitui progressiva e vertiginosamente, um vasto campo que exige o contributo de mais técnicos de diferente formação. Caminha-se, talvez, para um dia em que a bioquímica clínica constitua uma actividade profissional independente. Mas, hoje e amanhã, quem, melhor do que o farmacêutico, está em condições de dialogar, devido à sua formação básica bivalente de biologia e de química, com os físicos, quando se trata, por exemplo, de aplicar a espectrometria gama, técnicas nucleares, diluições isotópicas, análises por activação, ressonância magnética, à análise dos constituintes biológicos? Não se infira, porém, que os farmacêuticos reivindicam para si qualquer exclusivo. Entendemos que, o que verdadeiramente interessa à saúde pública, é que as determinações laboratoriais sejam bem feitas. Compreendemos também que elas constituem um campo vasto que exige técnicos de diversa formação. É, pois, totalmente obsoleto, raciocinar em termos de exclusivismo ou de competências de classe. Há uma tarefa ingente neste campo de actividade que absorve e solicita a colaboração de todos os que forem aptos. Isto no que respeita ao futuro breve. Quanto ao presente, há também a necessidade de dotar as populações com uma cobertura da qual é inseparável o farmacêutico. Entendemos que, na controvérsia que outros criaram, a discussão de direito ou aptidão, é apenas cortina que pretende esconder outros contornos. Aquilo que verdadeiramente interessa à saúde pública são temas de outra natureza: legislar, oferecer ao país a segurança, a idoneidade e a qualidade das análises. Nós, os farmacêuticos, não desejamos embarcar na mesma via das insinuações tendenciosas, de confrontação de classe, perfeitamente estéreis. Preferimos encarar o problema de frente, extrapolá-lo para um nível que ultrapasse as questões mediócras e oferecer as nossas opiniões sobre o que está mal e merece revisão. Oferecemos à saúde pública, na pessoa do seu actual membro mais significativo — o Senhor Ministro da Saúde e Assistência — a nossa oferta de serviços sem privilégios especiais, mais do que o nosso pedido de criação de fronteiras jurídicas.

Deixei-me arrastar pelo significado e vastidão do tema que, a Farmácia, como ciência, como arte, como técnica, proporciona; e, não pararia, na ânsia de abranger o muito que havia para dizer, se não tivesse já ultrapassado o tempo que a mim mesmo impus. A presença amiga de colegas e camaradas, o tecto gasalhos desta sala veneranda onde a tantos actos solenes assisti, a magia que se desprende desta leal e invicta cidade do Porto, onde em cada esquina está talhado um pedaço glorioso da nossa história, devem ter constituído aliciantes e embriagadores incentivos para a expansão do meu sentir, impedindo-me de reprimir o natural entusiasmo, reflexo da certeza dos ideais que nos animam e do inconformismo perante a incompreensão por realidades e direitos que nos assistem.

É tempo, pois, de concluir.

E, ao fazê-lo, desejo exprimir o voto de que o Governo, atento aos imperativos emergentes de um Portugal progressivo, em cujo engrandecimento cabe à técnica papel de relevo, não desperdice e saiba estimular a profissão farmacêutica, criadora de ubérrimas e abundantíssimas safras no arsenal científico da humanidade, penhor de tantas e tão fecundas descobertas para o bem mais precioso do homem: a saúde.

### • Conferência do Sr. Dr. J. Bideau

A finalizar a sessão, o Dr. J. Bideau, Presidente da «Union Technique Intersyndicale (UIT) Pharmaceutique», da França, proferiu uma conferência sobre a origem e causas da criação e desenvolvimento do movimento U. I. T. em França, e no plano internacional. Depois de fazer notar que o «movimento U. I. T., constituído em França em 1952, teve por origem a necessidade de uma tomada de consciência mais profunda das responsabilidades do farmacêutico, com vista ao exercício pleno da sua missão» o Dr. Bideau referiu-se ao esquema da sua palestra, em que abordaria os aspectos seguintes: I—O tecnicismo; II—Aplicação da noção de serviço; III—Programa económico. No que respeita ao tecnicismo, indicou que pelo menos em França, é objecto de preocupação, com os assuntos seguintes: Acústica, Actualidades Farmacêuticas, Biologia, Dermofarmácia, Dietética, Economia, Educação Sanitária, Fitofarmácia, Homeopatia, Ortopedia, Técnica de Oficina, Uti-filmes, Óptica, Zoofarmácia, com o objectivo de uma actualização contínua de conhecimentos, levando em conta os progressos científicos e as técnicas modernas. Quanto à aplicação da noção de serviço, há em vista exaltar a dedicação do farmacêutico, com o fim de melhor servir o doente, a saúde pública e a sociedade. No que se refere ao — Programa económico, verifica-se a tentativa de criação da «marca farmacêutica», com a qual se podem valorizar «firmas parafarmacêuticas» cujos produtos serão postos à disposição do público exclusivamente nas farmácias.

### • Encerramento da sessão

Terminados os aplausos a Directora-Geral de Saúde encerrou a sessão. Os presentes dirigiram-se depois para um dos corredores da Faculdade, onde foi descerrada uma lápide comemorativa do I centenário do nascimento do Prof. Doutor Aníbal Cunha. Seguidamente procedeu-se à inauguração de uma exposição de material de laboratório, destinado à investigação científica e à prática corrente, apresentado por algumas das mais importantes firmas da especialidade.

## 2. SESSÕES DE TRABALHO

### • Colóquios

No dia 30 de Maio foram apresentados 2 colóquios, que constituíram um valioso contributo para a valorização destas Jornadas.

O primeiro colóquio, sobre Análises Químico-biológicas, subordinado ao tema «Padronização dos valores médios da população portuguesa», foi apresentado pelo Dr. Francisco Berredo e teve como intervenientes o Doutor Francisco Carvalho Guerra e o Dr. Mário Canelas de Figueiredo.

O segundo colóquio, sobre Tecnologia Farmacêutica, versava o tema «Relação entre as propriedades físicas e químicas dos componentes de uma fórmula galénica e sua actividade», foi apresentado pelo Doutor António de Góis Lupi Nogueira e teve, como relatores as Dr.<sup>as</sup> D. Maria Luísa Ruivo e D. Maria da Graça Vieira Faria e os Drs. Manuel Vieira da Silva, João Manuel da Silva Nunes, Sarmiento Rodrigues Morgado e o Doutor Alfredo Ribeiro Guimarães do Amaral e Albuquerque, e como intervenientes os Doutores: Rui Manuel Ramos Morgado, António José da Silva Costa e Alberto Moreira Roque da Silva.

### • Conferência do Prof. Doutor Nunes de Oliveira

No dia 31 foi apresentado o tema «O Problema da poluição atmosférica», pelo Prof. Doutor Joaquim José Nunes de Oliveira.

Na sua exposição sobre o problema da «poluição atmosférica», o Prof. NUNES DE OLIVEIRA começou por se referir ao facto de os efeitos da poluição poderem manifestar-se imediatamente ou a longo prazo, afectando o homem, os outros animais



Mesa de um colóquio

ou plantas, indicando que ultrapassa já a centena o número de substâncias identificadas como poluidoras do ar, constituídas por gases, vapores, partículas sólidas ou líquidas e ainda radiações. Considerou em seguida as principais origens da poluição, que podem ser naturais, devidas aos motores de explosão, a combustões domésticas e industriais, a trabalhos envolvendo substâncias radioactivas, etc. Referiu a natureza biológica e química de algumas substâncias poluidoras, abordando aspectos que permitem combater as causas da poluição. Apresentou diversos quadros em que se indicam as consequências, na poluição, da indústria dos metais ferrosos (siderurgia e fundição), indústria do cimento, indústrias química, indústria do papel, indústria do petróleo, considerando também os factores meteorológicos intervindo na difusão da poluição. Referência especial mereceu ao expositor o modo de acção das substâncias poluidoras sobre o organismo, com destaque para as substâncias cancerígenas e as responsáveis pelo aumento de doenças respiratórias, considerando ainda outros aspectos de ordem económica, como a influência sobre o rendimento das colheitas, sobre as pinturas e decorações, sobre o vestuário e desgastes de diversa natureza. Foi em seguida abordada a prevenção da poluição atmosférica, evitando a formação de substâncias poluidoras, captando-as na origem e submetendo-se a adequados tratamentos de eliminação, escolhendo os locais mais apropriados para a instalação de certas unidades industriais, etc. Uma referência especial foi dedicada à importância dos chamados «espaços verdes», cujas

áreas, variáveis de cidade para cidade e de país para país, apresentam notável significado na protecção contra a poluição atmosférica. Depois de ter chamado a atenção para a necessidade de uma mentalização de ordem formativa e informativa das pessoas, concluiu por referir a frase seguinte «se a luta contra a poluição do ar custa caro, o ar poluído custa mais caro ainda».

#### • Demonstrações práticas

Realizaram-se demonstrações práticas de técnicas de análises químico-biológicas, sobre:

1. Determinação por colorimetria de colesterol e ácido úrico séricos — pelo Dr. FRANCISCO BERREDO.
2. Separação de aminoácidos de líquidos biológicos por cromatografia contínua em camada delegada — por Dr.<sup>a</sup> M. A. POLÓNIA e Prof. Doutor J. POLÓNIA.
3. Determinação de anfetamina em urina por cromatografia de fase gasosa — pelo Dr. F. SENA ESTEVES.
4. Estudo comparativo dos métodos complexométrico, colorimétrico e polarográfico, na determinação do cálcio sérico — pelo Dr. A. ROQUE DA SILVA.
5. Determinação de corticosterona sérica por fluorimetria — pelo Doutor F. GUERRA.

Efectuou-se ainda uma demonstração prática de alguns aspectos da determinação do grau de poluição atmosférica, a cargo da secção técnica da Firma «Millipore Filter Corporation», durante a qual o Doutor Rui MORGADO e o Sr. FRANCISCO PAQUETE se referiram aos diferentes métodos de colheita e análise de agentes químicos e poeiras que podem ser causas de poluição. Descreveu, em síntese, os processos analíticos habitualmente utilizados, com referência especial à detecção de gases por colorimetria directa e à poluição de poeiras, a respeito das quais realçou os anseios de determinação das características referidas à concentração ponderal, concentração numérica, distribuição granulométrica e natureza das poeiras. A demonstração prática abordou a detecção de gases por colorimetria directa e a detecção de poeiras pelo método da filtração, método que, entre outros aspectos, permite a determinação da natureza, diâmetro e número das partículas.

#### • Comunicações

Foram apresentadas comunicações livres nas várias secções.

## da Ordem dos Farmacêuticos

### I SECÇÃO: QUÍMICA

Funcionou esta Secção sob a presidência do Sr. Prof. Doutor Albano Pereira Júnior, tendo como secretários os Srs. Dr. Rui Fernandes Falcão e Dr. Júlio da Cunha Pinto.

Foram apresentados nesta Secção as comunicações abaixo designadas:

*Barrosa, Maria Teresa*

1. «Nota sobre o doseamento dos comprimidos de Isoniazida e Piridoxina».

*Brito, Lucília de Lima*

2. «Valor do índice de esqualeno — como característica de óleos vegetais — na análise de molhos de conservas de peixe».

Cardoso do Vale, J. e Proença da Cunha, A.

3. «Óleo essencial de *Eucalyptus Macarthuri* Deane & Maiden, de Angola».

Cardoso do Vale, J. e Proença da Cunha, A.

4. «Óleo essencial de *Eucalyptus cinerea* F. Muell, de Angola».

Ferreira, Margarida Alice e Correia Alves, A.

5. «*Cassia singueama* Dell. I — Pesquisa e identificação de derivados hidroxiantraquinónicos nos folíolos e raízes».

Ferreira, Margarida Alice e Costa, Áurea Cruz

6. «Identificação dos triterpenos lupeol e betulina nas raízes de *Euclea lanceolata*».

Gomes, Lourdes Guedes

7. «Nota sobre a determinação do aldeído benzóico por cromatografia em fase gasosa».

Inácio, M. M. Leite; Tavares, A. e Marques Leal, A.

8. «Preparação do ácido acexâmico e ensaio dos seus preparados galénicos».

Matta, Gerardo e Lopes, E. Simões

9. «Contribuição para o estudo analítico da 5-fenil-2-imino-4-oxazolidona (Pemoline)».

Matta, Gerardo e Lopes, E. Simões

10. «Nota sobre o controlo físico-químico da 1-hexahidro-1-azepinil-3 paratolilsulfonilureia (Tolazamida \*)».

Polónia, J. e Polónia, M. A.

11. «Sublimação fraccionada de componentes de misturas com vista à sua análise cromatográfica e espectrofotométrica».

Polónia, M. A. e Polónia, J.

12. «Cromatografia continua em camada fina».

Polónia, M. A. e Polónia, J.

13. «Identificação e doseamento numa pomada, de 4-hidroxi-1,3-[2 H]-benzoxatol-2-ona e de 2,2'-dihidroxi-3,3', 5,5', 6,6'-hexaclorodifenilmetano».

Rodrigues, Artur

14. «Intervenção do farmacêutico na análise das águas de abastecimento. Esquema técnico de acção».

Rodrigues, Artur

15. «Métodos rápidos para doseamento do cobre».

Roque, Aida Spinola; Cruz Costa, Áurea e Correia Alves, A.

16. «*Cassia singueana* Del. II — Pesquisa e isolamento de hidroxiantraquinomas das sementes».



*Santos Fialho, Warma Gião e Teixeira, Maria Arminda Alves Pinto*

17. «Doseamento da Adenosilcobalamina (forma coenzimática da vitamina B<sub>12</sub>) pelo método enzimático».

*Vale Serrano, J. F. e Roque da Silva, A. M.*

18. «As soluções de Polivinilpirrolidona (PVP) como supressores de máximos polarográficos».

## II SECÇÃO: TECNOLOGIA FARMACÊUTICA

Tendo como Presidente o Sr. Prof. Doutor José Ferreira do Vale Serrano, e como secretários o Sr. Doutor António Proença da Cunha e a Sr.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> D. Maria Teresa Barrosa, esta Secção foi também muito operosa e nela foram apresentadas as seguintes comunicações:

*Albuquerque, A.*

19. «Novo tipo de filtro sem pregas».

*André, Maria Esmeralda Cordes V.*

20. «Planeamento da produção na indústria farmacêutica».

*Azedo, Elisabeth M. Gonçalves*

21. «Higiene na Indústria Farmacêutica. IV — Colírios e pomadas oftálmicas».

*Gomes, Francisco J. Guerreiro*

22. «Higiene na Indústria Farmacêutica. II — Câmaras assépticas».

*Nogueira Prista, L. e Ramos Morgado, R.*

23. «Determinação do ângulo de repouso de pós».

*Ramos Morgado, R.; Loureiro, Alda Fernandes e Nogueira Prista, L.*

24. «Cápsulas gastro-resistentes».

*Santos, Jorge L. Alves dos*

25. «Higiene na Indústria Farmacêutica. III — Esterilização por substâncias químicas no estado gasoso».

*Teixeira, Maria Arminda Alves Pinto*

26. «Higiene na Indústria Farmacêutica. I — Das instalações e do pessoal».

## III SECÇÃO: ANÁLISES QUÍMICO-BIOLÓGICAS

Presidida pelo Sr. Prof. Doutor José Ramos Bandeira, tendo como secretários as Sr.<sup>as</sup> Dr.<sup>a</sup> D. Maria Adriana Figueiredo e Dr.<sup>a</sup> D. Noémia Augusta Ferreira, esta Secção registou a apresentação e discussão das seguintes comunicações:

*Albuquerque, A. e Henriques, M. Armanda*

27. «Possíveis efeitos tóxicos devidos ao ácido ascórbico».

*Burton, R. M. e Sena Esteves, Fernando*

28. «Incorporação e declínio de radioactividade em lípideos de cérebro de rato a partir de <sup>3</sup>H-acetato, N-(<sup>3</sup>H-acetil)-glucosamina e 1-<sup>14</sup>C-glucosamina».

*Carvalho Guerra, F.; Teixeira da Cruz, A.; Cruz, J. M. e Amaral Albuquerque, A.*

29. «Corticosteroidogénese na supra-renal do rato; acção dos estrogénios *in vitro*».

*Carvalho Guerra, F.; Vasconcelos, M. T.; Magalhães, M. C. e Henriques, M. A.*

30. «Membranas mitocondriais: alteração dos fosfolípideos por acção do ascorbato e iões ferro (II)».

*Veloso, Dulce Pires*

31. «Efeito, *in vivo*, do ácido ciclopropanocarboxílico nos metabolitos do fígado e do rim de rato».

*Viana, G. S.*

32. «Normalização dos animais de laboratório».

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

## IV SECÇÃO: INTERESSES PROFISSIONAIS

Sob a presidência do Sr. Dr. António Afonso Palla Carreiro e secretariando a Sr.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> D. Marília Graça de Oliveira e o Sr. Dr. António Jorge de Sousa Macedo, a IV Secção reuniu as comunicações de que damos nota seguidamente:

*Correia da Silva, A. C.*

33. «Exposição sobre obrigações e direitos no exercício da farmácia».

*Fontoura de Carvalho, Silvina A.*

34. «A posição da farmácia dispensadeira de medicamentos ante um surto epidémico».

Gomes, Dâmaso José da Silva

35. «Toxicomanias, um problema de higiene moral».

Moreira, Fausto

36. «Doenças profissionais — Suas implicações no campo farmacêutico».

Nifo, J. A. Almeida

37. «Situação actual da Farmácia de Oficina».

Santos Silva, Henrique

38. «Conclusões de um colóquio sobre problemas inerentes à regulamentação das análises clínicas».

• Conferência do Sr. Prof. Pierre Malangeau

No dia 31 de Maio pelas 11.30 horas o Prof. Pierre Malangeau, Director da Faculdade de Farmácia de Paris, proferiu uma conferência, subordinada ao título «Enzymes et perspectives thérapeutiques», referindo-se ao interesse do conhecimento da regulação da síntese das enzimas comandada pelo DNA (ácido desoxirribonucleico), existente nos cromossomas. A ordem da síntese é dada pelo DNA, através do mRNA (ácido ribonucleico mensageiro), aos ribossomas onde se dá a síntese proteica. Esta síntese pode ser controlada aloestêricamente no repressor, pelo abstracto que o grupo de enzimas forma. O conhecimento dos intermediários da síntese proteica é de utilidade na terapêutica, uma vez que pode haver estados patológicos provocados pela infecção por bactérias e vírus que vão introduzir nas células hospedeiras o seu próprio DNA e causar alterações na síntese proteica normal. O conhecimento da acção dos inibidores de síntese proteica ao nível do DNA e RNA celular, como por exemplo a antimicina, o cloranfenicol, pode ajudar na terapêutica correcta. Concluiu afirmando, que em casos de deficiência de síntese proteica, como por exemplo a deficiência da síntese de insulina em certos casos de diabetes pode ser compensada pela administração da própria insulina.

3. SESSÃO DE ENCERRAMENTO

As 18 horas do dia 31 de Maio, no Salão Nobre da Faculdade de Farmácia, e com a presença das autoridades civis, militares e académicas, realizou-se a Sessão de Encerramento presidida por Sua Excelência o Ministro das Corporações e Previdência Social, Prof. Doutor José João Gonçalves de Proença que se encontrava ladeado, à direita, pelos Srs. Dr. Carlos Graça, Governador Civil substituto; Prof. Doutor José Ferreira do Vale Serrano, Director da Faculdade de Farmácia; Eng. Nuno Vasconcelos Porto, Presidente da Câmara Municipal; Dr. A. Palla Carreiro, Presidente do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos; Prof. Doutor Lardes Rocha, Vice-Reitor da Universidade; e, Dr. Rebelo Cotta, Delegado do I. N. T. P. e, à esquerda, pelos Srs. General Júlio Pereira, Comandante da I Região Militar; Prof. Eng. Correia de Barros, Reitor da Universidade; Prof. Doutor Joaquim José Nunes de Oliveira, Presidente das VII Jornadas; e, Prof. Doutor Antóni Correia Alves, Secretário-Geral das Jornadas.

• Alocução do Presidente das Jornadas

Aberta a sessão, o Prof. Doutor Joaquim José Nunes de Oliveira, Presidente das Jornadas, proferiu a seguinte alocução:

«Nesta hora em que, como Presidente da Comissão Executiva das VII Jornadas Farmacêuticas, me cabe a pesada mas gratíssima tarefa de pronunciar algumas palavras, impõe-se que as primeiras sejam dirigidas a V. Ex.<sup>a</sup>, Senhor Ministro, e envolvam um agradecimento e uma homenagem.

Agradecimento pelo elevado requinte de gentileza com que V. Ex.<sup>a</sup> acedeu ao convite que em nome da Comissão lhe enderecei, proporcionando-nos assim a honra de presidir a esta sessão de encerramento de mais uma inesquecível jornada rumo ao futuro.

Homenagem pela maneira infatigável, pela inexcedível firmeza e persistência com que V. Ex.<sup>a</sup> tem sabido orientar o delicado Ministério a que preside, pondo sempre na primeira linha das suas preocupações o bem-estar a que todo o ser humano tem direito adentro dos melhores princípios da sã doutrina cristã. E em toda essa actividade V. Ex.<sup>a</sup> tem revelado uma excelente formação intelectual e espiritual, aliada a uma sensata e brilhante inteligência, desenvolvendo uma obra que constitui um exemplo do que é possível fazer em matéria de progresso e de paz social.



*Sessão de Encerramento presidida por Sua Ex.<sup>a</sup> o Ministro das Corporações*

Estamos, Senhor Ministro, a atingir o final das VII Jornadas Farmacêuticas Portuguesas e há sete anos que V. Ex.<sup>a</sup> vem acompanhando de perto estas reuniões de carácter científico-técnico, verdadeiros congressos nacionais de Farmácia, em que têm parte importante os problemas profissionais, a juntar a outras variadas manifestações que no decurso dos últimos 24 anos tem demons-

trado a vitalidade da Farmácia no nosso país. Estou a lembrar-me especialmente dos Congressos luso-espanhóis de farmácia realizados em Madrid, Porto e Santiago de Compostela, congressos que muito dignificaram a nossa profissão e conferiram justo prestígio à Farmácia portuguesa, pela forma como soube participar nessas importantes reuniões científico-profissionais.

No que respeita às Jornadas Farmacêuticas e chegados a este momento, suponho valer a pena meditar um pouco no caminho percorrido, porquanto se nos deparará em plano de grande evidência o entusiasmo e o interesse — aliás extraordinariamente elucidativos como se pode verificar de seguida — demonstrados por uma classe que, de ano para ano, se apresenta mais segura dos seus incontestáveis recursos, num firme desejo de valorização a que não é muito comum assistir-se. Pois, no decorrer destes 7 anos, para não recuar demasiado no tempo, afora trabalhos de elevado mérito publicados por muitos profissionais em revistas nacionais e estrangeiras de renome, queremos pôr em evidência que, só nas 7 Jornadas realizadas, foram tratados em temas oficiais e colóquios à volta de 41 assuntos da maior actualidade, a par de cerca de 410 comunicações livres distribuídas pelas secções de Farmácia Galénica, hospitalar e industrial; História da farmácia e interesses profissionais; Química e análises Químico-Biológicas ou de aplicação à clínica, bromatológicas e toxicológicas.

É evidente que do esforço que de nós depende nada temos que nos lamentar, mas antes assistem-nos justificados motivos para, neste aspecto, estarmos de consciência tranquila.

Deve salientar-se ainda a presença nas Jornadas, a partir de certo momento, de farmacêuticos estrangeiros, tal como se verificou agora com a participação activa do Professor Doutor Pierre Malangeau, Director da Faculdade de Farmácia de Paris, e do Dr. J. Bideau, Presidente da «Union Technique Intersyndicale Pharmaceutique», que não deixaram de se impressionar com a qualidade dos trabalhos apresentados e com a elevada participação dos farmacêuticos portugueses — cujo número atingiu este ano cerca de 500 —, motivos que constituem uma verdadeira demonstração pública de indiscutível maturidade e capacidade. E tudo isto traduz um desejo de valorização a todos os títulos notável, a reunir num esforço comum o ensino e a profissão, pela participação de professores e de farmacêuticos quer ligados à farmácia propriamente dita e à farmácia hospitalar, quer ligados à indústria farmacêutica, aos laboratórios de análises de aplicação à clínica, de bromatologia e de toxicologia.

Mas muitas têm sido e continuam a ser as inquietações que nos dominam e que nos fazem temer — diga-mo-lo claramente — que a grande maioria dos nossos colegas venham a resvalar para a deserção, ou para o desespero, em face da falência dos esforços feitos no âmbito dos nossos organismos profissionais, para vencer a crise grave que a Farmácia atravessa e que, se não tem sido deliberadamente ignorada, pelo menos tem sido mal compreendida, deparando em muitos sectores da Administração com uma incompreensão nem sempre fácil de explicar. Existe, sem dúvida, uma certa tendência para desprezar, ou para simplificar, os problemas que se prendem com a farmácia e os farmacêuticos, acerca dos quais — o que se não verifica em relação a outras profissões liberais —, mais ou menos toda a gente, parece ter ideias bem definidas.

Disse-o já uma vez, e repito-o agora, que é muito mais fácil ver os problemas da farmácia de fora para dentro do que de dentro para fora.

Pelos motivos fáceis que aponte e ainda porque a farmácia se encontra invadida por estranhos que confundem os seus próprios interesses e ambições com os problemas da profissão, ela surge-nos gravemente deturpada e deformada, tornando-se indispensável afirmar, clara e insofismavelmente, que apenas os farmacêuticos podem falar em seu nome, pois têm a clara noção dos graves

perigos que a ameaçam e, com ela, ameaçam a organização sanitária e a própria saúde pública.

Por outro lado e aproveitando o assunto proficientemente debatido pelo Presidente do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, no discurso proferido na sessão inaugural sobre as análises de aplicação à clínica, é necessário que certos Departamentos do Estado se não deixem enredar por determinadas manobras, ditas aliás por motivos inconfessáveis ou por ambições exclusivistas de classe que não são deste século e que têm por objectivo privarem os licenciados em farmácia do direito de exercício de uma actividade, para a qual estão altamente qualificados e que os próprios diplomas legais lhe reconhecem. Dada a presença de V. Ex.<sup>a</sup>, Senhor Ministro, que eu sei gostar de ser informado e estar sempre atento às verdades, não posso deixar de apontar concretamente o que se passa no domínio da Previdência, relativamente aos Serviços Médico-Sociais, onde estamos envolvidos por uma discriminação paradoxal — embora corajosa e muito justamente já enfrentada por um ou outro Presidente de Caixas de Previdência e Obras Sociais — e que se traduz na concessão do serviço de análises, apenas aos laboratórios dirigidos por médicos, excepto nas localidades onde só existam laboratórios de análises dirigidos por licenciados em farmácia.

Então sim, passam estes laboratórios a merecer a melhor atenção e toda a confiança!

As conclusões que as tire quem tem a consciência exacta das responsabilidades, mas o que não deixa é de envolver aspectos da maior gravidade para uma profissão que procura elevar-se, para assim corresponder aos deveres que lhe são e serão, cada vez mais, exigidos. Trata-se de um critério totalmente inadmissível, porquanto os licenciados em farmácia não só possuem actualmente um curso de aperfeiçoamento em análises Químico-Biológicas, aprovado superiormente, como fazem parte de uma secção de especialistas, criada estatutariamente no Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, sendo ainda este tipo de actividade reconhecido não só no diploma básico do ensino, como no próprio decreto-lei publicado no ano findo sobre o exercício da farmácia.

Mas não se julgue que são só elementos da classe médica, que contestam a posição do farmacêutico em campos de actividade a que temos indiscutível direito.

Por mais estranho que pareça foi possível assistir, já lá vão alguns meses, à exposição pública em reuniões convocadas para o efeito, em entrevistas ou referências feitas na imprensa diária — cuja natureza e origem nos dispensamos de apreciar neste momento — a reivindicações de pretensos direitos, sem motivos de justificação possível, por pessoas desprovidas de preparação académica capaz e cujos objectivos, se alguns deles se concretizassem, exporiam a farmácia no nosso país a um nível, sem dúvida, inferior ao de qualquer país civilizado e mesmo de muitos bem pouco civilizados...

O farmacêutico tem na verdade um papel extraordinário a desempenhar se nos lembrarmos da sua função sanitária e da qualidade de educador sanitário, hoje tão frequentemente salientadas em muitos dos mais progressivos países do mundo.

Não me refiro já, por estar suficientemente debatido, à vantagem que representa para a saúde pública a sua presença efectiva na farmácia, como aliás o preceituum os diplomas legais publicados, mas à extraordinária acção a que os seus conhecimentos podem levar adentro de um vasto plano formativo e informativo das populações. A sua preparação nas análises de aplicação à clínica, nos sectores da bromatologia, da hidrologia e da toxicologia — haja em vista o muito que pode ser feito no respeitante à fiscalização de fraudes em produtos alimentares, ao estudo das águas, à assistência a prestar no importantíssimo problema da utilização dos pesticidas, a socorros imediatos em casos

de intoxicação, etc. —, colocam sem qualquer espécie de reticências os profissionais farmacêuticos em lugar de grande relevo.

O oferecimento dos seus préstimos está de há muito feito ao Departamento responsável pelos problemas da saúde pública. Assim ele seja devidamente aproveitado!

Entretanto é evidente que se impõe criar condições de fixação dos farmacêuticos, por todo o país. E vários factores poderão para isso concorrer, permitindo-me, nesta oportunidade e para não me alongar demasiado, referir de passagem, o que se prende com a situação económica das farmácias.

Em relação, por exemplo, com o Ministério das Corporações, se na altura em que promoveu determinadas medidas relativas ao fornecimento de medicamentos, teve em vista que com elas iria criar louvavelmente situações económicas favoráveis, a verdade é que com o decorrer dos anos e o agravamento de encargos de vária ordem esse benefício conduziu, actualmente, a situações contrárias ao que se poderá pensar. Um estudo económico dirigido nesse sentido estou certo que confirmaria esta minha convicção.

É certo que V. Ex.<sup>a</sup>, Senhor Ministro, já ouviu enunciar por várias vezes o que sucintamente acabo de referir. Mas estou seguro de que V. Ex.<sup>a</sup>, sempre atento às questões que lhe são postas, e com a esclarecida visão dos problemas, não deixará de ordenar uma revisão do caso, para que o meu apelo se não dilua com o tempo...

Entendeu o Governo, antes de findar o último ano, elevar a Faculdades as Escolas de Farmácia de Coimbra e de Lisboa, passando assim o País a dispor de três Faculdades de Farmácia.

Suponho que esta medida deva ter correspondido a um desejo de valorizar um sector constituído por elementos eminentemente úteis na defesa da saúde pública. Daí a minha convicção de que se tenha pensado em tirar do farmacêutico a utilidade social que na realidade pode proporcionar e que de forma alguma, em relação à farmácia de oficina, à indústria farmacêutica e às análises que compreendem as de aplicação à clínica, bromatológicas e toxicológicas, possa encontrar acolhimento em qualquer departamento do Estado uma ideia que provoque o desinteresse dos estudantes por um curso que, segundo a natureza dos ensinamentos ministrados e o que lhe é reconhecido em diplomas legais, lhes proporcione possibilidades da maior projecção na cobertura sanitária do País e, por consequência, com reflexos profundos na salvaguarda da saúde pública.

Na qualidade de Professor de uma Faculdade de Farmácia, não posso, bem como todos os meus colegas, deixar de experimentar neste momento uma funda preocupação relativamente aos interesses gerais da profissão, mas muito particularmente ao futuro dos nossos alunos, que, escolhendo a carreira farmacêutica, nela depositam as suas esperanças.

E falo com a isenção de quem não tem qualquer interesse material ligado à actividade privada da classe farmacêutica, mas que em matéria a proporcionar abundante reflexão, conduzida com seriedade, a tem feito com a consciência plena das benéficas ou graves repercussões futuras, consoante se reconheça ou não que a saúde pública e a sociedade só terão a lucrar com a existência de farmacêuticos dignos, de profissionais com formação universitária.

A farmácia portuguesa contém em si força e virtude suficientes para enfrentar as responsabilidades que se lhe exigam e isso o reconheceu V. Ex.<sup>a</sup>, Senhor Ministro das Corporações, quando aprovou pelo Decreto-Lei n.º 46 997, de 7 de Maio de 1966, o Estatuto que conferiu ao Sindicato Nacional dos Farmacêuticos uma fisionomia semelhante às Ordens existentes. Embora isso tenha representado um passo em frente para as mais lidimas necessidades e aspirações da classe, na altura própria bem sentiu V. Ex.<sup>a</sup>, Senhor Ministro, o reconhecimento e a simpatia que por todos nós lhe é devotada. No prosseguimento de uma política de verdade e de exacta noção do que representa para a vida do País o aprovei-

tamento de um potencial humano e científico da mais alta importância, verifica-se que entre a fisionomia e a realidade intrínseca do mesmo Estatuto existem aspectos que importa corrigir, no momento em que, confiantes e cheios de esperança, aguardamos a hora da satisfação de uma das mais instantes aspirações a que pretendia aludir: a constituição da «Ordem dos Farmacêuticos».

A necessidade da publicação do «Regulamento Disciplinar» e revisão do «Estatuto», no sentido de lhe imprimir uma estrutura que o amolde aos Estatutos das Ordens, por forma a possibilitar ainda a aplicação conveniente do referido «Regulamento», são solicitações justas de profissionais que desejam caminhar e progredir e a quem muito devem a Ciência e a Humanidade.

Têm estas manifestações — que hoje culminam com as VII Jornadas Farmacêuticas — dois aspectos que importa considerar. Por um lado a convivência que originam e o espírito de unidade que promovem, factores fundamentais para uma coesão indispensável e pouco vulgar; por outro lado revelam uma capacidade científica que colocam em plano de evidência o verdadeiro espírito universitário dos seus participantes.

Uma palavra se impõe em relação aos que ensinam e aos que neste momento aprendem nas nossas Faculdades de Farmácia. E impõe-se pelo espírito de colaboração que a todos anima e que exemplarmente se mantém, a constituir igualmente um exemplo pouco vulgar. Dessa colaboração, dessa mútua ajuda algo de útil vai resultando enquanto se aguarda a reforma do ultrapassado plano de estudos e que temos esperança de ver publicada em espaço de tempo assez curto.

Todos, portanto, professores, alunos e diplomados em Farmácia no exercício da profissão, continuamos, num esforço comum, a promover sem desfalecimentos o aperfeiçoamento e a valorização das nossas aptidões, pois não esquecemos que a profissão de farmacêutico é uma profissão que exige uma séria preparação científica e técnica, pois só deste modo poderemos corresponder plenamente àquilo que a sociedade exige de nós.

Assim os responsáveis pela governação o compreendam dando adequada e eficiente protecção a quem dela carece e bem a merece pelo abnegado esforço desde há séculos dispendido em prol dos que sofrem, esforço que nem sempre — mas nunca como nesta hora — a Sociedade e o Estado têm sabido compensar devidamente.

Não quero terminar sem agradecer a todas as autoridades civis, militares e académicas a honra que nos deram com a sua presença e à Câmara Municipal do Porto a colaboração que, uma vez mais, tão amavelmente nos prestou.

À Imprensa, à Rádio e à Televisão que tão gentilmente colaboraram e nos acompanharam em mais uma cruzada de valorização da classe farmacêutica, o meu sincero agradecimento.

A todos os que por qualquer modo nos auxiliaram aqui fica o meu reconhecimento e para os que me acompanharam na realização das VII Jornadas Farmacêuticas bem como aos seus participantes, grandes artífices do êxito alcançado, vão as minhas mais sinceras felicitações e o testemunho de uma profunda admiração.»

#### • Relatório e Votos das Jornadas

Seguidamente usou da palavra o Sr. Prof. Doutor António Correia Alves, Secretário-Geral das Jornadas que fez o relato das sessões e apresentou os votos das Jornadas. Foram estas as suas palavras:

«Na qualidade de Secretário-Geral das VII Jornadas Farmacêuticas Portuguesas, cabe-nos apresentar o relato do que se fez durante estes três dias de intenso e profícuo trabalho.



Antes, porém, de iniciarmos a tarefa tradicionalmente cometida a quem ocupa o cargo em que fomos investidos, queremos saudar V. Ex.<sup>ª</sup>, Senhor Ministro das Corporações e Previdência Social, e testemunhar-lhe a nossa mais elevada consideração.

Queríamos também dirigir uma fraterna e cordeal saudação aos grandes ausentes destas Jornadas — os nossos colegas chamados a servir a Pátria em terras de além-mar os quais, integrados nas nossas gloriosas Forças Armadas, dão o seu generoso contributo para que Portugal continue uno e indivisível.

*Senhor Ministro,  
Minhas Senhoras e  
Meus Senhores:*

Supomos que ninguém contesta hoje a utilidade e actualidade das Jornadas Farmacêuticas.

Cremos, mesmo, que seria motivo de surpresa geral se elas deixassem de realizar-se e isso pelo simples motivo de as Jornadas constituírem, presentemente, um elemento imprescindível da nossa vida profissional.

Na realidade, afigura-se-nos que as Jornadas oferecem, antes de mais, uma oportunidade única para a confraternização dos farmacêuticos que exercem a profissão espalhados por todo o País.

Depois, elas criam o clima propício para se debaterem os mais momentosos problemas de ordem deontológica e profissional que preocupam a classe, ao mesmo tempo que proporcionam uma visão panorâmica de alguns assuntos científicos e tecnológicos que podem interessar ao farmacêutico progressivo e desejo de manter-se actualizado.

São estes diferentes aspectos que, devidamente caldeados, têm concorrido para o êxito de todas as Jornadas até agora realizadas, o que nos leva a encarar com optimismo e confiança o futuro destas reuniões.

A realidade dos factos mostra bem que as Jornadas são já uma tradição profundamente arraigada no espírito de todos os farmacêuticos e nada as pode destruir agora, nem mesmo o natural comodismo dos homens.

Ano após ano, essa tradição tem vindo a criar raízes cada vez mais profundas e as Jornadas, longe de perderem interesse, como que rejuvenescem, vestem nova roupagem, assumem outra expressão, mas continuam sempre fiéis ao lema que desde a primeira hora as tem norteado: servirem e prestigiarem a classe farmacêutica.

A prova mais cristalina do que afirmamos é-nos dada pelo renovado anseio com que grande número de colegas a elas concorrem anualmente, constituindo o vibrante e comunicativo entusiasmo com que vivem estes dias inolvidáveis, um testemunho eloquente de que as Jornadas têm para todos um significado especialíssimo, mas impossível de traduzir em palavras.

E não fora isso, seria difícil compreender que força misteriosa e invisível é essa que atrai meio milhar de indivíduos, oriundos dos quatro cantos do país, levando-os a abandonar, voluntariamente, a comodidade dos seus lares, os seus afazeres e a família, para durante alguns dias se dedicarem ao estudo dos seus problemas comuns.

E posto isto, passemos a fazer a história concisa do que foram as Jornadas que hoje terminam.

Tiveram elas início cerca das 22 horas do passado dia 29, com uma sessão solene nesta Sala dos Actos Grandes da nossa Faculdade, sob a presidência da Ex.<sup>ma</sup> Senhora Directora-Geral de Saúde, em representação do Senhor Ministro

da Saúde e Assistência, com a presença do ilustre Prelado Universitário, das digníssimas Autoridades Civis e Militares e da maioria dos participantes nestas Jornadas.

Aberta a sessão, usou da palavra o Prof. Doutor Vale Serrano, Director da Faculdade de Farmácia do Porto, que, após ter saudado a Senhora Directora-Geral de Saúde, cumprimentou os participantes das Jornadas, «essas esplêndidas afirmações de vitalidade de uma classe que vem prestando relevantes serviços ao país».

O mesmo orador prestou homenagem ao Prof. Dr. Aníbal Cunha, cujo centenário do nascimento se completou em Setembro do ano transacto, e ao qual o ensino farmacêutico muito ficou a dever.

Seguidamente, o Presidente das Jornadas, Prof. Doutor Nunes de Oliveira, dirigiu uma breve saudação a todos os colegas.

Tomou, então, a palavra o Presidente do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, Dr. António Palla Carreiro, o qual proferiu um magnífico discurso, longamente aplaudido pela assistência, em que aludiu a alguns dos problemas mais candentes da classe, defendendo os direitos que lhe assistem com extrema elegância, mas usando uma linguagem clara e desassomburada.

A seguir o Dr. J. Bideau, Presidente da UTI, falou sobre a «Origem das causas da criação da Union Technique Intersyndicale», movimento por ele fundado em França, em 1952, e hoje alargado a outros países da Europa.

Finalmente, a Senhora Directora-Geral de Saúde encerrou a sessão, tendo proferido palavras de muito apreço para com os farmacêuticos.

Procedeu-se, depois, ao descerramento, no átrio da Faculdade, de uma lápide assinalando o centenário do nascimento do Prof. Dr. Aníbal Cunha, que fica a perpetuar aos vindouros a memória de um Homem a quem esta Casa tanto deve.

Por último, foi inaugurada uma exposição de material de laboratório e aparelhagem científica.

No dia 30 principiaram os trabalhos das Jornadas e antes de iniciar o seu relato queremos fazer uma referência muito especial ao Presidente da Comissão Científica, Prof. Doutor Nogueira Prista, a quem se deve a concatenação desta importantíssima parte do programa das VII Jornadas.

Abriram esses trabalhos, às 9 horas e 30 minutos, com um colóquio sobre análises químico-biológicas, subordinado ao tema «Padronização de valores médios da população portuguesa».

O apresentador deste colóquio foi o Dr. Francisco Berredo, que mostrou a necessidade de se proceder à determinação desses valores, cujos processos de obtenção foram objecto de pormenorizada análise.

Intervieram neste debate o Doutor Francisco Guerra, que se referiu a aspectos de certas determinações enzimáticas, o Dr. J. Alves da Silva, que propôs a criação de um laboratório central de referência e a metodologia a seguir para a recolha de dados, e, ainda, o Dr. Mário Canelas de Figueiredo, que focou os cuidados essenciais a observar neste estudo.

Pelas 11 horas e 30 minutos, o Prof. Pierre Malangeau, Director da Faculdade de Farmácia de Paris, proferiu uma notável conferência subordinada ao título «Enzymes et perspectives thérapeutiques».

Às 14 horas e 30 minutos, realizaram-se várias demonstrações práticas as quais estiveram a cargo do Prof. Dr. Joaquim Polónia, Doutores Francisco Guerra, Roque da Silva, Dr.<sup>a</sup> D. Maria Antonieta Polónia, Drs. Francisco Berredo e Sena Esteves.

Simultaneamente e subordinado ao tema «Relação entre as propriedades físicas e químicas dos componentes de uma fórmula galénica e a sua actividade», decorreu um colóquio em que o Doutor António Lupi Nogueira esquematizou os diferentes subgrupos, que foram apresentados por 4 relatores e 3 intervenientes.

Limitando apenas o assunto ao domínio da absorção de fármacos no tubo digestivo, foram tratados os seguintes assuntos:

- 1.º — «Aspectos gerais da absorção de fármacos no tracto digestivo», apresentado pela Dr.ª D. Maria Luísa Ruivo, de colaboração com a Dr.ª D. Maria da Graça Vieira de Faria.
- 2.º — «Absorção de fármacos ao nível da boca e do estômago», apresentado pelo Dr. Manuel Vieira da Silva, de colaboração com o Dr. João Manuel da Silva Nunes.
- 3.º — «Absorção de fármacos ao nível dos intestinos», pelo Dr. Sarmiento Rodrigues Morgado.
- 4.º — «Absorção de fármacos ao nível da mucosa rectal», pelo Doutor Alfredo Albuquerque.

Seguidamente, os Doutores Rui Morgado, António Costa e Roque da Silva apresentaram alguns resultados experimentais referentes à absorção de cloranfenicol e respectivo palmitato, cujas interessantes conclusões permitem confirmar não só quanto tinha sido exposto pelos relatores antecedentes como, ainda demonstraram a possibilidade de executar-se certo tipo de ensaios, sem necessidade de recorrer a técnicas complicadas, os quais poderiam servir de controlo à formulação correcta de diversas preparações medicamentosas.

Este dia de intenso trabalho culminou com um concerto de música de câmara pela Orquestra do Conservatório do Porto, oferecido aos participantes das Jornadas pela Excelentíssima Câmara Municipal, o qual se realizou no esplendoroso cenário do Salão Árabe do Palácio da Bolsa, majestosa sede da Associação Comercial do Porto, gentilmente cedido por esta instituição de tão nobres pergaminhos.

Foram os trabalhos retomados na manhã seguinte, com uma conferência proferida, às 9 horas e 30 minutos, pelo Prof. Doutor Nunes de Oliveira sobre «O problema da poluição atmosférica».

Este momentoso como importantíssimo assunto, que preocupa altamente as autoridades sanitárias de todos os países evoluídos, foi proficientemente tratado pelo conferente, que considerou as principais origens da poluição atmosférica e sua difusão, tendo abordado, seguidamente, os efeitos que ela pode exercer sobre o homem, os animais e os vegetais.

Terminou o Prof. Nunes de Oliveira por referir-se a alguns aspectos de maior interesse, relativos à presença da referida poluição, tendo-se seguido uma demonstração prática de métodos actuais usados para a medida do grau de poluição atmosférica, de acordo com os objectivos que se pretendam atingir.

A apresentação dos métodos esteve a cargo do Doutor Rui Morgado cabendo a exemplificação prática dos mesmos ao Senhor Francisco Paquete, da secção técnica da Millipore Filter Corporation.

Às 11 horas e 30 minutos e às 14 horas e 30 minutos foram apresentadas várias comunicações livres nas secções de Química, Tecnologia Farmacêutica, Análises Químico-Biológicas e Interesses Profissionais.

Assim terminou a parte científica e cultural do programa destas VII Jornadas Farmacêuticas, que nesta sessão, a que V. Ex.ª, Senhor Ministro, tradicional e regularmente vem presidindo, têm o seu remate condigno.

A presença constante do Ministro das Corporações e Previdência Social a estes actos, constitui para nós uma deferência muito apreciada e representa uma honra que muito nos desvanece.

E como seres humanos que somos, atreitos por isso mesmo a desânimos passageiros perante as dificuldades que nos levantam ou motivados pela incom-

preensão ou indiferença dos homens, somos naturalmente reconhecidos a quem está atento aos nossos anseios e nos encoraja, com a sua presença amiga, a prosseguir na nossa nobre missão.

Bem haja, pois, Senhor Ministro.

*Prezados Colegas*

Cumprido o árduo programa que nos propusemos levar a cabo e que serviu, uma vez mais, para demonstrar a capacidade científica e técnica dos farmacêuticos portugueses, que cada um encontra, no íntimo do seu espírito, uma fé renovada e inquebrantável nos destinos da nossa profissão.

Mostrar aos outros e até a nós próprios o que somos, o que valemos e o podemos realizar é, em sùmula, o verdadeiro sentido das nossas Jornadas e é por isso que acreditamos firmemente na sua continuidade.

*Senhor Ministro,  
Minhas Senhoras e  
Meus Senhores*

Vamos terminar este relato apresentando os votos formulados nestas Jornadas e fazêmo-los esperançado em que as entidades responsáveis os tomarão na devida conta, pois eles foram emitidos com a preocupação de servir a Saúde Pública e satisfazer as naturais e legítimas aspirações da classe Farmacêutica.

São eles:

- I — Que nas monografias da Farmacopeia Portuguesa sejam incluídos, sempre que possível, ensaios rápidos do controlo da eficácia das diversas preparações em que cada fármaco possa ser apresentado.
- II — Que, dada a importância do problema da «Poluição atmosférica», assunto que despertou grande interesse no decorrer das Jornadas, se chame a atenção da Junta Nacional de Investigação Científica e departamentos oficiais interessados num plano de estudo de largo alcance, para a colaboração que lhes poderá ser prestada pelas Faculdades de Farmácia já pela existência de serviços apropriados, já pela preparação científica de elementos ligados aos mesmos serviços.
- III — Que seja urgentemente revista a situação económica da Farmácia a fim de permitir o exercício da profissão com a dignidade que se impõe.
- IV — Que seja sempre observado o direito à exclusividade da venda de medicamentos, à farmácia, cabendo aos organismos corporativos farmacêuticos assegurar a sua distribuição em casos de emergência, nomeadamente nos surtos epidémicos.
- V — Que com a maior brevidade possível, seja elaborado o quadro dos farmacêuticos analistas hospitalares, tanto na Metrópole como no Ultramar, de modo a corrigir situações anómalas que presentemente se verificam.»

• **Palavras do Sr. Ministro das Corporações e Previdência Social**

Por último e a encerrar a sessão, o Ministro das Corporações, Prof. Doutor Gonçalves de Proença, tomou a palavra para, antes de mais, se congratular por ter assistido às Jornadas, associando essa satisfação ao prazer de estar novamente no Porto, a cidade que sabe receber.

Depois de referir o interesse que aquela iniciativa lhe havia merecido, o ilustre membro do Governo, declarou:

«Tão assídua presença consente-me ainda seguro depoimento sobre o mérito e alcance destas «Jornadas» e sua influência na apreciação e resolução de alguns dos mais importantes problemas que à actividade farmacêutica se têm posto entre nós.

Não poucas vezes também estas Jornadas têm sido o cenário adequado de importantes declarações sobre aspectos da política social, directa ou indirectamente relacionaões com a mesma actividade.

Recordo, a propósito, para só citar os dois exemplos mais significativos, que foi numa destas «Jornadas», que se deu público conhecimento do novo texto do Estatuto, por que se rege o organismo sindical dos farmacêuticos e, desde logo, o aproximou, na essência da regulamentação orgânica, dos diplomas congêneres dos médicos, dos engenheiros e dos advogados.

Coube também a uma das «Jornadas Farmacêuticas» receber, quase em primeira mão, o anúncio e conhecimentos dos aspectos mais relevantes da Reforma da Previdência, iniciada em 1962, particularmente quanto aos novos padrões por que passaria a reger-se de futuro a assistência médica e medicamentosa do seguro social português.

Problemas, um e outro, que voltam a estar hoje na ordem do dia e uma vez mais aqui encontram moldura oportuna para seu tratamento, dando assim conteúdo mais útil a esta intervenção.»

Indo ao encontro de um dos desejos mais veementes formulados pela classe dos farmacêuticos, o orador leu a nova redacção do § 4.º do artigo 3.º do Decreto-Lei n.º 23 050, de 23 de Setembro de 1933, que é a seguinte:

«Os Sindicatos das profissões liberais abrangidas pelo parágrafo anterior que exijam preparação universitária podem adoptar, mediante deliberação do Conselho Corporativo, a designação de «Ordens».

O segundo problema acima posto e que nestas «Jornadas Farmacêuticas» encontra também oportuno condicionalismo de apreciação, relaciona-se com a assistência médica e medicamentosa da Previdência e condições particulares em que tem lugar a sua prestação.

Com toda a objectividade, chama-se, antes de mais, a atenção para dois factos que muito tem influenciado o nosso seguro de doença:

1) O crescimento espectacular da população coberta pelo seguro social português nos últimos anos: cerca de 100 % de 1960 a 1968, passando de 800 000 para cerca de 1 600 000 beneficiários, a que correspondem, no momento presente, juntamente com os familiares, cerca de 4 000 000 de pessoas;

2) A circunstância de, ao mesmo tempo que se verifica este crescimento, se estar a proceder à reforma das estruturas, procurando aproximar cada vez mais os serviços dos respectivos utentes. Esse o objectivo da descentralização das caixas que se tem vindo a operar com a criação das Caixas Distritais de Previdência e Abono de Família.»

Mais adiante o orador afirmou:

«O que acaba de ser dito não se destina a justificar as dificuldades e deficiências com que a Previdência tem deparado, mas apenas a pôr em evidência o esforço que se impõe fazer para vencer essas dificuldades e suprir essas deficiências.»

Abordou, então, os problemas atinentes à assistência médica e medicamen-

tosa, e estabelecendo um paralelo entre o que se passa no nosso País e países de além-fronteiras, afirmou:

«Isto significa que, em face do crescimento dos encargos com o seguro doença, se terá de procurar, por um lado, aumentar a respectiva receita e, por outro, incentivar uma maior economia do seguro naquilo em que o possa ser.

Quanto à primeira providência estão em curso os estudos necessários; quanto à segunda, lembra-se, em especial, as grandes verbas que poderiam ser economizadas e canalizadas para a assistência médica e medicamentosa (no interesse dos doentes e dos servidores do seguro social) se o uso das «baixas» por doença não afectasse tão fortemente os encargos gerais.

Uma outra forma de economia importante, relaciona-se com a assistência medicamentosa, onde igualmente muito se poderia fazer, inclusivé no interesse dos próprios farmacêuticos, se porventura os encargos gerais a este respeito não sofressem o ritmo de constante agravamento a que estão sujeitos.



Aspecto da assistência ao concerto dado no Salão Árabe do Palácio da Bolsa

A segunda grande dificuldade com que depara a assistência médica e medicamentosa da Previdência relaciona-se com o uso, por vezes excessivo, dos seus serviços por quem muitas vezes deles não se encontra inteiramente carecido.

É um aspecto para o qual não nos cansamos de chamar a atenção dos beneficiários da Previdência que, assim, a si mesmos se prejudicam, sobrecarregando desnecessariamente os postos médicos e impedindo que aqueles que efectivamente necessitam desses cuidados deles venham a beneficiar em condições satisfatórias. Excessos que se verificam não apenas na frequência com que os serviços são exigidos mas também na 'forma' como essa exigência é feita, por vezes a única responsável pelo mau ambiente criado.»

Acerca do muito que se tem feito em relação àquela classe e no âmbito da actividade do Ministério das Corporações e Previdência Social, continuou:

«Para fazer uma ideia do que tem sido o esforço de desenvolvimento dos serviços basta referir que a generalidade das verbas mais representativas no custo do seguro doença aumentaram cerca de 100 % em 4 anos, isto é no período de 1964 a 1967, crescimento que continuou a acentuar-se no ano passado.

Com efeito, de 1964 a 1967, a verba global correspondente aos vencimentos do pessoal médico, só na Federação dos Serviços Médico-Sociais, subiu de 53 800 contos para 93 000 contos; as verbas dos vencimentos do pessoal de enfermagem e administrativo elevaram-se, respectivamente, de 22 000 contos para 37 000 contos e de 13 900 contos para 26 900.

O custo dos medicamentos à Federação cresceu entre 1964 e 1967, de 129 700 contos para 239 300 contos e os meios auxiliares de diagnóstico subiram de 44 300 contos para 87 091.

Como é evidente o crescimento das receitas durante esse período esteve longe de acompanhar o aumento das despesas, pois entre 1960 e 1967 enquanto a capitação das receitas subiu 38 % a capitação das despesas elevou-se a 86 %.

Finalmente, falou da medida em que o progresso da política Social tem influído no aperfeiçoamento das actividades farmacêuticas em Portugal e em que medida estas interessam àquela política, acabando por reiterar as felicitações dirigidas aos organizadores das VII Jornadas Farmacêuticas Portuguesas, fazendo votos pelo seu continuado êxito no futuro.

#### 4. ACTOS CULTURAIS E DE RECREIO

##### • Noite de Arte

Na noite do dia 30 de Maio os participantes nas Jornadas foram obsequiados pela Câmara Municipal e pela Associação Comercial do Porto, com um concerto pela Orquestra de Câmara do Conservatório de Música do Porto, dirigida pelo Maestro Silva Pereira, no Salão Árabe da Associação Comercial do Porto (Palácio da Bolsa).

##### • Reunião dançante

No sábado, 31 de Maio, pelas 22 horas, a Comissão Organizadora das Jornadas Farmacêuticas ofereceu uma recepção a todos os participantes das Jornadas no Salão «Belo Horizonte», à Foz do Douro, durante a qual se verificou um franco e agradável convívio.

##### • Missa

No domingo, dia 1 de Junho, pelas 11 horas e 30 minutos da manhã, os participantes das Jornadas partiram do Porto para Vila do Conde, onde às 12 horas e 30 minutos se celebrou missa na Igreja Matriz, pelo Rev.º Frei Miguel de Oleiros.

##### • Almoço de confraternização

Pelas 14 horas, realizou-se o almoço de confraternização no Palácio Hotel, de Vila do Conde, que decorreu em ambiente de grande animação e cordialidade.

## IV — COLÓQUIOS

### RELAÇÃO ENTRE AS PROPRIEDADES FÍSICAS E QUÍMICAS DOS COMPONENTES DE UMA FÓRMULA GALÉNICA E SUA ACTIVIDADE

1. APRESENTADOR — A. LUPI NOGUEIRA

Quis a Comissão Organizadora destas Jornadas Farmacêuticas dar-me a honra de me designar como «Apresentador» do tema deste colóquio.

Por tal motivo desejo, antes do mais, expressar os mais vivos agradecimentos à referida Comissão por tão imerecida distinção.

A tarefa que me confiaram encontra-se extraordinariamente facilitada em razão de me encontrar apoiado num escol de colaboradores que se encarregaram de desenvolver o tema proposto, quer como distintos relatores, quer como intervenientes, cujos atributos profissionais e pessoais são sobejamente conhecidos e de tão alta cotação que dispensam bem qualquer dos qualificativos que, por desnecessário, me abstenho de enunciar, mas de que são altamente merecedores.

Os seus conhecimentos teóricos e práticos sobre o assunto em foco, quase me permitiriam limitar aqui a minha actuação, conferindo-lhes a palavra.

Porém, e porque há que justificar a designação que me conferiram de «Apresentador», entendi que deveria dar uma ideia do esquema geral de como será exposto o tema do colóquio e apresentar cada um dos relatores e intervenientes, bem como o domínio em que farão as suas actuações.

Entrando na primeira parte desta programação, recorrerei a comparações indirectas que talvez ajudem a centralizar o problema.

Assim, recordo que num outro colóquio apresentado nas jornadas farmacêuticas de 1967, e no qual tomei parte, acentuei que certas determinações de controlo de qualidade, consideradas das mais importantes alguns anos atrás, começavam a perder essa extraordinária relevância que então se lhes dava, para cederem lugar a novos conceitos, orientados para uma explicação mais consentânea com os resultados obtidos na prática.

Referimo-nos, por exemplo, às provas de desagregação de comprimidos, até então consideradas com uma correlação altamente significativa entre os tempos obtidos «in vitro» nos sucos artificiais, e os níveis séricos apresentados pelos fármacos. A evolução dada à importância de tais determinações, que continuam no entanto a ter muito interesse, fez passar para um 2.º plano os tempos de desa-



gregação dos comprimidos em favor de velocidade de cedência e quantidade cedida do fármaco activo a partir dos fragmentos desagregados.

No colóquio que agora iniciámos poderemos verificar que novos horizontes se abrem para a pesquisa científica nos sectores da técnica farmacêutica. Poderemos mesmo afirmar que se começa um novo ramo da ciência farmacêutica, a que corresponde o neologismo português de Biogalénica, oferecendo amplo campo para exploração científica no domínio da formulação de medicamento.

A importância deste assunto é sobejamente demonstrada quando sabemos que foi realizado um congresso da F. I. P. em Montpellier abordando exclusivamente os problemas inerentes à absorção dos medicamentos.

É curioso notar que, tal como acontecia com o binómio *tempo de desagregação de comprimidos/velocidade de cedência dos fármacos*, os conceitos que vão ser aqui abordados, não sendo de modo algum, uma novidade, não encontraram, da parte dum elevada percentagem de farmacêuticos, aquele eco que seria de esperar da importância capital que envolve o esclarecimento dos mecanismos de absorção e eliminação dos fármacos no organismo humano, e em especial dos factores que podem influenciar essa absorção e excreção.

Portanto, a nossa função neste colóquio é a de alertar todos os colegas que por qualquer motivo não tenham podido acompanhar a evolução de assunto tão alicianante quanto indispensável de conhecer.

E porque temos de nos sujeitar a condicionalismos de programação destas jornadas, o intervalo de tempo que nos é conferido para abordar o tema deste colóquio, apenas permitirá ventilar alguns dos principais aspectos a que está subordinada a absorção dos fármacos *através do tubo digestivo*.

E mesmo delimitando assim o assunto do tema, será necessário que tanto os 4 relatores como os 3 intervenientes, circunscrevam o sector que lhes está confiado a consideração de relativa superficialidade, deixando contudo antever as potencialidades de exploração em profundidade.

Como «apresentador» limitar-me-ei a um equacionar do problema, a um enunciado dos diversos factores intervenientes, reservando para os ilustres colaboradores deste colóquio a explanação relativamente circunstanciada dos fenómenos, mecanismos e exemplos abrangidos no domínio das suas actuações.

Ao administrar-se um medicamento por via digestiva pode pretender-se que ele exerça uma acção exclusivamente local (e portanto não há absorção), ou que ele actue sistemicamente por passagem à corrente sanguínea ou à circulação linfática.

Do primeiro caso citaremos, a título de exemplo, os pensos gástricos, os anti-helmínticos, alguns anti-diarreicos, supositórios de acção local vasoconstritora ou de acção irritativa.

No segundo caso, aquele em que há absorção total ou parcial do medicamento, e que será o assunto mais ventilado neste colóquio, é evidente a intervenção de numerosos factores condicionantes.

Gostaria desde já de chamar a atenção para um facto cuja interpretação nem sempre é correcta e pode conduzir a erros graves.

Refiro-me à correlação entre efeito terapêutico e níveis sanguíneos de certos fármacos.

Na verdade já está hoje demonstrado que, por motivos de complexação plasmática, certos medicamentos podem atingir elevados níveis séricos sem que a sua actividade terapêutica lhes seja proporcional. É bastante conhecido o caso das tetraciclina, que em formulações pouco cuidadas pode induzir a tal erro.

Por outro lado aproveitamos a oportunidade para chamar a atenção de que nem sempre são sincrónicos os máximos de concentração plasmática e os máximos de efeitos terapêuticos ou biológicos.

Ouviremos falar aos ilustres relatores nos diversos tipos de transporte do fármaco para a circulação e bem assim da leis matemáticas que os regem. Embora a maioria dos fármacos seja absorvido por transporte passivo, por simples difusão, como é o caso dos catárticos salinos, outros envolvem um transporte activo bastante mais complicado (caso dos compostos de amónio quaternários e de vários outros).

A exemplificar os numerosos parâmetros que interferem na absorção dum medicamento citaremos alguns dos mais conhecidos e que poderíamos agrupar do seguinte modo:

a) — *Os que são respeitantes à membrana semipermeável*

e nos quais incluiríamos as propriedades especiais das células do epitélio, a permeabilidade da membrana, a grandeza e sinal das cargas eléctricas, os movimentos peristálticos, as vilosidades, a superfície de contacto, etc.

b) — *Os que respeitam ao próprio fármaco*

e onde teremos de considerar a estrutura da molécula, a grandeza e sinal das cargas eléctricas, a difusibilidade o tamanho das partículas na forma farmacéutica, as propriedades lipófilas e hidrófilas, a solubilidade e velocidade de devolução, etc.

c) — *Causas mistas*

onde vamos incluir o factor temperatura, o pH do conteúdo gastro-intestinal, a actividade enzimática, a concentração de certos iões, a presença ou ausência de agentes complexantes, de emulgentes, as tensões interfaciais, a velocidade de esvaziamento do estômago, a acção competitiva entre moléculas, etc.

Através desta sumária enumeração de factores que intervenham na absorção dos fármacos, pode bem inferir-se a extraordinária complexidade dos fenómenos a ela inerentes e creio bem que já ninguém se lembrará dos antigos tempos do «mixture e mande».

Equacionado o problema, creio ter ficado desde já bem patente de que é necessário não limitar o estudo duma fórmula farmacéutica à simples colocação em prática dos conhecimentos de tecnologia até agora adquiridos, e num ou noutro caso mentalizarmo-nos contra alguns conceitos, menos correctos que até há alguns anos estavam enraizados em nós.

Assim, por exemplo, era clássico o conhecimento de que o suco gástrico era fortemente ácido, pH entre 1 e 3, e o suco entérico era alcalino.

Este conhecimento servia de base à elaboração de fórmulas para cobertura entérica de comprimidos, cápsulas, drageias. A verdade porém é que o pH intestinal raramente é alcalino e o valor mais alto de pH se observa ao nível do colon onde geralmente a absorção dos medicamentos é fraca.

Graças à técnica «pyxigráfica» de PERRENOUD foi possível fazer colheitas a níveis diferentes do tubo digestivo. Pode verificar-se que nos segmentos do intestino em que o medicamento é mais geralmente absorvido, o gradiente de pH é muito pequeno, variando entre 5 e 6 em média.

Há alguns anos atrás não seria fácil saber que os sais biliares e a Vitamina B<sub>12</sub> são principalmente absorvidos ao nível do ileon. Conhecedores de que

geralmente a presença de alimentos no estômago retarda a absorção dos fármacos, não deveremos contudo esquecer que, no caso da griseofulvina é melhorada a absorção com a administração simultânea de gorduras.

Também há vários anos atrás seria difícil prever que iões alcalino-terrosos e muitos anti-ácidos poderiam originar complexos com a tetraciclina, dificilmente absorvíveis, tal como acontece com a lincomicina em presença dum gel de pectina e caulino.

Também o actual conhecimento de que um tratamento preliminar por barbitúricos inactiva o tratamento por anti-coagulantes, é da maior importância nos tratamentos de urgência.

Embora seja quase intuitivo que a micronização dum pó aumenta a absorvibilidade dum fármaco, por vezes haverá contra-indicações para isso (caso da fenotiazina).

Sempre que um certo medicamento apresente polimorfismo, devem usar-se de preferência as formas metastáveis. Nalguns casos prefere-se a forma amorfa à cristalina (alguns corticosteróides, aspirina, barbitúricos, novobiocina).

Permito-me ainda recordar que o uso tão frequente, em tecnologia, de agentes tensio-activos, tem de ser bem estudado porquanto a sua concentração pode conduzir à formação de complexos não absorvíveis, ou interferir nos processos enzimáticos, etc.

Para terminar estas ligeiras considerações sobre factos pouco conhecidos, gostava de lembrar que, ao contrário do que mais vulgarmente se tem difundido, a compressão directa não favorece a cedência do fármaco.

Equacionado o problema e enumerados alguns dos principais factores influentes, bem como diversos exemplos que se afastam bastante dos conhecimentos clássicos, resta-nos, para cumprir a programação enunciada no início deste colóquio, apresentar os relatores e intervenientes que abordarão com toda a sua experiência e saber as sub-divisões do tema geral, que lhes foi confiada.

Assim, por uma questão sequencial, e neste caso particular por se tratar duma senhora, vamos dar a palavra à colega MARIA LUÍSA RUIVO que exerce as suas funções profissionais num importante Laboratório da Indústria Farmacêutica, no aspecto plurifacetado de chefe do Sector de Estudo e Ensaios.

Abordará, neste colóquio, as generalidades sobre absorção no tracto digestivo, encarando os mecanismos físico-químicos e fisiológicos inerentes. O trabalho que vai apresentar foi realizado de colaboração com a colega MARIA DA GRACA VIEIRA DE FARIA

Tem a palavra a colega MARIA LUÍSA RUIVO (*Ver pág. 161*)

Por sequência lógica, o colega MANUEL VIEIRA DA SILVA, director Técnico dum dos principais Laboratórios da Indústria Farmacêutica Nacional, em trabalho realizado de colaboração com o colega JOÃO MANUEL DA SILVA NUNES, vai abordar, mais especificamente, a absorção ao nível da boca e do estômago.

Tem a palavra o colega VIEIRA DA SILVA (*Ver pág. 168*)

Continuando a examinar os fenómenos de absorção ao longo do tubo digestivo, o colega SARMENTO RODRIGUES MORGADO, que exerce importante cargo num outro grande Laboratório de Indústria Farmacêutica, falar-nos-á dos vários aspectos da absorção ao nível dos intestinos.

Tem a palavra o colega SARMENTO (*Ver pág. 174*)

Finalmente, continuando a sequência dada até agora, o 4.º relator, Doutor ALFREDO AMARAL E ALBUQUERQUE, 1.º assistente desta Faculdade, versará o problema da absorção ao nível da mucosa rectal, assunto a que poderá imprimir o valioso contributo dos seus completos conhecimentos, colhidos a quando da preparação da sua tese de doutoramento.

Tem a palavra o Doutor ALBUQUERQUE (*Ver pág. 184*)

Ouvidos os quattros relatores, e no intuito de complementar este colóquio de maneira brilhante, iremos escutar com o maior agrado, o fruto de experiências práticas, vividas por 3 distintos colegas, todos eles membros ilustres do corpo docente desta Faculdade.

São eles o Doutor RUI MANUEL RAMOS MORGADO, 1.º assistente de Farmácia Galénica e de Indústria Farmacêutica, o Doutor ANTÓNIO JOSÉ DA SILVA COSTA, 1.º assistente de Farmacodinamia, e o Doutor ALBERTO MOREIRA ROQUE DA SILVA, 1.º assistente de Análises Físico-Químicas...

Embora o tempo de que dispomos seja já muito escasso, se algum dos colegas presentes desejar dar alguma achega aos assuntos aqui ventilados, fará o favor de indicar o seu nome e disporá de 5 minutos para os esclarecimentos que nos quiser dar.

A todos os que fizeram o favor de colaborar neste colóquio, imprimindo-lhe o interesse e brilhantismo com que foi abordado o respectivo tema, quero agradecer em nome da Comissão Organizadora destas Jornadas. Também não quero deixar de agradecer a todos quantos, pacientemente e com manifesto interesse, se dignaram escutar os conceitos ventilados e assegurar o necessário calor humano da sua presença.

A todos muito obrigado.

Terminado este colóquio, pudemos verificar que existem um certo número de ensaios «in vitro», possíveis de realizar sem grande dificuldade, e através dos quais podemos obter úteis informações que ajudem a obter medicamentos cujos princípios activos sejam bem absorvidos, se for caso disso.

Portanto, parece-me que talvez não fosse descabido sugerir um voto a incluir nestas jornadas.

Esse voto poderia ser, por exemplo:

*«Que sempre que possível, sejam incluídas nas monografias da F. P. controlos rápidos de eficácia, e fornecer indicações do que se deverá fazer para não anular a actividade terapêutica do fármaco, e ainda do que se poderá fazer para aumentar ou melhorar a absorção, sempre condicionadas, evidentemente, pelas vias de administração».*

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

# GENERALIDADES SOBRE A ABSORÇÃO DE MEDICAMENTOS AOS DIVERSOS NÍVEIS DO TUBO DIGESTIVO

MARIA LUÍSA RUIVO

MARIA DA GRAÇA FARIA

## 1. NATUREZA DAS MEMBRANAS E MECANISMOS DE TRANSPORTE

Para produzir os seus efeitos, um medicamento deve existir numa concentração adequada no local de acção.

A principal barreira que se opõe à penetração dos medicamentos do meio exterior (tracto digestivo) para o meio interior (plasma), pelo qual os medicamentos são obrigatoriamente veiculados até ao local de acção específico, é constituída pela membrana dos epitélios das mucosas.

Observações feitas por OVERTON, e, mais tarde por COLLANDER e BÄRLUND permitiram concluir que as membranas são constituídas por uma fina camada de material lipídico interceptada por poros cheios de água. Estudos subsequentes, indicaram que a membrana é constituída por uma camada bimolecular de lípidos ou mucoproteína, interrompida por numerosos poros aquosos num estado de equilíbrio dinâmico. A espessura das membranas é da ordem dos 100 Å. Os poros variam entre 4 e 40 Å.

Os mecanismos pelos quais o medicamento atravessa a membrana são dos seguintes tipos:

### 1.1 Transporte passivo

A penetração efectua-se essencialmente por duas vias: por *difusão* através da camada lipídica ou por *filtração* através dos poros aquosos.

A *difusão* de um soluto pode ser regida pela lei de Fick que diz que a velocidade de difusão  $\frac{dm}{dt}$  é directamente proporcional à área  $A$  da membrana absorvente e à diferença de concentração nos dois lados da membrana  $dc$  e inversamente proporcional à espessura da membrana  $dx$ .

$$\frac{dm}{dt} = - D A \frac{dc}{dx}$$

sendo  $D$  a constante de proporcionalidade que é verdadeiramente um coeficiente de difusão e  $\frac{dc}{dx}$  um gradiente de concentração através da membrana.

Na absorção passiva, a força que impele o fármaco através da membrana é o gradiente de concentração através dela.

BRODIE e colaboradores utilizaram ainda uma teoria de *pH de partilha* para explicar a absorção passiva de numerosos compostos. A base desta teoria é de que as fracções não ionizadas do fármaco são, com frequência, lipossolúveis, ao passo que as fracções ionizadas não são. Então, as fracções não ionizadas atravessarão, de preferência, as membranas lipídicas.

A penetração por difusão através da camada lipídica é determinada no caso de substâncias não ionizadas, pelo coeficiente de partilha O/A, e, no caso de electrólitos orgânicos, pela constante de dissociação (pKa) e o pH do meio, assim como, secundariamente, para valores de pKa iguais, pelo coeficiente de partilha O/A.

Em geral, as soluções ácidas facilitam a absorção de ácidos fracos e impedem a absorção de bases fracas, e as soluções básicas ajudarão a absorção de bases fracas e impedem a absorção de ácidos fracos.

Quando se engole um fármaco, ele dissolve-se no compartimento aquoso do tracto gastro-intestinal. Se a membrana mostra permeabilidade para as formas não ionizadas do fármaco, o pH do meio influencia a velocidade de distribuição deste.

A absorção do ácido salicílico do tracto gastro-intestinal para o plasma é um exemplo. O pKa do ácido salicílico é 3, o do plasma é 7,4 e o pH do estômago varia entre 1 e 3,5. A pH 2 cerca de 91 % do ácido salicílico existe na forma não dissociada e, portanto, absorvível, enquanto que a pH 5 só cerca de 1 % existe nesta forma. Portanto, a absorção dá-se melhor no estômago.

Com a atropina que é uma base fraca de pKa 9,65 acontece que a absorção se dá mais facilmente no intestino delgado do que no estômago por ser aí que se encontra mais indissociada.

A *filtração* através dos poros de água é outro tipo de transporte passivo e dá-se sempre que exista um grande fluxo de água como resultado de um hidrostático ou de diferenças de pressão osmótica através da membrana. O fluxo de água arrasta consigo algumas moléculas solúveis na água que sejam suficientemente pequenas para atravessar os poros. Por exemplo, no epitélio intestinal, o tamanho dos poros é à volta de 4Å, só permitindo a passagem de água, ureia e álcool que são moléculas pequenas. Substâncias solúveis na água com pesos moleculares superiores a 100 a 200 geralmente já não passam através dos poros.

## da Ordem dos Farmacêuticos

### 1.2 Transporte activo

O transporte passivo não permite explicar a passagem de todos os fármacos através das membranas celulares. Processos de transporte activo especializados têm sido responsáveis pela rápida transferência celular de certos iões orgânicos e moléculas polares assim como muitos substractos naturais como açúcares, aminoácidos e pirimidinas.

Os processos de transporte activo diferem do passivo porque têm selectividade, saturabilidade e necessidade de energia. No transporte activo, o soluto é transportado contra um gradiente de concentração, isto é, do de mais baixa concentração para o de mais alta.

A energia requerida pode ser a alta energia das ligações do trifosfato de adenosina. A conversão desta energia em trabalho de transporte activo é mediada por um ião adenosinotrifosfato de sódio sensibilizado.

### 1.3 Difusão facilitada

DANIELLI USOU a expressão «difusão facilitada» para descrever um mecanismo de transporte por «transportadores» que não se move contra um gradiente de concentração ou de potencial e que não requer energia como no transporte activo. No entanto, a difusão facilitada tem as propriedades de saturação, inibição competitiva e especificidade comuns ao processo de transporte activo. Os «transportadores» são componentes da membrana que formam um complexo com a substância a ser transportada. Presume-se que o complexo se forma dum dos lados da membrana e se difunde para o outro lado onde a substância se volta a ligar depois do que o «transportador» volta à superfície original para repetir o processo.

Sugeriu-se que o piridoxal, certos fosfolípidos e proteínas intracelulares móveis com afinidades específicas podem actuar como «transportadores» no intestino. É o caso da absorção intestinal dos sais de amónio quaternários. LEVINE admite que a fracção fosfatidopeptídica que existe ao nível da mucosa é o receptor aniónico que se combina com o catião de amónio quaternário formando um complexo lipossolúvel e, como tal, absorvível. Também o aumento de absorção provocado por adjuvantes, neutralização de carga ou alteração de propriedades físicas representam mecanismos de difusão facilitada.

### 1.3 Pinocitose

Tem sido citado como um outro mecanismo de absorção. Neste processo, a célula envagina-se e rodeia a substância que será absorvida. Este mecanismo de absorção tem pouca importância na absorção gastro-intestinal.

A velocidade de absorção dos fármacos ao nível do tracto gastro-intestinal pode ser afectada por vários factores que podem ser de natureza físico-química, fisiológica ou tecnológica. Dentro de cada um destes citaremos os mais importantes.

## 2. FACTORES FÍSICO-QUÍMICOS

### 2.1 Dimensões das partículas

Um sólido compacto tem mais dificuldade de absorção do que um finamente dividido. Para que um dado fármaco possa actuar administrado por via gastro-intestinal, tem que se dissolver nos seus sucos.

A equipação de NOYES-WHITNEY exprime a dissolução dum sólido num solvente líquido que não reaja com ele:

$$\frac{dc}{dt} = KS (C_s - C_t)$$

sendo  $\frac{dc}{dt}$  a velocidade de dissolução,  $K$  a constante de proporcionalidade,  $S$  a área das partículas sólidas,  $C_s$  a concentração de uma solução saturada do fármaco,  $C_t$  a concentração numa solução no tempo  $t$ .

Evidentemente que a velocidade de dissolução depende da área das partículas e, portanto, do seu tamanho. Uma diminuição deste, aumenta,  $S$ , que faz aumentar  $\frac{dc}{dt}$  ou seja a velocidade de dissolução.

Verifica-se este facto, por exemplo, na griseofulvina que micronizada aumenta a absorção, e com outras substâncias anti-infecciosas como as sulfamidas. No entanto, há substâncias em que a micronização pode não ter interesse, como por exemplo, no caso dos antihelmínticos do tipo da fenotiazina que actua sobre os parasitas do intestino grosso. A sua micronização faz aumentar a solubilidade dando-se a absorção rapidamente o que não convém. Também substâncias pouco estáveis no suco gástrico, como a eritromicina e os seus ésteres seriam mais facilmente destruídas com a micronização.

## 2.2 Polimorfismo

As diferentes formas cristalinas de uma mesma substância podem-se distinguir por certos caracteres, como sejam: ponto de fusão, espectro do infra-vermelho, espectro de difracção pelos raios X e solubilidade.

As formas polimorfas podem ser diferentemente absorvidas. Por exemplo, o palmitato de cloranfenicol existe em 3 formas: duas cristalinas A e B, em que apenas a B é absorvida, e uma amorfa C que também é absorvida.

## 3. FACTORES FISIOLÓGICOS

### 3.1 Superfície absorvente

O estômago por ser um órgão pouco vascularizado não está fisiologicamente adaptado à absorção.

As primeiras porções do intestino delgado apresentam maior superfície absorvente devido à presença, nestes segmentos, de válvulas coniventes ao nível das quais existem numerosas microvilosidades que permitem aumentar extraordinariamente a relação mucosa/superfície serosa, relativamente aos outros segmentos. Experiências feitas com a tetraciclina em cães permitiram concluir que é nas primeiras porções que a absorção é máxima.

O pH ao nível dos diferentes segmentos do tubo digestivo tem igualmente importância na absorção. No estômago o pH varia entre 1 e 3,5. O pH do suco intestinal vai de 5 a 6 no duodeno, até 8 no baixo íleon. DEMOLLE e colaboradores demonstraram que o pH intestinal ao nível do jejuno, que é onde se dá a maior absorção dos medicamentos, se situa em cerca de 5. Experiências feitas com aspirina revestida com semi-ésteres de copolímeros do ácido maleico de diferentes valores de pH de dissolução permitiram concluir que o agente de revestimento entérico ideal se situa a pH cerca de 5. Verificou-se que a aspirina é tanto mais facilmente absorvida quanto menor é o pH de dissolução desse agente de revestimento. Com a aspirina não revestida verifica-se que, segundo a teoria de pH de partilha, a absorção se dá rapidamente no estômago a pH 2. Como ela, no entanto, pode provocar erosões gástricas por perda das células da superfície mucosa, devido ao aumento de acidez gástrica, aconselha-se juntar bicarbonato de sódio como neutralizante (comprimidos efervescentes) ou tampões com glicinato de dihidroxialumínio e carbonato de magnésio, ou revestimentos entéricos, já descritos, dando-se, então a absorção ao nível do intestino.

Com as bases fracas como os alcalóides acontece que a pH baixo estão largamente ionizadas e, portanto, menos capazes de ser absorvidas. Para aumentar a taxa de absorção tem-se aconselhado a sua alcalinização o que faz predominar as formas indissociadas.



### 3.2 Influências dos alimentos e substâncias estranhas

A presença de alimentos, sobretudo sólidos, no estômago, pode influenciar a absorção dos medicamentos, por dificultarem o esvaziamento deste.

A presença de excipientes espessantes, como a sacarose e a metilcelulose, podem interferir na absorção não só porque dificultam o esvaziamento do estômago como também porque aumentam a viscosidade do meio, dificultando a velocidade de difusão das moléculas terapêuticas nas membranas.

Um grande volume de conteúdo gástrico e uma fraca pressão osmótica reduzem o tempo de esvaziamento do estômago.

Também o pH tem influência. Um pH muito ácido, por exemplo, em doentes com hipercloridria provocada por úlcera duodenal, prolonga o tempo de esvaziamento, dando-se o contrário em doentes com acloridria.

Os iões alcalino-terrosos presentes nos alimentos podem dar com a tetraciclina e derivados, complexos insolúveis dificilmente absorvíveis.

Também a administração simultânea de lincomicina e de uma suspensão de caulino num gel de pectina pode provocar a formação de um complexo por adsorção, e conseqüente diminuição da absorção.

Certos medicamentos como a aspirina, sais de morfina e codeína aumentam o tempo de esvaziamento do estômago, possivelmente devido à acção sobre os centros nervosos, sendo de aconselhar, para favorecer a absorção, ingerir grandes quantidades de líquido simultaneamente.

Outros medicamentos, como os sais de amónio quaternário podem reagir com os produtos de secreção da mucosa gastro-intestinal e influenciar a absorção: A formação de complexos entre estes e os polisacaridos da mucina intestinal dificulta-a; a complexação com a fracção peptidofosforilada, que actua como «transportador» facilita-a.

Também os medicamentos que exercem acção sobre os mecanismos de natureza enzimática podem exercer influência sobre a absorção.

A administração simultânea de paracetamol e hidrocortisona (ou prednisona) provoca um aumento dos níveis plasmáticos em esteróides, devido à inibição da glicuro-conjugação dos esteróides pelo paracetamol. Também depois de tratamentos com barbitúricos se pode dar a inactivação de alguns medicamentos, como os anti-coagulantes.

### 3.3 Outros factores

Nos organismos muito jovens, os sistemas enzimáticos que intervêm nas biotransformações dos medicamentos, ainda não estão bem formados, e nos velhos dá-se uma diminuição da capacidade do poder de transformação metabólica.

Também certos estados patológicos podem exercer acção sobre a absorção: doentes do fígado, por exemplo, podem por diminuição do poder de glicuroconjugação prolongar o tempo de semi-vida de certos medicamentos; doentes diabéticos e com cirrose podem aumentar a actividade das sulfamidaz por redução do poder de complexação entre o medicamento e as proteínas séricas.

## 4. FACTORES TECNOLÓGICOS

### 4.1 Acção de agentes tensioactivos

Os tensioactivos podem actuar por três mecanismos bem definidos:

- a) Em concentrações baixas, por diminuição da tensão superficial ao nível das membranas celulares, permite favorecer a solubilização de numerosas substâncias e melhorar a absorção.

- b) Em concentrações altas, por formação de complexos com certos medicamentos de carácter lipofílico, reduzindo consideravelmente a eficácia destes.
- c) Por acção sobre certos processos fisiológicos: prolongamento do tempo de esvaziamento gástrico, efeito inibidor da secreção gástrica, modificação dos caracteres de permeabilidade das membranas celulares, etc.

#### 4.2 Acção de adjuvantes

Os adjuvantes de absorção serão compostos capazes de proteger o fármaco da destruição pelos sucos digestivos e originar com eles complexos mais facilmente absorvíveis.

A formação de misturas eutécticas também pode ter influência na absorção. Por exemplo, a associação sulfatiazol mais ureia, que ao juntar à água origina a formação de partículas microcristalinas mais facilmente absorvíveis.

Certos complexos, como sejam o cloridrato de tetraciclina com o cloridrato de glucosamina, ou tetraciclina base com hexametáfosfato de sódio pode provocar o aumento de absorção da tetraciclina. Parece haver vários motivos para esse aumento, como sejam a diminuição de eliminação na bilis, urina e fezes, alteração no equilíbrio de ligação entre células, proteínas e fases aquosas do sangue, alteração na permeabilidade das células, alteração no metabolismo do fígado.

A adição de resinas trocáveis de elevado peso molecular provoca uma diminuição de absorção. O fármaco liga-se com a resina originando um complexo, que só é absorvido quando se liberta. Essa libertação vai-se dando lentamente do complexo para os sucos digestivos e só quando está livre, actua. Este princípio usa-se nas formas farmacêuticas de acção prolongada.

Também certas macromoléculas carregadas podem aumentar a absorção devido ao efeito DONNAN. Quando o fármaco e a macromolécula apresentam carga semelhante, é o fármaco é susceptível de penetrar na membrana gastro-intestinal, pode-se conseguir esse aumento.

A equação DONNAN pode-se escrever:

$$\frac{[D^-]_p}{[D^-]_g} = \sqrt{1 + \frac{[M^-]}{[D^-]}}$$

em que  $[D^-]_p$  e  $[D^-]_g$  representam as concentrações do fármaco carregado negativamente no plasma e no tracto gastro-intestinal, e  $[M^-]$  a concentração da macromolécula carregada negativamente no tracto, e não absorvível.

Quando  $[M^-]$  é maior que  $[D^-]_g$ ,  $[D^-]_p / [D^-]_g$  resulta maior que 1. Quando  $[M^-]$  é igual a zero ou pouco maior que  $[D^-]_g$ ,  $[D^-]_p / [D^-]_g$  é igual a 1. Com efeito, o equilíbrio Donnan exige um equilíbrio de cargas de cada lado da membrana. Uma vez que as macromoléculas carregadas não podem atravessar a membrana, repelem e impelem a transferência de moléculas transportáveis da droga do mesmo sinal e obrigam o equilíbrio  $[D^-]_p / [D^-]_g$  a exceder 1.

#### 4.3 Factores ligados às condições de trabalho

As forças de compressão exercidas sobre os granulados e os pós que serão levados à forma de comprimidos exercem uma influência profunda sobre a sua estrutura, existindo, em geral, uma pressão crítica para a qual a acção de desintegrantes parece ser a mais favorável, e a velocidade de solubilização dos princípios activos a mais marcada.



## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

# ACÇÃO E ABSORÇÃO DOS MEDICAMENTOS AO NÍVEL DA BOCA E DO ESTÔMAGO

MANUEL J. J. VIEIRA DA SILVA e JOÃO M. SILVA NUNES

Numerosos são os exemplos, na literatura mundial, de medicamentos cuja administração não origina a resposta terapêutica esperada. E se em muitos casos o facto pode ser atribuído às características do doente, tais como: a sensibilidade individual, o sexo, a idade, a coexistência de várias afecções, etc., a maior parte das vezes ela deve-se a uma formulação ou manipulação inadequadas. Deste modo, é bem compreensível a importância que apresenta, a correcta preparação de um medicamento, sobretudo no tocante à velocidade de absorção e à consequente concentração plasmática, em princípio ou em princípios activos. Há, portanto, numerosos factores a considerar para que um dado medicamento origine a resposta terapêutica que dele se pretende, sendo porém os mais dominantes, não só a adequada formulação, mas também a escolha mais conveniente da via de administração. Daqui a criação por parte dos americanos do termo 'Biopharmaceutics' para definir o estudo das relações entre as propriedades físico-químicas dos fármacos, a sua forma de administração e os efeitos biológicos observados.

Em português o termo Biogalénica, corresponde, na douda opinião dos Ilustres Professores LUÍS PRISTA e CORREIA ALVES, ao conceito atrás enunciado. Vejamos, portanto, alguns aspectos técnicos e terapêuticos actuais da fabricação de medicamentos, relacionados com problemas de actividade terapêutica.

A preocupação dominante do formulador na realização de comprimidos bem assim como na de outras formas farmacêuticas, tem por consequência ser a de pôr, o mais rapidamente possível, à disposição do organismo o fármaco, a fim de se obter uma acção imediata (exceptuando claro está os casos em que se pretende, pelo contrário, uma acção prolongada).

Em muitos casos e em particular quando o medicamento é chamado a exercer uma actividade sedativa ou hipotermizante imediata e é caracterizado por uma constante de dissociação (pKa) fraca, que lhe confere um carácter lipófilo susceptível de favorecer a sua difusão passiva ao nível da mucosa gástrica, os comprimidos deverão desagregar-se rapidamente.

E não somente a desagregação dos comprimidos deverá efectuar-se em intervalos de tempo muito curtos, como também em condições que permitam assegurar a dispersão dos elementos, em partículas coloidais.

Os factores susceptíveis de exercer uma influência determinante sobre a velocidade de desagregação dos comprimidos são suficientemente conhecidos. Recordemos apenas que o estado de divisão dos granulados utilizados na fabricação dos comprimidos, a utilização de agentes desagregantes de grande poder de

absorção de água e as características de porosidade dos granulados, bem como a dos comprimidos, representam os factores dominantes que comandam a velocidade de desagregação.

As características de porosidade parecem ser determinadas em grande parte pelas condições de granulação. E a partir do momento em que foi examinada a influência dos diferentes processos de granulação sobre os caracteres físicos e actividade neutralizante de granulados anti-ácidos, pôs-se claramente em evidência o papel importante da porosidade sobre a eficácia desta forma farmacêutica.

Os factores susceptíveis de assegurar uma dispersão dos elementos constituintes dos granulados, em partículas coloidais, são mal conhecidos, mas pode supor-se que a natureza dos excipientes é chamada a desempenhar neste ponto um papel considerável.

A necessidade, com vistas a favorecer a absorção, de assegurar uma dispersão em partículas finas dos elementos dos comprimidos, tem sido sublinhada por numerosos autores, sendo bastante provável que no futuro as Farmacopeias exijam tipos de desagregação que não andarão muito longe dos 3 tipos morfológicos de cedência já conhecidos: o tipo de desintegração macrogranular, apresentando aglomerados em grânulos ou plaquetas com depósito não dispersível; o tipo microgranular com 2 sub-tipos: um com aglomerados em cometa e o outro em partículas com depósito facilmente dispersível e, por último, o tipo micronizado de aspecto coloidal que apresenta após a desagregação um líquido opalescente sem depósito.

Certas tendências neste sentido manifestam-se especialmente na farmacopeia alemã *Deutsches Arzneibuch* (D A B 7), que exige um tempo de desagregação da ordem dos 5 minutos para os comprimidos chamados a exercer uma acção rápida, o mesmo que na 17.<sup>a</sup> Revisão da Farmacopeia dos Estados Unidos da América do Norte, se exige para os comprimidos de aspirina.

Autores americanos preocupados em assegurar um grau de eficácia terapêutica elevado e de verificar a rapidez de cedência ao organismo dos medicamentos, sob a forma de comprimidos, vão mesmo ao ponto de propor a substituição dos testes clássicos de desagregação por ensaios de dissolução. Daí as próximas edições prestes a saírem, da 18.<sup>a</sup> Revisão da Farmacopeia dos Estados Unidos da América e da 13.<sup>a</sup> edição do Formulário Nacional Norte-Americano poderem vir a inserir para comprimidos, a prova de dissolução, o que por certo será imitado pelas futuras edições das diversas Farmacopeias Nacionais em cada País.

Nesta prova aprecia-se a velocidade de dissolução, avaliando as quantidades de princípio activo dissolvidas num meio líquido conveniente ao fim de certos períodos de contacto e em condições bem determinadas.

Como exemplo citaremos o caso concreto de cápsulas de cloranfenicol, em que o Organismo Oficial Americano, F. D. A., estabeleceu os seguintes tores: percentagem de antibiótico libertado em 10 minutos, 85 %; em 20 minutos, 93 %; e em 30 minutos, 98 %.

Os farmacêuticos da Indústria encarregados de elaborar fórmulas por via oral, terão vantagem em recorrer sistematicamente a estes ensaios de dissolução, não somente com vistas a seleccionar entre várias fórmulas quais serão presumíveis de assegurar a melhor absorção, mas ainda para controlar a reprodutibilidade dum lote de fabrico para outro, das características dos comprimidos, em função dos princípios, que acabam de ser enunciados.

Nos Estados Unidos da América, em virtude da reconhecida e comprovada influência da formulação sobre eficácia terapêutica, existe entre os farmacêuticos formuladores e os médicos uma colaboração activa, ao nível dos Serviços de Desenvolvimento Industrial, e de certos centros de pesquisa, para estudar de maneira mais precisa a influência exercida por diversos excipientes e mesmo por certas técnicas de fabrico, na absorção dos princípios activos.

Postas estas considerações, acerca dos factores que influenciam a absorção e a consequente acção das drogas, vamos entrar no capítulo de absorção e acção dos medicamentos ao nível da boca e do estômago.

A via oral, via natural da introdução dos alimentos no organismo, constitui o método de administração de drogas empregado com mais frequência. É, na realidade, a via mais simples e mais conveniente, sendo geralmente a via escolhida se não se pretende obter da droga administrada um efeito muito rápido. Qualquer que seja o interesse das outras vias de administração, a via digestiva é sem dúvida a mais geral.

A sua importância advém-lhe, por um lado, da extrema variedade de produtos que assim podem ser administrados; por outro lado, da possibilidade de escolher o modo de introdução do medicamento no organismo, perlingual, bucal ou rectal.

A absorção pelo tubo digestivo, tem sido objecto de numerosos trabalhos, que têm procurado estabelecer a que nível se faz mais particularmente a absorção. O estudo histológico e anatómico das diferentes porções do tubo digestivo trouxe ensinamentos interessantes que confirmaram os factos observados e as numerosas experiências efectuadas.

A cavidade bucal é atapetada por um epitélio do tipo malpighiano sem camada córnea. As papilas dérmicas são altas, estreitas e muito vascularizadas. Esta intensa vascularização e a ausência da camada córnea explicam o notável índice de absorção a este nível.

O sangue proveniente desta região dirige-se às veias jugulares e depois, por intermédio dos troncos braquiocefálicos venosos, chega à veia cava superior, atingindo deste modo a circulação geral sem passar pelo fígado.

Como consequência disso muitos fármacos que seriam inactivados pela via gastrintestinal (por acção dos fermentos digestivos, do pH do suco gástrico ou por metabolização hepática) passam directamente à circulação geral absorvidos pela via sublingual a que alguns autores chamam também perlingual.

A intensidade de absorção ao nível da cavidade bucal foi verificada pelo facto de certos venenos, particularmente enérgicos, produzirem sintomas de intoxicação praticamente a seguir ao momento da sua introdução na boca.

Assim o cianeto de potássio é rapidamente mortal se for colocado debaixo da língua dum coelho traqueotomizado e cujo esófago foi laqueado. Uma gota de nicotina nas mesmas condições provoca no cão salvação, dispneia e morte.

A absorção por via sublingual, no que se relaciona com a quantidade de substâncias que atinge com maior ou menor velocidade a corrente sanguínea, depende essencialmente de 2 factores: natureza da própria substância activa e propriedades do excipiente que a veicula.

BECKETT e Col., ao estudarem a cinética da absorção bucal de várias anfetaminas, verificaram que a absorção bucal destas substâncias está intimamente relacionada com a concentração da droga não ionizada na boca, concluindo que, quanto mais progressivamente alcalino se for tornando o excipiente, tanto mais substanciais se tornam as quantidades de anfetaminas absorvidas, num determinado espaço de tempo.

Os mesmos autores verificaram ainda que os isómeros ópticos eram absorvidos na mesma medida e que quando várias drogas eram colocadas na boca simultânea ou separadamente, a absorção era idêntica nos dois casos.

Isto indica que a absorção bucal envolve difusão passiva da forma ionizada da droga numa fase hidrófila para uma fase lipófila, o que demonstra inequivocamente que a absorção do fármaco depende do seu coeficiente de partilha óleo/água, podendo a penetração deste ser contrariada ou auxiliada pela solubilidade do próprio excipiente.

Dum modo geral observa-se uma mais fácil absorção quando os medicamentos são dissolvidos em álcool. É o caso, por exemplo de muitos alcalóides que são facilmente absorvidos por esta via quando em solução etanólica, no estado de bases livres.

KATZ e BARR ao estudarem o efeito das várias formas duma droga na absorção sublingual, quando administrada em diferentes veículos, utilizaram a estriçnina, a aconitina e os barbitúricos em animais de experiência, tendo utilizado um método que lhes permitiu evitar a deglutição e a aspiração. A deglutição por lacteação do esófago e a aspiração por intubação da traqueia, o que permitiu que os fluídos acumulados na cavidade bucal não fossem aspirados.

A expulsão do comprimido ou da solução pelo animal foi prevenida administrando as formas farmacêuticas com o animal anestesiado.

Deste modo deu-se a absorção sublingual a qual pôde ser avaliada por métodos farmacológicos, por determinação dos níveis sanguíneos e pelo uso de isótopos radioactivos.

Assim soluções ou suspensões daquelas drogas, conforme os casos, foram administradas sublingualmente a animais anestesiados, preparados nas condições indicadas. Este método foi delineado para que não houvesse a menor possibilidade das drogas serem expelidas.

Como demonstram os tempos necessários para o aparecimento de convulsões em ratos anestesiados ou para a ocorrência da morte nos mesmos animais, o sulfato de estriçnina em etanol, o mesmo sal em água e a estriçnina-base em álcool, foram bem absorvidos sublingualmente na ordem indicada. Por outro lado verificaram que a estriçnina-base suspensa em água não foi absorvida. O uso da base ou do sal e o veículo empregado tem muito maior importância na absorção sublingual do que na absorção oral.

A aconitina em etanol foi mais rapidamente absorvida sublingualmente que o cloridrato de aconitina em água, não se notando diferenças na absorção subcutânea.

Soluções alcoólicas de barbitúricos, assim como as soluções aquosas dos seus sais sódicos, foram absorvidas sublingualmente como ficou demonstrado pelo aumento do tempo de sono em ratos anestesiados.

As soluções alcoólicas produziram prolongamentos ainda superiores, na duração da anestesia.

A forma do fármaco e o veículo usado tomam assim relevante importância no jogo das taxas de absorção sublingual.

No campo dos relaxantes musculares e dos agentes bloqueadores do sistema neurovegetativo, mais propriamente no caso do curare e dos alcalóides com ele relacionados, os mesmos autores, administraram soluções daquelas drogas a animais preparados nas condições atrás indicadas. Em comparação com o efeito produzido por doses intravenosamente administradas, altíssimas doses sublinguais de cloridrato de d-tubocurarina, iodidrato de metadine, anestine e flaxedil não produziram efeito na resposta ao bloqueamento do músculo gastrocnémio por estimulação do ciático.

A administração sublingual de 3 a 6 vezes a dose intravenosa de cloridrato de dibenammina ou de 10 vezes a dose intravenosa de HYDERGINE produziu uma lenta e fraca obstrução adrenérgica como se depreende pela medida da resposta à epinefrina em cães anestesiados.

KATZ e BARR, em ensaios realizados em animais, verificaram ainda que a velocidade e a taxa de absorção por via sublingual dependem muitas vezes das propriedades do excipiente. Deste modo um estudo comparativo realizado com comprimidos de iodo de sódio radioactivo mostrou que dos vários excipientes utilizados (lactose, sacarose, carbowax, 1.540 e 4.000, monoestearatos de polietileno-glicol 1.000 e 4.000, span 65, tween 61, mirj 52, manteiga de cacau, monoestearato de glicerilo e monoestearato de glicerilo SE), proporcionaram ao fim de

3 horas, taxas de absorção que foram desde 0 % com triestearato de sorbitano, até 100 % com o monoestearato de glicerilo autoemulsionante.

Comprimidos de fenobarbital sódico preparados com os mesmos excipientes que acabamos de relatar, foram administrados por via sublingual a coelhos anestesiados. Verificou-se, após determinações periódicas dos níveis sanguíneos, por espectrofotometria no ultravioleta, que não havia correlação entre as taxas de absorção do fenobarbital sódico e o iodeto de sódio radioactivo. Observou-se também que a mais eficaz absorção foi a conseguida com os excipientes monoestearato de polietilenoglicol 1.000, carbowax 1.540 e lactose, em que respectivamente 100 %, 99 % e 95 % do fármaco foram absorvidos em 2 horas.

Os mesmos autores determinaram ainda os tempos de desagregação *in vitro* e *in vivo* de comprimidos sublinguais de iodeto de sódio radioactivo, veiculados com os excipientes referidos, tendo concluído não haver correlação entre as taxas de absorção e os tempos de desagregação dos comprimidos.

Por tudo isto se conclui que é fundamental a influência das características físico-químicas da droga e da natureza do excipiente na taxa de absorção sublingual, podendo acrescentar-se que a maior ou menor velocidade de dissolução ao nível da boca é função do coeficiente de partilha lipófilo-hidrófilo dos fármacos.

A título de curiosidade indicamos alguns dos fármacos habitualmente utilizados por via sublingual e os fins a que se destinam:

*A ergotamina e seus derivados* — como vasodilatadores cerebrais, nos tratamentos prolongados.

*A heparina* — na angina de peito e na aterosclerose.

*A metiltestosterona* — na insuficiência gonadal masculina e no tratamento das perturbações menstruais ou, ainda, como anabolizante.

*O acetato de desoxicorticosterona* — na insuficiência das supra-renais e na hipotensão.

*A trinitroglicerina e o dinitrato de isossorbido* — nas crises de angina de peito.

*O isoproterenol* — na asma brônquica.

Abordado que foi o problema da absorção e acção dos medicamentos ao nível da boca, era lógico tratar-se do mesmo problema ao nível do esófago.

Todavia, e se bem que o epitélio deste sector do tubo digestivo seja comparado ao da cavidade bucal, a absorção a este nível é praticamente inexistente, devido à rápida passagem das substâncias introduzidas. Deste modo passaremos a tratar do mesmo problema, mas ao nível gástrico.

O estômago, órgão simultaneamente muscular e glandular, móvel, contráctil, e distensível, é classicamente mais um órgão de secreção que um lugar de absorção.

O epitélio estomacal é formado de células mucosas que apresentam grande quantidade de muco e elevado teor em colesterol.

A sua reduzida vascularização associada à existência do muco tornam a absorção particularmente difícil a este nível.

Além do mais, contendo a mucosa estomacal alguns milhões de pequenas glândulas microscópicas, onde se elaboram os elementos que constituem o suco gástrico, este pode agir sobre os medicamentos, quer solubilizando-os, quer destruindo-os mais ou menos completamente por processos enzimáticos.

A má absorção de diversas substâncias ao nível do estômago foi muitas vezes demonstrada; assim TAPPEINER demonstrou que uma dose de estricnina provoca a morte oito minutos após a sua ingestão, no gato, porém, demora uma hora e meia a três horas para provocar efeito semelhante se se lhe fez laqueação prévia do piloro. Donde se conclui que a absorção é nitidamente fraca e demorada, quando



se dá apenas pela mucosa gástrica. Da mesma maneira uma forte dose de estri-  
cni-na, não consegue segundo BOULEY, intoxicar um cavalo com piloro laqueado; a  
absorção da estri-cni-na pela mucosa gástrica é, com efeito, de tal modo lenta,  
nessas circunstâncias, que este alcalóide é eliminado à medida que vai sendo  
absorvido. Basta de resto, administrar a um cavalo a estri-cni-na em solução al-  
coólica para ver aparecer sintomas de intoxicação ao cabo de 10 minutos. Neste  
caso o álcool favorece a absorção pela mucosa gástrica. Igualmente OTTO ao  
verificar se o estômago, com o cardia e o piloro laqueados, era capaz de absorver  
os medicamentos, obteve resultados variáveis, segundo o animal de experiência  
utilizado.

A absorção estomacal varia também segundo o estado da mucosa. A compro-  
vável está o facto de se encontrar bismuto, mediante exame espectrográfico, na  
urina de indivíduos atacados de úlceras de estômago, que tenham sido medicados  
com sais daquele elemento. O mesmo tratamento aplicado a indivíduos normais,  
não foi seguido de absorção, verificada pela mesma técnica.

Daqui se conclui que o poder de absorção do estômago se exalta em condi-  
ções patológicas.

Não obstante, algumas drogas são capazes de penetrar a mucosa gástrica  
proporcionando uma autêntica absorção, contudo inferior à observada no intestino  
delgado.

O etanol, a antipirina, a acetanilida, a cafeína, o ácido acetilsalicílico, etc.,  
são exemplos de substâncias susceptíveis de serem absorvidas ao nível do estômago,  
tendo-se observado um aumento de absorção na presença de anidrido carbónico.

É o caso do álcool ser mais rapidamente absorvido quando adicionado a bebi-  
das gaseificadas e da aspirina também penetrar mais rapidamente quando  
associada a bicarbonato de sódio o que equivale a dizer na presença de anidrido  
carbónico.

Daqui parece, concluir-se ter grande influência a maior ou menor solubilidade  
da aspirina consoante o pH local na absorção da mesma ao nível do estômago.

Data já de 1940 a primeira indicação dada por TRAVELL de que o epitélio  
gástrico é selectivamente permeável à forma indissociada da droga.

Este autor ao estudar a absorção da estri-cni-na e de vários outros alcalóides  
no estômago do gato com o piloro laqueado, notou que doses elevadas destes com-  
postos não produziram efeitos tóxicos quando o conteúdo gástrico era altamente  
ácido. Quando, pelo contrário, o conteúdo estomacal se tornava alcalino as  
drogas eram absorvidas.

Mediante o estudo pormenorizado da absorção da estri-cni-na, através duma  
vasta gama de valores de pH, o mesmo autor conclui que a taxa da absorção  
estava dependente da concentração da molécula indissociada da droga.

Duma maneira geral verifica-se que a acidez gástrica dificulta a penetração  
dos alcalóides através da mucosa, facilitando todavia a velocidade de absorção  
quando se associam excipientes alcalinos tais como o bicarbonato de sódio. Donde  
se conclui que compostos, com baixo coeficiente de partilha óleo/água são dotados  
de pequeno poder de penetração; o que equivale a dizer, dum modo geral, que as  
substâncias não ionizáveis são melhor absorvidas que as ionizáveis, sendo a absor-  
ção destas tanto mais elevada quanto elas menos se dissociarem.

Generalizando, à maneira de axioma, pode concluir-se que ao nível do estô-  
mago, aliás em todo o tracto gastrintestinal, sempre que há transporte passivo  
do fármaco: soluções ácidas facilitam a absorção de ácidos fracos e impedem a  
de bases fracas; soluções alcalinas ajudam a absorção de bases fracas e dificultam  
a de ácidos fracos.

# ABSORÇÃO INTESTINAL DOS FÁRMACOS ADMINISTRADOS POR VIA ORAL E SUA RELAÇÃO COM AS PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DOS COMPONENTES DA FORMA GALÉNICA

SARMENTO RODRIGUES MORGADO

Em virtude do curto espaço de tempo que me é dado para tratar de um assunto tão vasto como é o da absorção intestinal dos fármacos administrados por via oral, eu quero chamar a atenção dos colegas para o facto de somente me limitar a fazer algumas considerações sobre ele e, a citar alguns exemplos, aliás, bem conhecidos.

A via oral é o processo mais simples e muitas vezes o mais económico de introdução de substâncias no organismo. Estas são, geralmente, absorvidas pela mucosa intestinal, mas, por vezes, pelas mucosas da boca e mucosa gástrica.

Acontece, no entanto, que a administração oral nem sempre é utilizável quer por causa das propriedades ou natureza dos próprios compostos, quer por razões inerentes ao doente.

Duma maneira geral, as substâncias hidrossolúveis são mais rapidamente absorvidas e os óleos e as gorduras alimentares são em parte hidrolisados e combinam-se com os sais biliares para dar complexos hidrossolúveis.

Certas modificações podem produzir-se no intestino, principalmente hidrólises diastásicas que interferem mais ou menos na acção farmacológica.

Ao longo do tracto gastro-intestinal verificam-se variações importantes na capacidade de absorção dos fármacos. Essas variações dizem respeito não só às diferentes zonas de absorção, como à própria natureza dos princípios medicamentosos e até aos animais de experiências usados nos estudos.

A mucosa intestinal, pelo facto da sua vascularização e do seu extraordinário desenvolvimento em superfície, ocupa lugar de eleição na absorção dos medicamentos.

A absorção gastro-intestinal das substâncias medicamentosas, administradas sob a forma farmacêutica oral, envolve dois processos sucessivos: a dissolução da substância medicamentosa nos fluídos gastro-intestinais e a passagem das moléculas dessas substâncias através das membranas biológicas para a circulação geral.

Atingida esta, a substância difunde-se pelos outros líquidos do meio interior e espalha-se pelos diversos tecidos e órgãos. O equilíbrio de difusão é alcançado mais ou menos rapidamente. As várias barreiras tissulares do organismo têm as características das membranas lipóides e a penetrabilidade dos fármacos através delas depende muito da solubilidade destes.

Os fármacos com baixo coeficiente de partilha óleo/água são dotados de fraco poder de penetração, o qual vai aumentando à medida que cresce a lipossolubilidade em relação à hidrossolubilidade dos fármacos.

No entanto, algumas substâncias lipo-insolúveis de baixo peso molecular como a ureia e a água penetram facilmente através das membranas biológicas o que significa que estas são interrompidas, de onde em onde, por pequenos poros.

As substâncias medicamentosas podem passar através das membranas biológicas por dois processos: transporte passivo e transporte activo. Não farei qualquer referência a eles, por terem sido tratados em pormenor pela nossa colega Dr.<sup>a</sup> MARIA LUÍSA RUVO.

Vários autores têm demonstrado que as propriedades físicas tais como solubilidade, velocidade de dissolução, polimorfismo, tamanho da partícula e aglutinação das partículas primárias influenciam a absorção e a eficácia biológica dos fármacos relativamente insolúveis.

A solubilidade de uma substância, num determinado solvente, não é ilimitada. Quando um composto é posto em contacto com um líquido, que não exerce sobre ele qualquer acção química, pode acontecer que esse composto se dissolva total ou parcialmente no líquido em questão, ou seja completamente insolúvel nele. Isto significa que uma substância pode ser mais ou menos solúvel num certo líquido, ou seja, que cada composto tem um coeficiente de solubilidade característico o qual se pode definir como sendo a concentração, a determinada temperatura, da respectiva solução saturada.

Nas soluções verdadeiras as substâncias dissolvidas atingem um elevado grau de dispersão, apresentando as partículas dimensões inferiores a  $0,001\mu$ , o que representa condições ideais para a absorção dos fármacos pelo organismo. Esta é a razão, porque a forma galénica «solução», é largamente usada.

A solubilidade dum fármaco depende das suas características físico-químicas, polaridade do solvente, pH, temperatura, agitação, etc.

Os solventes polares dissolvem os compostos iónicos e outras substâncias polares, pois só eles são susceptíveis de vencerem a energia das forças atractivas intermoleculares que mantêm coesas tais substâncias.

Este é o motivo porque a água dissolve grande número de compostos tais como: sais, ácidos, bases e compostos hidrolisados.

Ao nível da mucosa do intestino, onde o pH é da ordem de 5,3, a maior parte dos compostos são absorvidos, salvo os ácidos fortes ( $pka < 2,5$ ) e as bases fortes ( $pka > 8,5$ ). O grau de ionização dos fármacos, em solução, é uma determinante importante das suas velocidades de passagem através das membranas do organismo. Ele depende do pka do fármaco e do pH da solução em que este se encontra dissolvido. Os ácidos fortes e as bases fortes estão presentes principalmente na forma ionizada e não são praticamente absorvidos.

Se os ácidos têm um  $pka < 2,5$  (ácidos fortes) a absorção é muitíssimo reduzida e, se as bases têm um  $pka > 8,5$  (bases fortes), a mucosa intestinal é preferentemente permeável à forma não ionizada dos fármacos.

Deste modo, a absorção será favorecida por um aumento da concentração da forma não iónica.

A acidificação do fluido de perfusão aumenta a concentração da forma não iónica dos ácidos e a sua velocidade de absorção, diminuindo a concentração da forma não iónica das bases e, portanto, a sua velocidade de absorção.

Mudanças opostas são observadas na alcalinização dos conteúdos intestinais.

A título de exemplo, poderemos dizer que o ácido salicílico que tem um  $pka = 3$  é absorvido 64 % a pH 4; 35 % a pH 5; 30 % a pH 7 e 10 % a pH 8 e que a quinina que tem um  $pka = 8,4$  é absorvida 9 % a pH 4; 11 % a pH 5;

41% a pH 7 e 54% a pH 8. Os sais são geralmente mais solúveis na água do que a sua forma correspondente não ionizada dum electrólito fraco.

Esta diferença de solubilidade pode, especialmente para fármacos ácidos, ter grande importância na sua velocidade de absorção.

Certas substâncias, no entanto, não podem ser usadas sob a forma de sais devido à sua estabilidade limitada, tal como acontece, por exemplo, com a aspirina. Todavia, a velocidade de dissolução da aspirina pode ser aumentada por inclusão de substâncias tampões na forma farmacêutica. Assim é que, as preparações de aspirina efervescente têm uma rápida absorção. O sal de alumínio da aspirina «acetilsalicilato de alumínio» é absorvido mais lentamente do que a aspirina, provavelmente devido a uma dissolução também mais lenta nos fluidos digestivos. Uma hora após a administração dos dois compostos a quantidade de salicilato excretada na urina é cerca de 3 vezes maior para a aspirina, do que para o acetilsalicilato.

As substâncias solúveis na água são fracamente absorvidas, se são completamente ionizadas, tal como acontece com os derivados de amónio quaternário e estreptomina ou se as suas formas não ionizadas não são lipossolúveis, isto é, se possuem um baixo coeficiente de partilha óleo/água como, por exemplo, a sulfaguanidina e o succinilsulfiazol. No entanto, um elevado coeficiente de partilha óleo/água nem sempre significa que um fármaco seja bem absorvido. Por exemplo, o dicumarol (anticoagulante), que tem um elevado coeficiente de partilha óleo/água, é lenta e irregularmente absorvido porque precipita no intestino e, os cristais resultantes têm uma velocidade de dissolução lenta.

A velocidade de dissolução dum fármaco é o principal factor responsável pela velocidade da sua absorção no tracto gastro-intestinal.

A forma mais rapidamente absorvida será aquela que produza mais rapidamente no organismo e nos tecidos concentrações activas, promovendo também níveis máximos. Ora, é isto o que se pretende, geralmente, porque a rapidez e a intensidade da acção farmacológica, num certo instante, é função das concentrações do fármaco no organismo nesse instante.

GERHARD LEVY administrou oralmente a cães quinalbarbitone sob a forma de sal sódico (Seconal sódico) e de ácido livre e, verificou, que o sono surgiu muito mais rapidamente nos animais que tinham ingerido o sal sódico.

A explicação está no facto do sal sódico ser mais rapidamente absorvido.

Também é evidente, e é preciso não esquecer, que os efeitos tóxicos são favorecidos pela maior rapidez de absorção. Assim é que, a DL50, no rato, do ácido iodopanóico (Telepaque) composto insolúvel na água, é de cerca de 1/10 da do seu sal.

A relação do tamanho da partícula dum fármaco, pouco solúvel, com a sua velocidade de dissolução num líquido com o qual ele não reaja, pode exprimir-se pela equação de NOYES-WHITNEY modificada.

Pode acontecer, que a dissolução ocorra somente na superfície das partículas e a área destas é dada por:  $\frac{6}{d} \times \frac{W}{D}$  (equação 1) em que:

d — diâmetro médio

W — peso do fármaco

D — densidade do fármaco

$\frac{W}{D}$  — volume do fármaco medido em ml.

A equação de NOYES-WHITNEY é dada pela expressão:

$$\frac{da}{dt} = KS (C_s - C)$$

em que:

t — é o tempo

K — constante característica de cada fármaco e que engloba temperatura,

S — superfície externa do fármaco.

$C_s$  — concentração do fármaco em solução saturada.

C — concentração do fármaco no solvente.

$\frac{da}{dt}$  — velocidade de dissolução.

O valor de K pode ser determinado tendo em vista as circunstâncias predominantes durante o ensaio particular, mas uma vez conhecido, então, a quantidade do fármaco dissolvido, num dado tempo sob estas circunstâncias particulares, pode ser calculada.

Vê-se, pois, por esta fórmula, que a um aumento da superfície das partículas do fármaco corresponde um aumento de velocidade de dissolução desde que, não nos aproximemos da saturação do solvente.

Se nós reduzirmos o diâmetro duma partícula de 1 mm a  $1\mu$ , a velocidade de dissolução aumenta cerca de 1.000 vezes, mas não há proporcionalidades. O aumento de solubilidade devido a uma diminuição do tamanho da partícula é significativo para partículas muito pequenas da ordem submicrónica.

Para fazermos uma ideia do tamanho das partículas, podemos lembrar que o fumo do tabaco é constituído por partículas de 0 a  $1\mu$ ; que um pó finamente micronizado tem diâmetro que vão de 0,5 a  $10\mu$  que um pó finamente moído tem tamanhos que vão de 10 a  $50\mu$ .

O tamanho da partícula pode exercer a sua influência de três maneiras:

- afectar a velocidade de dissolução dos fármacos, particularmente aqueles que são fracamente solúveis.
- afectar a velocidade de hidrólise dos estéres.
- influir bastante na capacidade dum parasita intestinal para absorver ou ingerir um fármaco destinado a destruir esse verme.

Assim, o acetato de medroxyprogesterona micronizado e não micronizado, sob a forma de comprimidos ou de cápsulas doseados a 10 mg. apresenta diferenças consideráveis de absorção.

A absorção é maior com as formulações que contém a substância micronizada e, a maior excreção urinária do metabolito ocorre nas primeiras 8 horas (cerca de 70 % em relação ao total das 24 horas).

Ensaio realizados com aspirina administrada oralmente sob a forma de cristais com 800 e  $125\mu$  e em solução aquosa com citrato de K mostraram que:

os níveis máximos no soro sanguíneo foram obtidos ao fim de 2 horas para o primeiro caso e que para a solução aquosa o nível máximo se observou ao fim de 30 minutos, sendo duas vezes e meia maior do que o obtido com a aspirina sob a forma de cristais de  $125\mu$ .

Pode concluir-se pois, que quando se utiliza este produto sob a forma solução a dose poderá reduzir-se cerca de 2 vezes.

A aborção da sulfadiazina, administrada oralmente sob a forma farmacéutica comprimido ou suspensão é mais rápida quando o fármaco se emprega na forma microcristalina, menos rápida, quando na forma micronizada e, menos ainda, quando sob a forma de partículas de tamanho convencional.

No caso da griseofulvina a redução do diâmetro médio da partícula de  $10\mu$  para  $2,7\mu$  duplica a eficácia da absorção e, permite deste modo, que a dose efectiva seja reduzida a metade.

Podemos, pois, dizer que a redução do tamanho da partícula é um meio de aumentar a velocidade de absorção e a eficácia fisiológica de muitos fármacos que se dissolvem lentamente.

No entanto, a redução do tamanho da partícula pode ser contra-indicada, se o fármaco é rapidamente degradado no suco gástrico como acontece com a penicilina G e eritromicina.

O propionato de eritromicina, comparado com outros ésteres desta substância, é aquele que possui maior eficácia biológica, dissolvendo-se lentamente em meio ácido e mais rapidamente a pH 7,4.

Nestes casos, a associação de substâncias tensio-activas e de agentes humectantes não é aconselhável, pois que, facilitando o contacto do fármaco com o suco gástrico, contribuiriam para a sua rápida degradação.

Aqui, tal como acontece duma maneira geral, o pH é o factor mais importante da composição do meio de dissolução.

É bem conhecida a inter-relação entre a solubilidade de drogas puras, velocidade de dissolução e pH.

Em certas formas farmacéuticas orais o principal efeito do pH pode fazer-se sentir sobre os componentes farmacologicamente inertes e, por consequência, apenas indirectamente sobre o fármaco, influenciando a sua velocidade de dissolução. É o que acontece, por exemplo, com comprimidos de aspirina associada a antiácidos.

Muitos compostos são susceptíveis de se apresentarem sob duas ou mais formas cristalinas apresentando características físicas diferentes, como sejam ponto de fusão, densidade e coeficiente de solubilidade. Deste modo, compreende-se que a forma cristalina do fármaco possa exercer influência na velocidade de absorção, podendo a mesma substância medicamentosa apresentar-se em estados mais ou menos activos do ponto de vista farmacológico. Poderemos citar, como exemplos bem conhecidos destes fenómenos, o palmitato de cloranfenicol e o acetato de cortisona.

No que se refere ao cloranfenicol, sabe-se que os seus ésteres só podem ser absorvidos pelo tracto gastro-intestinal, depois de terem sido previamente hidrolisados pelas esterasas do intestino. Sabe-se, também, que a velocidade de hidrólise do éster é determinada pela sua velocidade de dissolução e, que esta depende do tamanho da partícula primária, do estado de agregação das partículas, mas principalmente do polimorfismo. Vários autores têm mostrado a importância do polimorfismo na actividade do palmitato de cloranfenicol utilizado na formulação de suspensões. A fim de estudarem a absorção «in vivo», utilizaram seres humanos aos quais administraram doses unitárias do éster, determinando e comparando em seguida, após várias horas, os níveis sanguíneos obtidos com suspensões orais do polimorfo B, com e sem agente tensio-activo e com suspensões dos polimorfos A e B a diferentes concentrações.

Os resultados obtidos nesse trabalho mostram que:

- a) os níveis sanguíneos são influenciados pelo tipo e concentração do cristal polimorfo presente.

- b) a absorção ao fim de duas horas atingiu os níveis máximos com polimorfo B.
- c) existe uma relação aparentemente linear entre os níveis máximos e a concentração do polimorfo B, aumentando os níveis na razão directa do aumento deste.
- d) as suspensões que continham apenas a forma B deram níveis sanguíneos mais altos, após administração de doses unitárias, do que aqueles que continham a forma A.
- e) a forma polimorfa tem maior significado na absorção do que o tamanho da partícula.

O acetato de cortisona constitui outro exemplo bem conhecido da importância do polimorfismo na preparação de formas farmacêuticas orais. As formas 1 e 3 são consideradas estáveis, sendo utilizadas em comprimidos. A forma 5 corresponde à forma hidratada, devendo ser utilizada em suspensões orais.

Certos factores fisiológicos e clínicos afectam também a absorção dos fármacos.

Se o fármaco é absorvido no estômago e não no intestino, a velocidade aumentada do esvaziamento gástrico pode reduzir a sua absorção; contudo, o esvaziamento gástrico mais rápido pode acelerar a absorção no intestino.

Uma excessiva actividade peristáltica pode remover o fármaco antes de se dar a sua absorção completa e, uma motilidade intestinal diminuída pode aumentar o tempo da capacidade de absorção.

Também as secreções digestivas podem afectar o pH nos vários percursos do tracto gastro-digestivo, modificando a absorção das substâncias medicamentosas.

A acção da bilis sobre as gorduras origina mudanças na sua forma física favorecendo a sua absorção. Os enzimas digestivos têm uma acção hidrolítica que pode tornar certos fármacos mais adequados para a absorção ou destruir outros de estrutura protídica como insulina e antitoxinas.

Certas doenças podem, também, modificar apreciavelmente a absorção da droga. Assim, a acloridria pode afectar profundamente a absorção dum fármaco, se este precisa dum pH ácido para ser rapidamente absorvido.

Os adjuvantes e excipientes inertes utilizados na preparação de formas farmacêuticas orais podem também influenciar consideravelmente a sua absorção.

A altapulgite e o carvão activado modificam a absorção da promazina no tracto gastro-intestinal, quando misturados com ela, devido ao seu poder adsorvente. Apesar de se verificar uma demora na excreção da promazina administrada com altapulgite, o seu desprendimento total é obtido após 24 horas. Com o carvão observa-se uma diminuição de velocidade de absorção e uma redução da intensidade de acção.

O polietilenoglicol 4.000 forma com o fenobarbital um complexo cuja velocidade de absorção é de cerca de 1/3 da do fármaco puro. Esta diminuição de absorção é, provavelmente, devida a uma solubilidade reduzida do complexo formado, o que diminui a actividade terapêutica.

Os agentes tensio-activos, dada a sua capacidade de diminuir a tensão superficial, podem, quando adicionados a substâncias medicamentosas, aumentar a sua absorção gastro-intestinal. A explicação está em que os fármacos se tornam mais prontamente molháveis, contactando mais facilmente com os sucos digestivos o que facilita a sua dispersão e absorção.

O tween 20 incorporado na proporção de 5% à dieta do hamster dourado aumentou consideravelmente a absorção intestinal do ferro.

Excipientes de cálcio, tais como o fosfato de cálcio diminuem as concentrações, no soro, da tetraciclina administrada, reduzindo a sua absorção no tracto gastro-intestinal.

O bissulfito de sódio adicionado como conservante à epinefrina forma um composto de adição inactivando a sua eficácia biológica. Os enzimas proteolíticos pancreáticos, tripsina e chimotripsina gastro-protégidos exercem segundo alguns autores, um aumento evidente sobre a absorção intestinal da tetraciclina.

Esta é, por si só, dificilmente absorvida no intestino, sendo eliminada com as fezes em quantidade apreciável.

Alguns lubrificantes hidrófobos, usados na formulação de comprimidos podem retardar consideravelmente a absorção dos fármacos quando empregados em quantidade apreciável. É o caso, por exemplo, do estearato de magnésio.

Certas substâncias, tais como ceras, certos ésteres, polímeros, etc., são utilizados em *Galénica* na obtenção de formas farmacêuticas de acção prolongada. O farmacêutico, ao executar estes produtos, deverá ter em conta a velocidade de eliminação do fármaco no organismo e, principalmente, o tempo de semi-vida biológica ou semi-vida biológica desse fármaco. Ele exprime a velocidade com que o medicamento é eliminado ou inactivado no organismo e pode definir-se, como sendo o tempo necessário para que a concentração em medicamento, ao nível do substracto onde ele actua, seja reduzida a metade do seu valor, uma vez que tenha sido atingido o equilíbrio de difusão desse medicamento. Muitas vezes, é possível conhecê-lo após uma determinação das concentrações sanguíneas em medicamento, embora estas não sejam necessariamente paralelas às concentrações realizadas ao nível do substracto, onde ele actua. Do conhecimento do tempo de semi-vida biológica surge, naturalmente, a necessidade de se determinar, para cada caso, a frequência de administração, tendo sempre em conta a via de administração escolhida. Se o tempo de semi-vida biológica é grande, será pequena a quantidade que é necessário administrar para se manter um nível sérico regular. É fundamental que o nível atingido corresponda ao nível terapêutico desejado.

Métodos fisiológicos, químicos e galénicos podem ser utilizados para prolongar a duração de acção dos fármacos. Apenas abordarei aqui muito superficialmente os dois últimos.

Duma maneira geral, os processos químicos consistem em fazer modificações na estrutura química destes.

Assim, por exemplo, tem sido possível obter sulfamidas com um tempo de semi-vida biológica de 30 e mais horas, modificando o radical ligado ao grupo p-amino-benzeno sulfonamida destas substâncias.

A formação de complexos ou sais pouco solúveis, e por conseguinte lentamente difusíveis, constitui outro processo químico de aumentar a duração de acção dum fármaco. (Exemplo, suspensões de insulina de acção prolongada).

Os processos galénicos, geralmente mais empregados para retardar a acção dos medicamentos, em solução, consistem em seleccionar veículos apropriados. Assim, juntando às soluções aquosas de certos fármacos substâncias como carbóximetilcelulose, dextran, gelatina e polivinilpirrolidona, consegue-se prolongar a acção da duração desses fármacos.

Em formas farmacêuticas sólidas, orais, a velocidade de dissolução e consequentemente a absorção do princípio activo pode ser retardada principalmente por 3 processos:

- a) reunindo numa mesma unidade medicamentosa várias formas revestidas com diferentes tempos de desagregação ou, fazendo comprimidos de camadas múltiplas.
- b) por retenção do fármaco em matrizes inertes.
- c) por retenção do fármaco em resinas trocadoras de iões sob a forma de complexos de onde o medicamento é eluído.



Ao primeiro grupo de preparações pertencem as cápsulas gelatinosas, que encerram proporções variáveis de pequenos granulados de medicamento, revestidos e não revestidos.

Neste tipo de preparações, os granulados não revestidos cedem muito rapidamente uma dose de medicamento imediatamente utilizável, enquanto que, os grânulos revestidos com revestimentos de composição diferente, especialmente estudados, se desagregam a intervalos regulares, de modo a conseguir-se uma taxa medicamentosa suficiente, durante um tempo bastante longo.

Esses revestimentos são constituídos, geralmente, por misturas de cera carnaúba, cera de abelhas e estearato de glicerilo cuja desagregação, no tracto gastro-intestinal, se faz lentamente sob a acção das lipases. É possível retardar a difusão do medicamento partindo do monoestearato de glicerilo, para o diestearato e mais ainda, para o triestearato que são cada vez mais dificilmente atacados pelas lipases.

Através de comprimidos de camadas múltiplas, doses fraccionadas dum princípio activo são sucessivamente fornecidas ao organismo. A camada do comprimido que se destina a ser dissolvida em primeiro lugar é constituída por um excipiente muito solúvel, por exemplo, lactose. O tempo de desagregação das outras camadas do comprimido poderá realizar-se, aumentando a proporção de aglutinantes, nos granulados, que se destinam à sua preparação, ou ainda, seleccionando os lubrificantes a utilizar.

Estas formas farmacêuticas podem apresentar sérios inconvenientes pelas seguintes razões:

- a) uma segunda dose pode ser libertada muito lentamente e não permitir que as concentrações em princípio activo atinjam a zona dos efeitos terapêuticos desejados.
- b) as técnicas empregadas na sua preparação são apoiadas no tempo de permanência habitual dos alimentos no tracto gastro-intestinal e nas condições fisiológicas normais que regem este último.
- c) um revestimento insuficiente pode permitir a libertação precoce do princípio activo, levando ao aparecimento de concentrações medicamentosas susceptíveis de provocar efeitos colaterais ou mesmo tóxicos.

No segundo grupo, a retenção do medicamento do comprimido é assegurada pela sua incorporação numa matriz inerte constituída por misturas de corpos gordos, ceras, sais insolúveis ou pouco solúveis, com fosfato e sulfato de cálcio, e ainda certas matérias plásticas (cloreto de polivinilo, etc.).

A libertação do medicamento ocorre lentamente no tracto gastro-intestinal de acordo com 3 princípios: erusão, difusão e eluição.

A velocidade de libertação do fármaco pode modificar-se usando materiais de diferentes digestibilidades, variando as proporções entre material solúvel e insolúvel e variando o tamanho da partícula do grânulo.

Ao terceiro grupo pertencem as preparações de resinas trocadoras de iões, que são as mais largamente usadas, dentro das preparações de acção prolongada. Nelas, os princípios activos, geralmente alcalóides, são fixados a resinas trocadoras de iões, sob a forma de complexos, a partir dos quais esses princípios activos são progressivamente eluídos sob a acção dos sucos digestivos.

A velocidade de libertação da substância medicamentosa pode modificar-se usando resinas com granulometria diferente.

A libertação dos princípios activos destas preparações não é afectada pelos enzimas, mas a concentração iónica dos fluidos gastro-intestinais tem nela a maior importância. Este método é apenas adequado para drogas catiónicas.

Certos fármacos, quando usados em fortes concentrações, por via oral, como por exemplo, corticosteróides, podem irritar ou mesmo ulcerar a mucosa gástrica; outros podem ser total ou parcialmente destruídos pelo suco gástrico.

Um dos processos de evitar inconvenientes é proteger a forma farmacêutica (comprimido ou cápsula), que contém o fármaco, com um revestimento gastro-resistente.

Este processo, no entanto, pode apresentar sérios inconvenientes: se o revestimento é incompleto pode ser penetrado pelo suco gástrico e, se é demasiado espesso, pode originar que a forma farmacêutica revestida passe através do intestino, sem se desagregar completamente e, portanto, sem produzir o efeito terapêutico desejado.

Por outro lado, este processo não é um caminho seguro para eliminar as perturbações gastro-intestinais, pois que, ainda há poucos anos se descobriu a relação entre o revestimento entérico do cloreto de potássio e a ulceração do intestino delgado.

Os problemas de estabilidade de produtos com revestimentos entéricos merecem especial atenção porque a permeabilidade do revestimento pode mudar com o tempo e afectar o efeito terapêutico. Observou-se isso, com revestimentos velhos de SHELLAC que diminuíram os níveis sanguíneos do ácido p-aminosalicílico.

Dum modo geral, aceita-se, que um revestimento gastro-resistente deve resistir à acção do suco gástrico durante 3 a 6 horas e desagregar-se no intestino num tempo não superior a 1 hora. É pois, evidente, que os processos de manipulação, usados na produção de produtos farmacêuticos orais, podem influenciar consideravelmente a sua eficácia terapêutica.

A forma comprimido deve ter uma velocidade de desagregação razoavelmente rápida no tracto gastro-intestinal, a fim de permitir a libertação das substâncias medicamentosas.

Todavia, sabe-se, actualmente que a uma rápida desagregação nem sempre correspondem uma rápida libertação das substâncias activas para a absorção.

Está demonstrado, que a absorção das substâncias medicamentosas, sob a forma comprimido, é frequentemente limitada pelo valor da taxa de dissolução. Quer isto dizer que, o facto de um comprimido se ter desagregado não significa que ele se tenha dissolvido.

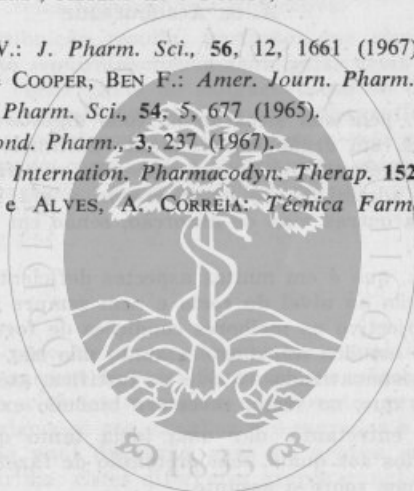
Assim, observou-se que comprimidos de prednisona clinicamente ineficazes, mostraram ter uma velocidade de dissolução mais baixa do que aqueles que eram eficazes, embora os testes de desagregação tivessem dado resultados iguais (U. S. P.).

Não há, pois, qualquer dúvida de que, quer os processos de manipulação empregados na produção de formas farmacêuticas orais, quer os excipientes nelas usados, devem ser rigorosamente controlados a fim de se assegurar que um produto mantenha, de lote para lote, as qualidades necessárias que caracterizam as amostras originalmente ensaiadas e consideradas aceitáveis.

#### BIBLIOGRAFIA

- (<sup>1</sup>) LEVY, GERHARD e HOLLISTER, LEO E.: *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **54**, 1125 (1965).
- (<sup>2</sup>) GOLDBERG, ARTHUR H.: *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **54**, 1145 (1965).
- (<sup>3</sup>) LEVY, GERHARD e REUNING, KAREN e RICHARD: *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **58**, 394 (1966).
- (<sup>4</sup>) LEMANOWICZ, EDWARD F.: *Amer. J. Pharm.*, **23**, 124 (1968).
- (<sup>5</sup>) BERTE, F.: *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* **38**, 24, 1358 (1962).
- (<sup>6</sup>) LEVY, GERHARD: *J. Pharmaceutical Sciences*, **50**, 388 (1961).
- (<sup>7</sup>) MASTBAUM, H.: *Revista de Química Pura e Aplicada*, II Série, Ano III, N.º 11-12

- (<sup>8</sup>) LEVY, GERHARD: *J. Pharmaceutical Sciences*: **54**, 8, 121 (1965).
- (<sup>9</sup>) SJÖGREN, JOHN: *Journal Mondial de Pharmacie*, **10**, 3, 322 (1967).
- (<sup>10</sup>) BANDI, G. L.; BANDO, F. e GIOVANNINI, M.: *Il Farmaco, Ed. Prát.*, **23**, 9, 491 (1968).
- (<sup>11</sup>) LEVY, GERHARD; MILLER, KAREN E. e REUNING, RICHARD H.: *J. of Pharm. Sciences*, **55**, 394 (1966).
- (<sup>12</sup>) STEHLE, RANDALL G.: *J. of Pharm. Sci.*, **56**, 1367 (1967).
- (<sup>13</sup>) ROSAN, EARL: *J. of Pharm. Sci.*, **56**, 1285 (1967).
- (<sup>14</sup>) FINCHER, J. H.: *J. of Pharm. Sci.*, **54**, 704 (1965).
- (<sup>15</sup>) SINGH, PERVINDER: *J. of Pharm. Cci.*, **55**, 63 (1966).
- (<sup>16</sup>) DELONCA, H.; LURECH, A. e YONAKIM: *J. Mond. Pharm.*, **1**, 9 (1968).
- (<sup>17</sup>) AGUIAR, ARMANDO J.: *J. of Pharm. Sci.*, **56**, 847 (1967).
- (<sup>18</sup>) SMITH, DAVID L.; SULLIAN, ALBERT L. e FORIST, ARLINGTON A.: *J. of Pharm. Sci.*, **55**, 398 (1966).
- (<sup>19</sup>) WHITWORTH. CLYDE W.: *J. Pharm. Sci.*, **56**, 12, 1661 (1967).
- (<sup>20</sup>) BILLUPS, NORMAN F. e COOPER, BEN F.: *Amer. Journ. Pharm.*, **136**, 25 (1964).
- (<sup>21</sup>) SORBY, DONALD L.: *J. Pharm. Sci.*, **54**, 5, 677 (1965).
- (<sup>22</sup>) LEVY, GERHARD: *J. Mond. Pharm.*, **3**, 237 (1967).
- (<sup>23</sup>) LEVY, GERHARD: *Arch. Internation. Pharmacodyn. Therap.* **152**, 1-2, 59 (1964).
- (<sup>24</sup>) PRISTA, L. NOGUEIRA e ALVES, A. CORREIA: *Técnica Farmacêutica e Farmácia Galênica* (1967).



## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

# ABSORÇÃO POR VIA RECTAL

A. DE ALBUQUERQUE

## 1 — Introdução

O recto não é, pela sua situação no tubo digestivo ou pelas características anatomo-fisiológicas, um órgão especialmente destinado a processos de absorção. Isto não impede, entretanto, que esses processos se verifiquem e pode afirmar-se que, no campo da administração de fármacos, a via rectal se encontra muitas vezes, em relação a outras vias de absorção, senão em vantagem, pelo menos em plano de igualdade.

É certo, porém, que é em muitos aspectos deficiente o conhecimento dos mecanismos da absorção ao nível do recto e nem sempre se tem encarado de modo verdadeiramente objectivo as melhores condições de formulação de medicamentos. A maior parte dos estudos sobre este assunto não são, nem suficientemente profundos, nem bem sistematizados, o que se justifica, até certo ponto, pelas particulares implicações que, no recto, reveste o binómio excipiente-medicamento.

Procuraremos, entretanto, dar uma ideia tanto quanto possível justa dos actuais conhecimentos aos quais, sem pretensão de fazer doutrina, associaremos a experiência que temos sobre o assunto.

## 2 — Breves considerações sobre a anatomia e a fisiologia ano-rectais

### 2.1 — Anatomia

#### 2.1.1

O *recto*, porção terminal do intestino grosso, apresenta duas zonas distintas no aspecto, origem embrionária, anátomo-histologia e fisiologia — o *recto pélvico* e o *recto perineal*. O primeiro, mais extenso, mais volumoso (ampola rectal) está contido na pequena bacia numa espécie de loca (loca rectal), correspondendo o segundo à travessia do períneo posterior e sendo virtual no estado de repouso. POIRIER (1) cifra, como extensão, 14-15 cm para o segmento pélvico e 2 a 3 cm para o perineal.

#### 2.1.2

Deixando de parte outros aspectos anatómicos encaremos, embora de modo sumário, o problema da *drenagem sanguínea e linfática* do órgão.

## 2.1.2.1

Drenagem sanguínea — as *veias*, hemorroidais, nascem de um rico plexo vascular na sub-mucosa e constituem, na região ampolar, as *veias hemorroidais superiores* que vão terminar na veia mesentérica inferior ou pequena mesaraica, aferente da veia porta hepática; as *veias hemorroidais médias* recebem também ramos de ampola e nascem, de acordo com TESTUR<sup>(2)</sup>, nas vesículas seminais, bexiga ou vagina (comunicando apenas indirectamente com as veias rectais, portanto), dirigindo-se às veias ilíacas internas que drenam para a veia cava inferior; as *veias hemorroidais inferiores* recebem o sangue da região perineal (sistema peri-esfinteriano) drenando-o, por intermédio das veias pudendas internas, também para as ilíacas internas. Entretanto, alguns vasos originários da parte mais elevada da região anal seguem ao longo das colunas de Morgagni, atravessam a camada muscular e lançam-se nas veias hemorroidais superiores.

Desta particular distribuição resulta, portanto, que somente o sangue da parte mais inferior do recto seguirá exclusivamente pelas veias hemorroidais inferiores passando, assim, a maior parte do sangue venoso do órgão pelo circuito da veia porta. Não é fácil, entretanto, atribuir um valor suficientemente exacto de comparticipação às duas grandes vias de drenagem — veia cava inferior e veia porta hepática — condicionada como está a distribuição vascular por numerosos factores, nomeadamente variações anatómicas individuais, processos patológicos regionais, etc.

## 2.1.2.2

Drenagem linfática — pode, de um modo muito esquemático, resumir-se que os *vasos linfáticos* rectais nascem de redes formadas na mucosa e na sub-mucosa e se distribuem, perfurada a túnica muscular, a diferentes grupos ganglionares; os linfáticos ampolares dirigem-se aos gânglios pré-sagrados e hipogástricos e os correspondentes ao orifício anal drenarão para os grupos supero-internos dos gânglios superficiais da virilha. Estes diferentes grupos ganglionares comunicam, por sua vez, com outros (gânglios lombares, pré-aórticos, ou inguinais profundos e ilíacos) os quais reúnem a linfa de várias regiões. Daqui, e em última análise, a linfa será drenada para a cisterna de Pecquet, dilatação na origem do canal torácico, ao nível das 2.<sup>a</sup>-3.<sup>a</sup> vértebras lombares. O canal torácico abre na confluência das veias sub-clávia e jugular interna esquerdas.

## 2.1.3

Travessia hepática — o sangue venoso proveniente do recto evita, ou não, pelo menos em extensão apreciável, a travessia imediata do fígado? Este foi, exactamente, um problema que durante muitos anos interessou o espírito de numerosos investigadores.

Em 1936 RAVAUD<sup>(3)</sup> afirmou que «os medicamentos administrados em supositórios chegam à circulação geral como se tivessem sido administrados por injeção intra-venosa» escapando, portanto, à chamada *barreira hepática*. Todavia, dos trabalhos de numerosos investigadores, entre os quais CESTARI (cit. 4, 5), QUEVAUVILLER e M.<sup>110</sup> JUND<sup>(2)</sup> FUMANERI<sup>(6)</sup>, BUCHER<sup>(7)</sup>, FABRE e M.<sup>110</sup> RÉGNIER<sup>(8)</sup>, CANALS e col.<sup>(9, 11)</sup> e do conhecimento da própria drenagem vascular rectal pode concluir-se, sem margem para dúvidas, que um medicamento administrado no recto só escapa parcialmente e numa extensão difícil de prever, à travessia imediata do fígado; para evitar este órgão na sua entrada no organismo seria neces-

sário que fosse absorvido na parte mais baixa do recto, ao nível do canal anal (zona tributária das hemorroidais inferiores) o que só se torna teoricamente possível com a utilização de recto-tampões, mas não de supositórios e enemas.

A circulação linfática mistura-se com a sanguínea num ponto perfeitamente independente do sistema da veia porta o que permitirá, também, evitar a travessia hepática; todavia, a via linfática não representa, na absorção medicamentosa, uma porta de entrada importante em face da rede venosa. As conclusões da análise de uma série de trabalhos de FABRE e col. (<sup>12</sup>), CHEYMOL e col. (<sup>13</sup>) e o mesmo FABRE e M.<sup>14</sup> RÉGNIER (<sup>14</sup>, <sup>15</sup>, <sup>16</sup>, <sup>17</sup>), entre outros, permitem menosprezar a absorção linfática, o que se justificaria pela menor velocidade de circulação da linfa e o seu fraco volume em comparação com o do sangue que interessa a estes territórios.

A despeito de toda a polémica levantada em torno deste assunto, pode perguntar-se se, na realidade, terá importância prática a consideração de vias directas ou hepáticas na absorção rectal...

## 2.2 — Fisiologia

Assinalando, unicamente, aqueles aspectos que podem interessar a um estudo deste tipo, limitamo-nos a indicar que o recto é um órgão pobre em movimentos, não tendo praticamente movimentos peristálticos. Contraí-se, todavia, fortemente durante a defecação, podendo a pressão intra-rectal subir a 40-50 mm de mercúrio.

A secreção rectal é escassa e está, sobretudo, na dependência das numerosas células califormes da mucosa; pode, porém, tornar-se abundante em consequência de processos patológicos. Nos casos normais o conteúdo líquido da ampola limita-se a 1 a 3 ml de muco (<sup>18</sup>), sendo o seu pH próximo de 7 [7,4 segundo HORSCH (<sup>19</sup>)].

A temperatura rectal é, em média, de 36,9° (36,2° a 37,6°) (SPENCER).

Estes dados são referidos, como é óbvio, ao homem.

## 3 — A absorção

### 3.1 — Generalidades

A absorção é um fenómeno que, seja qual for o departamento do organismo considerado, se pode reduzir, em última análise, à escala celular. O que se passa no recto não deverá ser diferente do que acontece em qualquer outro ponto do tubo digestivo e as condições que regem a absorção de um fármaco estarão intimamente relacionadas com a constituição e a fisiologia das células do epitélio do órgão. Assim, grande parte dos factos relacionados com a penetração de substâncias químicas no organismo podem ser interpretados a partir de concepções sobre a constituição das membranas das células.

### 3.2 — A limitante celular

A travessia celular é, digamos assim, obrigatória em qualquer processo de absorção pelo epitélio de revestimento de um órgão, especialmente se não se considera como válida a absorção pelos espaços inter-celulares, descrita em 1907 por HÖBER para as substâncias hidrossolúveis e sugerida mais recentemente por SCHANKER (<sup>20</sup>) como uma possibilidade para a admissão de iões. Falar em travessia celular é falar em travessia de membranas, visto que é a sua própria limitante que a célula opõe, em primeiro lugar, à penetração de qualquer substância.

A limitante a que nos referimos é a chamada *membrana plasmática*, formação comum a todas as células, e que será (STARLING e EVANS) (<sup>21</sup>) uma camada de condensação desenvolvida numa superfície de separação de acordo com as leis

da tensão superficial. Não pode ser evidenciada pelo microscópio óptico, mas sim pelo microscópio electrónico, tendo-se-lhe reconhecido, por este meio, uma espessura compreendida entre 60-100 Å (<sup>21</sup>) ou, segundo outros, entre 50-120 Å com um termo médio de 70 Å (<sup>22</sup>). OVERTON atribuiu-lhe uma estrutura lipídica tendo, com MEYER, relacionado o coeficiente de partilha O/A de drogas anestésicas e hipnóticas com a actividade. Estas primeiras concepções tem sofrido ataques, ou adaptações, mas mantêm-se, na essência, actualizadas.

Reconheceu-se, entretanto, que a tensão superficial ao nível da membrana celular é da ordem dos 0,1 dines/cm, muito baixa, portanto, para o que seria de esperar de uma tal interface O/A, à qual corresponderia uma tensão da ordem dos 10 a 15 dines/cm. Vários autores, entre os quais DAVSON e DANIELLI (<sup>20</sup>, <sup>23</sup>, <sup>24</sup>) admitiram, então, uma limitante celular constituída por uma dupla camada de moléculas lipídicas orientadas, com grupos polares hidratados na interface O/A, tendo adsorvidas, nas faces em contacto como os meios aquosos da célula e extracelular, uma camada de moléculas proteicas parcialmente desnaturadas e hidratadas. Estas moléculas proteicas, longas, flexíveis, permitiriam, também, explicar até certo ponto a flexibilidade da membrana e teriam influência, dado que a água e os solutos poderão penetrar nos seus interstícios, na própria permeabilidade selectiva da limitante plasmática.

A microscopia electrónica depõe a favor de uma membrana em dupla camada; estudos e concepções mais recentes permitiram, também, confirmar a presença, nesta estrutura, de lípidos anfifílicos, como os fosfolípidos, que apresentam um grupo hidrocarbonado não polar e um grupo com ligeira afinidade para a água. Apresentando-se hidratados, mas não dissolvidos, adoptam em determinadas condições uma disposição lamelar de tipo cristal líquido, no qual os grupos polares se organizam regularmente, como num cristal, enquanto a fracção hidrocarbonada se encontraria no estado líquido. Entre esses lípidos situam-se os que SMALL (<sup>26</sup>) inclui no grupo II: lecitinas, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol, esfingomielinas, etc.

Procurando apoio para estas concepções e meios para o estudo dos processos absorptivos da célula, tem-se tentado construir membranas artificiais que lembrem, nas suas propriedades, a limitante da célula. HOWARD e BURTON (<sup>22</sup>), por exemplo, descrevem uma membrana deste tipo, de alta permeabilidade para a água e elevada resistividade, portanto de permeabilidade limitada para os iões, sugerindo que, ao contrário do afirmado por DANIELLI e outros, não são necessárias moléculas proteicas para reduzir a tensão interfacial ou estabilizar as bi-camadas.

A célula é, entretanto, um vasto complexo de membranas. Além desta limitante plasmática e, certamente, com um tipo de constituição semelhante, existe no citoplasma um verdadeiro retículo representado por um complexo sistema de tubos, vesículas e cisternas que, em oposição à chamada matriz citoplasmática se poderá designar (<sup>21</sup>) por *sistema vacuolar citoplasmático*. Deste sistema fazem parte o retículo endoplasmático (granular e agranular), o complexo de Golgi e a membrana nuclear. Há, assim, de um polo ao outro da célula, uma sucessão de membranas que auxiliam a compreensão dos fenómenos de penetração, travessia e eliminação de substâncias, especialmente na dependência do retículo endoplasmático, e constituindo aquilo que alguns autores designam por *fluxo de membrana*.

### 3.3 — Mecanismos da absorção

No caso dos fármacos, os processos de absorção geralmente envolvidos são passivos, do tipo da difusão e osmose. É essencial, e BRODIE (<sup>27</sup>) o assinala, entrar em linha de conta com o conceito lipídico da membrana já que, como veremos, serão fenómenos de lipossolubilidade que condicionarão, em forte medida, as taxas de absorção da maioria das substâncias medicamentosas. Os fenómenos de transporte

activo estarão na base da absorção e eliminação de produtos normais do metabolismo e de substractos habituais da célula; a glucose, provavelmente certos iões, como o sódio e o potássio, os aminoácidos, etc., disporão de processos activos de transporte, que necessitam de energia para se realizar. Entretanto, o transporte activo pode intervir, também, na absorção de certos medicamentos, como os anti-metabólitos, que apresentam semelhança estrutural com os substractos normais da célula, aproveitando-se, assim, de sistemas de transporte especializados.

Um outro mecanismo de absorção a que actualmente se dá grande importância é a pinocitose<sup>(21, 22, 23)</sup>. Foi originariamente descrita como um processo de entrada de líquido em células em cultura e consiste numa espécie de engolfamento de pequenas gotículas ou partículas por invaginações da superfície celular. A pinocitose tem sido observada em numerosíssimas células, ligada não só à absorção de água como de iões e macromoléculas (proteínas, lípidos). É um processo que requer energia, tal como o transporte activo, servindo-se provavelmente das mesmas fontes e poderá ser, também, uma função geral da célula. As minúsculas cavidades resultantes da invaginação da membrana plasmática poderão associar-se aos sistemas de vacúolos intra-citoplasmáticos tomando, eventualmente, parte no fluxo de membrana<sup>(21)</sup>.

Mas, na maior parte dos casos, a absorção de drogas dependerá, como dissemos, de mecanismos passivos relacionados com a natureza lipídica da membrana. A maioria dos produtos terapêuticos são electrólitos fracos e ligam-se, em certa extensão, a proteínas plasmáticas; tais factos podem falsear um pouco a evidência, mas entrando com eles em linha de conta é possível verificar, segundo BRODIE, que a absorção se processa a uma velocidade relacionada com o coeficiente de partilha  $O/A$  da forma indissociada do produto. Num trabalho anterior<sup>(20)</sup> tivemos oportunidade de abordar alguns destes aspectos e indicamos algumas das conclusões que foram emitidas a propósito da absorção gástrica ou intestinal por vários autores, entre os quais FABRE e col.<sup>(24)</sup>, SCHANKER e col.<sup>(30, 31, 32)</sup> SHORE<sup>(33)</sup> e BRODIE<sup>(24)</sup>.

Um soluto penetra numa célula a uma velocidade  $dm/dt$  relacionada, por DANIELLI<sup>(24)</sup>, com a constante de permeabilidade  $\phi$ , pela expressão:

$$\frac{dm}{dt} = \phi (A) (\Delta C)$$

onde  $A$  é a área da membrana e  $\Delta C$  o gradiente de concentrações do soluto através da mesma membrana.

A constante de permeabilidade é aproximadamente proporcional ao coeficiente de partilha  $O/A$  do soluto, e essa proporcionalidade é ainda mais evidente se se considerar que aquele está parcialmente vaporizado. Sendo  $\alpha$  o coeficiente de partilha e  $P$  a pressão de vapor da substância teremos, de acordo com COE e COE<sup>(24)</sup>

$$\log \frac{\phi}{\alpha} = \gamma \log \frac{P}{\alpha} + \text{constante}$$

Os coeficientes de partilha que se encontram descritos para diversos fármacos estão, em geral, referidos a sistemas do tipo azeite/água ou clorofórmio/água; é, por outro lado, difícil medir com exactidão os coeficientes de partilha de solutos pouco solúveis em qualquer das fases. Por estas razões MARTIN e SYNGE procuraram, já em 1941, relacionar o coeficiente de partilha de uma substância num sistema  $O/A$  com o  $R_f$  obtido por cromatografia de partilha. E, assim, teríamos, sendo  $K$  a relação entre os volumes das fases móvel e estacionária:

$$\alpha = K \left( \frac{1}{R_f} - R_f \right)$$



ou, dando uma representação logarítmo (BATE-SMITH e WESTALL) (24):

$$R_m = \log \alpha = \log K + \log \left( \frac{1}{R_f} - 1 \right)$$

A forma indissociada das drogas é a mais lipossolúvel e, portanto, será ela a envolvida nos processos de transferência. Por outro lado, como se está em presença, na maioria dos casos, de electrólitos fracos — ácidos ou bases — tomam uma particular importância as suas constantes de dissociação e o pH do meio. Desta forma teremos, para os ácidos:

$$pK_a = pH + \log \frac{[\text{ácido não ionizado}]}{[\text{ácido ionizado}]}$$

e, para as bases (adoptando, também, a constante de dissociação ácida):

$$pK_a = pH + \log \frac{[\text{base ionizada}]}{[\text{base não ionizada}]}$$

A absorção desenvolve-se até se atingir o equilíbrio, pois nestes processos passivos os solutos não são transferidos contra gradientes de concentração. Se a droga não fosse continuamente retirada da célula, atingir-se-ia um momento em que haveria igualdade de concentrações de moléculas íntegras, não dissociadas, de um e outro lados da membrana celular. O mesmo não acontecerá com a concentração da forma ionizada, a menos que o pH seja o mesmo nesses dois pontos. A concentração desta última forma pode ser calculada, para um dado valor de pH do meio e em função do seu pKa pelas equações:

$$\% \text{ droga ionizada} = \frac{100}{1 + \text{antilog}(pK_a - p)} \quad (\text{caso de um ácido})$$

$$\% \text{ droga ionizada} = \frac{100}{1 + \text{antilog}(pH - pK_a)} \quad (\text{caso de uma base})$$

Se quiséssemos calcular as relações das concentrações,  $C_1$  e  $C_2$ , de um soluto, de um e outro lados da membrana, teríamos, para os electrólitos ácidos:

$$\frac{C_1}{C_2} = \frac{1 + 10^{(pH_1 - pK_a)}}{1 + 10^{(pH_2 - pK_a)}}$$

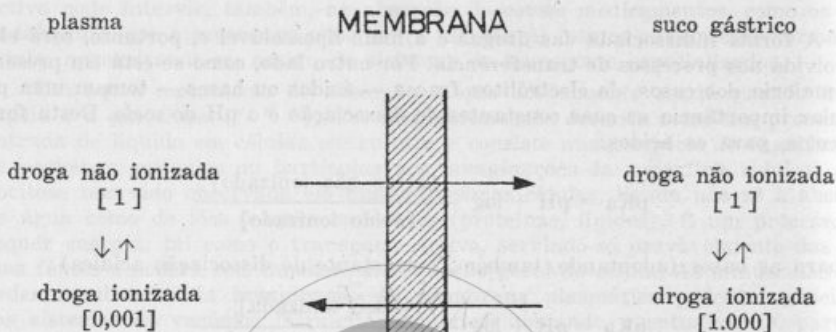
e, para os básicos:

$$\frac{C_1}{C_2} = \frac{1 + 10^{(pK_a - pH_1)}}{1 + 10^{(pK_a - pH_2)}}$$

Estas equações permitem, por outro lado, conhecidos os pKa dos solutos e as suas concentrações  $C_1$  e  $C_2$  calcular os valores de pH junto da membrana (pH efectivo).

Consideremos, por exemplo, o caso da barreira lúmen gástrico/plasma. Pode, pela aplicação daquelas equações, reconhecer-se que a concentração total de uma droga ácida será mais elevada no plasma, enquanto que uma droga básica atingirá maior concentração no suco gástrico. Em termos práticos, pode concluir-se que as drogas ácidas poderão ser absorvidas directamente no estômago, mas não as básicas. A anilina, por exemplo, base de pKa = 4,6 (25) apresentaria as seguin-

tes concentrações relativas no plasma (pH = 7,4) e no suco gástrico (pH vizinho de 1):



Os fenómenos de absorção no intestino são regidos pelas mesmas leis. Fármacos fortemente dissociados, como os compostos quaternários e a estreptomina não são, neste segmento, absorvidos significativamente; mas também o não são produtos como, por exemplo, a sulfaguanidina e outras sulfamidas, que, embora pouco ionizados nas condições locais de pH, apresentam uma molécula praticamente lipo-insolúvel. Por outro lado, ensaios com várias drogas, entre as quais o barbital e o tiopental, a antipirina e a *p*-nitroanilina, mostraram que essas substâncias penetravam na mucosa intestinal a uma velocidade que é função da liposolubilidade da forma não dissociada.

Não se encontram no intestino delgado, e muito menos no recto, condições extremas de pH como as que se verificam no estômago. De acordo com BRODIE<sup>(24)</sup> serão bem absorvidos no intestino os ácidos de pKa superior a 2 e as bases de pKa inferior a 10; mais concretamente, os valores de pKa compatíveis com uma boa absorção intestinal seriam, respectivamente, 2,8 e 8. No intestino poderão, então, ser absorvidos os electrólitos fracos, ácidos ou básicos, cujos pKa respeitem aqueles limites.

Na realidade, poderá ter interesse não o pH do conteúdo do órgão, mas o pH efectivo existente ao nível da própria superfície absorvente, conforme admitiram HOGBEN e col.<sup>(25)</sup>. De acordo com BRODIE<sup>(24)</sup> as relações das concentrações de um soluto no lúmen intestinal e no plasma sugerem um pH efectivo da ordem dos 5,3, o que está de acordo com a observação do mesmo autor de que a mucosa intestinal segregaria iões H<sup>+</sup>. KAKEMI e col.<sup>(27)</sup> sugerem, de ensaios com várias sulfamidas em ratos, que existiria na barreira recto/sangue uma zona levemente acídica como a que se observaria na limitante intestino/sangue. É muito provável, portanto, que as condições de absorção no recto se assemelhem, em última análise, às observadas no intestino delgado.

De acordo com as observações apontadas pode acontecer que os padrões de absorção estabelecidos em função do pH do conteúdo do órgão não correspondam à realidade; se tomássemos como válido este pH, o recto seria o local do tubo digestivo com melhores condições para a absorção de electrólitos fracos básicos. Os valores de penetração de certas drogas na mucosa gástrica não contrariam a hipótese, entretanto, de que o pH efectivo ao nível da superfície absorvente tome valores de certo modo baixos.

Consideremos três substâncias básicas-teobromina (pKa = 0,8), benzocaína (pKa = 2,78) e estriquina (pKa = 8); todas apresentarão uma maior dissociação

ao nível do estômago, encontrando-se aí praticamente ionizadas as duas primeiras, conquanto que não a última, base muito fraca. As relações das concentrações das drogas na plasma e no suco gástrico são, sobretudo para a benzocaína e a es-tricnina, largamente favoráveis ao conteúdo do órgão e o único produto que poderia, eventualmente e em certa medida, ser absorvido, seria a teobromina.

Se tomarmos, agora, três ácidos fracos, por exemplo, o pentobarbital ( $pK_a = 8,11$ ), o ácido acetilsalicílico ( $pK_a = 3,49$ ) e a sacarina (ácido anidro-o-sul-faminobenzoico,  $pK_a = 1,6$ )<sup>(\*)</sup> poderemos presumir que seria o estômago o local que ofereceria melhores condições para a absorção, em especial do barbitúrico, muitíssimo pouco dissociado a pH tão baixo. No caso da sacarina a ionização será já, de certo modo, significativa.

Raciocinando com base no  $pK_a$  das drogas e admitindo um pH efectivo na zona ácida poderíamos dizer que o tubo digestivo tem melhores condições para a absorção de ácidos fracos do que de bases fracas. Mas, na prática, nem sequer uma dissociação de certo modo extensa é incompatível com uma absorção com significado terapêutico. Várias circunstâncias poderão estar na base desta absorção, como a existência de moléculas íntegras mesmo em proporção baixa, associada à permanência longa da droga no órgão, em particular no intestino, de tal forma que o desaparecimento contínuo das formas indissociadas desloca o equilíbrio no sentido da sua contínua formação a partir da fracção ionizada; outro possível factor de absorção seria a existência de mecanismos especializados para sub-tractos normais e acessoriamente utilizados; será, ainda, de considerar a difusão do fármaco sob a forma de um complexo menos polar com alguma substância normalmente presente no lúmen do órgão (SCHANKER,<sup>39</sup>), a existência de fenómenos de pinocitose, etc.

Um aspecto importante a ter em conta nestes processos de absorção é a necessidade de os solutos, para serem tomados pela mucosa, terem que estar, de qualquer forma, dissolvidos no conteúdo líquido do órgão. É evidente que nesta solução existirá um equilíbrio entre partículas neutras e ionizadas, cujas concentrações relativas dependerão do  $pK_a$  da droga e do pH do meio. Mas, para muitos fármacos, esta solubilidade pode ser o factor limitante da absorção, como é o caso, por exemplo, da bis-hidroxycoumarina que, a despeito de ser bastante lipossolúvel, precipitando nas condições de pH do intestino é escassamente absorvida dado que o precipitado se re-dissolve muito lentamente.

#### 4 — Aspectos particulares da absorção e da administração de fármacos por via rectal.

##### 4.1 — Factores que intervêm na absorção rectal de medicamentos

A via rectal levanta problemas de interpretação mais sérios do que outras vias de administração e uma das principais razões reside no aspecto especial da formulação geralmente utilizada. É muito difícil considerar simultaneamente todos os factores que intervêm na cedência do fármaco a partir do excipiente e na sua absorção rectal; mas é também muito difícil analisá-los isoladamente. Uma tentativa de sistematização será, por exemplo, classificá-los nos seguintes grupos:

— factores dependentes do fármaco:

- solubilidade na água e nos lípidos (partilha A/O)
- grau de dissociação em solução aquosa ( $pK_a$ )
- grau de divisão

(\*) Os valores dos  $pK_a$  são os referidos por Martin<sup>(26)</sup>, sendo as constantes acídicas das bases calculadas a partir das constantes de dissociação básicas

— factores dependentes do veículo:

- natureza
- estado no momento da administração (sólido, pastoso ou líquido)
- modo e tempo de liquefacção dos excipientes sólidos (fusão, fusão-emulsão, dissolução, dispersão)
- viscosidade à temperatura rectal
- capacidade de dissolução do fármaco
- sistema físico do conjunto excipiente-fármaco (suspensão, pseudo-emulsão, emulsão A/O ou O/A, solução)

— factores dependentes do local de acção:

- temperatura
- pH
- conteúdo líquido
- existência de movimentos

As dificuldades com que depara quem pretender estudar estes assuntos surgem, em grande parte, da própria bibliografia, onde muitos aspectos são considerados superficialmente ou não são, sequer, abordados e raras vezes com a indispensável sistematização. Na realidade, a atenção da maior parte dos autores tem estado voltada, sobretudo, para as relações de solubilidade excipiente-medimento e a sua influência na cedência e absorção, a nível rectal, das drogas.

#### 4.2 — Revisão bibliográfica

A falta de sistematização nestes estudos e a discrepância que, muito frequentemente, se nota em diferentes trabalhos, tornam difícil estabelecer noções gerais a partir da bibliografia. Por isso, para dar uma panorâmica daquilo que tem sido aceite como condicionantes na absorção rectal, faremos uma rápida revisão de um grupo de trabalhos que nos parecem mais significativos ou terão influenciado mais particularmente as ideias que têm sido estabelecidas a este respeito. Agruparemos esses trabalhos em dois tipos, conforme incluem ensaios «in vitro» ou ensaios «in vivo».

##### 4.2.1 — Ensaios «in vitro»

Muitas das conclusões emitidas sobre a absorção rectal de medicamentos tem sido baseadas, pelo menos em parte, em ensaios «in vitro», critério, de resto, bastante discutível.

Tem-se recorrido, como regra, à simples difusão em água ou à difusão através de membranas numa fase aquosa. De uma rápida análise de artigos de A. DEL POZO, CEMELI, BARDET, HARTMANN e LA ROCCA, MÜHLEMANN e NEUENSCHWANDER, ECKERT e MÜHLEMANN, MÜHLEMANN e GRAFFENRIED, FAULÍ, KERCKHOFFS e HUIZINGA, KEDVESSY e MEZEY, ADAM e col., PETEANU e col., SZÁNTÓ e col., etc. (<sup>35, 36, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, ...</sup>) pode concluir-se que, em geral, é mais rápida a difusão de substâncias hidrossolúveis e, sobretudo, quando incorporadas num excipiente gordo sob a forma de suspensão. A concordância já não é tão geral no que respeita à utilidade da adição de agentes tensioactivos.

Outro factor que se torna muito importante neste tipo de ensaios é a temperatura de fusão das massas gordas. Os melhores resultados foram conseguidos, frequentemente, com manteiga de cacau como excipiente, em oposição a massas do tipo dos glicerídeos semi-sintéticos que, geralmente, apresentam uma zona de

fusão um pouco mais elevada do que aquela gordura natural. O aumento da viscosidade na zona de fusão seria, também, outro aspecto que prejudicaria a cedência das drogas.

Os excipientes hidrossolúveis, do tipo, por exemplo, dos polietilenoglicóis, darão com substâncias também hidrossolúveis (este género de ensaios não dá bons resultados com drogas de solubilidade na água muito baixa) uma cedência de início mais lento do que as massas gordas, mas duradoura e com valores razoáveis no decurso do ensaio. Um tipo de técnicas que utiliza métodos de difusão em placas (de gelose, por exemplo) de corantes, bactericidas ou bacteriostáticos (medindo-se, então, zonas de inibição em placas cultivadas) dá, entretanto, o que não surpreende nestes casos embora não corresponda à realidade biológica, resultados mais favoráveis para os excipientes hidrossolúveis, quando comparados com excipientes lipófilos.

#### 4.2.2 — Ensaio «in vivo»

A harmonia das conclusões é menor do que a que se encontra nos ensaios anteriormente descritos. Estamos em presença de membranas celulares, que não se comportam como simples e estáticos filtros, e as causas de variação são maiores, avolumado que é o número de factores que intervem. Nestes ensaios tem sido utilizados diferentes animais (rato, coelho, cobaia, gato, cão e o próprio homem), são diversas as drogas, com solubilidades distintas e diferentes características de dissociação, como variados tem sido os métodos de avaliação dos resultados. Senão vejamos, numa rápida revisão, alguns trabalhos mais significativos:

SCHROFF (*cit.*<sup>53</sup>) — Este autor utilizou duas drogas hidrossolúveis (salicilato e iodeto de sódio). Obteve melhores valores de absorção com supositórios emulsão O/A (manteiga de cacau + lecitina) e os piores nos casos de incorporação a seco.

BÜCHI (<sup>54</sup>) — Iguamente refere melhores resultados para as formulações tipo emulsão (por ordem: emulsão O/A, emulsão A/O, pseudo-emulsão, suspensão). Também o salicilato de sódio se mostrou mais conveniente do que o ácido salicílico.

CHARONNAT e col. (<sup>55</sup>) — O nicotinato de metilo (muito pouco hidrossolúvel) foi melhor absorvido quando incluído em supositórios de gelatina glicerinada do que de manteiga de cacau.

FRIESEN (*cit.*<sup>56</sup>) — Utilizando cloridrato de morfina, extracto de beladona e Pantopon em seres humanos obteve melhores resultados com a manteiga de cacau.

PETERSON e col. (<sup>57</sup>) — O iodeto de sódio foi melhor absorvido a partir de gelatina glicerinada, monoestearato de propilenoglicol, Carbowax 4000 e Tween 61, do que de manteiga de cacau.

HASSLER e SPERANDIO (<sup>58</sup>) — Barbitúricos sódicos foram mais rapidamente absorvidos em manteiga de cacau, obtendo-se resultados mais duradouros com os polietilenoglicóis.

CACCHIOLO e HASSLER (<sup>59</sup>) — A aspirina, substância muito pouco hidrossolúvel, foi melhor absorvida, em seres humanos, incorporada em polietilenoglicóis do que em manteiga de cacau.

CEMELI e DEL POZO (<sup>60, 61</sup>) — O salicilato de sódio foi melhor absorvido a partir de massas gordas, sendo as melhores as de ponto de fusão mais baixo e menor viscosidade na zona de fusão.

BARDET e CEMELI (<sup>62, 63</sup>) — Condições de absorção mais rápida — droga hidrossolúvel em suspensão em excipiente gordo; efeitos mais duradouros — polietilenoglicóis.

CEMELI e col. (<sup>64</sup>) — O metilsulfato de neostigmina, relativamente hidrossolúvel, foi

- absorvido muito mais rapidamente em excipiente gordo, com vantagem da manteiga de cacau sobre os Imhausen.
- BOLICARD e col. (67, 68) — Do mesmo modo, uma substância hidrossolúvel (cloridrato de efedrina) foi melhor absorvida incorporada em manteiga de cacau.
- PENNATI e STEIGER-TRIPI (69) — Obtiveram os melhores resultados com uma sulfamida solúvel (sulfisomidina sódica) em suspensão em base gorda; as formas escassamente hidrossolúveis (sulfisomidina e sulfa-cloropiridazina) tiveram como melhor excipiente os polietilenoglicóis.
- SAMELIUS e ASTRÖM (70) — O hexobarbital sódico foi bem absorvido, especialmente a partir de supositórios de manteiga de cacau, enquanto que o hexobarbital praticamente o não foi. Para o ácido acetilsalicílico os melhores excipientes foram os Imhausen, seguindo-se a manteiga de cacau e, com piores resultados, os polietilenoglicóis.
- RIEGELMAN e CROWELL (71) — Os veículos sólidos atrasam a absorção, ou seja, as drogas são mais rapidamente absorvidas a partir de soluções ou suspensões aquosas. Vários tensoactivos usados (Tween, Laurilsulfato de sódio, Antarox) prejudicaram a absorção.
- PICCININI e ANCONA (72) — A sulfametoxipiridazina (muito pouco solúvel em água) foi bem absorvida em Imhausens, pertencendo os piores resultados à manteiga de cacau. O Tween 61 deu resultados de nível razoável, embora com pico tardio.
- HOBEL e TALEBIAN (73) — O acetaminofeno (N-acetil-p-aminofenol), substância muito pouco hidrossolúvel, foi melhor absorvida a partir de gelatina glicerinada do que de um excipiente tipo «adepts neutralis».
- ALBUQUERQUE (74) — Ensaio efectuados com pentobarbital e seu sal sódico, e estri-  
cnicina e sulfato de estri-  
cnicina, em gatos e coelhos, mostraram que a mais rápida absorção se consegue com fórmulas de veículo aquoso. Utilizando excipientes sólidos, a melhor formulação para o barbitúrico solúvel foi a suspensão em base gorda hidrófoba, enquanto que para o pentobarbital se conseguiram melhores resultados com polietilenoglicóis. O sulfato de estri-  
cnicina tem como excipiente sólido de eleição a manteiga de cacau (pseudo-emulsão) e a estri-  
cnicina base as massas gordas com pequena característica emulsiva.
- NEUWALD e col. (75) — Os derivados sódicos da tolbutamida e de vários barbitúricos são melhor absorvidos do que as suas formas neutras. Os excipientes com índice de hidroxilo elevado apresentam vantagens.
- KAKEMI e col. (76) — Verificaram que a absorção de sulfamidas era intensificada pela adição de tensoactivos (Myrjs, Tweens, Spans) a uma base gorda.
- ULRICH e WIESE (76) — Utilizando aprobarbital e o seu derivado sódico reconheceram que a melhor absorção pertencia à forma hidrossolúvel em excipiente gordo, sendo favorável a adição de uma pequena quantidade de laurilsulfato de sódio.
- KERCKHÖFFS e HUIZINGA (77) — Verificaram que o tiazinâmio (tiazinâmio metilsulfato) era melhor absorvido a partir de manteiga de cacau do que de polietilenoglicóis: o inverso se verificou para a indometazina, substância praticamente insolúvel na água. Ensaio feitos em seres humanos.
- KAKEMI e col. (78) — Utilizando o sulfisoxazol, substância que se pode considerar muito pouco solúvel em água, verificaram que a absorção a partir de supositórios de manteiga de cacau era favorecida pela adição de tensoactivos, excepto se se utilizarem quantidades excessivas desses agentes.
- KAKEMI e col. (79) — Ensaíram várias sulfamidas sob a forma neutra, portanto muito pouco solúvel (sulfisoxazol, sulfaetiltidiazol e sulfapiridina) verificando que a adição de vários tensoactivos não iónicos prejudicou a absorção.
- KAKEMI e col. (80) — Ainda em consequência de ensaios com sulfamidas afirmam que a forma não ionizada é mais rapidamente absorvida do que a dissociada e que a lipossolubilidade do fármaco é um factor dominante na absorção.
- LOWENTHAL e BORZELLECA (81) — Verificaram que a absorção de salicilato de sódio se processou melhor do que a do ácido salicílico a partir de várias bases

(manteiga de cacau, mistura de glicérides semi-sintéticos, polioxietilenoglicóis), com excepção do monoestearato de polioxietilenosorbitano.

DILLER e BÜNGER<sup>(82)</sup> — Verificaram com uma sulfamida muito pouco solúvel — a sulfadimetoxina — que o tempo de latência do efeito está relacionado com o tempo de desintegração do supositório e com a dissolução do princípio activo.

STEINKE e col.<sup>(83)</sup> — O teor da absorção será uma função das propriedades de fusão do veículo. Nesse aspecto a manteiga de cacau ultrapassou o Estarinum E.

NEUWALD e ACKARD<sup>(84)</sup> — Ensaíram excipientes gordos, hidrossolúveis, cápsulas rectais e enemas. Como drogas, utilizaram a aminofilina (boa hidrossolubilidade) e a teofilina (pouco solúvel em água). Não notaram diferenças na absorção das duas drogas em base gorda nem influência de agentes emulsivos ou da viscosidade do excipiente. O factor primário na absorção seria a capacidade intrínseca da droga de ser absorvida. Os diferentes veículos, com excepção do enema, não influíram significativamente em comparação com as bases gordas. O supositório não tem influência na absorção desde que concorde com a sua definição, isto é, que funda, dissolva ou amoleça no recto. Ensaio conduzido no homem.

VALEIRAS<sup>(85)</sup> — Conclue, de ensaios com ácido paraminosalicílico e PAS sódico, que a absorção das drogas se faz na forma iónica... Como melhor excipiente encontrou o Suppocire BS2X e como menos favorável a manteiga de cacau.

PLAXCO e FOREMAN<sup>(86)</sup> — Afirmam que, enquanto que os tensoactivos não iónicos derivados do sorbitano que usaram (Spans, Tweens, Brijs, Myrjs) aumentaram a cedência e a difusão da aminofilina «in vitro» o contrário ocorreu em ensaios no animal.

#### 4.2.3 — Correlação entre os ensaios «in vitro» e «in vivo»

Muitos autores, como PLAXCO e FOREMAN<sup>(86)</sup>, NEUWALD e ACKARD<sup>(84)</sup>, etc., não consideram válido estabelecer compromissos sobre o comportamento de fórmulas no vivo à custa dos ensaios «in vitro». Se é pertinente esta opinião, não deixa de ser verdade que, pelo menos nalguns aspectos, os resultados dos ensaios mecânicos se adaptam ao que se observa no animal. Uma boa cedência, da qual a absorção será um corolário, exige a liquefacção do supositório a uma temperatura semelhante à rectal e a solubilidade do fármaco na água; embora a absorção rectal possa ser significativa em condições diversas, não há dúvida que os melhores resultados se obtêm com aquelas premissas. E, pelo menos neste aspecto, os dois sistemas de ensaio fornecem resultados concordantes.

#### 4.3 — Discussão e interpretação das conclusões da revisão bibliográfica

##### 4.3.1 — Influência dos factores dependentes do fármaco sobre a absorção

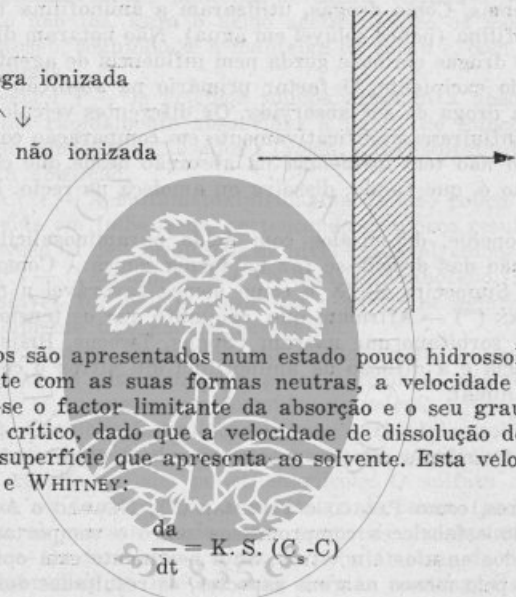
Uma conclusão evidente se pode tirar do que ficou exposto — a velocidade com que uma droga é absorvida está relacionada com a sua hidrossolubilidade. Sucede, entretanto, o que pode parecer em oposição àquele facto, que a absorção será tanto melhor quanto menos ionizável for a molécula do fármaco e quanto mais lipossolúvel a sua forma indissociada. O acordo entre estes aspectos antagónicos resulta de que, se é indispensável que uma droga esteja numa forma lipossolúvel para se compreender a sua penetração numa limitante lipídica, também é notório que o epitélio absorvente contacta com o meio aquoso do conteúdo do órgão no qual a substância terá, então, que se dissolver. LEES e também GORRINGE e SPROSTON (*cit.*<sup>81</sup>), admitem concretamente que a velocidade de dissolução de um fármaco na água condiciona a rapidez da sua absorção no tubo digestivo. Na

realidade, o que teremos presente será um equilíbrio entre moléculas neutras e ionizadas, numa extensão comandada pelo pKa do soluto e pelo pH do meio. Como já o sabemos, as primeiras vão sendo retiradas da solução, porque são mais lipossolúveis, pelas próprias células, deslocando-se o equilíbrio no sentido da sua formação:

Fase aquosa

MEMBRANA CELULAR

Droga ionizada  
 $\uparrow \downarrow$   
 Droga não ionizada



Se os fármacos são apresentados num estado pouco hidrossolúvel, o que acontece frequentemente com as suas formas neutras, a velocidade de dissolução na água pode tornar-se o factor limitante da absorção e o seu grau de divisão pode ser de certo modo crítico, dado que a velocidade de dissolução de uma substância é uma função da superfície que apresenta ao solvente. Esta velocidade é definida pela lei de NOYES e WHITNEY:

$$\frac{da}{dt} = K \cdot S \cdot (C_s - C)$$

em que  $dt$  representa um intervalo de tempo,  $da$  a quantidade de soluto,  $S$  a sua superfície,  $C$  a sua concentração no solvente e  $C_s$  a concentração numa solução saturada;  $K$  é uma constante relacionada com a temperatura, pH, agitação, etc.

A velocidade de dissolução será, pois, tanto maior quanto mais afastada da saturação estiver a solução. No organismo vivo e no caso dos fármacos,  $C$  toma, por ser muito pouco hidrossolúvel na forma indissociada e pelo facto das suas moléculas serem rapidamente retiradas da solução por absorção, valores muito pequenos, motivo porque a igualdade se pode simplificar para:

$$\frac{da}{dt} = K \cdot S \cdot C_s$$

A área total das partículas de um soluto será igual a  $\frac{6}{d} \times \frac{W}{D}$ , sendo  $d$  o seu diâmetro médio em micra,  $W$  o peso,  $D$  a densidade.  $\frac{W}{D}$  será o volume ocupado.

Conclue-se, portanto, pela vantagem de reduzir as substâncias a um pó o mais fino possível, antes de as incorporar no veículo, sempre que elas não sejam apresentadas sob a forma de solução e, sobretudo, quando forem dotadas de pequena hidrossolubilidade.



#### 4.3.2 — Influência sobre a absorção de factores relacionados com o veículo

Pode concluir-se, de um modo geral, que a administração dos fármacos num veículo líquido (solução ou suspensão) permite uma acção mais rápida. Parece, também, poder depreender-se que um dos factores que condicionam a velocidade de absorção a partir de excipientes sólidos será a rapidez com que estes se liquefazem no recto, qualquer que seja o processo. Serão de preferir, portanto, dentro dos excipientes gordos, os que apresentem uma zona de fusão total nitidamente para baixo da temperatura rectal do animal. E poderia ser essa uma das razões porque a manteiga de cacau é favoravelmente apontada no capítulo absorção, em ensaios comparativos com outros excipientes lipófilos. O seu ponto de fusão é relativamente baixo, referido entre os 30 e os 35° C. (<sup>68, 69, 57, 58, 59, 60, 21, 52, 93, 94, ...</sup>).

A nossa experiência pessoal, entretanto, obriga-nos a afirmações mais prudentes. Encontramos, com efeito, diferenças nítidas nos tempos de absorção de fármacos, favoráveis a um veículo líquido quando consideramos soluções ou suspensões em água; mas raramente as encontramos entre os resultados de uma formulação em óleo (azeite) e em excipiente sólido gordo, manteiga de cacau ou excipiente tipo «adeps solidus» com ponto de fusão inferior à temperatura rectal dos animais com que trabalhamos. Pelo menos não vimos que as diferenças eventualmente observadas pudessem ser imputadas à diferença de estado nos casos considerados. Na realidade, nestes excipientes sólidos e muito especialmente na manteiga de cacau, a fusão completa atinge-se rapidamente nas condições fisiológicas, podendo dizer-se que se inicia logo após a introdução do supositório no recto; haverá, assim, a partir das camadas superficiais, princípio activo imediatamente disponível para se iniciar a absorção. Como a própria natureza gorda do excipiente é, em relação a um veículo aquoso, um motivo de atraso, o pequeno tempo de latência derivado da necessidade do excipiente fundir pode ser total ou parcialmente mascarado. Quando um excipiente sólido, gordo, transporta substâncias activas facilmente solúveis em água e em proporções apreciável, a interferência do estado pode ser ainda menos aparente, dado que a partilha daquelas substâncias é francamente favorável à água e elas podem atingir, por fusão ou simples amolecimento das camadas superficiais do supositório, concentração apreciável num volume escasso, como é o do líquido rectal; mas mesmo para os fármacos dificilmente hidrossolúveis a demora da fusão do supositório (e isto pode ser também verdadeiro para os excipientes que se liquifazem por dissolução, processo em geral mais lento) pode, se não for excessiva, não ter grande influência sobre a velocidade de absorção, uma vez que esta está sobretudo limitada pela própria dificuldade que aqueles fármacos encontram em se dissolver.

Os excipientes sólidos que dependem da água para se liquefazerem no recto estão, «à priori», numa certa desvantagem. Com efeito, o conteúdo líquido daquele órgão não é muito abundante e em consequência de um feito osmótico poderá haver um fluxo de líquido dos tecidos para o lúmen, que poderá prejudicar a absorção. Alguns excipientes deste tipo, como a gelatina glicerinada, tem mesmo efeitos laxativos e os próprios polietilenoglicóis, pelo que pudemos observar nos animais que utilizamos (de pequeno porte, todavia), nem sempre são bem tolerados.

Embora eventualmente outras razões, além da demora da liquefacção, possam ser responsabilizadas pelo facto, fica-nos de concreto que, na maioria dos casos (mas nem sempre), os excipientes hidrossolúveis atrasam, em relação aos fusíveis, a cêndencia e a absorção de substâncias no recto.

Consideremos outro aspecto — a influência da viscosidade do veículo à temperatura rectal. CEMELI e Del Pozo (<sup>40, 45</sup>) contam-se entre os autores que afirmam que a melhor absorção se dá, pelo menos no caso dos excipientes gordos, a partir daqueles que apresentam menor viscosidade na zona de fusão. Outros, como NEUWALD e ACKARD já citados, não consideram válida esta relação de causa e efeito. Não vimos, pela nossa parte, que a viscosidade das massas gordas tenha influência

assinalável, pelo menos dentro dos valores que ela toma normalmente na zona de fusão completa, na absorção rectal. É provável, entretanto, que essa influência se faça sentir para valores de viscosidade de certo modo elevados (caso das Massas G, por exemplo).

Retomando agora o que deixamos dito sobre a influência da solubilidade dos fármacos na sua absorção, façamos intervir a do próprio excipiente. Corresponderá a estudar as relações excipiente-medicação com base nas suas solubilidades relativas que interferem, associando em certos casos características emulsivas, não só no modo como o fármaco se encontra distribuído no veículo (constituindo-se sistemas de uma, duas ou mais fases), mas também na forma como se comportam quando administrados no recto. Trata-se de um complexo de relações difíceis de encarar isoladamente e que tem, pelas suas importantíssimas implicações na absorção rectal, merecido em especial a atenção dos investigadores. Se quiséssemos, entretanto, estabelecer um esquema de estudo, poderíamos encarar os seguintes aspectos condicionantes:

- solubilidade do fármaco, ou melhor, o seu coeficiente de partilha O/A;
- modo de distribuição do fármaco no veículo (solução, emulsão, suspensão);
- sistema da fórmula monofásico (solução) ou polifásico (suspensão, pseudo-emulsão, emulsão A/O ou O/A);
- modo de liquefacção dos excipientes sólidos (dissolução, fusão, associadas ou não a emulsão).

Alguns destes pontos já foram referidos isoladamente. Só os voltaremos a considerar na medida em que devam ser responsabilizados num conjunto.

Assim, referimos que as substâncias hidrossolúveis permitem uma absorção mais rápida; interessa agora considerar a influência que o excipiente pode exercer nessa mesma absorção. Parece poder afirmar-se com relativa segurança que as melhores condições para um efeito mais rápido se conseguem, no caso dos supositórios, com as suspensões de substâncias solúveis em água em excipiente gordo, sendo de preferir os que atingem rapidamente o estado de fusão transparente no recto.

A influência da hidrofília dos excipientes gordos sobre a absorção tem suscitado grande divergência de opiniões. Passada a influência dos antigos trabalhos de RAPP, SCHROFF, BÜCHI, entre outros, não se encontram provas de que a presença de tensoactivos favoreça sempre a absorção de substâncias hidrossolúveis. De acordo com o que pudemos observar, pensamos que o seu efeito é desfavorável em muitos casos.

Uma justificação para o desacerto de opiniões sobre este assunto pode ser encontrada nos trabalhos de KAKEMI e col., já referidos. Sugere-se, com efeito, que, de um modo geral, a adição de pequenas quantidades de agentes tensoactivos em supositórios de base gorda pode ser favorável, aumentando a velocidade de absorção de fármacos solúveis em água, notando-se um efeito inverso com proporções relativamente elevadas dos mesmos agentes. Os autores japoneses argumentam, com base no estudo de uma série de tensoactivos não iónicos, que estes constituiriam micelas que englobariam as moléculas dos solutos. Estabelecer-se-ia na solução um equilíbrio entre droga livre e droga em micelas, dependente da concentração do produto tensoactivo; a mucosa seria atravessada unicamente pelas moléculas livres, já que as dimensões das micelas não seriam compatíveis com esse processo. A absorção total do soluto seria dada por:

$$A_t = \frac{A_f}{1 + K_m} S + \frac{A_m \cdot K_m \cdot S}{1 + K_m} S$$

sendo  $A_f$  a velocidade de absorção de droga livre,  $A_m$  a da droga em micelas e  $S$  a concentração do tensioactivo.

A influência destes agentes, mesmo em proporção apreciável, parece, entretanto, não se manifestar desfavoravelmente nos ensaios «in vitro». Na realidade os emulsivos aumentariam a cedência o que traria, como consequência no vivo, aumento da velocidade de absorção<sup>(18)</sup>; doses elevadas daquelas substâncias teriam, ainda, igual efeito sobre a cedência, mas prejudicariam, como referimos, a penetração dos fármacos na membrana celular. A suportar esta teoria estão também os trabalhos de PLAXCO e FOREMAN<sup>(16)</sup> com tensioactivos derivados do sorbitano; os autores verificaram que a cedência da aminofilina não era prejudicada pelos emulgentes, mas sim a sua absorção, sendo, portanto, discordantes os resultados dos ensaios no vivo e «in vitro». Aceitam como provável a explicação de KAKEMI e col., ou seja, a constituição de micelas para as quais o celofane é permeável mas não a membrana celular e adiantam que é, ainda, possível que aqueles agentes irrite a mucosa rectal alterando a sua permeabilidade ou emulsionem ou de qualquer forma modifiquem o muco rectal, levando-o a englobar as drogas ou interferir na sua absorção.

Vejamos agora o problema da absorção das substâncias hidro-insolúveis ou, com mais propriedade, muito pouco hidrossolúveis. O material que encontramos para estudo é muito menos abundante e as opiniões mais divergentes ainda. Assim, por exemplo, CACCHIOLO e HASSLER<sup>(14)</sup> citam os polietilenoglicóis como os excipientes mais favoráveis para o ácido acetilsalicílico, em oposição à manteiga de cacau; SAMELIUS e ÅSTRÖM<sup>(15)</sup> referem precisamente o inverso. As conclusões dos nossos ensaios, conduzidos com pentobarbital em gatos, concordam, entretanto, com as de PENNATI e STEIGER-TRIPPI<sup>(16)</sup> com sulfonamidas. Verificamos, assim, e de um modo tão aparente que não nos deixou margem para dúvidas, que o barbitúrico era melhor absorvido, no recto, a partir de misturas de Carbowaxes, especialmente de fórmulas com uma pequena proporção de água. Conseguimos com este tipo de formulação uma velocidade de absorção apreciável, embora menor que a do derivado sódico em excipiente gordo hidrófobo.

É de notar que o pentobarbital se dissolve nestes polietilenoglicóis; estes polímeros de peso molecular relativamente elevado não devem ser absorvidos no recto, como não o são por via oral. Teremos, portanto, o fármaco na ampola rectal dissolvido num veículo hidromiscível e se a quantidade de líquido no lúmen do órgão não for muito elevada, essa solução mantém-se. As moléculas, neutras, do barbitúrico são, entretanto, mais solúveis nos lípidos, deslocando-se do veículo, que as contém dissolvidas, para a mucosa. Como é necessário que o excipiente se torne suficientemente fluido, esta mudança de estado é nestes casos, verdadeiramente, o factor limitante da velocidade de absorção. Pode pensar-se, entretanto, que por efeito osmótico haja uma chamada de líquido para o lúmen do órgão que leve, se for apreciável, à precipitação do barbitúrico; mas, mesmo assim, esta precipitação traduzir-se-á na formação de partículas certamente muito pequenas, menores que as que conseguimos obter por divisão por meios mecânicos. Para uma droga muito pouco solúvel, como o pentobarbital, a superfície de contacto com o solvente é um factor crítico na velocidade de dissolução e, por essa razão, a administração numa fórmula na qual ele vá dissolvido, embora precipitando posteriormente na ampola rectal, pode oferecer resultados melhores do que uma fórmula em que se apresente em suspensão.

Como conclusão poderíamos sugerir que para fármacos muito pouco hidrossolúveis os melhores excipientes poderiam ser aqueles em que eles se dissolvessem. Concretamente, no caso dos barbitúricos e das sulfonamidas (encarando apenas o aspecto de velocidade de absorção) os polietilenoglicóis poderão contar-se entre esses excipientes.



No conjunto dos trabalhos que consultámos não encontramos, como regra, reservas ou considerações quanto à actividade farmacológica do princípio activo e, como consequência, quanto à sua proporção na fórmula. Consideramos, entretanto, que este ponto merece ser analisado, já que as circunstâncias que dificultam ou atrasam a cedência e a absorção podem manifestar-se de um modo mais aparente sempre que o fármaco ocupe um pequeno volume em relação ao veículo. Entre essas circunstâncias poderemos citar a temperatura de fusão do excipiente e o seu estado de fluidez no recto, o efeito micelar dos tensoactivos, um possível efeito de competição entre um excipiente gordo, especialmente quando emulsionado, e a limitante celular lipoproteica, para as moléculas indissociadas do princípio activo, etc.

Na quase ausência de opiniões alheias, servir-nos-emos, sobretudo, das conclusões dos nossos próprios ensaios<sup>(23)</sup> em coelhos com um alcalóide sob a forma de base (estricnina) e de sulfato. Ao contrário do que afirmaram NEUWALD e col.<sup>(24)</sup> a partir de ensaios com atropina e sulfato de atropina, também em coelhos, verificamos nítidas diferenças de velocidade de absorção entre as duas formas da droga que utilizamos. Na realidade, o sulfato de estricnina foi, em quase todos os tipos de formulação, muito mais rapidamente absorvido por via rectal do que a estricnina base. Também a solução ou suspensão em água, respectivamente do sulfato e da base, estão em vantagem sobre as correspondentes fórmulas de veículo sólido ou líquido oleoso, embora para o sulfato de estricnina tivéssemos obtido em supositórios tipo pseudo-emulsão resultados muito próximos dos do enema aquoso; seguiram-se os excipientes puros, anidros, não emulsivos ou com hidrofília muito pequena. Os excipientes com características emulsivas serão de preferir no caso da estricnina base.

Finalmente, como conclusão geral sobre a influência do tipo de formulação na administração de fármacos por via rectal poderíamos dizer que:

- a absorção mais rápida obtém-se com drogas hidrossolúveis;
- serão de preferir os enemas de veículo aquoso;
- para as drogas hidrossolúveis são mais convenientes, dentro dos excipientes para supositórios, os gordos hidrófobos ou com pequena hidrofília;
- para certas substâncias em forma não hidrossolúvel, como por exemplo barbitúricos e sulfamidas, obtém-se bons resultados com os polietilenoglicóis;
- para substâncias de muito baixa solubilidade na água e, especialmente, em pequena proporção no supositório, são de aconselhar os excipientes gordos com pequena hidrofília natural (certos excipientes semi-sintéticos, por exemplo), ou adicionados de uma pequena quantidade de um agente emulsivo, como por exemplo o Aerosol OT, o laurilsulfato de sódio, etc.;
- excipientes constituídos por, ou contendo, elevadas proporções de substâncias tensoactivas, nomeadamente derivados do sorbitano, são francamente desfavoráveis na maioria dos casos;
- o tempo de liquefacção do supositório no recto deve ser o mais curto possível.

#### 4.3.3 — Influência, sobre a absorção, de factores relacionados com o local de administração

A influência da temperatura rectal é óbvia, sobretudo no caso dos excipientes que dependem da fusão para se liquefazem. Muitos excipientes apresentam, todavia, uma temperatura de fusão completa situada numa zona crítica, ou seja, cerca

dos 36-38°. Será um aspecto a ter em conta quando se pretendem comparar resultados obtidos no homem e em animais de experiência. Com efeito, a temperatura rectal do primeiro é próxima dos 37°, enquanto que em muitos animais é significativamente mais elevada. Estão neste caso, por exemplo, o coelho e o gato, para os quais encontramos como valores habituais 38-39°, ou mesmo um pouco mais.

A influência do tempo de permanência da fórmula no órgão dispensa comentários. A menos que a administração seja seguida do reflexo da defecação, as substâncias activas podem permanecer em contacto com a mucosa rectal tempo apreciável. É evidente, também, o papel desempenhado pelo conteúdo líquido da ampola, especialmente no caso dos excipientes hidrossolúveis ou hidromiscíveis.

O papel do pH rectal compreende-se, também, facilmente, a partir das considerações que fizemos sobre dissociação e lipossolubilidade dos fármacos. Consideremos, por exemplo, as equações de dissociação da estricnina e do pentobarbital; sendo [E] e [P], respectivamente, a concentração das moléculas não dissociadas teremos:

$$pK_a = pH + \log \frac{[EH^+]}{[E]}$$

e:

$$pK_a = pH + \log \frac{[P]}{[P^-]}$$

Admitindo para a estricnina um  $pK_a = 8$  haverá igualdade de concentrações de iões e moléculas neutras a  $pH = 8$ . Tomando [E] como unidade pode verificar-se que  $[EH^+]$  decuplica de cada vez que o pH baixa uma unidade, diminuindo em contrapartida dez vezes sempre que o pH sobe uma unidade além de 8. Concentrações significativamente elevadas de moléculas íntegras só seriam obtidas em zonas de pH alcalino.

No caso do pentobarbital, sendo o seu  $pK_a = 8,1$  [P] será igual a  $[P^-]$  a  $pH = 8,1$ . A concentração de iões subirá dez vezes de cada vez que o pH se eleva uma unidade e baixa dez vezes quando o pH desce uma unidade para baixo de 8,1. Isto significa que já a  $pH = 7$  se encontra predomínio de moléculas indissociadas ( $[P]/[P^-] = 12,6$ ) e que uma ionização de certo modo extensa se encontra em alcalinas de pH.

Entretanto, considerações realmente válidas só poderão ser feitas a partir do conhecimento do pH que comanda, em última análise, a ionização da droga. Será de ter em conta o pH do conteúdo do órgão ou a influência última será a de uma zona levemente acidica à superfície do epitélio (provavelmente por secreção de prótons)? Por outro lado, há que encarar a influência que a própria administração das fármacos possa exercer sobre o pH local; neste aspecto, o recto estará mais desprotegido do que a parte alta do tubo digestivo e a recuperação da reacção do meio para os valores habituais pode ser relativamente mais demorada e influenciar durante um certo tempo a absorção. Em condições normais de alimentação e saúde o pH rectal do homem é neutro ou ligeiramente alcalino (entre 7 e 7,4). Nos animais com que trabalhamos encontramos 7,5-8,5 para os coelhos e 8-9 para os gatos. Então, se considerarmos como eficaz o pH do conteúdo do órgão, encontraremos que o recto apresenta condições especialmente favoráveis para a absorção de electrólitos fracos básicos. Na realidade, e sem querer tirar do facto ilações comprometedoras, pudemos verificar que a via rectal se mostrou muito mais vantajosa para a administração da estricnina do que a via oral, enquanto que esta última não ficou em desvantagem no caso do barbitúrico.

### 5 — Situação da via rectal perante outras vias de administração de medicamentos

É evidente que para se poderem tirar conclusões a este respeito com inteira justiça será necessário conduzir ensaios em igualdade de formulação. Muitas das opiniões desfavoráveis sobre a administração por via rectal assentam na escolha da forma da droga menos conveniente ou na adopção do excipiente menos favorável.

A maior parte dos estudos comparativos sobre a via rectal (e não são muitos...), têm sido feitos em relação à via oral. Assim, KERCKHOFFS e HUIZINGA referem ter encontrado melhores valores de absorção oral para a aminofilina, teofilina e teofilinato de colina<sup>(51)</sup> e que a via rectal provou, em contrapartida, ser mais eficaz utilizando 100 mg de tiazinâmio em manteiga de cacau<sup>(52)</sup>. ULRICH e WIESE<sup>(53)</sup> concluem que a absorção rectal de aprobarbital e aprobarbital sódico no homem pode ser considerada superior à oral: WALKLING<sup>(54)</sup> considera a administração «per os» de efeitos superiores. HÜDEPOHL e col.<sup>(55)</sup> afirmam que as vias oral e rectal se equivaleram, quer quanto à dose quer quanto à velocidade de absorção, na administração de prednisona em seres humanos.

Num trabalho anterior<sup>(56)</sup> referimos ensaios, de certo modo extensos, em que comparamos, em semelhança de formulação e equivalência de doses, a absorção de estricnina (base e sulfato) e de pentobarbital e seu sal sódico pelas vias rectal, oral, intra-muscular e intra-peritoneal. Adicionalmente dispunhamos dos resultados da formulação com veículos sólidos por via rectal (supositórios). As conclusões que pudemos tirar são muito interessantes e, em alguns aspectos, um tanto surpreendentes.

Verificamos que, de um modo geral, as formas hidrossolúveis das drogas são as de mais rápida absorção por qualquer via. No caso da estricnina, todavia, fosse sob a forma de alcaloide base ou de sulfato, não encontramos diferenças de tempos de absorção assinaláveis pela via oral. De resto, esta via é, de longe, a menos indicada para a administração daquele fármaco, fornecendo tempos de tétano elevados e muito dispersos. As soluções aquosas de sulfato de estricnina foram absorvidas por via rectal apenas um pouco mais lentamente do que pelas vias intra-muscular ou intra-peritoneal; quando se utiliza um veículo oleoso (azeite) a diferença da primeira para as outras vias é um pouco maior. De resto, o tipo de formulação que permite melhores resultados por via rectal depois da solução aquosa, não é a suspensão num veículo oleoso, mas a incorporação do sulfato de estricnina em supositórios pseudo-emulsão de manteiga de cacau. No caso da estricnina base obtiveram-se resultados sensivelmente idênticos por via intra-peritoneal, intra-muscular e rectal com suspensões aquosas; a incorporação em óleo vegetal (azeite) só foi favorável no caso da administração no músculo, sendo manifestamente inconveniente para a administração rectal.

Consideremos, agora, o pentobarbital sob a forma solúvel em água (pentobarbital sódico); a via que permitiu absorção mais rápida do fármaco sob a forma de solução aquosa foi a intra-peritoneal. A via rectal ficou a pequena distância, seguindo-se a oral e a intra-muscular. O pentobarbital sódico, de resto, é geralmente bem absorvido por qualquer via, um tanto surpreendentemente, a suspensão em azeite por via oral mostrou-se uma das formas de aplicação mais vantajosa (ao nível da injeção intraperitoneal do sal sódico em solução aquosa ou em suspensão oleosa, de resultados muito próximos). Não encontramos uma explicação evidente para o facto, excepto um aumento do tempo de permanência gástrica do fármaco devida à gordura já que o estômago seria, pelas suas condições de pH, o local mais favorável para a penetração celular do barbitúrico.

No caso do pentobarbital só se conseguiram tempos de acção realmente baixos por via intraperitoneal (veículo aquoso ou oleoso). Seguiram-se, a uma certa distância, a via oral (incorporação em água ou azeite, com ligeira vantagem para este) e, da mesma ordem de grandeza, a injeção intramuscular em azeite e a

administração rectal em supositórios de polietilenoglicóis. É curioso notar que, se para aquele barbitúrico na sua forma insolúvel em água todas as outras formulações rectais que ensaiamos se mostraram menos convenientes, também a injeção intramuscular como suspensão aquosa atingiu valores da mesma ordem dos piores encontrados por via rectal.

De acordo com o que ficou dito, e como conclusões gerais da revisão bibliográfica e dos nossos próprios ensaios, poderíamos sugerir que:

- no conjunto das quatro vias de absorção referidas, a que permite resultados mais rápidos é a intraperitoneal, com poucas excepções;
- a via rectal dá resultados de um modo geral bastante satisfatórios e equilibrados, comparáveis, e em certos casos mais vantajosos em relação à intramuscular e frequentemente melhores do que os da via oral.

Parece-nos, portanto, pertinente a utilização da via rectal como via de administração de medicamentos, sendo de ter em especial atenção as condições mais favoráveis de formulação.

### BIBLIOGRAFIA

- (1) POIRIER, P.; CHARPI, A e NICOLAS, A.: *Traité d'Anatomie Humaine*, Masson & C.<sup>ie</sup>, Paris (1912).
- (2) TESTUT, L. e JACOB, O.: *Précis d'Anatomie Topographique*, G. Doin & C.<sup>ie</sup>, Paris (1930).
- (3) RAVAUD, P.: *Thèse Doct. Pharm.*, Univ. Paris (1936).
- (4) DEL POZO, A.: *An. Real Acad. Farm.* XX, 543 (1954).
- (5) QUEVAUVILLER, A. e M.<sup>11e</sup> JUNDY, Y.: *Ann Pharm. Franç.* IX, 593 (1951).
- (6) FUMANERI, A. E.: *Boll. Chim. Farm.*, 101, 62 (1962).
- (7) BUCHER, K.: *Helv. Physiol. Pharmacol.*, Acta 6, 821 (1948).
- (8) FABRE, R. e M.<sup>11e</sup> RÉGNIER, M. T.: *Conf. Soc. Tech. Pharm.*, 1952, pág. 17.
- (9) RAMON y CAJAL, S. e TELLO y MUÑOZ, J. F.: *Elementos de Histología Normal y de Técnica Micrográfica*, Diana, Madrid (1950).
- (10) CANALS, E.; MARIGNAN, R. e M.<sup>11e</sup> CORDIER, S.: *Ann. Pharm. Franç.*, VIII, 526 (1950).
- (11) CANALS, E.; MARIGNAN, R. e M.<sup>11e</sup> CORDIER, S.: *Ann. Pharm. Franç.*, IX, 318 (1951).
- (12) FABRE, R.; M.<sup>11e</sup> RÉGNIER, M. T. e GRASSET, E.: *Ann Pharm. Franç.*, V, 585 (1947).
- (13) CEYMOL, J.; BUFFET, J. e LECHAT, P.: *Ann Pharm. Franç.*, V, 59 (1947).
- (14) FABRE, R.; M.<sup>11e</sup> RÉGNIER, M. T. e GRASSET, E.: *Ann Pharm. Franç.*, VIII, 415 (1949).
- (15) FABRE, R.; M.<sup>11e</sup> RÉGNIER, M. T. e GRASSET, E.: *Ann. Pharm. Franç.*, VII, 423 (1949).
- (16) FABRE, R.; M.<sup>11e</sup> RÉGNIER, M. T. e GRASSET, E.: *Ann Pharm. Franç.*, VIII, 693 (1950).
- (17) FABRE, R.; M.<sup>11e</sup> RÉGNIER, M. T. e GRASSET, E.: *Ann. Pharm. Franç.*, V, 594 (1947).
- (18) HORSCH, W.: *Pharmazie*, 15, 419 (1960).
- (19) SHANKER, L. S.: *J. Med. Chem.*, II, 343 (1960).
- (20) STARLING, E. H. e EVANS, C. L.: *Principios de Fisiologia Humana*, Aguilar, S. A., Madrid (1959).
- (21) ROBERTIS; NOWINSKY e SAEZ: *Biologia Celular*, 6.<sup>a</sup> ed., El Ateneo, Buenos Aires (1965).
- (22) HOWIARD, R. E. e BURTON, R. M.: *J. Amer. Oil Chem. Soc.*, 45, 202 (1968).
- (23) MONNIER, A. M. e MONNIER, A.: *Actual. Pharmacol.* 15, 139 (1963).
- (24) BURTON, R. M.: *J. Amer. Oil Chem. Soc.* 45, 297 (1968).
- (25) KAY, E. R. M.: *Biochemistry*, MacMillan, Londres (1966).
- (26) SMALL, D. M.: *J. Amer. Oil Chem. Soc.*, 45, 108 (1968).
- (27) BRODIE, B. B.: *J. Amer. Med. Assoc.*, 202, 148 (1967).
- (28) DRILL'S: *Pharmacology in Medicine*, 3.<sup>a</sup> ed., McGraw-Hill, N. Y. (1965).
- (29) ALBUQUERQUE, A.: *Dissert. Dout. Farm.*, Univ. Porto (1965).

- (<sup>30</sup>) SCHANKER, L. S.; SHORE, P. A.; BRODIE, B. B. e HOGBEN, C. A. M.: *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **120**, 528 (1957).
- (<sup>31</sup>) SCHANKER, L. S.; TOCCO, D. J.; BRODIE, B. B. e HOGBEN, C. A. M.: *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **123**, 81 (1958).
- (<sup>32</sup>) SCHANKER, L. S.: *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **126**, 283 (1959).
- (<sup>33</sup>) SHORE, P. A.; BRODIE, B. B. e HOGBEN, C. A. M.: *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **119**, 361 (1957).
- (<sup>34</sup>) BINNS, T. B.: *Absorption and Distribution of Drugs*, E. & S. Livingstone, Londres (1964).
- (<sup>35</sup>) HOGBEN, C. A. M.; TOCCO, D. J.; BRODIE, B. B. e SCHANKER, L. S.: *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* **125**, 275(1959).
- (<sup>36</sup>) MARTIN, A. N.: *Principios de Fisico-Química para Farmacia y Biología*, Alhambra, Madrid (1967).
- (<sup>37</sup>) KAKEMI, K. e col.: *Chem. Pharm. Bull (Tokyo)* **13**, 861 (1965).
- (<sup>38</sup>) DEL POZO, A.: *Galenica, Acta* **VI**, 91 (1953).
- (<sup>39</sup>) DEL POZO, A. e CEMELI, J.: *Galenica, Acta* **VI**, 193 (1953).
- (<sup>40</sup>) DEL POZO, A. e CEMELI, J.: *Galenica, Acta* **VII**, 137 (1954).
- (<sup>41</sup>) CEMELI, J.; DONCEL, A. e JÚLIA, F.: *Medicamenta* (ed. Farm.) **VII**, 37 (1955).
- (<sup>42</sup>) BARDET, L. e CEMELI, J.: *Trav. Soc. Pharm. Montpellier*, **XIV**, 200 (1956).
- (<sup>43</sup>) EMELI, J. e BARDET, L.: *Galenica, Acta* **IX**, 235 (1956).
- (<sup>44</sup>) HARTEMAN, C. W. e LaROCCA, J. P.: *J. Amer. Pharm. Assoc.* (Sc. Ed.) **XLV**, 86 (1956).
- (<sup>45</sup>) MÜHLEMANN, H. e NEUENSCHWANDER, R. H.: *Pharm. Acta Helv.*, **31**, 305 (1956).
- (<sup>46</sup>) CEMELI, J. e DEL POZO, A.: *Galenica, Acta* **X**, 87 (1958).
- (<sup>47</sup>) ECKERT, V. e MÜHLEMANN, H.: *Pharm. Acta Helv.*, **33**, 649 (1958).
- (<sup>48</sup>) FAULI, C.; CEMELI, J. e DEL POZO, A.: *Galenica Acta*, **XIV**, 439 (1961).
- (<sup>49</sup>) MÜHLEMANN, H. e GRAFFENRIED, D.: *Pharm. Acta Helv.*, **36**, 186 (1961).
- (<sup>50</sup>) DEL POZO, A. e FAULI, C.: *Galenica Acta*, **15**, 1 (1962).
- (<sup>51</sup>) KERCKHOFFS, H. P. M. e HUIZINGA, T.: *Pharm. Weekblad*, **102**, 1255 (1967).
- (<sup>52</sup>) KEDVYESSY, G. e MEZEY, G.: *Drugs Made in Germany*, **10**, 58 (1967).
- (<sup>53</sup>) GÁSPÁR, M. e DOMOKOS, L.: *Rev. Med. (Targu-Mures)* **13**, 356 (1967) por Int. Pharm. Abst. 690 e (1960).
- (<sup>54</sup>) PETEANU, E.; HANKÓ, Z.; SZÁNTHÓ, E. e CSEGEDI, J. G.: *Rev. Med. (Targu-Mures)*, **13**, 365 (1968), por Int. Pharm. Abst. 590 c (1968).
- (<sup>55</sup>) SZÁNTHÓ, E.; HANKÓ, Z.; GERÉD-CSEGEDI, J. e PETEANU, E.: *Rev. Med. (Targu-Mures)*, **13**, 368 (1968), por Int. Pharm. Abst. 846 d (1968).
- (<sup>56</sup>) HANWK, P. B.; OSER, B. L. e SUMMERSON, W. H.: *Practical Physiological Chemistry*, McGraw-Hill, N. Y. (1954).
- (<sup>57</sup>) TICE, L. F. e ABRAMS, R. E.: *J. Amer. Pharm. Assoc.* (Pr. Ed.) **XIV**, 24 (1953).
- (<sup>58</sup>) GHAFOR, M. A. e HUYCK, C. L.: *Amer. J. Pharm.*, **134**, 63 (1962).
- (<sup>59</sup>) SOOS, E.: *Sci. Pharm.*, **20**, 233 (1952).
- (<sup>60</sup>) BÜCHI, J.: *Galenica Acta*, **1**, 288 (1948).
- (<sup>61</sup>) CHARONNAT, R.; CHEVILLARD, L. e GIONO, H.: *Ann. Pharm. Franç.*, **VII**, 627 (1949).
- (<sup>62</sup>) PETERSON, C. F.; LEE, C. O. e CHRISTIAN, J. E.: *J. Amer. Pharm. Assoc.* (Sc. Ed.) **XLII**, 731 (1953).
- (<sup>63</sup>) HASSLER, W. H. e SPERANDIO, G. J.: *J. Amer. Pharm. Assoc.* (Pr. Ed.) **XIV**, 26 (1953).
- (<sup>64</sup>) CACCHILLO, A. F. e HASSLER, W. H.: *J. Amer. Pharm. Assoc.* (Sc. Ed.) **XLIII**, 683 (1954).
- (<sup>65</sup>) CEMELI, J. e DEL POZO: *Galenica Acta*, **VII**, 249 (1954).
- (<sup>66</sup>) CEMELI, J.; BOUCARD, M. e BEAULATON, I. S.: *Galenica Acta*, **IX**, 109 (1956).
- (<sup>67</sup>) BOUCARD, M.; CEMELI, J. e PUECH, A.: *Trav. Soc. Pharm. Montpellier*, **XVII**, 30 (1957).
- (<sup>68</sup>) CEMELI, J.; BOUCARD, M. e PUECH, A.: *Galenica Acta*, **X**, 97 (1958).
- (<sup>69</sup>) PENNATI, L. e STEIGER-TRIPPI, K.: *Pharm. Acta Helv.*, **33**, 663 (1958).
- (<sup>70</sup>) SAMELIUS, U. e ASTRÖM, A.: *Acta Pharm. Tox Kbh.* **14**, 240 (1958), por *J. Pharm. Pharmacol.* **X**, 715 (1958).



- (71) RIEGELMAN, S. e CROWELL, W.: *J. Amer. Pharm. Assoc. (Sc. Ed.)* XLVII, 123 (1958).
- (72) PICCININI, F. e ANCONA, A.: *Boll. Chim. Farm.* 98, 104 (1959).
- (73) HÖBEL, M. e TALEBIAN, M.: *Arzneimittel-Forsch.*, 10, 653 (1960).
- (74) NEUWALD, F.; KUHNE, J. e SOEHRING, K.: *Pharm. Ztg.*, 107, 25 (1962).
- (75) KAKEMI, K.; ARITA, T. e MURANISHI, S.: *Yakuzaigak*, 23, 39 (1963), por Chem. Abst. 59, 13771 d (1963).
- (76) ULRICH, K. e WIESE, C. F.: *Arch. Pharm. Chemi.*, 74, 921 (1967).
- (77) KERCKNOFFS, H. P. M. e HUIZINGA, T.: *Pharm. Weekblad*, 102, 1183 (1967).
- (78) KAKEMI, K. e col.: *Chem. Pharm. Bull. (Toyo)*, 15, 172 (1967), por Int. Pharm. Abst. 4, 616 e (1968).
- (79) KAKEMI, K. e col.: *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 13, 976 (1965), por Int. Pharm. Abst. 3, 132 a (1966).
- (80) KAKEMI, K. e col.: *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 13, 861 (1965), por Int. Pharm. Abst. 3, 193 a (1966).
- (81) LOWENTHAL, W. e BORZELLECA, J. F.: *Toxicol-Appl. Pharmacol.*, 8, 347 (1966).
- (82) DILLER, W. e BÜNGER, P.: *Arzneimittel-Forsch.*: 15, 1445 (1965).
- (83) STEINKE, G.; HESSE, L. e UTHGENANT, H.: *Arzneimittel-Forsch.*, 16, 1576 (1966).
- (84) NEUWALD, F. e ACKARD, P.: *Amer. J. Hosp. Pharm.*, 23, 347 (1966).
- (85) VALEIRAS, J. J. T.: *An. Real Acad. Farm.*, XXXIII, 29 (1967).
- (86) PLAXCO, J. M. e FOREMAN, F.: *J. Pharm. Sci.*, 57, 698 (1968).
- (87) POULENC, M. P.: *Ann. Phar. Franç.*, 1, 55 (1943).
- (88) ASENSIO AMOR, I.: *Monitor Farm. Terap.*, LV, 267 (1949).
- (89) British Pharmaceutical Codex, The Pharmaceutical Press, Londres (1963).
- (90) Farmacopeia Portuguesa, 4.<sup>a</sup> ed., Imprensa Nacional, Lisboa (1946).
- (91) NEUWALD, F.: *J. Pharm. Belg.*, XIV, 392 (1959).
- (92) SOOS, E. e BIENER, H.: *Sci. Pharm.*, 21, 48 (1953).
- (93) CALDWELL, A. F.: *Quart. J. Pharm. Pharmacol.*, XII, 680 (1939).
- (94) SCHAEFFER, R.: *France Pharm.*, 6, 183 (1953).
- (95) WALKLING, W. D.: *Dissertation Abst.*, 27, 4007 (1967), por Int. Pharm. Abst. 4, 1198 a (1968).
- (96) HÜDEPOHL, M. e col.: *Medizinische*, 7, 369 (1955), por Int. Pharm. Abst., 4, 1255 e (1966).

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

# V-COMUNICAÇÕES

## NOTA SOBRE O DOSEAMENTO DOS COMPRIMIDOS DE ISONIAZIDA E PIRIDOXINA

MARIA TERESA BARROSA

Chefe de Serviços Farmacêuticos — Hospital S. João

A Isoniazida, por vezes, emprega-se nas crianças e adolescentes em doses mais elevadas do que nos adultos. Daqui a necessidade de a associar à vitamina B<sub>6</sub> para minimizar os efeitos neurotóxicos do tuberculostático. Resulta, portanto, cómodo para o doente poder dispor duma forma composta quando lhe é instituída tal terapêutica. Assim fica justificada a existência dos comprimidos de Isoniazida (300 mg) e Piridoxina (25 mg).

Para poder verificar analiticamente os comprimidos de Isoniazida e Cloridrato de piridoxina tivemos de ensaiar vários métodos descritos na bibliografia.

Os melhores resultados, para a Isoniazida, obtiveram-se com um método complexométrico (1) (utilizando como precipitante a solução de Sulfato de cobre cujo excesso se determina pela solução de Versenato de sódio) e com um método colorimétrico (2) (utilizando solução de Anidrido vanádico e lendo a intensidade da coloração obtida a 430 m $\mu$ ). Destes dois métodos, preferimos o segundo por mais expedito e por, principalmente, ser mais preciso.

O método de determinação da Piridoxina baseia-se numa espectrofotometria diferencial e encontrámo-lo completamente descrito e experimentado (3).

### PARTE EXPERIMENTAL

#### A) ISONIAZIDA

Pesar 10 comprimidos, determinar o seu peso médio e reduzir a pó.

##### 1) Complexometria

Para um copo pesar, rigorosamente, uma quantidade de pó equivalente a 0,6 g de Isoniazida. Juntar 70 ml de água e agitar por 15 minutos. Passar para balão aferido de 100 ml, completar o volume e filtrar. Do filtrado tomar 10 ml para copo de 50 ml e juntar 10 ml de solução de Sulfato de cobre 0,2 Molar com agitação constante. Deixar repousar por 10 minutos. Filtrar. Lavar o filtrado com 3x2 ml de água gelada.

Ao filtrado juntar 5 ml de solução de Acetato de sódio  $\pm$  2 Molar, agitando. Titular o excesso de Sulfato de cobre, no filtrado, pela solução de Versenato de sódio 0,1 Molar, usando solução de Cromoazurol S a 0,4 %, como indicador. A viragem deve dar-se por concluída quando se obtém uma cor verde nítida que não se modifica pela adição de mais titulante. Fazer um ensaio a branco, substituindo 10 ml da solução extractiva dos comprimidos por igual volume de água.

$$\text{Isoniazida g/comp.} = (n - n') \times \frac{137,15}{10.000} \times \frac{100}{10} \times \frac{\text{p. m.}}{\text{p. tomado}}$$

## 2) Colorimetria

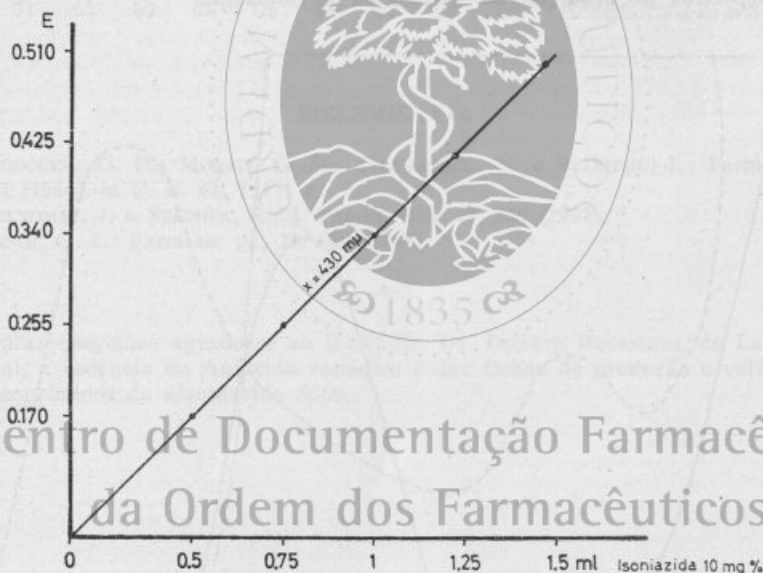
Para um copo pesar, rigorosamente, uma quantidade de pó equivalente a cerca de 0,1 g de Isoniazida. Juntar 70 ml de água e agitar por 15 minutos. Passar para balão aferido de 100 ml, completar o volume e filtrar. Do filtrado tomar 5 ml e completar 50 ml com água.

Preparar uma solução de Isoniazida padrão a 10 mg %.

Para dois tubos de ensaio medir 1 ml de cada uma das soluções e juntar a cada 9 ml de água. Para um terceiro tubo medir 10 ml de água. A cada um dos três tubos juntar 0,5 ml de solução de Anidrido vanádico (Anidrido vanádico, em pó — 0,1 g; ácido sulfúrico — 4 g; aquecer a b/m por 15 minutos; deixar arrefecer, juntar um pouco de água e agitar para dissolver; completar 50 ml com água). Ler a intensidade de coloração, ao fim de 5 minutos, a 430 m $\mu$ .

$$\text{Isoniazida mg/comp} = \frac{\text{D. O. prob.}}{\text{D. O. pad.}} \times \text{mg. pad./1-ml} \times \frac{50}{1} \times \frac{100}{5} \times \frac{\text{p. m.}}{\text{p. tomado}}$$

## Verificação da Lei de Beer



## B) CLORIDRATO DE PIRIDOXINA

Base do método: o espectro duma solução de Cloridrato de piridoxina em solução tampão de fosfatos a pH 7 é caracterizado por dois máximos de absorção a 324 e 254 m $\mu$ . Esses máximos desaparecem e surge um único máximo a 296 m $\mu$  se à mesma solução se adicionar Ácido bórico. A diferença de absorção entre a vitamina B<sub>6</sub> livre e complexada é máxima a 324 m $\mu$ . Neste comprimento de onda a absorção da Isoniazida, que permanece constante após adição da solução de Ácido bórico, é suficientemente baixa (embora a sua concentração seja doze vezes superior à da Piridoxina) para permitir o doseamento da vitamina.

## Técnica:

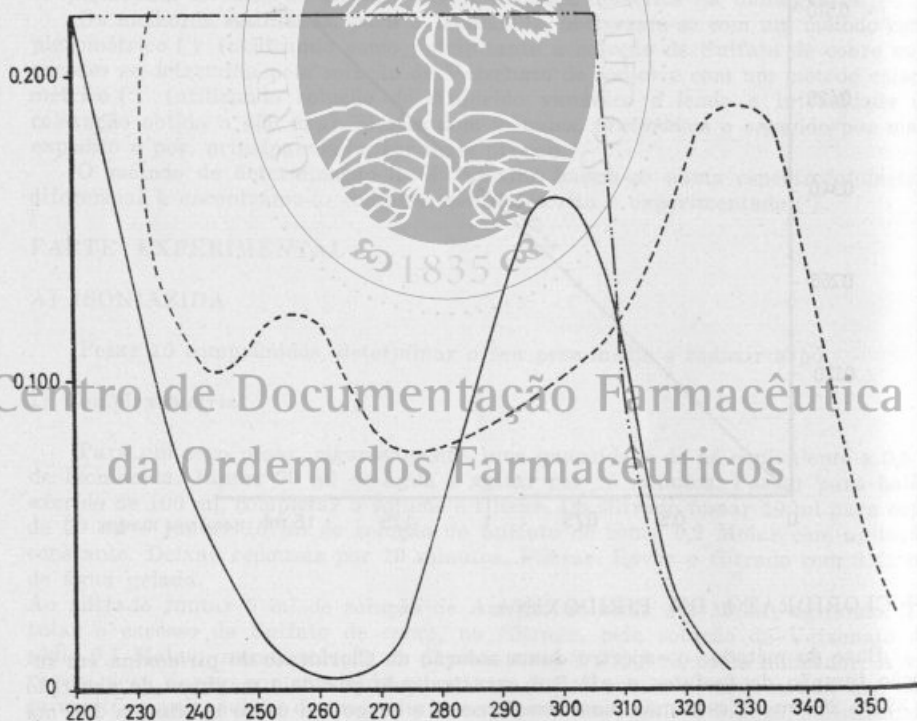
Para copo pesar uma quantidade de pó equivalente a 25 mg de Cloridrato de piridoxina. Juntar 10 ml de Ácido clorídrico 0,1 Normal e 50 ml de água e agitar por 15 minutos. Passar para balão aferido de 250 ml, completar o volume e filtrar.

Preparar uma solução de Cloridrato de piridoxina padrão contendo 10 mg %.

Para cada um de 2 balões de 100 ml medir 5 ml da solução padrão; para outros 2 balões de 100 ml medir 5 ml da solução extractiva dos comprimidos. A um dos balões com a solução padrão e a outro contendo com a solução extractiva dos comprimidos juntar 5 ml da solução de Ácido bórico a 5 %; aos outros 2 balões, um com a solução padrão e outro com a solução extractiva, juntar 5 ml de água. Agitar os 4 balões por 30 segundos. Completar o volume com solução tampão de fosfatos a pH7 (F. AmXVII). Ler as absorvâncias das soluções aquosas contra as ácidas a 324 m $\mu$  dentro de 10 minutos após a adição da solução tampão.

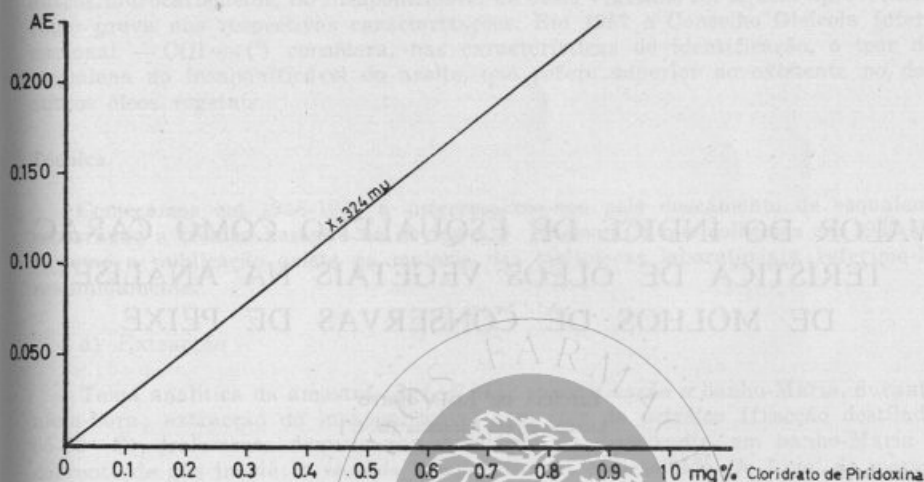
$$\text{Clor. piridoxina mg/comp.} = \frac{\text{D. O. prob.}}{\text{D. O. pad.}} \times \text{mg/ml pad.} \times 250 \times \frac{\text{p. m.}}{\text{p. tomado}}$$

## Espectros de absorção da Piridoxina e Isoniazida.



- VITAMINA B6, CLORIDRATO EM TAMPÃO DE FOSFATOS pH7  
 ——— VITAMINA B6, CLORIDRATO COM ÁCIDO BÓRICO  
 - · - · - ISONIAZIDA EM TAMPÃO DE FOSFATOS pH7 E ÁCIDO BÓRICO

## Verificação da Lei de Beer.



## BIBLIOGRAFIA

- (<sup>1</sup>) CIOGOLEA, G. H.; MORAIT, G. H.; TEODORESCU, N. e PETRONIU, L.: *Farmacia* **12**, 401 (1964). in C. A. **61**, 13131 e.  
 (<sup>2</sup>) DELTOMBE, J. e STAINIER, R.: *J. Pharm. Belg.*, **17**, 239 (1962).  
 (<sup>3</sup>) BANDI, G. L.: *Farmaco*, pr, **21**, 669 (1966).

\*

Nota: queremos agradecer ao Ex.<sup>mo</sup> Sr. DR. DUARTE RODRIGUES, do Laboratório Bial, a cedência do Anidrido vanádico e das fichas de produção e verificação dos comprimidos de «Isoniazida 300».

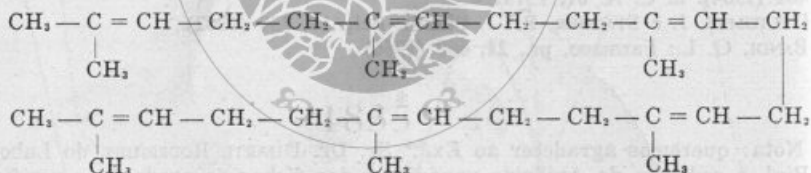
## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

# VALOR DO ÍNDICE DE ESQUALENO COMO CARACTERÍSTICA DE ÓLEOS VEGETAIS NA ANÁLISE DE MOLHOS DE CONSERVAS DE PEIXE

LUCÍLIA DE LIMA BRITO  
Licenciada em Farmácia (U. L.)

## Introdução

O esqualeno é, como sabemos, um hidrocarboneto de fórmula molecular  $C_{30}H_{50}$ , de peso molecular 410,70 contendo na sua constituição seis vezes a unidade isopreno (metil 2, butadieno 1,3), unidade das mais primordiais da Natureza pela sua relação com inúmeros produtos animais e vegetais, como hormonas, vitamina D, esteróis, terpenos, etc. A fórmula de estrutura do esqualeno devida a Karrer, é:



A notícia da síntese do esqualeno, feita por Trippert, é de 1956, seguida da de Dicher e da de Conforth, respectivamente, em 1958 e 1959. Trata-se duma substância oleosa, de cheiro agradável semelhante ao dos terpenos do limão; praticamente insolúvel na água, pouco solúvel no éter etílico, no éter do petróleo, na acetona, etc.; constituindo reserva energética é, também, dotado de propriedades bactericidas mas possui baixa toxicidade humana. Industrialmente intervem na obtenção de produtos farmacêuticos, aromáticos, e de elastómeros, etc.

O esqualeno é muito abundante nos insaponificáveis separados de óleos de determinadas espécies marinhas, nos quais atinge a ordem de 90 %, devendo-se o primeiro isolamento feito, em Portugal, a Hugo Mastbaum (1) que, em 1915, o revelou nos óleos dos fígados dos peixes: «barroso» (*Centrophorus granulatus*) e «carocho» (*Scymnus lichia*), da família Squalidae ou Spinacidae, inicialmente suspeitados de adulteração. Em 1916 foi, também, publicado o isolamento do esqualeno realizado por Tsujimoto (2) em óleos de tubarão e, mais tarde, em 1917, o que em 1915, em Inglaterra, Chapman efectuou partindo de óleos de animais marinhos portugueses das mesmas origens dos trabalhados por Mastbaum, e, identicamente, primeiro, devido ao baixo índice de saponificação, acusados de fraude; na sequência das suas investigações Chapman concluí-os puros, divulgando a caracterização do hidrocarboneto natural a que chamou espinaceno. Reconhe-

cida, mais tarde, a presença de esqualeno em teor não superior a 0,8 %, com outros hidrocarbonetos, no insaponificável de óleos vegetais, foi aquela aproveitada como prova nas respectivas caracterizações. Em 1967 o Conselho Oleícola Internacional — COI — (3) considera, nas características de identificação, o teor de esqualeno no insaponificável do azeite, que refere superior ao existente no dos outros óleos vegetais.

## Técnica

Começámos em 1948-1950 a interessarmo-nos pelo doseamento de esqualeno recorrendo a técnica baseada na devida a J. Fitelson (4) que colhemos em 1947 (5) e, como a publicação existe na maioria das bibliotecas laboratoriais, referimo-la resumidamente.

### a) Extração

Toma analítica da amostra :5g ( $\pm 0,01$ ); saponificação a banho-Maria, durante meia-hora; extração do insaponificável com éter de petróleo (fracção destilada 65-70° C), isolamento daquele por destilação do dissolvente, em banho-Maria e corrente de gás inerte; o resíduo insaponificável é dissolvido em 5 cm<sup>3</sup> do mesmo éter de petróleo e passado em coluna de óxido de alumínio onde são absorvidos componentes do insaponificável; procede-se à lavagem repetida da coluna com fracções do éter de petróleo (5-10 cm<sup>3</sup> de cada vez) até se obter, com o líquido total esgotado, 50 cm<sup>3</sup>; separa-se, finalmente, o esqualeno por destilação do éter de petróleo, nas condições anteriores.

### b) Doseamento

O resíduo de esqualeno é dissolvido em cloroformio, junta-se solução de sulfato de bromopiridina mantendo o contacto de 5 minutos, em obscuridade, seguindo-se adição de solução de iodeto de potássio a 10 %, água, e titula-se o halogénio livre com solução vigésimo-normal de hipossulfito de sódio em presença de cozimento de amido. Praticamente, paralelamente, a técnica iodométrica com os reagentes — ensaio em branco — deduzindo-se, assim, o número de cm<sup>3</sup> de solução de hipossulfito de sódio correspondente ao halogénio fixado no desfazer dos agrupamentos dienos do esqualeno isolado, o qual multiplicado por 1,71 representa, em mg, a taxa de esqualeno contido na amostra, que reportados a 100 g de corpo gordo traduzem o respectivo índice de esqualeno.

## Aplicações e interpretações

Admitida por nós a importância deste índice estudámo-lo em óleos vegetais, alguns óleos de peixe e em molhos de conservas de peixe, compilando valores, futuros elementos de conclusão química.

1 — Observados os limites de variância de teor de esqualeno, distantes nalguns casos, no quadro publicado por Fitelson (4) referindo 44 amostras de azeite de diferentes países mediterrâneos e um grupo dos Estados Unidos da América do Norte — Califórnia — junto às quais não constam de Portugal, procurámos ajuizar a sua ordem de grandeza nos nossos azeites. Assim, servindo-nos de amostras, de origens diferentes e em diversas datas, normais (a passo com o legislado) quanto a características físicas, químicas e ditas de qualidade — caracteres organolépticos, extinção específica no ultravioleta e acidez — (6), e de muito poucas de azeites recuperados, como desperdícios consequentes da indústria de conservas de peixe, beneficiados e refinados, determinámos os valores que constam do Qua-

dro I, que oscilam de 430,1 a 620,0, com média 494, em catorze amostras estudadas. Comparando com o quadro de Fitelson (\*) respeitante a azeites, a localização dos nossos termos aproxima-se mais da dos oriundos da Palestina e seguidamente da ordem média dos da Espanha e dos máximos dos outros países; fica bastante distante das médias da Tunísia e da Turquia, respectivamente 193 e 261, cujos limites se apresentam com pequena amplitude, os do primeiro num conjunto de dez amostras, que em todos os outros casos é muito reduzido. Entendemos que as divergências gerais de valores de teor de esqualeno em azeites, de tão diferentes origens, são aceitáveis como as publicadas para outros índices — quando

QUADRO I

Azeite	Índice de esqualeno
Virgem	478,8
Refinado	520,0
	502,7
	435,6
	478,2
	430,1
	469,2
	501,0
	528,4
	432,4
	525,0
	539,3
	458,3
	620,0

aplicadas as mesmas técnicas analíticas — todas filhas de factores específicos, climáticos e edáficos que assinalam as amostras-origem. Recentemente conhecemos a publicação (\*\*) de doseamento de esqualeno em azeites virgens feitos por cromatografia em fase gasosa, que os autores consideram conduzindo a melhores resultados do que os obtidos pela técnica de A. O. A. C. — Fitelson —; não publicam confronto de valores simultaneamente determinados e os do método cromatográfico têm limite máximo 300, com mínimo 168, mais baixos do que a ordem achada por Fitelson em amostras francesas, com média de 385, nas quais o autor fez comprovação obtendo hexacloro de esqualeno, o que nós também realizámos, em dois casos dispersos, como prova de convicção técnica.

Estendemos a nossa atenção a outros óleos vegetais que relacionamos no Quadro II, os últimos dos quais são dois produtos vegetais esterificados (\*) suspeitos de misturas, o que confirmámos com as características físicas e químicas e pesquisas efectuadas, identificando-se em âmbos, pela positividade das reacções típicas, óleo de bagaço de azeitona e no misto I foi suspeita a pesquisa de óleos de sementes. Todas as outras amostras de óleos vegetais são genuínas — parte fornecida pela Junta Nacional do Azeite — analiticamente justificadas.



## QUADRO II

<i>Óleos vegetais</i>	Índice de esqualeno
Óleos de amendoim	65,8
	53,3
	54,7
Óleo de gergelim (Merck)	8,6
Óleo de gergelim	9,5
Óleo de germe de milho	47,9
Óleo de bolota, com 5 % de óleo de gergelim	65,0
Óleo de grão de uva	100,9
Misto esterificado I	268,5
Misto esterificado II	320,0

O que expomos quanto a variações no caso dos azeites, temos que adoptar para os índices de esqualeno de óleos vegetais, que relatamos no Quadro II, comparativamente com os termos publicados (\*) e acrescentamos que só dilatando a nossa procura atingiremos limitações estáveis e médias equilibradas para a produção nacional.

- 2 — Noticiamos no Quadro III o teor de esqualeno em alguns óleos de animais marinhos: sardinha, cavala, etc., naturais, obtidos industrialmente, e outros tratados, com o objectivo de perda de cheiro e de sabor «sui generis», para pretensão destino a cobertura de conservas de peixe em substituição de óleos vegetais. Daqueles citamos as amostras norueguesas, das quais a II vinha da origem adicionada de 20 % de azeite, confirmado com elevação do teor global de esqualeno de 120 unidades devido à incorporação de azeite.

## QUADRO III

	Índice de esqualeno
Óleo industrial de sardinha portuguesa ( <i>Sardina pilchardus</i> W.)	20,5
	29,4
	20,4
Óleo industrial de cavala portuguesa ( <i>Scomber scombrus</i> L.)	34,4
I — Óleo de peixe tratado, norueguês	36,1
II — Óleo de peixe tratado ref. <sup>a</sup> I, com 20 % de azeite	157,4
Óleo de peixe tratado (origem?)	50,4

- 3 — Mencionamos, ainda, índices de esqualeno de molhos de cobertura de conservas de sardinha quer preparadas com azeite, quer preparadas com óleo de amendoim. No Quadro IV reunimos, também, os índices de iodo dos mesmos molhos determinados conjuntamente com outros caracteres de identificação, que certificam a autenticidade dos dizeres das embalagens quanto à natureza do óleo empregado no fabrico e de harmonia com o legislado em Portugal (\*).

## QUADRO IV

<i>Molhos de conservas de sardinha</i>	Índice de esqualeno	Índice de iodo (Wijs)
Cobertura com azeite	425,0	92,3
	319,9	133,3
	348,3	132,9
	491,4	86,1
	335,6	102,8
Cobertura com óleo de amendoim	47,7	103,5
	41,5	118,3

Na problemática determinação do óleo usado na cobertura do peixe que, pela lei portuguesa, só pode ser feita com azeite ou óleo de amendoim — este desnaturado com 5 % de óleo de gergelim<sup>(2)</sup> — recorreremos ao doseamento de esqualeno, primeiro como elemento válido para casos de difícil esclarecimento analítico e interpretação mas, mais tarde, a principal finalidade da sua prática foi a comparação de azeite em molhos de cobertura de conservas portuguesas que em países estrangeiros, por resultados analíticos obtidos, em laboratórios oficializados, eram imputados de, inicialmente, ter sido utilizado nas suas preparações óleos tratados de animais marinhos.

Orientámo-nos, então, em plano desdobrado que traduzimos no Quadro V, procurando conduzirmo-nos a clara identificação do óleo empregado na cobertura e marcar nitidamente a influência, conhecida, que o peixe traz com a sua natureza biológica nos valores das características físicas e químicas do molho de conservas. A sardinha, peixe mais generalizado na indústria portuguesa, apresenta o seu incremento no teor de gordura durante a época de actividade conserveira (de Abril a Dezembro inclusivé) — fixada neste período por essa razão —, com máximo a partir de Junho, em mês e grau diferente em cada ano e em cada centro industrial, não igual, nem ao mesmo tempo, na extensão do litoral português, no que concorre, além do «natural», as probabilidades inerentes à pesca; persiste, sim, um factor na tecnologia das conservas do pescado em meio oleoso: a difusão mútua do óleo do peixe e do óleo de cobertura, durante a esterilização e admitida em continuação na idade da conserva, já referido, em 1905, por Otto Klein<sup>(3)</sup>, a qual será predominantemente função do teor de gordura no peixe captado e da relação em pêso  $\frac{\text{peixe}}{\text{óleo de cob.}}$ , de que pode resultar o óleo de peixe atingir no molho propor-

ção elevada, como 60 % e, algumas vezes, mais, conforme foi averiguado analiticamente, no Instituto Português de Conservas de Peixe, em fabricos experimentais idóneos<sup>(4)</sup>. Nos casos da suspeição relatada e noutros de mistura de óleo de amendoim, para fortalecer a ilação que se previa, doutros dados analíticos, apoiámo-nos no doseamento de esqualeno assegurando a presença de azeite já denunciada, por vezes, aos verificadores organolépticos<sup>(5)</sup>. No Quadro V há, portanto, matéria química que permite anular a suspeita de sostificação levantada: os índices de refração, de Bellier e de iodo, mais elevados nos óleos extraídos do peixe do que nos óleos de cobertura, conjugadamente com o inverso verificado quanto ao índice

QUADRO V

Conservas de sardinhas	Ref. <sup>a</sup> 62 686 Lata I		Ref. <sup>a</sup> 62 686 Lata II		Ref. <sup>a</sup> 62 733	
	Pêso do peixe g	96		88		92
Pêso do molho g	26		36		39	
Rel. $\frac{\text{pêso peixe}}{\text{pêso molho}}$	3,7		2,4		2,4	
Gordura no peixe, %	14,2		14,0		14,5	
Índice de re- fracção, 20° C	Óleo extraído peixe	Molho	Óleo extraído peixe	Molho	Óleo extraído peixe	Molho
	—	1,4748	—	1,4728	1,4794	1,4757
Índice de Bellier	18°,5 C	16°,5 C	18°,5 C	16°,5 C	19°,2 C	16°,6 C
Índice de iodo (Wijs)	140,0	124,3	138,5	114,0	151,4	126,4
Índice de esqualeno	222,1	312,8	233,2	358,5	166,3	256,4

de esqualeno respectivo e consideradas as características próprias do azeite e do óleo de sardinha, já estudadas, e destas particularmente o seu teor em esqualeno que nos óleos de peixe tratados, com o fim citado, foi de 50 mg por 100 g o nosso conhecimento analítico prático máximo, enquanto o índice de Bellier se revela com sensível diminuição — ordem de 10° C o mais alto que observámos — em relação aos dos óleos de sardinha naturais que oscilam, geralmente, de 19 a 21° C.

Procurámos trazer comparticipação objectiva que evidencia a importância duma característica química, sobre que não conhecemos outro estudo português, e cuja utilização por nós tem servido uma indústria nacional, de grande prestígio de exportação, a que demos o nosso concurso.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS E OUTRAS

- (1) MASTBAUM, H.: *Revista de Química Pura e Aplicada*, II Série, Ano III, N.º 11-12 (1918).
- (2) TSUJIMOTO, M.: *The Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, pág. 889 (1916).
- (3) Éléments de Conjoncture — Projet de normes sur les huiles d'olive vierge et raffinée et sur les huiles de grignons d'olive raffinées; *Révue Française des Corps Gras*, 14.º année, 1967, Mai.
- (4) FITELSON, J.: *Journal of Association Official of Agricultural Chemists*, N.º 26, pág. 499 (1943).
- (5) Official and Tentative Methods of Analysis of the Association of Official Agricultural Chemists, pág. 505-506 (1945).
- (6) Métodos Oficiais para Análise das Gorduras Alimentares, Portaria N.º 10 134, de 9 de Julho de 1942; Portarias: N.º 19 992, de 5 de Agosto de 1963; N.º 20 167, de 14 de Novembro de 1963; N.º 23 255, de 4 de Março de 1968; Decretos-leis: N.º 46 257, de 19 de Março de 1965; N.º 48 315, de 4 de Abril de 1968.
- (7) MORDRET, F. et DE HAUT, C.: *Révue Française des Corps Gras*, pág. 605 (1968).
- (8) Cedidas pelo Eengenheiro Helder Duarte Costa, do Gabinete de Estudos da Junta Nacional do Azeite, em 1968.
- (9) Decretos: N.º 17 774, de 18 de Julho de 1929; N.º 18 650, de 21 de Julho de 1930; Decretos-leis: N.º 26 777, de 10 de Julho de 1936; N.º 28 152, de 12 de Novembro de 1937; N.º 46 257, de 19 de Março de 1965.
- (10) KLEIN, O.: *Revista de Química Pura e Aplicada*, Vol. I, pág. 483 (1905).
- (11) Trabalho-estudo, experimental e químico-analítico, da direcção do Professor Charles Lepierre, anos de 1935/8.
- (12) Verificações feitas nos Serviços Industriais — Fiscalização — do Instituto Português de Conservas de Peixe.

Trabalho feito no Laboratório do Instituto Português de Conservas de Peixe, com execução da analista de 1.ª classe Fernanda Sobral.

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

NOTA SOBRE  
A DETERMINAÇÃO DO ALDEÍDO BENZÓICO  
POR CROMATOGRAFIA EM FASE GASOSA (\*)

LOURDES GUEDES GOMES  
(Licenciada em Farmácia)

Embora seja totalmente estranha à organoléptica do Vinho do Porto a presença do aldeído benzóico, levantou-se há tempos, num país importador, este problema.

A introdução em doses avultadas desse composto está fora de causa; a intensidade do seu aroma, as particularidades da sua percepção, quer pelo olfacto quer pelo padadar, permitiriam uma fácil identificação.

O mesmo já não se poderá dizer quando nos encontramos perante quantitativos extremamente reduzidos.

A instabilidade do aldeído em meios relativamente puros é muito grande, sendo conhecida a sua conversão rápida em ácido benzóico.

O seu desaparecimento, quando introduzido durante uma fermentação alcoólica, tem sido ultimamente objecto de aprofundados estudos.

Parece que vários grupos enzimáticos oxidantes concorrem poderosamente para a complexa degradação do aldeído benzóico.

Considera-se evidenciado o aparecimento de 1-acetilfenilcarbinol, do álcool benzílico, do ácido benzóico, da benzoína e do benzil.

Estes factos dão ainda um menor justificativo à existência de aldeído benzóico num produto fermentado, embora nos sintamos relutantes em negar, «a priori», uma sua total e completa ausência no vinho.

Dentro do nosso condicionamento interessar-nos-ia um método que nos permitisse lidar com grandes volumes de vinho e nos oferecesse, a par de certa selecção química, um manejo simples.

(\*) Extraído dum trabalho em curso no Instituto do Vinho do Porto.

Têm-se empregado com frequência três processos para a determinação quantitativa do aldeído benzóico:

- 1 — Por espectrofotometria no UV
- 2 — Por cromatografia em camada fina
- 3 — Por cromatografia em fase gasosa.

1 — *A absorvência no UV a 249 nm mostra um pico aproveitável para calcular o aldeído.*

Pode-se recorrer ao valor diferencial das absorvências a 222 e 350 nm, máxima, para elaborar, igualmente, a curva padrão e o valor a referenciar.

Considera-se necessário um meio alcoólico a 10 % para assegurar a estabilidade do aldeído benzóico.

Desde que se parte dum destilado dum Vinho do Porto (20 % de álcool) obrigamo-nos logo a uma diluição.

Trabalhando com cordiais e licores, ricos em aldeído benzóico, não se levantam dificuldades na determinação no UV. Contudo, em meios em que o aldeído benzóico se reduza a vestígios, como poderia acontecer no nosso caso, a indispensabilidade duma concentração mínima de álcool — e de aldeído benzóico — encontra-se em oposição à necessidade duma diluição para obstar à interferência prejudicial de compostos do destilado do vinho.

De 5 mg/1 para cima, o método é correcto. Para teores muito inferiores, o método não satisfaz. Poder-se-ia recorrer a concentrações.

No nosso caso, e para esse fim, a destilação é inoperante, sendo preciso recorrer à extracção por solventes, morosa e incómoda.

2 — *A cromatografia em camada fina é bastante sensível, sendo mesmo só como análise qualitativa, por vezes, completamente resolutive.*

Operando com o 2,4-dinitrofenilhidrazina (DNF) é franca a possibilidade de se utilizar volumes elevados de amostras, o que corresponde a uma concentração preliminar.

Recorremos largamente a este processo.

Empregamos 200 ml de destilado de Vinho do Porto.

O reagente prepara-se da seguinte maneira: dissolvem-se 3 g de DNF em 50 ml de álcool, adicionam-se lentamente, com leve agitação, 10 ml de  $H_2SO_4$ . Arrefece-se, adicionam-se 50 ml de álcool e filtra-se.

Adoptamos como modo operatório o dos métodos americanos (A. O. A. C.).

«A 300 ml do destilado adicionamos 100 ml de álcool e 25 ml de  $H_2SO_4$ .

Misturar, esfriar. Adicionam-se 25 ml de reagente, agitando durante 2 minutos. Filtra-se, lava-se com água e finalmente com 10 ml de álcool.

O precipitado recolhido num cadinho poroso 2G3 é dissolvido em clorofórmio. A solução goteja-se por intermédio de pipetas capilares em placas preparadas com sílica G (espessura 0,25 mm).

Reproduzimos alguns cromatogramas em camada fina. (Fig. 1).

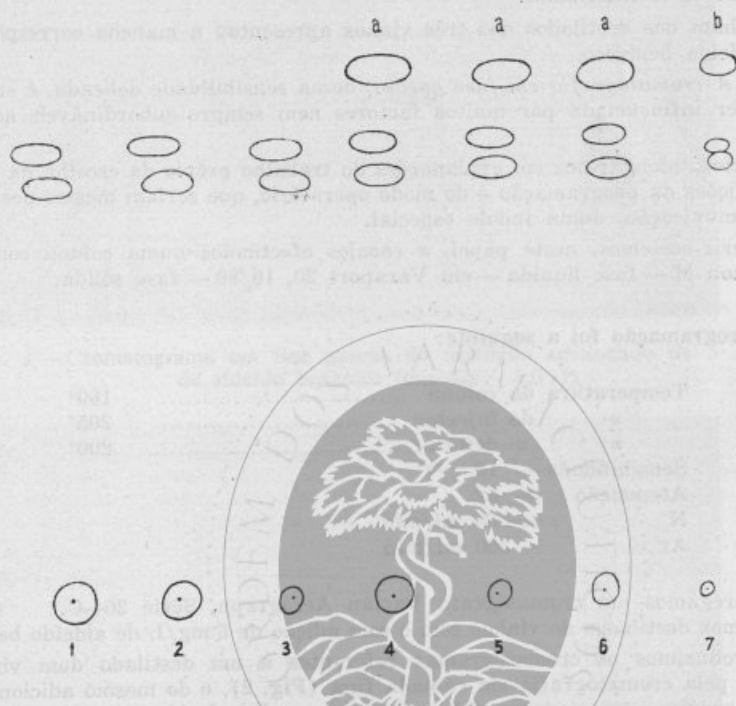


Fig. 1 — Cromatograma dos derivados da 2,4-dinitrofenilhidrazina. 1) Vinho novo de 1968, casta Periquita, sem adição de aldeído benzóico; 2) Vinho de 1966, sem adição de aldeído benzóico; 3) Vinho de 1950, sem adição de aldeído benzóico; 4, 5 e 6) Os anteriores adicionados de aldeído benzóico; 7) Solução corada padrão (Desaga). a) — Mancha característica do aldeído benzóico. b) — Mancha do padrão (amarelo-manteiga)

Os ensaios efectuaram-se a partir da 2,4-dinitrofenilhidrazina (DNF) actuando sobre 200 ml de destilado de Vinho do Porto, sem e com adição de aldeído benzóico, sendo a seguinte a explicação das manchas:

- 1 — Vinho novo, de 1968, casta Periquita, sem adição de aldeído benzóico
- 2 — » de 1966 — sem adição de aldeído benzóico
- 3 — » » 1950 — » » » »
- 4 — » n.º 1 — com adição de aldeído benzóico
- 5 — » » 2 — » » » » »
- 6 — » » 3 — » » » » »
- 7 — Solução corada padrão (Desaga)

Como solvente usou-se o benzeno com 5 % de acetado de etilo.

A mancha do aldeído benzóico corresponde à presença dum micrograma, aproximadamente.

Todas as outras manchas mais ou menos amareladas, com excepção da correspondente ao aldeído benzóico, passam a azul-violeta pulverizadas com uma solução de potassa alcoólica a 10 %.

Esta coloração é característica dos compostos dicarbonílicos como acetona, acetal, metilglioxal, ácido pirúvico, ácido levulínico, diacetil, acetilacetona, etc. Ainda não os identificamos.

Nenhum dos destilados dos três vinhos apresentou a mancha correspondente à do aldeído benzóico.

3 — A cromatografia em fase gasosa, duma sensibilidade delicada, é susceptível de ser influenciada por muitos factores nem sempre subordináveis ao nosso critério.

É ocioso alongar-nos em explanações do trabalho prévio da escolha da coluna, das condições da programação e do modo operatório, que seriam mesmo deslocadas nesta comunicação, duma índole especial.

Referir-nos-emos, neste papel, a ensaios efectuados numa coluna com 25 % de Apiezon M — fase líquida — em Varaport 30, 10/80 — fase sólida.

A programação foi a seguinte:

Temperatura da coluna .....	160°
» do injectador .....	205°
» » detector .....	200°
Sensibilidade — 10 <sup>-12</sup>	
Atenuação — 32	
N — 30 ml/min	
Ar — 300 ml/min	

Empregámos um cromatógrafo Varian Aerograph, Série 204-C.

Usámos destilados de vinhos sem e com adição de 5 mg/L de aldeído benzóico.

Reproduzimos os cromatogramas referentes a um destilado dum vinho já estudado pela cromatografia em camada fina (Fig. 2), e do mesmo adicionado de aldeído benzóico e injectado em volumes crescentes da referida solução (Fig. 3 a 6).

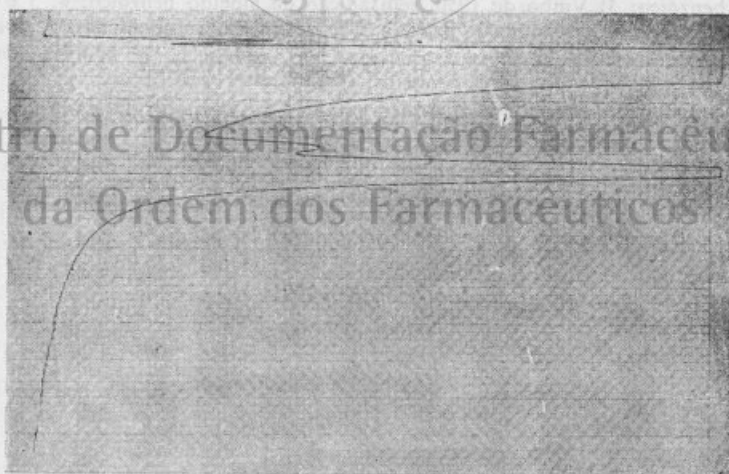


Fig. 2 — Cromatograma em fase gasosa dum destilado de Vinho do Porto, injeção — 4,0  $\mu$  I



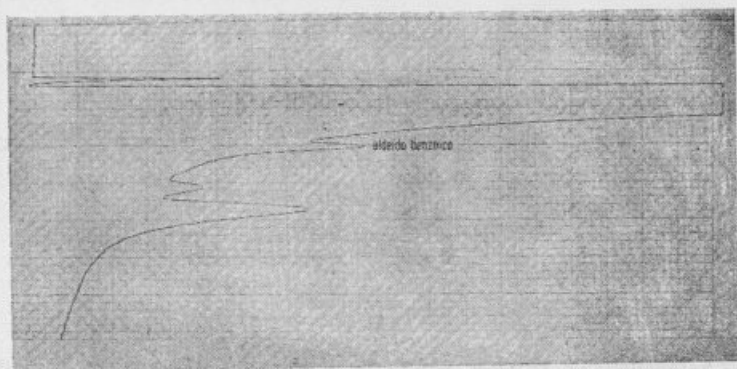


Fig. 3 — Cromatograma em fase gasosa do destilado adicionado de 5 mg/l. de aldeído benzóico (injecção — 1,0  $\mu$ l)

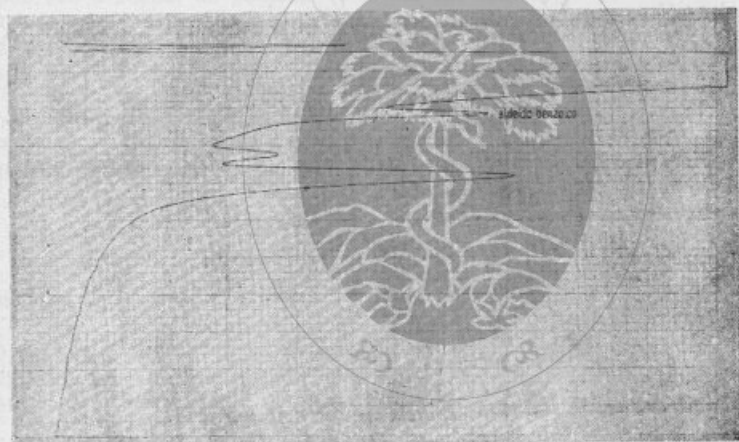


Fig. 4 — Cromatograma em fase gasosa do destilado adicionado de 5 mg/l. de aldeído benzóico (injecção — 2,0  $\mu$ l)

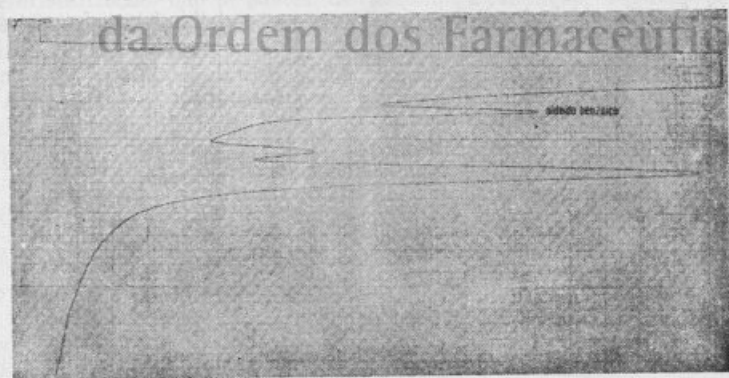


Fig. 5 — Cromatograma em fase gasosa do destilado adicionado de 5 mg/L. de aldeído benzóico (injecção — 3,0  $\mu$ l)

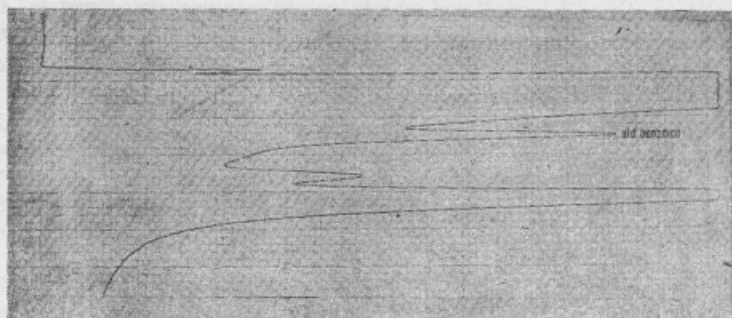


Fig. 6 — Cromatograma em fase gasosa do destilado adicionado de 5 mg/L de aldeído benzóico (injecção —  $4,0 \mu\text{l}$ )

Como se pode verificar, o cromatograma do destilado não acusa nenhum pico do aldeído benzóico.

Os cromatogramas em que este foi adicionado, podem-se considerar com uma linearidade muito aceitável.

Conseguiu-se, nas condições estabelecidas neste trabalho, em cromatografia em fase gasosa, verificar a presença de 5 nanogramas do referido composto.

Podemos concluir que quer a cromatografia em camada fina, quer a cromatografia em fase gasosa são aplicáveis à pesquisa do aldeído benzóico mesmo em quantitativos extremamente reduzidos.

Porto, Maio de 1969.

## SUMMARY

### Note in gas chromatography determination of benzoic aldehyde

In consideration of any exceptional and absurd adulteration of Port-Wine in foreign countries with benzoic aldehyde participation, some gas and thin-layer chromatography methods are described.

Standards graphs are established. Benzoic aldehyde is absent in Por-Wine.

# PREPARAÇÃO DO ÁCIDO ACEXÂMICO E ENSAIO DOS SEUS PREPARADOS GALÉNICOS

M. MANUELA LEITE INÁCIO  
ALDA S. TAVARES e  
A. MARQUES LEAL

O ácido acexâmico, derivado acetilado do ácido  $\epsilon$ -aminocapróico, é usado na clínica como adjuvante no tratamento cirúrgico das fracturas, quando administrado por via oral (solução a 25 % em sal sódico) e como cicatrizante, quando utilizado sob a forma de pomada (5 % em sal sódico) (1, 2).

O interesse terapêutico do ácido acexâmico levou-nos a pensar na sua possível industrialização, mas dada a falta de documentação analítica e galénica que permitisse o seu ensaio de pureza, efectuámos o estudo das propriedades físico-químicas e tentámos a aplicação de várias técnicas clássicas de doseamento.

O fim em vista era não só a sua utilização nos ensaios de verificação da matéria-prima, mas também nos dos referidos preparados galénicos.

São esses ensaios e a preparação do ácido acexâmico que constitue a parte experimental desta nota.

## PARTE EXPERIMENTAL

### 1. PREPARAÇÃO

O ácido acexâmico (N-acetil-amino-6-hexanóico) obtém-se facilmente a partir do ácido 6-amino-hexanóico por acetilação com anidrido acético em acetona, a temperatura inferior a 25°-30° (\*) (1).

O produto bruto, obtido com rendimento não inferior a 85 %, tem  $pf = 100^{\circ}$ - $102^{\circ}$ .

Para obter o produto puro, com ponto de fusão descrito na literatura, basta uma recrystalização em 3 partes de acetona à ebulição, seguida de lavagem. Recupera-se pelo menos 80 % de produto com ponto de fusão =  $104^{\circ}$ - $105^{\circ}$ , depois de seco a  $40^{\circ}$ - $50^{\circ}$ .

Embora tenha sido possível isolar uma amostra de produto, identificado como sendo ácido acexâmico, por acetilação em presença de um ácido forte, de  $\epsilon$ -caprolactama, não obtivemos nos ensaios realizados, rendimentos que justificassem o prosseguimento das experiências.

### 2. ENSAIO DE PUREZA

O produto preparado no nosso laboratório, apresentava-se sob a forma de pó branco cristalino e tinha ponto de fusão  $104^{\circ}$ - $106^{\circ}$  (descrito  $104^{\circ}$ - $105,5^{\circ}$ ) (1).

(\*) Estes ensaios foram efectuados na Secção de Estudos Químicos pelo Prof. A. Peres de Carvalho

Dissolve-se em cerca de 40 partes de água e é bastante solúvel no metanol, etanol, dimetilformamida, álcool isopropílico e insolúvel no éter, clorofórmio, hexano, benzeno e pode ainda dissolver-se na acetona diluída a 50 %.

O ácido acexâmico não cora pelos ácidos sulfúrico, clorídrico e azótico.

A solução a 25 % neutralizada ( $\pm 2,5$  ml de OHNa N para 0,5 g de ácido acexâmico) cora de amarelo-acastanhado com a solução de cloreto férrico e de azul nítido com o sulfato de cobre; dá ainda pp. branco microcristalino, solúvel na amónia) com a solução de nitrato de prata e pp. alaranjado com o reagente Dragendorff. Pela acção do iodo em presença da soda dá iodofórmio, reconhecível pelo cheiro.

A cromatografia em camada delgada mostrou-se de interesse como meio de identificação tanto na análise da droga como ainda na verificação dos seus preparados galénicos. As condições que considerámos mais favoráveis foram as seguintes:

- placas de silicagel G F 254 activadas a  $120^{\circ}$ -30 m.
- desenvolvimento: etanol a  $95^{\circ}$  + água (70 + 30); gotas de  $\pm 5$   $\mu$ l da solução a 2,5 %.
- revelador: vapores de iodo.

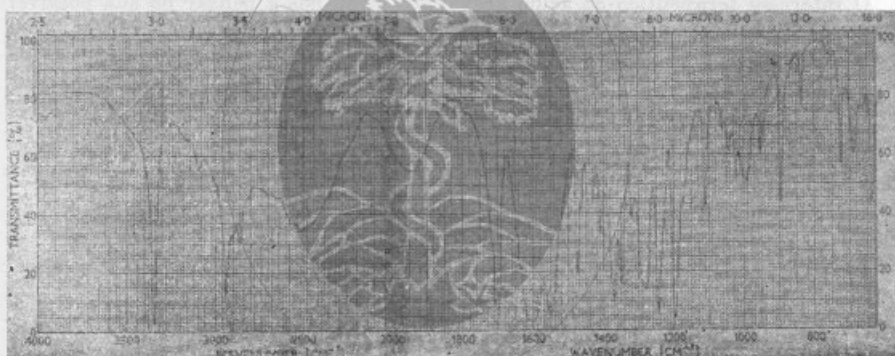


Fig. 1



Fig. 2

A distinção do ácido acexâmico do ácido  $\epsilon$ -aminocapróico pode efectuar-se por esta técnica cromatográfica, dada a grande diferença dos Rf ( $\pm 0,75$ - $0,80$  e  $0,45$  respectivamente).

O espectro de absorção no I. V. de uma dispersão do ácido acexâmico preparado por nós (figura 1), era praticamente coincidente com o descrito na literatura (figura 2) e com o dum produto isolado dum medicamento especializado francês.

Nos ensaios preliminares de doseamento experimentámos várias técnicas acidimétricas (em álcool e acetona diluídos) mas só foi viável a utilização da titulação com soda em meio alcoólico, operando do seguinte modo:

Dissolver 0,25 g em 25 ml de álcool neutralizado à fenolftaleína e titular com OHNa 0,1 N. (1 ml de OHNa 0,1 N corresponde 0,01722 g de ácido acexâmico.)

Os resultados obtidos oscilaram entre 99,2 e 99,6 %.

### 3. VERIFICAÇÃO DOS PREPARADOS GALÉNICOS

A identificação da substância activa na solução oral, que tem  $\text{pH} \pm 7,0$ , pode efectuar-se pela cromatografia em camada fina, nas condições atrás descritas, e ainda pelo isolamento do ácido acexâmico (após precipitação com ClH até  $\text{pH} \pm 4,0$  e determinação do ponto de fusão<sup>(1)</sup>).

A identificação do ácido acexâmico na pomada (emulsão do tipo A/O e que contém o sal sódico dissolvido) pode efectuar-se fundindo 5 g do produto em presença de 10 ml de água e, no líquido separado após arrefecimento, executar as reacções do  $\text{NO}_2$ , Ag e do reagente Draggendorff.

Para o doseamento do sal sódico existente na solução oral foram postas várias hipóteses de trabalho:

— argentimetria (técnica volumétrica com eosina, método de Charpentier — Volhard e volumetria indirecta em meio acetónico).

— anidrovolumetria (no resíduo da evaporação a baixa temperatura).

— técnica volumétrica do tipo das descritas para o benzoato e salicilato de sódio, usando o álcool isopropílico como líquido orgânico de extracção.

Nenhuma destas técnicas deu resultados satisfatórios.

Tentámos depois a titulação directa com  $\text{SO}_3\text{H}$ , 0,1 N em presença de vários indicadores que virassem a pH baixo, tendo-nos fixado na seguinte técnica:

A 1 ml da solução juntar 25 ml de água, V gotas de azul de bromofenol e titular com  $\text{SO}_3\text{H}$ , 0,1 N até viragem ao amarelo nítido (1 ml  $\text{SO}_3\text{H}$ , 0,1 N corresponde 0,019519 g de ácido acexâmico).

Parece preferível o emprego da potenciometria como meio de apreciação do fim do ensaio, adicionando o titulante até  $\text{pH} = 3,0$ .

Os resultados de vários ensaios efectuados num mesmo lote oscilaram entre 96,4 e 97,1 % do teórico.

Na pomada ensaiada (que continha lanolina, carbowax 6000, laurilsulfato de sódio, span 80 e cerea de 20 % de água) começámos por isolar a fase aquosa, tentando a extracção líquido-líquido com vários solventes das gorduras sem quaisquer resultados.

Fixámo-nos finalmente na seguinte técnica:

A 5 g de pomada ( $\llcorner$ ) a 0,25 g do sal sódico do ácido acexâmico) juntar 50 ml de água, e aquecer até fusão; deixar separar em água gelada e decantar o líquido aquoso; repetir a operação sucessivamente com 30 e 20 ml de água, operando do mesmo modo; misturar os líquidos aquosos e titular com  $\text{SO}_3\text{H}$ , 0,1 N pela técnica indicada para o preparado oral.

Os resultados obtidos, efectuados também em diferentes amostras dum mesmo lote, oscilaram entre 95,3 e 99 %.

## CONCLUSÕES

1. O ácido acexâmico pode preparar-se, com bom rendimento e pureza satisfatória, por acetilação do ácido  $\epsilon$ -aminocapróico, em meio acetónico.
2. A cromatografia em camada delgada, o espectro no I. V. e algumas reacções de precipitação permitem a identificação do fármaco.
3. A dosagem do ácido acexâmico efectuou-se por acidimetria em meio alcoólico; e a do sal sódico por alcalimetria potenciométrica.

## BIBLIOGRAFIA

(<sup>1</sup>) *Med. Actual.*, 3, 84, 1967.

(<sup>2</sup>) Ref. Lab. Choay.



Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

# SUGESTÕES PARA UM ESQUEMA TÉCNICO DE ANÁLISE DE ÁGUAS ABASTECIMENTO PELAS CÂMARAS MUNICIPAIS

ARTUR DE CASTRO RODRIGUES  
Licenciado em Farmácia

Está fora de qualquer dúvida razoável, que o aparecimento do Decreto-Lei n.º 48 157 de 6 de Agosto de 1968, se por um lado é um sempre agradável sintoma do reconhecimento da competência técnica dos farmacêuticos em determinados sectores da Saúde Pública, por outro lado sugere uma tremenda responsabilidade a recair sobre todos os que, e já não faltará muito, serão chamados pelas edilidades dos concelhos em que residem e exercem a sua profissão, a equacionarem e resolverem os problemas complexos dum abastecimento de água potável.

Estes problemas aflorados na teoria durante o curso, são bastante mais complexos quando a prática exige uma solução eficaz e simultaneamente económica.

Pressupondo o conhecimento necessário de química e bacteriologia que o âmbito dos cursos frequentados na Faculdade satisfaz, há que definir perante os problemas diferentes de concelho para concelho, uma norma única que a todos ocorra de forma eficaz.

O avanço das técnicas químicas e bacteriológicas, especialmente o verificado na indústria de aparelhos de análise e na dos reagentes, tende a simplificar as tarefas, desde que os orçamentos propostos para a realização dos trabalhos comportem a despesa assaz sensível que eles acarretam, desde que se empreguem as ora citadas técnicas modernas.

Parece-nos que, dentro do condicionalismo que sempre acompanha a indicação dum esquema de aplicação técnica, terá interesse o sugerir de um, e tanto mais interesse terá quanto a sua apresentação suscitar divergências de critério que fomentem o aparecimento de muitos mais, quiçá mais equilibrados e eficazes para a concessão dos fins em vista.

Assim, apresentamos a nossa opinião sobre o assunto, fazendo votos para que possa ter a utilidade que atrás sugerimos.

## 1 — CRITÉRIO DE APRECIACÃO

Elegemos o estabelecido em 1956 por uma COMISSÃO DE ESTUDOS da OMS e que se pode encontrar num volume editado nesse ano e intitulado: NORMES INTERNATIONALES APPLICABLES A L'EAU DE BOISSON.

Posteriormente, em 1965, foi publicado o relatório em questão, mais completo que o precedente, sobretudo na parte dos métodos de análise. Infelizmente não nos foi ainda possível consultar esta edição.

Podemos dividir estas recomendações em 5 sectores, a saber:

### 1) Apresentação de resultados

Todos os resultados devem ser referidos ao mililitro.

Assim teremos mg/ml para as determinações ponderais, NMP/100 (número mais provável) de bactérias coliformes, *Escherichia coli* e outros germes indicadores de poluição, devendo nas análises bacteriológicas exprimir-se o número total de germens que se desenvolvem num meio sólido em algarismos significativos indicando o número de colónias por ml/de água, o meio utilizado, o tempo e a temperatura de incubação.

As temperaturas serão sempre expressas em graus centígrados, a turvação em unidades turbidimétricas e a cor em unidades da escala colorimétrica platina-cobalto.

Os boletins de análises químicas devem sempre indicar o método empregado e as suas sensibilidade, exactidão e precisão, além de levarem bem definidos os limites de confiança.

### 2) Contrôl e frequência de análises

A água tratada, quando entra na rede de distribuição, deverá à saída da instalação de tratamento, ser submetida aos seguintes contról:

- Análise bacteriológica uma vez por dia ou pelo menos uma vez por semana.
- Contról várias vezes por dia de cada fase do tratamento químico com arquivo dos resultados obtidos.
- Inspeção local, pelo menos duas vezes por ano, por engenheiros e higienistas.

A água não tratada que entra na rede de distribuição deve ser submetida às análises correntes nos seguintes intervalos máximos:

<i>População abastecida</i>	<i>Intervalo entre as análises</i>
Até ..... 20 000 Hab.	1 mês
De 20 000 a ..... 50 000 »	2 semanas
Entre 50 000 e ... 100 000 »	4 dias
Mais de 100 000 hab. servidos	1 dia

Para as amostras colhidas na rede de distribuição, quer a água seja previamente tratada ou não, propõe-se:

<i>População abastecida</i>	<i>Interv.</i>	<i>Numero mínimo de amostras</i>
Mais de 100 000 Hab.	1 mês	1 amostra/mês/ 5 000 Hab.
Até 20 000 Habit.	2 sem.	»
De 20 000 a 50 000	4 dias	»
De 50 000 a 100 000	1 dia	1 amostra/mês/10 000 Hab.



### 3) Normas de qualidade bacteriológica

Um tratamento eficaz pelo cloro dá uma água praticamente isenta de coliformes, isto é, cujo teor em coli é inferior a 1 germe por 100 ml.

Assim 90 % das amostras analisadas durante um ano deverão ter um NMP inferior a 1 para a água tratada e inferior a 10 para a não tratada. Em nenhuma destas amostras este índice deverá ser superior a 10 para a água tratada e 20 para a não tratada.

Se analisarmos 5 partes de 10 ml por amostra é necessário que em duas amostras consecutivas não tenhamos mais 3 para a água tratada e 4 para a não tratada.

Cada vez que o índice de NMP para uma água tratada é superior a 8 em 2 amostras consecutivas é necessário analisar sem demora uma ou mais amostras suplementares retiradas no mesmo ponto da rede, bem como amostras retiradas na nascente, nos reservatórios, na estação de tratamento e em vários pontos da rede, devendo igualmente verificar-se todo o processo de tratamento.

Se o índice de NMP numa água não tratada é superior ou igual a 20 é necessário tentar aplicar à água um tratamento apropriado.

### 4) Substâncias tóxicas

<i>Substâncias</i>	<i>Teor máximo admissível</i>
CHUMBO	0,05 mg/l
SELÊNIO	0,01 mg/l
ARSENICO	0,05 mg/l
CRÓMIO (Cr hexavalente)	0,05 mg/l
CIANETOS (CN)	0,20 mg/l
CÁDMIO	0,01 mg/l
BÁRIO	1,00 mg/l

### 5) Composição química normal

As composições químicas das águas variam muito de região para região, pelo que não se estabelecem normas estritas neste capítulo e se indicam tão somente como quantidades admissíveis, definindo uma água geralmente aceitável para o consumidor.

<i>Sais minerais</i>	<i>Teor admissível</i>	<i>Teor excessivo</i>
Ferro	0,3 mg/l	1 mg/l
Manganês	0,1 mg/l	0,5 mg/l
Cobre	1,0 mg/l	1,5 mg/l
Zinco	5,0 mg/l	15,0 mg/l
Cálcio	75,0 mg/l	200,0 mg/l
Magnésio	50,0 mg/l	150,0 mg/l
Sulfatos	200,0 mg/l	400,0 mg/l
Cloretos	200,0 mg/l	600,0 mg/l
pH	7 a 8,5	Inf. a 6,5 ou sup. a 9,2
SO <sub>4</sub> Mg + SO <sub>4</sub> Na <sub>2</sub>	500,0 mg/l	1000,0 mg/l
Comp. fenólicos	0,001 mg/l	0,002 mg/l
Matéria sólida total	500,0 mg/l	1500 mg/l

Temos ainda a considerar que uma boa água não deve ter uma dureza (combinação salina de Mg/Ca) superior a 50 nem inferior a 5 graus franceses que a sua cor deve estar compreendida entre 5 a 50 unidades da escala colorimétrica

de PLATINA-COBALTO, que a turvação deve andar entre as 5 e 25 unidades da escala turbidimétrica.

#### 6) Concentrações máximas para elementos radioactivos

ESTRÔNCIO 90	$30 \times 10$	microcuries/1
RÁDIO 226	$10 \times 10$	»
CONC. BETA (S/Sr90 e emissores alpha)	$1000 \times 10$	»

## 2—QUÍMICA DA ÁGUA

### *Títulos alcali e hidrotimétricos. Colorimetria e volumetria aplicadas*

O avanço das técnicas modernas levou à construção e comercialização de estojos para análises colorimétricas, de manejo simples e fáceis de transportar.

Na sua maior parte são essencialmente equipados com um comparador uma série de discos corados e os reagentes apropriados para reacções coradas, variando a intensidade da coloração com a concentração do elemento que se pesquisa e doseia.

A comparação da intensidade da cor obtida com os discos corados dá-nos o resultado em miligramas por litro.

Podemos assim determinar:

pH; cloro livre (ortotoluidina a 0,1% em ácido clorídrico a 10%). Ferro (Dimetilglióxima solução saturada em álcool a 95%). Silica  $SO_2$ , N, Molibdato de amónio a 10%, ácido oxálico a 10% e rodol). Oxigénio dissolvido (Cloreto de magnésio, ClH OHNa e ortotoluidina). Fosfatos e polifosfatos (ác. sulfúrico, molibdato de amónio e Cl Na). Azoto amoniacal (sal de Seignette e Reg. de Nessler).

Em todas estas reacções há formação de colorações susceptíveis de comparação colorimétrica.

Há também estojos equipados para análises volumétricas rápidas.

Duma maneira geral contém buretas especiais cuja graduação de 1/2 a 1/2 grau e com um traço não graduado colocado 1/2 ml acima do zero. Enchendo a bureta até este traço têm-la preparada para medir o grau hidrotimétrico.

As soluções volumétricas empregadas são a N/25 e se trabalharmos com 100 cc de água obtemos directamente o resultado em graus franceses. Dividindo este número por 5 teremos o resultado em mg/l.

Com este equipamento determinamos:

Anidrido carbónico livre (fenolftaleina e soda N/25); Teor em Ca/Mg (Licor hidrotimétrico de sabão ou tampão K, indicador NET e licor complexométrico); dureza do cálcio (fenolftaleina, soda, cloreto de amónio e licor hidrotimétrico de sabão ou tampão K12, indicador MRX e licor complexométrico); título alcalimétrico simples-total de hidratos alcalinos e metade dos carbonetos-(fenolftaleina e licor alcalimétrico).

Título alcalimétrico total-hidratos, carbonatos e bicarbonatos-(heliantina e licor alcalimétrico); oxidabilidade com o permanganato de potássio; cloreto (nitrato e cromato de potássio); crómio hexavalente; hidrazina; cor das águas na escala PLATINO-COBALTO e turbidimetria em UI. Dentro do âmbito deste capítulo cabem ainda os exames rápidos das matérias filtrantes, no caso de haver tratamento de águas que preveja filtrações através de substâncias que purifiquem por retenção.

Assim teríamos que considerar:

- 1) Medida rápida do poder de troca das resinas permutadoras — o que se faz saturando a resina com permutador de catiões  $\text{Cl}_2\text{Ca } 6 \text{ OH}_2$  a 22g/l, permutador de aniões fraco- $\text{SOH}_2$  a 6ml/l e regenerando com  $\text{ClNa}$  a 120g/l para os catiões,  $\text{NH}_4$  22 Bé a 100 ml/l e  $\text{OHNa}$  a 50 g/l para os aniões.
- 2) Exame rápido dos filtrantes e das areias.
- 3) Perda de carga dos filtrantes e das areias.
- 4) Poder absorvente dos carvões granulados e em pó.
- 5) Determinação das características duma areia, com verificação da granulometria, coeficiente de uniformidade, resistência química, densidades verdadeira e aparente.

Podemos também esquematizar um processo mais antigo mas igualmente eficaz e que não exige tanta despesa.

Para isso faremos as seguintes recomendações:

- a) Caracteres físicos-aspecto, cor, cheiro, sabor e temperatura
- b) Reacção
- c) Quantidade de cloro necessário para depuração
- d) Dureza total.

Complementa-se esta observação sumária com a determinação:

- 1) Resíduo total a 100° — Processo gravimétrico vulgar — Não deve dar resíduo superior a 0,6 g/l.
- 2) Amoníaco livre — Ensaio colorimétrico com o R. de Nessler — Não deve ter amoníaco combinado e amoníaco albuminoídico — Destilação por passagem em carbonato de sódio (combinado), potassa cáustica e permanganato de potássio (albuminoídico) recolhendo o destilado em  $\text{SO}_2\text{H}_2$  N/200; a que se determina a perda de título.
- 3) Nitritos — Processo colorimétrico c/R. TORMSDORFF — Não deve ter nitritos.
- 4) Nitratos — Processo colorimétrico c/a brucina.
- 5) Cloretos — Processo volumétrico clássico com  $\text{NO}_2\text{Ag}$  e  $\text{CrO}_4\text{K}_2$  — Não deve mais de 60 mg de cloreto de sódio/litro.
- 6) Sulfatos — Precipitação pelo cloreto de bário em meio clorídrico.
- 7) Matéria orgânica — Aquecimento com carbonato de sódio anidro e permanganato de potássio — Perda de cor por redução.
- 8) Durezas temporária e persistente — Solutos de sabão aferido em frasco hidrotimétrico.
- 9) Ferro — Processo colorimétrico com sulfocianato de potássio em meio clorídrico.
- 10) Pesquisa de gases — Aquecimento com  $\text{OHNa}$ , acidulação clorídrica
  - a) Fumos brancos c/ $\text{CINH}_4$  — AMONIACO
  - b) Cheiro a ovos podres e enegrecimento do papel de acetato de chumbo — SULFÍDRICO

- c) Cheiro a amêndoas amargas e avermelhadando o papel picrossodado — CIANÍDRICO
- d) Cheiro a enxôfre e descoramento de papel amidado embebido em água de iodo — ANIDRIDO SULFUROSO.
- 11) Pesquisa de metais — Aquecimento com sulfureto de sódio em meio acético — Pesquisam-se assim: Pb; Ag; Fe; Cu; Cd; As; Sb; Ba; Zn. A diferenciação destes catiões não é mais que um problema vulgar da aplicação da MARCHA GERAL DE ANÁLISE DE CATIÕES.
- 12) Alcaloides e ptomainas — Emprega-se o reagente de BOUCHARDAT.
- 13) Verificação do Cloro livre 30 minutos após a cloração — Processo colorimétrico com a ortotoluidina.

### 3 — BACTERIOLOGIA E PARASITOLOGIA

É uma parte importantíssima da análise das águas de consumo, a que englobamos no título em epígrafe.

Com efeito uma água quimicamente aceitável pode ser condenada por exames bacterio-parasitológicos.

As técnicas modernas, tal como em análise química, permitem maiores rapidez, economia de meios e redução de trabalho, apresentando estufas de incubação portáteis para os trabalhos de campo, estufas essas que podem ser ligadas às baterias dos automóveis e que estão dotadas de filtros de retenção embebidos em meios de cultura diversos, o que permite rapidamente iniciar um esquema de análise bacteriológica imediatamente após a colheita.

Nitidamente poderemos diferenciar as bactérias patogénicas que podem aparecer nas águas de consumo, das que sendo transmissíveis pela água, não o são através da água de abastecimento.

Assim considerando para as primeiras um grupo A e para as segundas um grupo B, teremos:

- a) Bacilos da febre tifóide — Bac. de EBERTH ou SALMONELLA THYPHOSA

Paratíficos A e B ou Salmonella paratyphi

Bacilos disentéricos — SHIGELLA DISENTERIAE e PARADISENTERIAE e o Bac. pseudodysenteriae ou de Flexner

Vibrião colérico

Spirobacter icteriae, que produz a doença de Weil

Bactérias coliformes.

- b) Bac. de Koch — Nas águas residuais dos sanatórios, necessitando dum tratamento com um excesso de cloro calculado em mg/l durante uma hora.

Proteus vulgaris — Das águas estagnadas que produz catarros intestinais que se confundem por vezes com febres tifóides.

Pasteurella tularensis — Que produz a tularémia.

Bac. piocianico — Abundante nas águas dos esgotos.

Há que considerar em seguida a possibilidade das transmissões hídricas de virus, embora elas sejam de tal maneira remotas, que só em 3 casos se definiu a transmissão de doenças a virus pela água: um caso de poliomielite no CANADÁ, outro nos ESTADOS UNIDOS e uma epidemia de hepatite na UNIÃO INDIANA, tendo qualquer destes casos origem na infiltração na rede de abastecimento de água de esgotos.

Em certos casos, os banhos em piscinas não tratadas cuidadosamente poderão veicular o adenovirus com particular incidência nos olhos e nas vias respiratórias.

Os vermes, amibas, o histoplasma capsulatum e as algas cianofíceas são também problemas de extraordinária gravidade.

Assim, diferenciando:

### VERMES

Tenias solium, saginata e echinococcus; Botriocephalus latus; distoma hep e lanceolata; bilharzia hematobia-Schistosomum mansoni e japonicum; ascaris lumbricoides; oxiuros; eustrongylus gigas; ancilostoma duodenal; filária medinensis e sanguinis e angillula intestinalis.

Além de perigosas hemorragias das vias urinárias e intestinais, podem os vermes serem veículos de graves complicações.

### AMIBAS

Perigosíssima a ENTAMOEBA HISTOLYTICA, agente da disenteria amibiana.

### HISTOPLASMA CAPSULATUM

Trata-se dum cogumelo microscópico que infesta as canalizações e produz a HISTOPLASMOSE.

### ALGAS

Além de colmatarem rapidamente os filtros, se estes não forem precedidos de instalação de floculação e decantação (ASTERIONELLA E PEDIASTRUM) têm particular importância as CIANOFÍCEAS, nomeadamente a POLYCYSTIS-AERUGINOSA, ANABAENA LEMMERMANNI, MICROCYSTIS TÓXICA, NODULARIA SPUMIGENA, que segregam substâncias tóxicas de efeitos comparáveis aos dos cianetos e do arsénico.

Do exposto ressalta imediatamente a necessidade de se efectuar um cuidadoso exame microscópico do sedimento para detecção e identificação destes organismos.

Esse exame pode ser efectuado adicionando à água em estudo cloreto de bário a 10 % e ác. sulfúrico, centrifugando o precipitado e observando o sedimento.

Para o estabelecimento dum esquema bacteriológico poderemos indicar:

- 1) DETERMINAÇÃO QUANTITATIVA DOS AERÓBIOS.
- 2) PESQUISA DE COLIFORMES.

No primeiro caso fazemos uma cultura em gelose fundida a 42-45°, incubando a 37° durante 48 horas, diferentes diluições de água em estudo. Faz-se depois a contagem das colónias desenvolvidas.

A pesquisa dos coliformes faz-se em peptona lactosada com um indicador de meio ácido, havendo por acção do coli, fermentação gasosa e com libertação de ácido láctico a partir da lactose do meio, dando-se mudança de cor.

Devemos ainda determinar os TÍTULOS TERMÓFILO e COLIBACILAR.

O primeiro efectua-se semeando em caldo de carne diferentes volumes de água, incubando em seguida a 37° durante 48 horas. Exprime-se como o volume de água que ainda contém uma bactéria capaz de se desenvolver nas condições

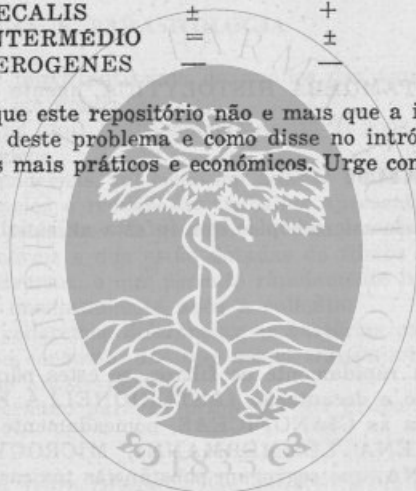
atrás referidas. No título COLIBACILAR empregam-se os mesmos volumes e diluições da água em estudo, as mesmas condições de incubação, mas emprega-se água de peptonas lactosada, indicador e tubos de fermentação. Exprime-se como o volume de água que contém coli suficiente, para nessas condições fermentar a lactose.

Podemos ainda fazer a distinção dos coliformes, semeando um volume correspondente à diluição imediatamente inferior à que corresponde ao TÍTULO CLIBACILAR no meio de ENDO.

Procura-se uma colónia GRAM-NEGATIVA e repica-se segundo o esquema:

	Indol.	V. Metilo	Koser	V. Proskauer
COLI FECALIS	±	+	—	=
» INTERMÉDIO	=	±	+	—
» AEROGENES	—	—	+	+

É evidente que este repositório não é mais que a indicação dum critério pessoal para solução deste problema e como disse no intróito, haverá porventura um cento de esquemas mais práticos e económicos. Urge comunicá-los.



## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

# DOSEAMENTO DO COBRE

ARTUR DE CASTRO RODRIGUES

Licenciado em Farmácia

- 1 Processo complexométrico para doseamento do teor em cobre num óxido de cobre, matéria-prima da indústria de tintas.
- 2 Processo colorimétrico para determinação do teor de cobre em premix mineral e alimentos compostos para animais.

Nos nossos trabalhos de controle de qualidade de matérias-primas e produtos fabricados, chamou-nos a atenção o cobre pela morosidade dos processos em uso para sua determinação.

Do seu estudo surgiram das técnicas rápidas, económicas e de fácil execução que passamos a expor.

## 1. MÉTODO COMPLEXOMÉTRICO PARA DOSEAMENTO DE COBRE NUM ÓXIDO DE COBRE

Tornava-se necessário, para verificação das especificações de origem, determinar o teor em cobre dum óxido de cobre, pigmento vermelho, empregado na indústria de tintas.

O método empregado na altura e que passamos a descrever, pela sua morosidade, atrasava o serviço do laboratório e simultaneamente o fabril.

Este atraso avalia-se facilmente por análise da técnica em uso.

- 1 — Pesagem rigorosa de duas amostras de óxido de cobre (0,1 a 0,2 gramas).
- 2 — Ataque do pigmento com  $\text{NO}_3\text{H}$  concentrado (com libertação de vapores nitrosos, o que exigia cuidados especiais de manejo).
- 3 — Aquecimento à ebulição da solução resultante depois de diluída com o dobro do volume e de se ter feito a lavagem por arrastamento do vidro de relógio onde se efectuou a pesagem.
- 4 — Adição de OHK até precipitado castanho de  $(\text{OH})_2\text{Cu}$ . Esta adição exige certo cuidado pois um excesso do precipitante dissolve o precipitado.
- 5 — Filtração a quente.
- 6 — Lavagem de copo, varetas e filtro com água destilada quente.

- 7 — Calcinação dos filtros em cadinhos calcinados e tarados até peso constante.  
8 — Arrefecimento no excicador e pesagem.

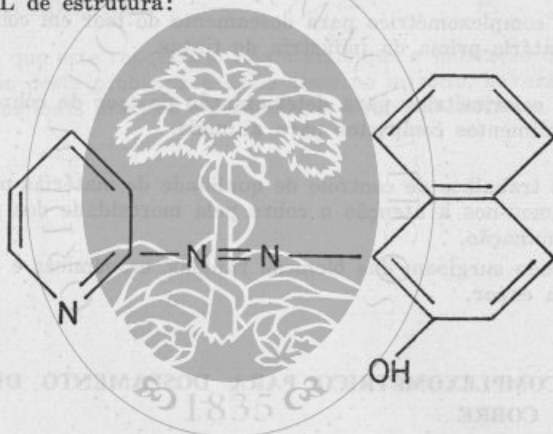
$$\text{Cu \%} = p \times 0,7989$$

$$\text{O Cu \%} = \text{Cu \%} \times 1,1258$$

Como facilmente se deduz o método, embora preciso, não era rápido e por tal se impunha concretizar um método teóricamente possível e praticamente realizável, mais económico, não só no tempo de execução como em gasto de material e reagentes, e que aliasse à economia, uma precisão de ordem semelhante à do método a substituir.

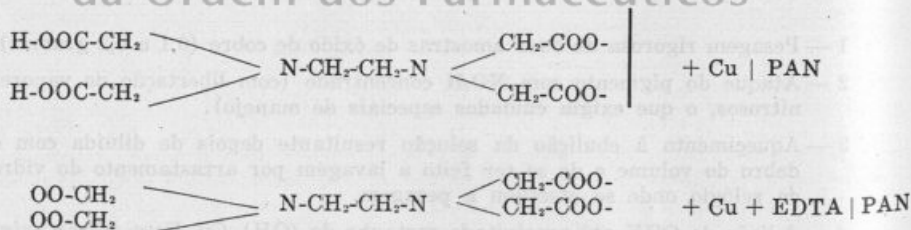
Dado que o laboratório de que dispunhamos na altura não estava equipado para a análise colorimétrica, pensámos num método complexométrico, que sendo bastante preciso, seria também bastante mais rápido.

Assim, resolvemos utilizar o EDTA 0,05M com o indicador PAN(1-2 Piridilazo)2-NAFTOL de estrutura:



Dado que a solução de PAN em álcool etílico é indefinidamente estável, fizemos uma solução de 0,05 gramas deste indicador em 10 ml de álcool etílico.

O complexo |COBRE-PAN|, de cor violeta, no ponto de viragem é substituído pela cor verde-amarelada do complexo |EDTA-PAN|.



Porque os complexos METAL|PAN são insolúveis em água, houve que pensar num meio diferente para efectuar a reacção, tendo-se escolhido o álcool propílico.



Punha-se então o problema da lentidão da reacção do ião cúprico com o PAN, que se resolveu na prática aquecendo o solvente do complexo, o álcool propílico. Assim estabeleceu-se a técnica seguinte:

## REAGENTES

- 1 — ÁCIDO CLORÍDRICO NORMAL-SOLVENTE DO ÓXIDO DE COBRE
- 2 — ÁLCOOL ISOPROPÍLICO
- 3 — AMÓNIA
- 4 — INDICADOR PAN-Dissolver 0,05 gramas em 10 ml de álcool etílico
- 5 — EDTA 0,05 m

## DESCRIÇÃO DO MÉTODO

- 1 — Pesámos cerca de 0,1 gramas do pigmento em estudo para completa dissolução do cobre.
- 2 — Dissolvemos o pigmento em 25 ml de CIH N, aquecendo até completa dissolução do cobre.
- 3 — Juntámos 100 ml de álcool isopropílico quente.
- 4 — Tamponámos o meio com amónia, juntando cerca de 5 ml.
- 5 — Juntámos 5 gotas do indicador (uma gota para cada fracção de 25 ml da solução).
- 6 — Titulámos com EDTA 0,05 M até mudança de violeta para verde.

### CÁLCULO

$$\text{Cu \%} = A \text{ ml de EDTA} \times 0,05 \times 6,354/p$$

$$N \times V = p/\text{meq Cu} \times 1/100$$

$$N \times V = p/0,001 \text{ Cu} \times 0,01$$

$$N \times V = 10 \text{ p/Cu}$$

$$\text{Cu} = 63,54$$

$$\text{Cu \%} = A \times M \times 6,354/p$$

## 2. PROCESSO COLORIMÉTRICO PARA DETERMINAÇÃO DO TEOR EM COBRE EM PREMIX MINERAL E ALIMENTOS COMPOSTOS PARA ANIMAIS

Os alimentos compostos para animais contém na sua parte mineral quantidades fixas de cobre, cujo doseamento se reveste de assinalável interesse, não só por serem prejudiciais as carências, como também o são os excessos, que muitas vezes conduzem a perigosíssimas intoxicações.

Estão integradas neste esquema com particular acuidade as intoxicações das aves e leitões.

Deste modo, empregando-se essencialmente o SULFATO DE COBRE com concentrações que variam entre 25 e 36 % de COBRE e torneado o problema do controle destes teores na matéria-prima, empregando um processo volumétrico, doseando o excesso de iodo libertado por um soluto decinormal de iodeto de potássio, com um soluto decinormal de hipossulfito de sódio, em presença do cozimento de amido, havia que resolver o problema do doseamento do metal no premix mineral a introduzir na ração, fazendo-o em presença de POTÁSSIO, CÁLCIO, FERRO, COBALTO, SÓDIO, MAGNÉSIO, MANGANÊS e ZINCO e em quantidades da ordem das 5 p.p.m. no caso dos suínos e 3 p.p.m. nas aves.

A I. U. P. A. C., sigla da UNIÃO INTERNACIONAL DE QUÍMICA PURA E APLICADA prevê um método espectrofotométrico empregando soluções do com-

plexo formado pelo cobre com o dietiltiocarbamato de sódio, comparando-as com soluções padrões com teores de cobre conhecidos.

Este método de aplicação generalizada para todos os alimentos, além de morno tem só interesse quando se tratam de determinações de quantidades muito reduzidas de cobre, e provenientes duma maneira geral dos fitofármacos utilizados nos cultivos, contactos com utensílios de fabrico, recipientes de acondicionamento ou ainda adicionadas para reverdecimento, como é o caso das conservas de verduras e legumes verdes.

Por tudo isto pensámos num processo colorimétrico, que nos desse uma precisão semelhante e em que o tempo gasto fosse sensivelmente reduzido.

Procurámos então um reagente que desse com o cobre um complexo corado que permitisse a comparação colorimétrica com um padrão branco. Dessa comparação e entrando no cálculo com o factor do colorimetro determinado com o SULFATO COBRE p.a. chegaríamos ao nosso objectivo.

Escolhemos assim o DIBENZILDITIOCARBAMATO DE ZINCO, de fórmula bruta  $[(C_6H_5CH_2)_2NCS_2]_2Zn$  em solução em TETRACLORETO DE CARBONO p.a.

## REAGENTES

1 — TETRACLORETO DE CARBONO p.a.  $CCl_4$

2 — REAGENTES DO COBRE

Dissolvemos 50 mg de DIBENZILDITIOCARBAMATO DE ZINCO em 500 cc. de TETRACLORETO DE CARBONO p.a. Filtramos e conservámos em frasco de vidro escuro, ao abrigo da luz.

3 — SOLUÇÃO DE NITRATO DE MAGNÉSIO

Dissolvemos 150 gramas de NITRATO DE MAGNÉSIO  $(NO_3)_2Mg$  p.a. em água destilada com 50 cc. de ÁCIDO AZÓTICO 7,5N. Completámos o volume até 1.000 ml com água destilada.

4 — ÁCIDO SULFÚRICO 4N

Prudentemente diluimos 112 ml de  $SO_3H_2$  96 % p.a. com água destilada e completámos o volume de 1.000 ml.

## EXECUÇÃO DO MÉTODO

### 1 — MISTURAS MINERAIS

Podem ser dissolvidas directamente na água com ácido mineral e levadas por diluição à concentração ideal para a colorimetria, ou seja de 120 a 200 gama de Cu em 100 ml (0,12 a 0,20 mg por 100 ml).

Se se trata duma mistura de minerais que deve conter 2,5 % de cobre pesam-se rigorosamente 2 a 3 gramas da mistura (p) e transferem-se para um balão aferido de 1.000 ml. Juntam-se 150 ml de  $SO_3H_2$  4N e 100 ml de água, e ferve-se durante 20 minutos.

Arrefece-se, completa-se o volume com água destilada até 1.000 ml mistura-se bem e filtra-se.

Deste filtrado, pipetam-se 25 ml para outro balão le 1.000 ml e dilui-se de novo a 1.000 ml.

Desta diluição tomam-se 25 cc. para uma ampola de decantação de 25 ml.

Se o teor em cobre é inferior, por ex. da ordem de 0,1 %, pesam-se 6 gramas, ferverem-se com 250 ml de ácido e 200 de água, tomam-se 50 ml do filtrado que se diluiu para um litro e finalmente faz-se a toma de ensaio de 25 ml.

No 1.º caso o FACTOR DE DILUIÇÃO será 1.600 e no 2.º será 200.

## 2 — ALIMENTOS COMPOSTOS

Faz-se a moagem da amostra no moinho laboratorial empregando um crivo de 1 mm. Mistura-se bem o produto moído e pesam-se 6 gramas (p) para um cadinho de quartzo bem limpo e tarado.

Carboniza-se à chama e deixa-se arrefecer.

Pipetam-se sobre o resíduo carbonizado 5 ml da solução de NITRATO DE MAGNÉSIO, e vapora-se à secura e incinera-se na mufla a 600° até cinzas brancas.

Adicionam-se então 20 ml de  $\text{SO}_4\text{H}_2$  4N e reduz-se o volume por evaporação em B. M. fervente, até 5 cc. Adicionam-se novamente 20 ml de  $\text{SO}_4\text{H}_2$  e ferve-se durante uns segundos.

Passa-se o conteúdo do cadinho para um balão de 1.000 ml se se supõe ser o teor em cobre muito elevado (FACTOR DE DILUIÇÃO 40) se se supõe médio para um balão de 200 ml (FACTOR DE DILUIÇÃO 8) e se supõe baixo directamente para a ampola de decantação.

No caso dos valores elevados e médios completam-se os volumes dos balões com água destilada, após se ter feito lavagem com 50 ml duma mistura de  $\text{SO}_4\text{H}_2$  e água.

Destas diluições fazem-se tomas de ensaio de 25 ml para ampola de decantação de 250 ml.

### DETERMINAÇÃO COLORIMÉTRICA

Na ampola de decantação que contém 25 ml da solução diluída da amostra juntam-se:

- 1 — 100 ml de água destilada
- 2 — 25 ml de ácido sulfúrico 4N p.a.
- 3 — 30 ml do REAGENTE DO COBRE

Agita-se vigorosamente durante dois minutos. Separa-se o tetracloreto de carbono por decantação e filtra-se a fracção recolhida.

Simultaneamente prepara-se o ensaio a branco com 125 ml de água destilada, 25 ml de  $\text{SO}_4\text{H}_2$  4N e 30 ml do REAGENTE DO COBRE.

Mede-se em cuvete de 1 cm a 440 mmu. Obtem-se a extinção E.

Centro de Documentação Farmacêutica

### CONCENTRADO MINERAL

$\text{Cu} \%$  = E. Factor de diluição/10 000

### ALIMENTOS COMPOSTOS

$\text{Cu}$  p.p.m. = E. F/p. Factor de diluição

da Ordem dos Farmacêuticos

# DOSAGEM DA ADENOSILCOBALAMINA (FORMA COENZIMÁTICA DA VITAMINA B<sub>12</sub>) PELO MÉTODO ENZIMÁTICO (\*)

WARNA GIÃO FIALHO e MARIA ARMINDA PINTO TEIXEIRA

## CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS, BIOQUÍMICAS E QUÍMICAS

A adenosilcobalamina (ADC) é a forma coenzimática fisiológica que a vitamina B<sub>12</sub> toma previamente quando é acumulada no fígado. As suas propriedades vitamínicas, farmacológicas e terapêuticas, no seu conjunto, podem sobrepor-se às da ciano e hidroxicobalamina, nalguns sectores, tendo, porém, uma maior actividade.

A sua toxicidade é nula e óptima a sua tolerância.

A identificação das primeiras formas coenzimáticas de estrutura cobalaminica foi realizada, em culturas bacterianas, por BARKER e col. (1958-60) e WEISSBACH e col. (1959-60). Extractos de *Clostridium Tetanomorphum*, isentos de células, catalizam algumas das reacções orgânicas, graças à intervenção de enzimas que foram isoladas e estudadas. Demonstrou-se que estes extractos contêm coenzima B<sub>12</sub>.

TOOBY e BRAKER (1961) assinalaram, no fígado dos mamíferos, um coenzima e demonstraram que 48-72% das cobalaminas deste órgão eram armazenadas sob esta forma. Este coenzima era facilmente alterado pela acção dos agentes físicos (luz) e químicos, entre os quais podemos mencionar os ácidos e os iões CN que o transformam em cianocobalamina. Por este motivo, a sua presença no fígado dos mamíferos foi ignorada, até há pouco tempo, uma vez que aqueles iões são usados correntemente na preparação de extractos hepáticos.

Após notáveis esforços para a identificação da estrutura química deste coenzima, demonstrou-se que corresponde à adenosilcobalamina (5-6-dimetilbenzimidazol-5-desoxiadenosilcobalamida).

Esta molécula é diferente da ciacobalamina por possuir um radical 5'-desoxiadenosilo em lugar do radical CN ligado ao cobalto do núcleo porfirínico.

(\*) Trabalho realizado nos Laboratórios JABA — Lisboa.



Este coenzima, cujas características foram demonstradas pela primeira vez por POWELKIEWIEZ e col. (1960) é, no todo, análogo estruturalmente à vitamina B<sub>12</sub>. A síntese da ADC a partir da vitamina B<sub>12</sub> é realizada, fisiologicamente, pelos tecidos do organismo dos mamíferos. Com toda a probabilidade esta síntese é realizada no fígado (donde a cianocobalamina é libertada do radical CN), pois existem dados experimentais que indicam que este processo pode realizar-se na parede intestinal, LATNER e col. (1962); ELLENBOGEN e HIGHLEY (1963).

Estudos realizados em culturas bacterianas, demonstraram que a ADC é activa nos seguintes processos bioquímicos:

- 1 — isomerização do glutamato em  $\beta$ -metilaspártato;
- 2 — isomerização do metilmalonil-coenzima A em succinil coenzima A;
- 3 — conversão dos dois em desoxialdeídos;
- 4 — transformação da etanolamina em aldeído acético e amoníaco;
- 5 — transformação dos ribonucleotídeos em desoxirribonucleotídeos;
- 6 — fermentação da lisina em ácidos gordos e amoníaco.

Só o segundo processo bioquímico parece ter importância no organismo dos mamíferos e admite-se que tenha importância na utilização metabólica do propionato quando associado à biotina (STADTMAN e col, 1960). O coenzima B<sub>12</sub> apresenta uma afinidade marcada para os tecidos orgânicos, particularmente para o fígado. Esta afinidade é, seguramente, superior à da cianocobalamina mas, provávelmente, idêntica à da hidroxicobalamina, mas é absorvido com certa dificuldade pelo tubo gastrintestinal, mesmo em presença do factor intrínseco.

A hidroxicobalamina deve ser considerada o precursor natural da Adenosilcobalamina, tal como constitui o seu primeiro produto de degradação.

BRANDY e BARKER obtiveram a síntese da Adenosilcobalamina a partir de culturas bacterianas (*Propionibacterium Shermanii*), utilizando quer a cianocobalamina quer a hidroxicobalamina. Para que a síntese se verifique, é necessário que o meio contenha ATP, FAD, glutatião reduzido e DPNH.

## PARTE EXPERIMENTAL

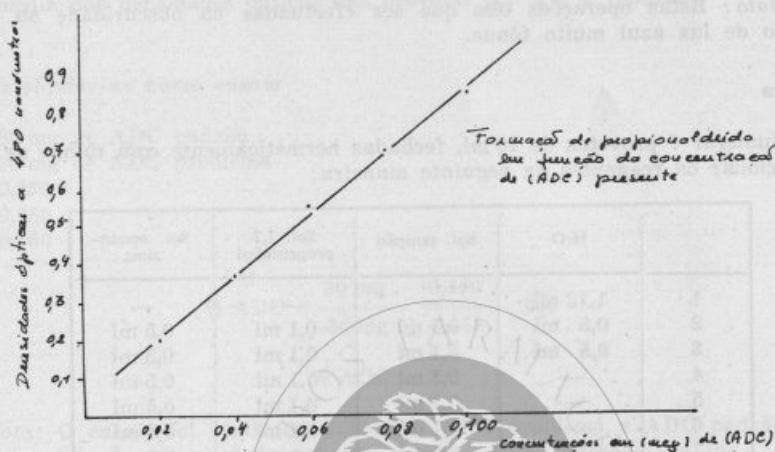
### Princípio do método enzimático

— A diol desidrase (enzima extraído das células do *Aerobacter Aerogenes* ATCC 8724), em presença de ADC e em condições rigorosamente estabelecidas, transforma o 1,2-propanodiol em propionaldeído.

— A quantidade de aldeído produzida é directamente proporcional à concentração de ADC presente, sendo, portanto, possível usar a reacção para dosear quantitativamente a ADC.

— O propionaldeído obtido é transformado quantitativamente no seu derivado 2,4-dinitrofenil-hidrazona, susceptível de determinação colorimétrica em 480 nanómetros.

*Nota:* Esta determinação é muito delicada sendo necessário trabalhar com o maior cuidado.



### Reagentes

- (1) 1,2-propanodiol p.a. — solução aquosa a 10 % P/v.
- (2) Solução tampão — dissolver 6,97 g, rigorosamente pesados, de fosfato de potássio bibásico p.a. em 900 ml de água destilada. Ajustar o pH a 8 com ácido fosfórico p.a. diluído a 1:5 P/v e completar o volume de 1000 ml com água destilada.
- (3) Metanol isento de carbonilos — adicionar a 3000 ml de metanol p.a. 5 g de 2,4-dinitrofenil-hidrazina p.a. e 0,5 ml de ácido clorídrico p.a. Deixar em contacto durante 2 horas. Proceder à destilação com uma coluna de Vigreux. O destilado, que deve ser incolor, é guardado e conservado num frasco de vidro escuro bem fechado.
- (4) Solução de 2,4-dinitrofenil-hidrazina p.a. — dissolver 50 mg de 2,4-dinitrofenil-hidrazina p.a., cristalizada 2 vezes em metanol isento de carbonilos, em 50 ml deste solvente. Preparar na ocasião do emprego.
- (5) Potassa alcoólica — dissolver 10 g de hidróxido de potássio em 20 ml de água destilada; deixar arrefecer e completar o volume de 100 ml com metanol isento de carbonilos. Guardar em recipiente herméticamente fechado.
- (6) Ácido clorídrico p.a.
- (7) Solução apoenzima — adicionar, exactamente, 3 ml de água destilada a uma ampola de liofilizado «CoB<sub>12</sub> apoenzima». Agitar até obter uma suspensão homogénea. Preparar na ocasião do emprego.
- (8) Solução de adenosilcobalamina «standard» — pesar rigorosamente 30 mg de «adenosilcobalamina 'standard'» e dissolver em 1000 ml de água destilada:
  - tomar, quantitativamente, 10 ml desta solução e diluir a 500 ml com o mesmo solvente;
  - tomar, de novo quantitativamente, 10 ml desta diluição e completar o volume de 100 com água destilada.

A solução final, aquosa, tem uma concentração de 0,60  $\gamma$ /ml.

- (9) Solução de adenosilcobalamina problema — pesar, rigorosamente, cerca de 30 mg da substância problema e dissolvê-los em 1000 ml de água destilada.

Proceder às mesmas diluições efectuadas para o padrão.

*Nota:* Estas operações têm que ser efectuadas na obscuridade ou com o auxílio de luz azul muito ténue.

### Técnica

Numerar 7 provetas de 10 ml, fechadas herméticamente com rolhas de teflon e, adicionar os reagentes da seguinte maneira:

	H <sub>2</sub> O	Sol. tampão	Sol. 1,2 propanodiol	Sol. apoenzima
1	1,12 ml	—	—	—
2	0,5 ml	0,1 ml	0,1 ml	0,5 ml
3	0,5 ml	0,1 ml	0,1 ml	0,5 ml
4	—	0,1 ml	0,1 ml	0,5 ml
5	—	0,1 ml	0,1 ml	0,5 ml
6	—	0,1 ml	0,1 ml	0,5 ml
7	—	0,1 ml	0,1 ml	0,5 ml

*Nota:* Trabalhar na obscuridade.

Colocar a proveta n.º 2 num banho de água termostatado a 30 °C e tomar nota do tempo (zero). Com intervalos regulares de 2 minutos colocar as outras provetas, depois de haver adicionado às provetas n.ºs 4 e 5 imediatamente antes de as colocar no banho, 0,5 ml de solução a dosear (problema) e, às provetas n.ºs 6 e 7, 0,5 ml de solução de adenosilcobalamina «standard».

Todas as provetas terão que ficar a 37 °C durante 45 minutos exactos e, à medida que se vão retirando do banho, colocam-se, imediatamente, num banho de gelo. Ao terminar esta operação pode-se trabalhar já com luz natural.

Adicionar, a cada proveta, 11 gotas de ácido clorídrico e 1 ml de solução de 2,4 dinitrofenil-hidrazina deixando-as à temperatura ambiente durante 1 hora, aproximadamente. Sempre pela mesma ordem adicionar, após este tempo, a cada proveta, com intervalos regulares de 3 minutos e agitando bem após cada adição, 5 ml de potassa alcoólica.

Verifica-se o aparecimento de uma coloração castanho-avermelhada.

Transferir o conteúdo das provetas para tubos de centrífuga. Centrifugar até obter um sobrenadante límpido.

Após 45 minutos, com intervalos de 3 minutos, e seguindo sempre a mesma ordem, ler as extinções no espectrofotómetro em 480 nanómetros utilizando como branco o conteúdo da proveta n.º 1 e usando tintas de 1 cm de espessura.

A actividade percentual da amostra, referida ao padrão (ADC) é calculada do seguinte modo:

### Cálculos

$$\% \text{ ADC} = \frac{P}{P'} \cdot \frac{(M' - M)}{(M'' - M)} \cdot 100$$

P — peso em mg de ADC padrão

P' — peso em mg de ADC problema



- M — média das densidades ópticas das provetas n.ºs 2 e 3 (reagentes)  
 M' — média das densidades ópticas das provetas n.ºs 4 e 5 (problema)  
 M'' — média das densidades ópticas das provetas n.ºs 6 e 7 (padrão)

*Valores obtidos no nosso ensaio*

- P — 30 mg de ADC padrão  
 P' — 30 mg de ADC problema  
 M — 0,250  
 M' — 0,460  
 M'' — 0,460

$$\% \text{ ADC} = \frac{30 \text{ mg}}{30 \text{ mg}} \cdot \frac{0,460}{0,460} \cdot 100$$

$$\% \text{ ADC} = 100$$

*Nota:* O ensaio foi realizado utilizando ADC problema e ADC padrão previamente exsicados durante duas horas no vazio e na ausência da luz.

A fim de verificarmos a exactidão do método, confirmámo-lo pelos métodos a seguir mencionados.

**Método espectrofotométrico**

Pesar cuidadosamente cerca de 30 mg de ADC e dissolvê-los em solução de acetato de sódio 0,03 M (pH = 6,7) e completar o volume de 1000 ml.

Determinar a densidade óptica em 338 nanómetros usando como branco solução de acetato de sódio 0,03 M.

$$E_{1\%}^{1 \text{ cm}} = 80 \quad \text{a } 338 \text{ nm}$$

**Cálculos**

- D — densidade óptica lida  
 P — peso de ADC problema

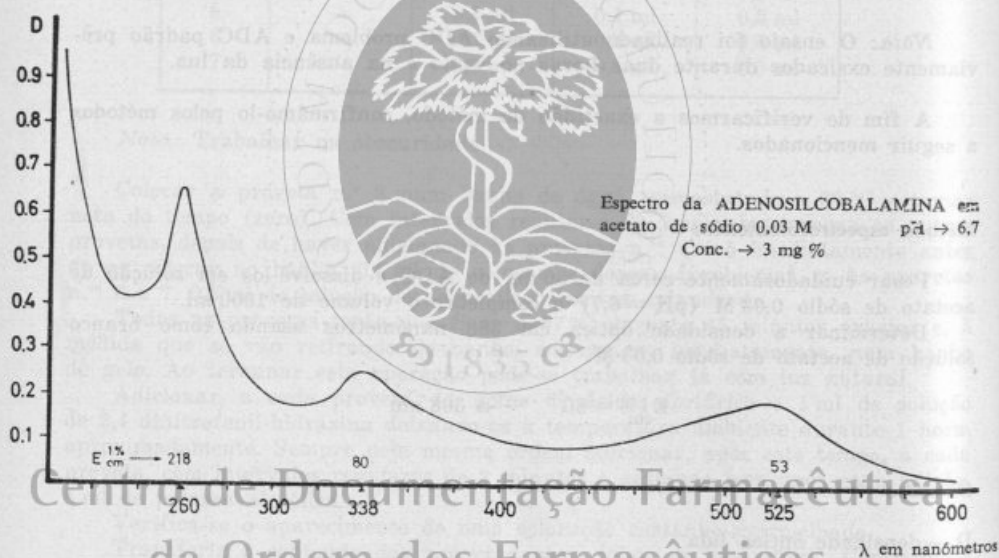
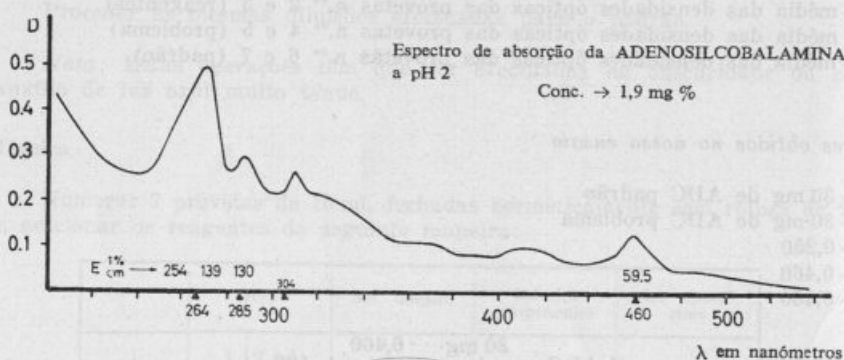
$$\% \text{ ADC} = \frac{D \cdot 10^3}{P \cdot 80} \cdot 100$$

*Valores obtidos no nosso ensaio*

- D — 0,225  
 P — 3 mg  
 Humidade = 5 %

$$\% \text{ ADC} = \frac{0,225 \cdot 10^3}{80 \cdot 2,85}$$

$$\% \text{ ADC} = 98,6$$



### Relações de absorções

Sobre a solução anterior (30  $\gamma$ /ml) efectuar as leituras das absorções nos máximos a 260, 375 e 525 nm.

Os valores das relações  $D_{375}/D_{260}$  e  $D_{525}/D_{260}$  terão que ser respectivamente 0,31 e 0,23.

*Nota:* As relações de densidade óptica que obtivemos foram precisamente estas.

### Cromatografia em camada delgada

Placas de gel de sílica activadas na estufa a 100 °C durante 2 horas.

## Solvente

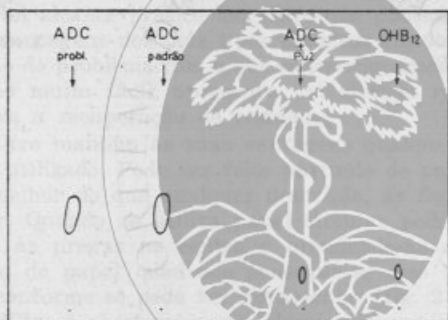
Metanol	20
Acetato de sódio 0,03 M	80

Concentração das soluções — 300  $\gamma$ /ml

Tempo de desenvolvimento — 40 m

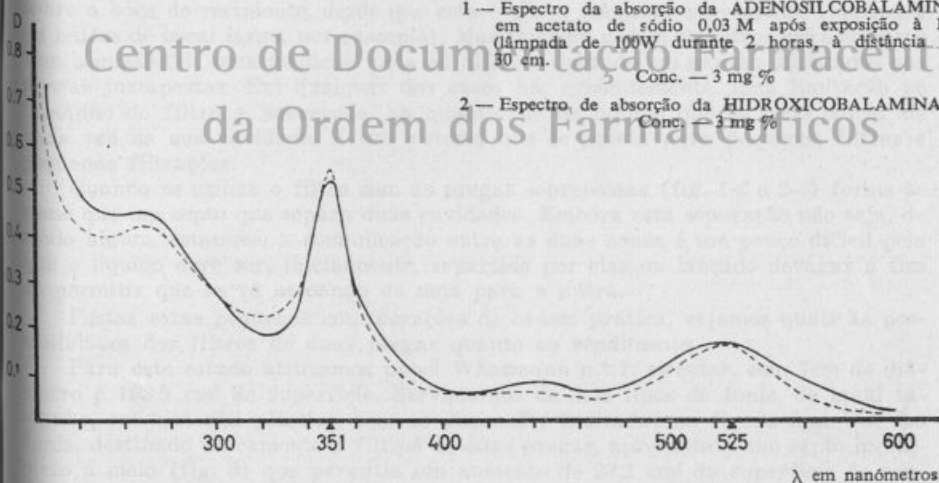
## Cromatografia efectuada na ausência de luz

*Nota:* A degradação da ADC em OHB<sub>12</sub> pela acção da luz é feita da seguinte maneira: solução de ADC exposta às radiações de uma lâmpada de 100 W, à distância de 30 cm, com agitação permanente, durante 2 horas.

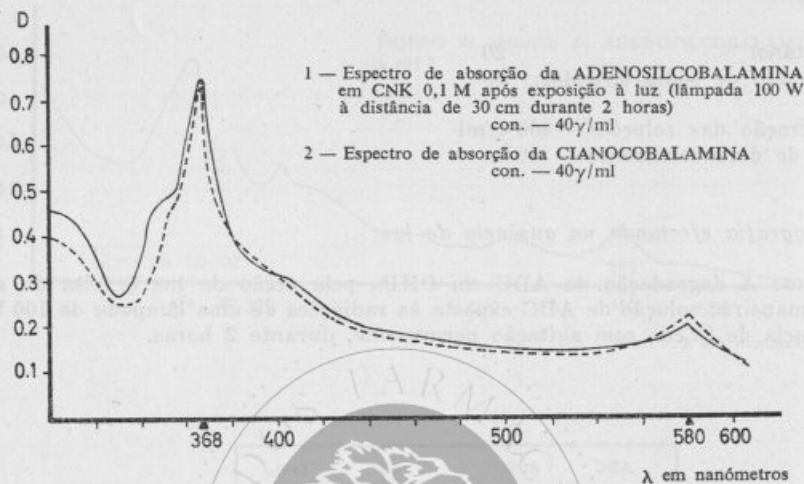


1 — Espectro da absorção da ADENOSILCOBALAMINA em acetato de sódio 0,03 M após exposição à luz (lâmpada de 100W durante 2 horas, à distância de 30 cm).  
Conc. — 3 mg %

2 — Espectro de absorção da HIDROXICOBALAMINA  
Conc. — 3 mg %



$\lambda$  em nanómetros



## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

## UM NOVO TIPO DE FILTRO DE PAPEL

A. DE ALBUQUERQUE

Os dois tipos de filtros de papel que correntemente se utilizam na prática são, como se sabe, o filtro liso, sem pregas, e o filtro de pregas (usualmente, 17).

O primeiro é de execução mais rápida e fácil e estará, ainda, especialmente indicado quando se pretende recolher o resíduo de uma filtração. O segundo, de muito maior rendimento é, todavia, de confecção mais complicada e morosa, pelo que se sacrifica muitas vezes a velocidade de filtração à rapidez da montagem.

Seria de inegável alcance prático um filtro que pudesse aliar, pelo menos em certa extensão, as vantagens dos dois tipos clássicos citados. Supomos ter contribuído para a solução do problema com o que convençionamos chamar *filtro de duas pregas*; de execução muito fácil, apresenta um elevado rendimento, e presta-se admiravelmente para a recuperação de resíduos.

Este tipo de filtro mantém as suas vantagens qualquer que seja a dimensão ou o tipo do papel utilizado. Pode ser feito partindo de papel cortado em círculo ou em quadrado; melhor do que qualquer descrição, as figuras 1 e 2 ilustram a maneira de o fazer. Quando se utiliza papel circular pode manter-se facilmente armado justapondo as pregas no centro e prendendo-as com um vulgar «clip» (fig. 1-f); partindo de papel quadrado consegue-se esse resultado dobrando as pontas das pregas conforme se pode ver no desenho (fig. 2-e). É muito fácil, por outro lado, dar ao filtro a abertura que se deseja e regular, assim, a sua adaptabilidade ao funil.

Entre outras pequenas vantagens que este filtro de duas pregas apresenta está a de dispensar, em certos casos, o uso do funil. Filtros pequenos, que se mantêm enformados fixando as pregas ao centro, podem ser colocados directamente sobre a boca do recipiente, desde que esta tenha o diâmetro conveniente (matrizes ou balões de bocal largo, por exemplo). Mas também podem os filtros ser suspensos com o auxílio de uma pequena mola ou alfinete dobrado em gancho adaptados nas pregas justapostas. Em qualquer dos casos há, evidentemente, uma limitação no tamanho do filtro e, sobretudo, na quantidade de líquido que se pode lançar de cada vez na sua cavidade. É um sistema que se presta para pequenos filtros e pequenas filtrações.

Quando se utiliza o filtro com as pregas sobrepostas (fig. 1-f e 2-e) forma-se como que um septo que separa duas cavidades. Embora esta separação não seja, de modo algum, estanque, a comunicação entre as duas zonas é um pouco difícil pelo que o líquido deve ser, inicialmente, repartido por elas ou lançado devagar a fim de permitir que se vá escoando de uma para a outra.

Postas estas pequenas considerações de ordem prática, vejamos quais as possibilidades dos filtros de duas pregas quanto ao rendimento.

Para este estudo utilizamos papel Whatmann n.º 1, circular, com 7cm de diâmetro e 153,9 cm<sup>2</sup> de superfície. Servimo-nos de dois tipos de funis, de igual tamanho, em material plástico, com as dimensões indicadas na figura 3-a. Um dos funis, destinado unicamente a filtros de duas pregas, apresentava um septo incompleto a meio (fig. 3) que permitia um aumento de 23,1 cm<sup>2</sup> da superfície de contacto com o filtro. Esta pequena modificação revelou-se de apreciável vantagem, visto que nos filtros de pregas (e isto é muito notório nos tipos clássicos) há um

apagamento parcial das pregas depois do papel humedecido pelo líquido, o que resulta numa quebra apreciável da superfície útil de filtração.

Como líquido a filtrar utilizamos 50 ml de água destilada que foram lançados de uma só vez na cavidade do filtro, iniciando-se, simultaneamente, a contagem dos tempos. Numa série de ensaios servimo-nos de filtros secos, enquanto que noutra os filtros foram previamente humedecidos com água destilada e, depois, bem escurridos. A finalidade desta operação foi a de estudar a influência, na fil-

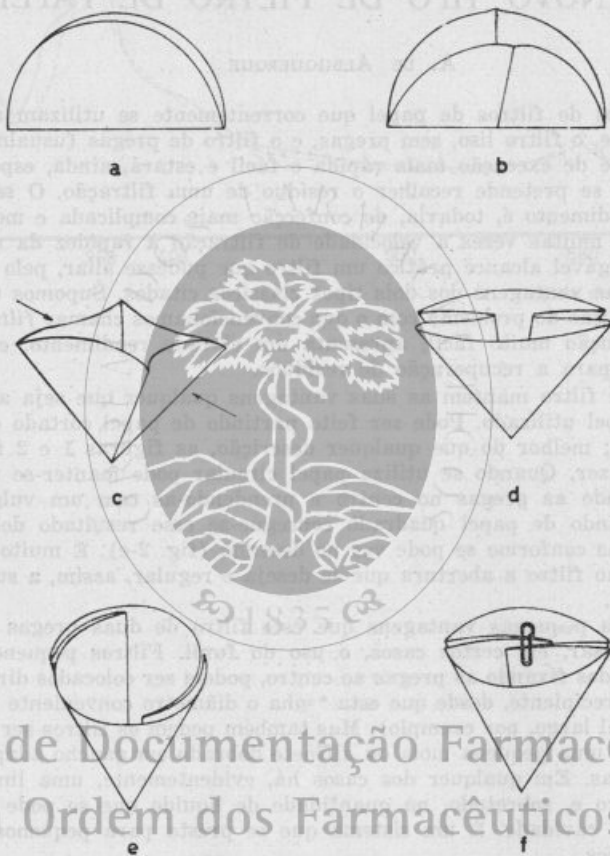


Fig. 1

tração, da adaptabilidade do filtro ao funil e a do apagamento das pregas resultante do humedecimento do papel.

Os resultados dos nossos ensaios encontram-se distribuídos nos quadros I, II e III, aos quais correspondem, respectivamente, os gráficos I, II e III. Praticamente dispensam comentários. Torna-se bem evidente que os filtros sem pregas, de tipo corrente, são os que permitem uma filtração menos rápida; ao fim de 220 segundos tinham-se recolhido apenas 45 ml dos 50 ml utilizados, contra 47,5 ml em cerca de metade do tempo nos casos dos filtros de pregas clássicos e de duas pregas. Pode ver-se, também, que estes últimos permitem rendimentos e uma velocidade de filtração que se aproximam das dos filtros de 17 pregas que utilizamos, sobretudo quando se usam funis com septo. Os resultados são, ainda, mais aproximados com

filtros previamente humedecidos, o que está relacionado com a alteração das pregas a que já aludimos. Este facto leva-nos a admitir uma redução das possibilidades do filtro clássico quando se destina a grandes volumes, o que tem constituído, todavia, uma das suas principais indicações. Com o filtro de duas pregas acontece o mesmo que com o filtro liso vulgar, isto é, o rendimento (à margem, evidentemente, de fenómenos de colmatação) não diminui, antes pelo contrário, depois do papel estar bem humedecido e ter absorvido, portanto, todo o líquido que é capaz.

Pelo exposto e de acordo com os dados apresentados, cremos poder concluir-se pela vantagem prática dos filtros de duas pregas, os quais podem ser utilizados para fins gerais em substituição dos tipos clássicos.

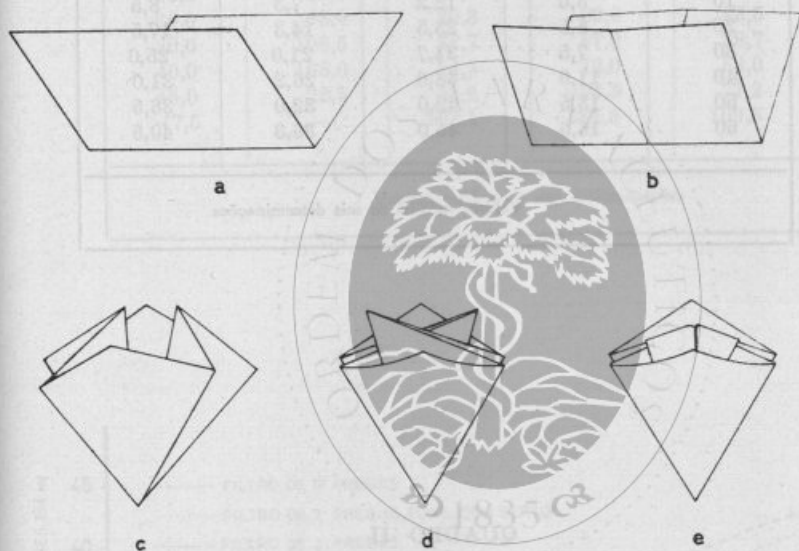


Fig. 2

## Centro de Documentação Farmacêutica

### da Ordem dos Farmacêuticos

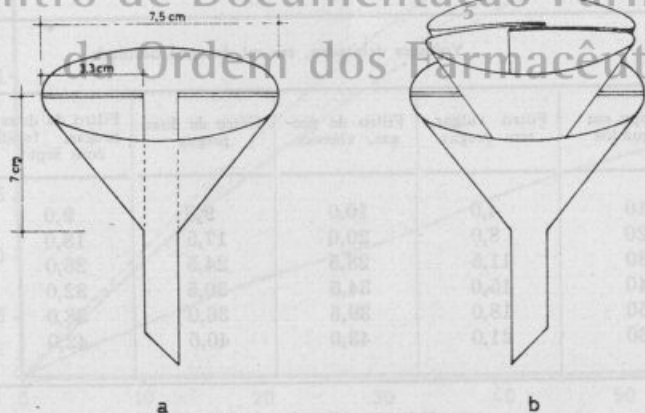


Fig. 3

## QUADRO I

Débitos de diferentes tipos de filtros, secos

Volumens debitados, em ml de água destilada				
Tempo em segundos	Filtro vulgar, sem pregas	Filtro de pregas, clássico	Filtro de duas pregas	Filtro de duas pregas, funil com septo
10	3,0	12,2	7,3	8,5
20	5,5	23,5	14,3	17,5
30	7,5	31,7	21,0	25,0
40	11,0	38,0	26,2	31,0
50	13,5	42,0	32,0	36,5
60	16,0	45,0	36,3	40,5
Valores médios de seis determinações				

## QUADRO II

Débitos de diferentes tipos de filtros, previamente humedecidos com água destilada

Volumens debitados, em ml de água destilada				
Tempo em segundos	Filtro vulgar, sem pregas	Filtro de pregas, clássico	Filtro de duas pregas	Filtro de duas pregas, funil com septo
10	4,0	10,0	9,0	9,0
20	8,0	20,0	17,5	18,0
30	11,5	28,5	24,5	26,0
40	15,0	34,5	30,5	32,0
50	18,0	39,5	36,0	38,0
60	21,0	43,0	40,5	42,0
Valores médios de seis determinações				

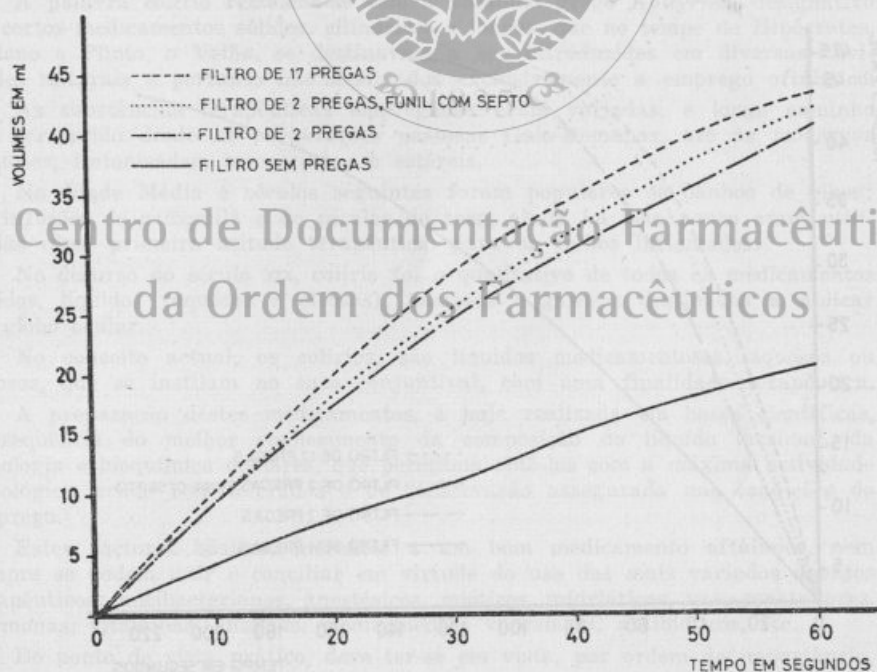


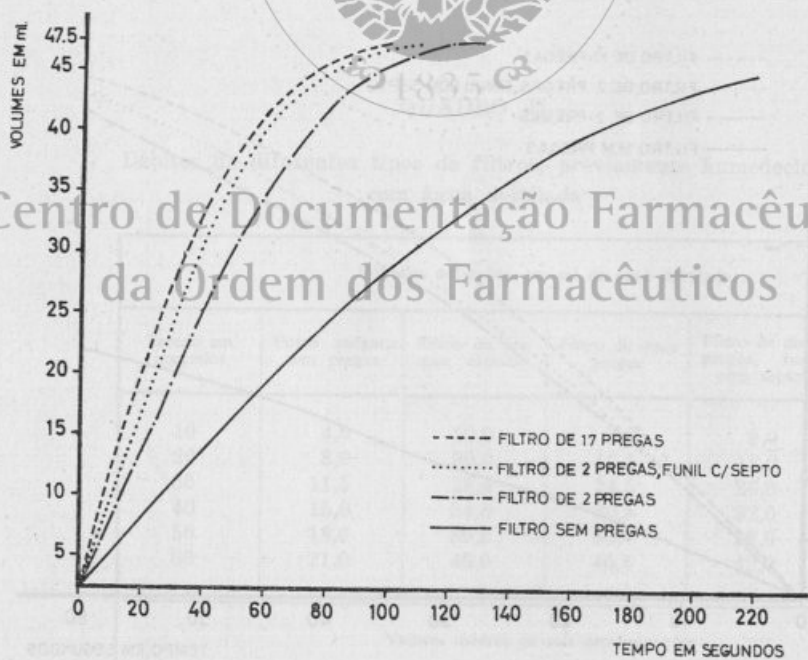
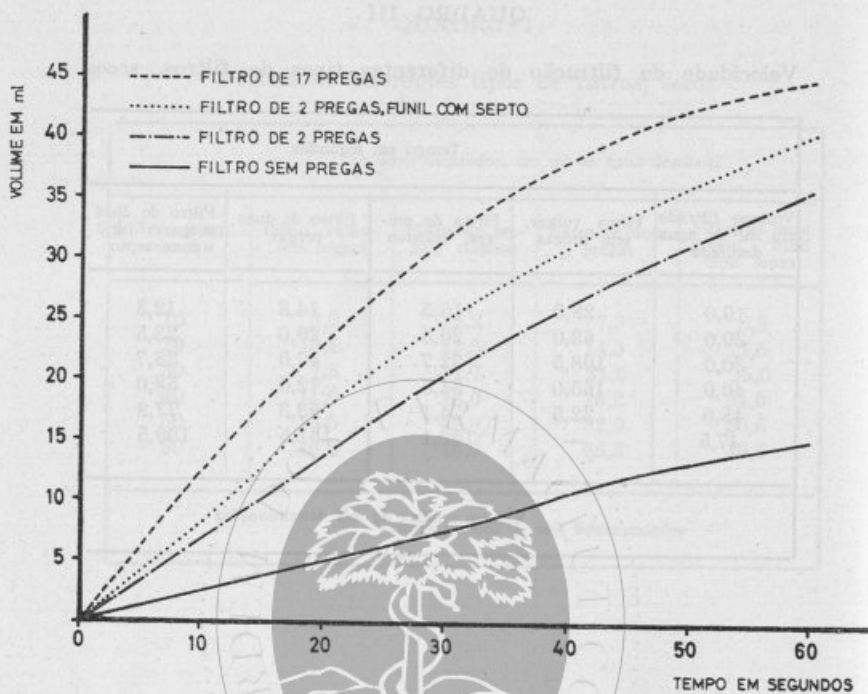
## QUADRO III

Velocidade de filtração de diferentes tipos de filtros, secos

Tempo em segundos				
Volume filtrado em ml de água destilada	Filtro vulgar, sem pregas	Filtro de pregas, clássico	Filtro de duas pregas	Filtro de duas pregas, funil com septo
10,0	28,0	10,5	14,3	12,3
20,0	63,0	20,3	29,0	23,5
30,0	108,5	32,7	47,0	38,7
40,0	165,0	54,5	72,0	58,0
45,0	22,5	74,1	93,3	77,2
47,5	—	102,1	131,5	109,5

Valores médios de seis determinações



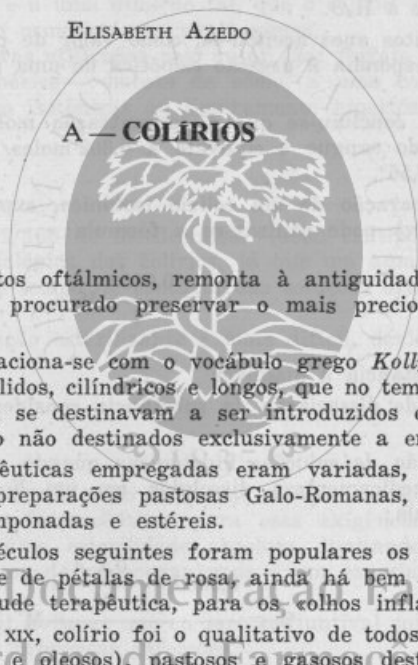


Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

# COLÍRIOS E POMADAS OFTÁLMICAS

ELISABETH AZEDO

## A — COLÍRIOS



### 1. INTRODUÇÃO

O uso de medicamentos oftálmicos, remonta à antiguidade, como se desde sempre o homem tivesse procurado preservar o mais precioso dos seus sentidos: a vista

A palavra colírio relaciona-se com o vocábulo grego *Kollyrion*, designativo de certos medicamentos sólidos, cilíndricos e longos, que no tempo de Hipócrates, Galeno e Plínio, o Velho, se destinavam a ser introduzidos em diversas cavidades naturais e portanto não destinados exclusivamente a emprego oftálmico.

As substâncias terapêuticas empregadas eram variadas, e longo caminho foi percorrido desde as preparações pastosas Galo-Romanas, até às modernas soluções, isotonisadas, tamponadas e estéreis.

Na Idade Média e séculos seguintes foram populares os banhos de olhos; as infusões de camomila e de pétalas de rosa, ainda há bem pouco eram utilizadas como primeira atitude terapêutica, para os «olhos inflamados».

No decurso do século XIX, colírio foi o qualitativo de todos os medicamentos sólidos, líquidos (aquosos e oleosos), pastosos e gasosos destinados a aplicar no globo ocular.

No conceito actual, os colírios, são líquidos medicamentosos, aquosos ou oleosos, que se instilam no saco conjuntival, com uma finalidade terapêutica.

A preparação destes medicamentos, é hoje realizada em bases científicas, consequência do melhor conhecimento da composição do líquido lacrimal, da fisiologia e bioquímica oculares, que permitem obtê-los com a máxima actividade fisiológica, sendo bem tolerados e de conservação assegurada nas condições do emprego.

Estes factores básicos, inerentes a um bom medicamento oftálmico, nem sempre se podem unir e conciliar em virtude do uso dos mais variados agentes terapêuticos: antibacterianos, anestésicos, mióticos, midriáticos, vaso-constritores, hormonas, vitaminas, enzimas, medicamentos vasculares, antibióticos, etc.

Do ponto de vista prático, deve ter-se em vista, por ordem de importância, a tolerância local, a estabilidade química e a acção terapêutica.

## 2. PROPRIEDADES FISIOLÓGICAS DOS VEÍCULOS — SUA INFLUÊNCIA NA PENETRAÇÃO

Entre as propriedades fisiológicas dos veículos oftálmicos com maior influência na penetração dos medicamentos através da córnea e conjuntiva, devemos considerar:

### 2.1. Isotonia e isotonzificação de colírios

Duas soluções consideram-se isosmóticas, quando à mesma temperatura apresentam a mesma pressão osmótica, e portanto o mesmo abaixamento crioscópico em relação à  $H_2O$ .

Durante muitos anos aceitou-se, como valor de pressão osmótica das lágrimas, o que correspondia à pressão osmótica de uma solução de Na Cl a 1,4/100 (p/v).

Actualmente concluiu-se que a concentração molecular do líquido lacrimal coincide com a do sangue e equivale a 0,302 moles/litro e a um abaixamento crioscópico  $\Delta = 0,56^\circ$ .

Para a preparação de um colírio isotónico, exprimindo-se o resultado em percentagem (p/v) pode utilizar-se a fórmula:

$$\% = \frac{0,0389}{i} M$$

M — PM da substância a dissolver

i — Coeficiente de dissociação da substância considerada.

A isotonzificação de soluções hipotónicas quando se conhece a quantidade *a* de substância medicamentosa dissolvida em um líquido hipotónico, calcula-se segundo a fórmula:

$$\% = \frac{0,0389 - \frac{0,1 a}{M} i}{i'} M'$$

*a* — Quantidade de substância medicamentosa dissolvida em 1 litro (p/v)

M — PM da substância medicamentosa

i — Coeficiente de dissociação da substância considerada

M' — PM da substância farmacologicamente inerte

i' — Coeficiente de dissociação da substância inerte.

No caso concreto da solução hipotónica ser mais ou menos complexa, e se desconheçam alguns dados da mesma, determina-se o abaixamento crioscópico e substitui-se a fórmula anterior pela seguinte:

$$\% = \frac{0,0389 - \frac{\Delta}{18,5}}{i'} M'$$

## 2.2. pH do dissolvente e estabilidade do medicamento

Dada a sensibilidade da conjuntiva ocular, pensou-se durante muitos anos, que os colírios deviam ajustar-se ao pH fisiológico normal das lágrimas com o objectivo de serem menos irritantes.

Este conceito foi posteriormente modificado por HIND e GOYAN ao estabelecerem que em certas ocasiões é conveniente preparar soluções oftálmicas com valores de pH muito diferentes do fisiológico normal das lágrimas, 7,4, para evitar incompatibilidades químicas (precipitados, coloração, etc.) e fisiológicas (intolerância local).

Considerando a importância da isotonia e tendo em conta as dificuldades em obter um colírio isotónico e simultaneamente a um pH óptimo, MENGHINI propôs que se dissolvesse o princípio activo numa solução reguladora de composição e pH conhecidos e a uma diluição tal, que o colírio, uma vez preparado, tivesse a mesma pressão osmótica que as lágrimas.

As soluções reguladoras utilizadas pelo autor são: fosfato monossódico — fosfato dissódico e ácido bórico — borato de sódio, a uma concentração tal que as soluções obtidas sejam isotónicas ou ligeiramente hipertónicas.

## 2.3. Viscosidade

A incorporação de 1/100 de metilcelulose (4000 centipoises) parece incrementar a actividade fisiológica dos colírios, já que um aumento da viscosidade persupõe um aumento do tempo de contacto das soluções oftálmicas com a conjuntiva ocular.

No entanto, a filtração esterilizante é mais difícil, devido à maior viscosidade da solução.

## 2.4. Esterilidade

Todos os autores modernos estão de acordo em que os colírios sejam estéreis, chamando a atenção dos farmacêuticos para essa exigência.

A F.P. não exige uma esterilidade absoluta, limitando-se a obrigar que sejam normalmente isentos de microrganismos e em especial de agentes patogénicos.

Sendo o colírio estéril, evita-se que ao saco conjuntival sejam levados microrganismos susceptíveis de provocar infecções.

MIRIMANOFF considera os colírios como potencialmente mais perigosos do que as soluções endovenosas, pois que a instilação de um colírio não estéril num olho doente ou traumatizado pode causar a perda desse órgão.

Deve ter-se presente que no olho são, o epitélio da córnea está intacto, opondo-se, deste modo, uma barreira à penetração dos microrganismos.

Para este processo de defesa natural, contribui em grande escala uma enzima, a lisozima, presente no líquido lacrimal.

Se por mudança de pH ou por acção de certos produtos o nível de lisozima baixa, a barreira oposta aos microrganismos é destruída, e eles invadem a córnea, difundindo-se perigosamente num meio biológico que parece oferecer-lhe condições ideais de desenvolvimento.

Nos colírios especializados, que por vezes aguardam longo tempo antes de surgir uma oportunidade de emprego, o desenvolvimento criptogâmico, é, por vezes, causa de transformações físico-químicas, que se manifestam pelo aparecimento de precipitado, hidrólise de substâncias activas ou a libertação de produtos nocivos.

A presença de alcalóides favorece em muitos casos o crescimento de espécies criptogâmicas a ponto de formarem depósitos floculosos.

Portanto, ao encararmos, de um modo geral, o problema do estado estéril dos colírios, dois aspectos imediatamente se salientam: a esterilidade impõe-se até ao momento do seu emprego, pelo que temos de recorrer aos processos habituais de esterilização; depois de começarem a ser instilados é desejável que possam continuar isentos de microrganismos vivos durante todo o período da sua aplicação.

Como consequência das repetidas instilações, os colírios podem contaminar-se com relativa frequência, em especial quando acondicionados em recipientes de concepção deficiente (contacto com o ar, com as pálpebras, etc.).

Os microrganismos contaminantes podem ser: bactérias, fungos e vírus.

Os mais vulgarmente assinalados são: *Pseudomona aeruginosa*, *Micrococcus pigenes*, *Staphilococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Streptococcus*, *Bacilus subtilis* e *Aspergillus fumigatus*.

São particularmente sensíveis à perigosíssima inquinação por *Pseudomonas aeruginosa*, as soluções de fluoresceína sódica principalmente, e as soluções de sulfonamidas, de proteínato de prata, de ácido bórico, de eserina, e de penicilina, e as suspensões de corticoesteróides. Também se referem acidentes provocados pelo colibacilo e, *Streptococcus viridans*. A contaminação do colírio de penicilina, pode ser devida à própria droga ou realizar-se durante a preparação.

A *Pseudomonas aeruginosa* é extraordinariamente resistente e difícil de destruir, causando ulcerações córneas que levam à cegueira. É vulgar também a contaminação viral. Verificou-se que muitos casos de querato-conjuntivites epidémicas eram causados por vírus que inquinavam frascos de colírios, durante o seu uso. Outros vírus que são causa de contaminações, são o que provoca o herpes simples, o vaccinia, e o *molluscum contagiosum*.

É de frisar que certas contaminações por microrganismos podem ser muitíssimo mais perigosas, do que propriamente a lesão que leva ao uso do colírio.

Não é, portanto, demais aconselhar que, se o uso de soluções oftálmicas absolutamente estéreis é desejável para o olho intacto, ele é absolutamente imprescindível quando se trate do olho lesado.

As soluções oleosas, apresentam sobre as aquosas, a vantagem de uma muito menor possibilidade de contaminação bacteriana.

### 3. PREPARAÇÃO

A preparação de colírios obedece actualmente às condições da preparação de um injectável de pequeno volume.

A preparação ideal de um colírio, deve ser feita numa área especial, usada somente para a preparação de produtos oftálmicos. Além dos anexos de lavagem de material e de esterilização, devia haver uma sala somente destinada à preparação, filtração e enchimento do colírio, com zonas especiais para guardar material, recipientes e as drogas utilizadas na sua preparação.

Geralmente são preparados em câmaras de vidro, assépticas, onde a esterilidade é mantida pelos raios U. V. Para a limpeza de câmaras pode ser usada qualquer solução antisséptica apropriada (detergente tipo composto de amónio quaternário).

Hoje estão-se empregando pequenas câmaras estéreis providas de um dispositivo de circulação do ar em velocidade constante (fluxo laminar).

O operador trabalha com luvas e os braços metidos em mangas da própria câmara, o que assegura a esterilidade desta.

Após a escolha de um veículo conveniente, proceder-se-á à dissolução ou suspensão da substância, seguindo-se a filtração e esterilização da solução.

### 3.1. Filtração

Na filtração temos técnicas diferentes consoante o colírio sofre uma esterilização ulterior ou não.

No primeiro caso podemos utilizar, como indica a F. P., papel de filtro de fraca porosidade ou uma placa de vidro poroso. O algodão muito puro, também pode ser usado como meio de filtração, desde que se passe várias vezes a solução filtrada e se use uma pequena quantidade, para não haver perda de solução.

### 3.2. Esterilização

A esterilização de um colírio pode ser feita pelo calor ou por filtros esterilizantes.

A autoclavagem dos colírios, impõe-se para aqueles que irão ser aplicados em olhos traumatizados. É geralmente o caso dos Hospitais em que o doente não administra ele próprio o medicamento.

A experiência demonstra que a maior parte dos colírios, resistem à esterilização térmica a 120° durante 15 minutos, quando o veículo tampão empregado é a solução a 2% de ácido bórico.

A F. P., na sua Adenda, admite uma esterilização a vapor fluente ou em banho de água à ebulição, durante 30 minutos. Neste caso deve sempre utilizar-se água destilada e esterilizada na preparação do colírio.

A USP XVI admite que, com excepção dos sais básicos de ácidos fracos, como solução de fluoresceína sódica ou sulfacetamida sódica, as soluções de todas as drogas oftálmicas normais, podem ser autoclavadas a 122°-15 minutos, sem sérios efeitos na sua actividade terapêutica.

Certas drogas são tamponadas perto do pH fisiológico, o que as faz completamente instáveis a alta temperatura. Portanto, o pH do colírio pode deslocar-se no sentido da alcalinidade ou registar-se desequilíbrio na solução tamponada, com aparecimento de precipitado.

Para colírios de substâncias termolábeis ou de origem biológica recorrer-se-á aos outros métodos clássicos:

Aquecimento descontínuo durante 1 hora a 60-70 °C, 3 dias consecutivos; aquecimento a banho-maria ou a vapor fluente.

A técnica que usa raios U. V. e a filtração por vidro poroso G, a G<sub>2</sub>, constitui método indicado para colírios de substâncias muito frágeis.

O processo asséptico reserva-se para as soluções oftálmicas de colargol, protargol, neoprontosil, oxicianeto de mercúrio, etc.

Os colírios especializados de fórmula delicada, como os de intermedina, de hormonas proteicas, etc., preparam-se na Indústria, pelo método asséptico rigoroso, em bloco estéril.

## 4. CONSERVAÇÃO

Após a escolha do melhor veículo para o colírio e da sua preparação, necessário é mantê-lo nas melhores condições, para que a sua actividade terapêutica seja ótima, isto é, tratar da sua conservação.

Várias são as causas da alteração de um colírio, e podemos dividi-las em físico-químicas e biológicas.

Entre as primeiras, estão reacções de oxidação e hidrólise, motivadas certas vezes por uma inquinação microbiológica. Igualmente a acção da luz, das altas temperaturas sofridas durante a esterilização, a insolubilização de substância activa, são causas frequentes de alterações.

Os colírios são além disso um meio óptimo para o desenvolvimento microbiano, principalmente fungos, que juntamente com as causas físico-químicas apontadas, levam à sua alteração, ou seja, não só à destruição do princípio activo como também à mudança dos seus caracteres organolépticos, e principalmente à não esterilização das soluções, que é como vimos, característica absolutamente necessária.

Temos ainda o caso das suspensões oftálmicas cujo tipo de alteração se traduz por um aumento de volume das partículas dispersas, motivado pelo calor ou por um envelhecimento da suspensão.

Mesmo quando os colírios sejam dispensados estéreis, certos microrganismos podem acidentalmente introduzir-se, quando o colírio está em uso e vemo-nos, portanto, obrigados a lançar mão de substâncias adjuvantes, que não só evitam uma contaminação microbiana mantendo estável o soluto, como também minimizam as alterações químicas.

Estão no primeiro caso os conservantes e no segundo os estabilizantes.

#### 4.1. Conservantes

Para que uma substância possa ser considerada um bom conservante ou um bom estabilizante, necessita de obedecer a alguns requisitos fundamentais:

- actividade elevada em pequena concentração;
- estabilidade química e possibilidade de se conservar indefinidamente em solução;
- elevado grau de compatibilidade com os fármacos oftálmicos;
- ausência de acção irritante, sensibilizante ou tóxica;
- ausência de interferência farmacológica.

Certos autores são, no entanto, de opinião que se deve evitar o emprego de um agente conservante num colírio que se utilize em cirurgia ou num olho traumatizado, pois seja qual for a sua natureza, é capaz de irritar a superfície posterior da córnea e a íris do olho doente.

Neste caso esteriliza-se o colírio e faz-se o seu enchimento em pequenas embalagens unitárias, que uma vez abertas serão inutilizadas.

Citemos os principais conservantes usados.

*Sulfato de  $\beta$  polimixina* — É o conservante de eleição em relação à *Pseudomonas aeruginosa*.

Ensaíes realizados com este agente na concentração de 1000 unidades/ml dão excelentes resultados, não se observando reacções de sensibilização.

*Cloreto de benzalcónio (Cloreto de zefiran).*

Emprega-se como conservante de soluções oftálmicas na concentração de 1:10.000 a 1:1000.000.

Devido às suas propriedades catiónicas e tensioactivas actua como molhante e favorece a absorção dos princípios activos incorporados.

Este conservante é muito activo, pois possui um amplo espectro antibacteriano, mas apresenta certas incompatibilidades que limitam o seu campo de aplicação; é incompatível com o nitrato de pilocarpina, salicilato de eserina, sulfonamidas, etc., e neste caso aconselha-se substituir o anião do sal por outro anião compatível com o conservante.



Este composto só se deve adicionar depois de determinar o pH da solução reguladora, devido a ionizar-se com relativa facilidade, podendo, posteriores determinações, induzir em erro.

*Clorobutanol* — Usa-se como conservante na proporção de 0,35 a 0,5/100. Actua, ainda que lentamente, em relação a bactérias de Gram positivo e de Gram negativo. O calor destrói em parte a sua actividade antibacteriana, pelo que se aconselha esterilizar as soluções por filtração.

*Compostos orgânicos de mercúrio* — Usam-se correntemente o nitrato de fenilmercúrio e o etilmercúrio tiosalicidato de sódio (Mertiolato, Timerosal). O primeiro emprega-se na concentração de 1:25 000 a 1 000 000. Substitui o cloreto de benzalcónio nas soluções de nitrato de pilocarpina e salicilato de eserina.

O mertiolato usa-se na concentração de 1:5.000 a 1:20.000 em colírios com sulfonamida e nos casos em que os aniões inactivam os outros conservantes.

#### *Fenóis e alcoóis substituídos*

Usam-se devido à sua acção perante as bactérias de Gram positivo e de Gram negativo, pois não causam irritação no epitélio da córnea lesionada e são estáveis à temperatura de esterilização.

Os compostos mais empregados são os seguintes: p-cloro-m-xilenol (0,03/100); álcool fenilético (0,5/100); p-cloro-m-cresol (0,05/100) e fenoxietanol (0,3/100).

Os processos de autoxidação são causa de possíveis alterações nas soluções oftálmicas. Nestes casos aconselha-se adicionar formaldeído — sulfoxilato de sódio ou bissulfito sódico, ainda que o primeiro seja algo irritante.

#### **4.2. Recipientes**

No capítulo de conservação é importantíssimo o bom acondicionamento dos colírios, de modo a evitar toda a contaminação, mantendo-se a esterilidade durante o uso do colírio.

Temos de considerar os recipientes de dose múltipla e os de dose única. Os primeiros contereão os colírios a ser utilizados no olho intacto, necessitando de um dispositivo que evite toda a infecção pelo contacto externo, pois que o colírio será usado durante muitos dias após a sua abertura. O colírio deverá ser estéril quando fornecido, e protegida a sua esterilidade futura, por um conservante.

É considerado perigoso usar qualquer solução oftálmica em recipiente multi-dose, após 30 dias da abertura da embalagem original.

Os tipos de frascos utilizados, quer de vidro ou de plástico, são numerosísimos.

O mais vulgar é o frasco de vidro neutro possuindo uma forte resistência térmica e hidrolítica, fechado com uma rolha de borracha especial e que é fornecido com dispositivo, que por inversão do frasco fornecerá a solução, e que se adapta no momento do emprego.

A conservação do colírio é perfeita até à sua aplicação.

Há também o frasco conta-gotas vulgar de vidro branco e corado. Estes dois tipos de frasco podem ser facilmente esterilizados.

Está contraindicado o uso das rolhas de cortiça, pois são uma fonte de infecção fúngica.

Actualmente são muito usados os frascos de polietileno ( $d = 0,950 - 0,960$ ), menos frágeis e de fácil transporte. A sua utilização é condicionada pela natureza da droga.

Os colírios destinados à manipulação pelo médico em cirurgia e utilizados para olhos traumatizados não devem conter qualquer conservante para manter a sua esterilidade.

Como consequência, devem ser embalados em recipientes de dose única que não devem exceder o volume de 5 cm<sup>3</sup>.

É nesta embalagem unidose, que o plástico mais se emprega.

Os americanos usaram durante algum tempo os «Polyetyleno dropper units», pequenas unidades conta-gotas de polietileno; têm a desvantagem de não poderem ser esterilizados pelos métodos normais.

O seu uso foi substituído por tubos de plástico, tipo Bracon, feitos pela Bradley Container Corporation, de 1 ml de capacidade.

Notável progresso foi conseguido, quando foram postos à disposição da classe farmacêutica materiais de plástico esterilizados em corrente de vapor sobre pressão. Temos o exemplo dos tubos de plástico tipo Kel-F.

A solução é preparada, procede-se à sua filtração estéril, seguindo-se imediatamente um sistema de enchimento e de termocolagem de uma unidade de cada vez, tudo em circuito fechado.

Idêntico a este tipo são os «minims» preparados pela Barnes-Kind, cuja unidade estéril contém o número de gotas de colírio normalmente usado para uma aplicação.

Por estes poucos exemplos podem verificar-se as notáveis vantagens que estas embalagens unidose têm sobre os conta-gotas de vidro tradicionais: *fácil emprego, fácil transporte e ausência de contaminação.*

Na embalagem final, os rótulos devem ter a data limite do uso do colírio e nos frascos de dose múltipla a indicação no rótulo «inutilizar 30 dias após a abertura».

### 4.3. Armazenamento

Deve fazer-se em locais frescos, preferivelmente no frigorífico, excepto para os colírios que não são estáveis a baixas temperaturas.

## 5. ENSAIOS

Ao preparar um colírio, devem ter-se presentes todos os requisitos a que ele deve obedecer para se conseguir uma forma farmacêutica tecnicamente estável.

É necessário trabalhar com produtos puríssimos, havendo até necessidade de, em certos casos, trabalhar com produtos «pró-análise».

A água, deve ser *água para injectáveis*.

NOGUEIRA PRISTA, SILVA COSTA e JOÃO A. DA SILVA determinaram os valores de pH de cada um dos três veículos tamponados isotónicos, preconizados para os colírios a incluir na monografia da Adenda da F. P. e prepararam todos os colírios a inscrever tanto na monografia geral como nas especiais.

Depois de acondicionados em frascos conta-gotas e esterilizados a vapor fluente durante 30 minutos, avaliaram as características de pH, toxicidade e as condições de esterilidade dos colírios.

### 5.1. Verificação da esterilidade

Por ser dos pontos que mais interessa ao assunto que tentamos tratar, por-memorizaremos um pouco mais o estudo das condições da esterilidade dos colírios que aqueles autores recomendam.

Iniciam este estudo pela preparação dos meios de cultura apropriados, quer ao desenvolvimento de bactérias aeróbias e anaeróbias, quer ao de fungos.

Na escolha destes meios, procuram aproximar-se do que preceitua a U. S. P. XV Revisão Ed. 1955, no capítulo «Sterility Tests».

Assim, utilizam, respectivamente, o meio líquido de tioglicolato e o meio de Sabouraud líquido.

Preparados os diversos colírios, segundo as fórmulas inscritas nas monografias geral ou nas especiais, estes foram distribuídos em frascos conta-gotas e, seguidamente, submetidos a um aquecimento, em autoclave, a vapor fluente, durante 30 minutos.

Depois do arrefecimento, procederam à sementeira de diversos colírios, utilizando, para cada um deles, duas séries de 10 tubos, uns com meio de tioglicolato e outros de Sabouraud.

Os tubos com meio de tioglicolato, foram mantidos em incubação a 37° C por 7 dias. Os tubos com meio de Sabouraud, foram mantidos em incubação a 22-25° C, durante um período de 15 dias.

Em nenhum dos tubos, de qualquer das séries, se observou desenvolvimento microbiano.

Verificada assim, a esterilidade dos colírios, após o aquecimento a vapor fluente durante 30 minutos, julgaram conveniente certificarem-se do grau de eficiência dos conservantes incluídos nas diversas fórmulas, isto é, da capacidade daqueles para assegurar a destruição de microrganismos que, porventura, pudessem contaminar os medicamentos, em consequência de repetidas aberturas dos frascos, durante o uso.

Com o propósito de se aproximarem das condições em que estes medicamentos são usados na prática, abriram durante alguns minutos os frascos, repetidas vezes, em dias sucessivos.

Expostos assim os colírios a possíveis inquinações, estes medicamentos foram ensaiados segundo a técnica descrita.

Continuando com o trabalho, ainda no mesmo sentido de avaliar a capacidade antimicrobiana das fórmulas propostas, ensaiaram aquela capacidade em relação a fortes contaminações, embora tais circunstâncias dificilmente se verifiquem na prática.

Os autores do trabalho em epígrafe tiram as seguintes conclusões, em relação às técnicas de obtenção dos colírios e aos conservantes propostos para a Farmacopeia Portuguesa:

1.— A prova levada a efeito, após o aquecimento a vapor fluente por 30 minutos, mostrou que este processo, associado à acção dos conservantes, é eficiente para assegurar uma conveniente esterilidade destas preparações farmacêuticas.

2.— A segunda série de ensaios, realizados com o propósito de ajuizar o poder antisséptico dos conservantes propostos, como meio de promover a destruição de microrganismos que, durante o uso destes medicamentos, porventura os possam inquirar, mostram ser eficientes as substâncias adicionadas com tal finalidade (nomeadamente o cloreto de benzalcónio, ácido bórico, azotato de fenilmercúrio).

3.— A acção germicida destas mesmas substâncias quando perante fortes contaminações (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus albus*, *Monilia albicans*), os dois primeiros por serem os que mais vulgarmente se encontram na literatura, em ensaios desta natureza e a *Monilia*, porque a U. S. P. a refere para os ensaios do estudo da acção fungistática), mostraram um comportamento irregular, variável com a espécie em ensaio.

## 5.2. Verificação macroscópica

Tem grande interesse, já que por simples observação, podemos verificar a existência de turvação, de partículas estranhas, alterações de cor, etc.

## 5.3. Determinação do pH

Interessa principalmente antes e depois de uma esterilização térmica, já que uma variação de pH pode levar à má conservação do colírio e à sua inactividade terapêutica. Nos veículos aquosos verifica-se o pH antes da dissolução do fármaco.

O método mais vulgar é o potenciométrico.

## 5.4. Verificação da tonicidade

A determinação do abaixamento crioscópico duma solução pode dar-nos uma indicação do grau de isotonia dessa solução com o líquido lacrimal.

## 5.5. Determinação da viscosidade

Para os colírios viscosos podemos controlar a sua viscosidade recorrendo a viscosímetros de tubo capilar, modificações do tipo Ostwald, etc.

## 5.6. Identificação e doseamento da substância activa

Utilizam-se todos os modernos métodos analíticos.

## 5.7. Outras determinações

É comum fazerem-se determinações especiais em certos colírios relacionadas com as características do fármaco em questão.

Assim, a determinação da humidade é necessária para os pós utilizados para colírios extemporâneos.

Numa suspensão oftálmica, onde os fármacos têm de estar porfirizados, é aconselhável a verificação do estado de divisão das substâncias no veículo.

# da Ordem dos Farmacêuticos

## B — POMADAS OFTÁLMICAS

**1. POMADAS OFTÁLMICAS** — São pomadas especiais para aplicação ocular que, por isso, requerem particular cuidado na preparação.

## 2. PREPARAÇÃO

As pomadas oftálmicas podem preparar-se a partir de uma base esterilizada, com baixo ponto de fusão, usando técnica asséptica.

Como já dissemos, no início do trabalho, na F. Sueca, e na U. S. P. por exemplo, há obrigatoriedade da sua preparação ser feita em salas assépticas.

Devem exercer-se cuidados especiais para assegurar a obtenção de um produto suave, livre de partículas irritantes.

Assim, um dos principais cuidados na obtenção de uma pomada oftálmica, é atender ao tamanho das partículas de substâncias activas que se encontram

em dispersão. Estas devem ter em média  $20\mu$  de diâmetro, e no máximo  $50\mu$ .

Para que isto se verifique, os fármacos são todos micronizados ou obtidos por cristalização controlada (Ex.: OHg, Acetato de cortisona).

Nem todos os fármacos que se incorporam num excipiente para pomadas oftálmicas se encontram esterilizados, embora essa precaução seja sempre desejável. Assim, quando possível, o farmacêutico deverá recorrer a pós ou até soluções já esterilizadas, mas tem de aceitar que em alguns casos seja pouco prático empregar fármacos estéreis.

A incorporação de pós nos recipientes esterilizados deve fazer-se empregando material também estéril.

## 2.1. Podemos seguir dois métodos de preparação

1.º — Quando o fármaco é solúvel na  $H_2O$  e forma soluções estáveis, dissolve-se no mínimo volume de  $H_2O$ , para injectáveis.

A solução resultante é depois incorporada com a base fundida e a mistura agitada até consistência pastosa

Ex.: Pomadas de sais de alcalóides.

2.º — Quando o fármaco não é completamente solúvel em  $H_2O$ , ou é instável em solução aquosa, é reduzido a pó micronizado, porfirizando-se com uma pequena quantidade de base fundida ou um dos seus componentes, como por exemplo: a parafina líquida. A mistura resultante é então incorporada com o resto da base.

Ex.: Pomada de OHg, Penicilina, tetraciclina.

Em qualquer tipo de pomada pode ser conveniente adicionar um conservante, como o cloreto de benzalcónio 1:5.000.

## 2.2. Excipiente

Podemos usar três tipos de excipientes

Gordurosos

A/O

Tipo Metilcelulose

O tipo O/A não deve ser usado, pois necessitaria de um agente tensoactivo para ser incorporado, o que provocaria irritação no globo ocular.

O mesmo se diz em relação aos excipientes gordurosos ou emulsivos de A/O, que tem o inconveniente de só originar uma cedência muito lenta dos princípios incorporados.

MIRIMANOFF e KANAWATI (Schw. Apopt Ztg 91, 756 e 781, 1953) chamam a atenção para este facto que foi também considerado pelos autores japoneses HAJWANE e SUGIURA (Chm. Abs. 47, 9573, 1953), que preconizaram o uso de um excipiente O/A, próprio para rápida acção medicamentosa e constituído pela associação de:

10 partes de polissorbato 80  
em 90 partes de óleo de ricino.

A consistência do excipiente tem de ser adequada para que a pomada se espalhe facilmente na córnea.

Exemplificamos dois tipos de bases para pomadas oftálmicas

Vaselina hidrófila (vaselina colessterinada)

e

Parafina líquida	10
Vaselina	80
Lanolina	10

### 2.3. Material necessário

*Amofariz* — Esterilizado em autoclave ou pelo álcool de 70°.

*Pedra mármore, pórfiro* — Sujeito a imersão em álcool de 70° (álcool que apresenta propriedades bactericidas mais elevadas).

*Bisnagas* — Imersão em álcool de 70°. Não é aconselhável a sua esterilização pelo calor, pois apesar de serem revestidas de vernizes especiais, provocariam sempre a libertação de partículas metálicas do próprio bucal, altamente prejudiciais.

*Laminadores ou Rolos canelados* — Para obtenção de uma pomada homogênea, passando a pomada a quente, entre os rolos.

## 3. ENSAIOS

Além dos ensaios comuns a todas as pomadas, as pomadas oftálmicas ainda são objecto de mais algumas verificações:

### 3.1. Medição das partículas de substância activa dispersa

Podemos espalhar a pomada sobre uma lamela, em placa fina, e fazer a medição das partículas existentes, com uma simples lupa do tipo das usadas na medição das malhas dos tamises. Ou, fazemos passar a pomada através de uma placa filtrante de poros bastante apertados, e depois observamo-la ao microscópio medindo as partículas com um micrómetro.

### 3.2. Pesquisa de partículas metálicas, eventualmente destacadas do bucal da bisnaga ou provenientes dos próprios excipientes

A presença de partículas metálicas nas pomadas oftálmicas é posta em evidência e descrita na literatura. Segundo alguns autores, é indispensável dispor de um método para determinar a sua presença, calculando-se depois a sua quantidade e dimensões.

O método por vezes adoptado consiste em fundir a pomada, espremida do tubo para um recipiente de vidro, de modo a que as partículas sedimentem no fundo.

Voltando o recipiente após solidificação da massa, as partículas podem ser vistas e medidas por meio de um sistema óptico.

Segundo outro método descrito no British Standard Institution 4230 — 1967, a pomada proveniente de 50 tubos é fundida e filtrada por filtro colocado em funil aquecido. Após lavagem com clorofórmio, o filtro é colocado num vidro e as partículas são observadas por meio de um sistema óptico adequado.

Segundo CAVATORTA e colaboradores, as partículas em questão estão presentes nas pomadas acondicionadas em tubos de alumínio ou de estanho e provêm, na maior parte, do bucal do tubo.

Procurou-se saber qual a fonte destas partículas, e estudar a possibilidade de eliminá-las, encontrando a técnica mais idónea para a sua individualização e contagem.

Esta técnica é aplicada no caso de pomadas incolores.

Espreme-se o conteúdo de um tubo numa caixa de Petri. Adiciona-se 0,3 ml de solução de nigrosina que se mistura intimamente com a massa. Cobre-se a cápsula e deixa-se 12 horas em estufa a 105 °C. Ao fim deste tempo, retira-se a cápsula da estufa, e deixa-se solidificar a massa. Examina-se toda a área, adoptando como fonte luminosa uma lâmpada para microscopia, posta em posição oblíqua em relação à preparação a examinar. Os fragmentos metálicos ficam de tal modo visualizados que se mede num microscópio normal incorporado com ocular micrométrica.

### 3.2.1. Características do excipiente

Tanto a vaselina branca filante, como a lanolina, que são os constituintes normais das pomadas oftálmicas, podem conter partículas metálicas.

Filtrando o excipiente por rede de nylon com 20  $\mu$  de abertura de malha, nota-se que as partículas mais grossas ficam retidas, mas as corpusculares muito finas e as filiformes, passam através da rede. Assim, é da maior importância que a matéria-prima venha o mais possível isenta de partículas metálicas.

### 3.2.2. Características das bisnagas

Conforme os materiais de que são feitos os tubos para conter pomadas oftálmicas, e mesmo segundo a casa fornecedora, assim varia o número de partículas encontradas nas pomadas.

### 3.2.3. As farmacopeias e as inquinações metálicas

Nenhuma Farmacopeia põe limites para a dimensão e quantidade de partículas metálicas numa pomada oftálmica.

A Farmacopeia Austriaca estabelece limite para as dimensões dos cristais das substâncias activas, que devem ser iguais ou menores que 20  $\mu$ . A Farmacopeia Suíça prescreve que os cristais das substâncias activas usadas nas pomadas oftálmicas, não devem ter dimensões superiores a 40  $\mu$ , e só 10 % podem ser superiores a 20  $\mu$ .

### 3.2.4. Conclusão

O problema das partículas metálicas nas pomadas oftálmicas é devido ao excipiente usado e ao tubo.

No primeiro caso, é possível controlar a qualidade.

Para o segundo, a solução é condicionada à laboração mecânica a que é sujeito o tubo e particularmente ao processo de acabamento do bucal.

Conquanto esta seja a fase mais delicada de laboração, deve-se, em colaboração com o fabricante, encontrar um artifício adequado que impeça ou modere, dentro dos limites propostos, a presença de partículas.

### 3.5. Controlo de esterilidade

Os métodos correntes para controlo da esterilidade das pomadas oftálmicas seguem um dos processos básicos, que passamos a descrever:

a) Espalhar o mais homogêneamente possível, a pomada sobre a superfície de um meio de cultura (gelose) contido numa caixa de PETRI, que se submete a subsequente incubação na estufa;

b) Extração dos microrganismos da pomada, por agitação com água, e sementeira da fase aquosa obtida.

Há enorme disparidade, nos resultados obtidos com estes métodos. Assim, usando o método extractivo, VANDER WYK e GRANSTON encontraram que 85 % das pomadas por eles examinadas, estavam contaminadas com microrganismos. BOWNAN e HOLDOWSKY, encontraram só 10 % de pomadas contaminadas quando operaram por um processo semelhante.

Uma objecção ao uso dos métodos de extração aquosa para pomadas que contêm agentes antimicrobianos é que a concentração resultante destes agentes na fase aquosa pode ser suficientemente alta para inibir o desenvolvimento das bactérias.

O método mais correcto é, sem dúvida, uma técnica de filtração, semelhante à usada por HOLDOWSKY nos testes de esterilidade para antibióticos. Com este método, uma amostra da pomada é dissolvida em meristato de isopropilo e filtrada, e a placa filtrante é lavada para promover a remoção dos agentes anti-microbianos e restos da pomada. Neste processo podem adicionar-se inactivadores das substâncias germicidas presentes (Ex.: penicilinas para a penicilina; ácido p-aminobenzóico para as sulfamidas, etc.), o que permite fazer a cultura sem quaisquer dificuldades.

O método simplifica-se, utilizando um filtro Millipore HA, já que a própria película filtrante, que retêve os microrganismos, é susceptível de ser colocada em meio de cultura adequado, incubando-se a 37° C, na estufa. Importa, naturalmente, que em qualquer dos casos se utilizem dissolventes e material estéreis.

### 4. BIBLIOGRAFIA

- JENKINS, G.; FRANCKE, D.; BRECHT, E.; SPERANDIO, G.: *The Art of Compounding*, 356, (1957).
- MARTIN, E. et al.: *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 539 (1965).
- CAVATORTA, L.; ROMANIELLO, E. e ALLIEVI, R.: *Boll. Chim. Farmacêutico*, 107, 721 (1968).
- SOKOLSKI, W. T. e CHIDESTER, C. G.: *J. Pharmaceutical Sciences*, 103, Vol. 53 (1964).
- JENKINS, G.; FRANCKE, D.; BRECHT, E.; SPERANDIO, G.: *The Art of Compounding*, 221, (1957).
- CARDOSO DO VALE, J.: *Bol. da Escola de Farmácia de Coimbra*, XXVII (1961).
- NOGUEIRA PRISTA, SILVA COSTA e JOÃO A. DA SILVA: *Rev. Port. de Farmácia*, Vol. X (1960).
- MARÍLIA GRAÇA D'OLIVEIRA: *Rev. Port. de Farmácia*, Vol. XI (1961).
- MARTIN, E. et al.: *Remington's Pharmaceutical Sciences* (1965).
- CEMELI PONS, J.: *Enciclopédia Farmacêutica*, 704 (1963).



# CÂMARAS ASSÉPTICAS

FRANCISCO JOSÉ GUERREIRO GOMES

1. SUMÁRIO
2. INTRODUÇÃO
3. BLOCO ESTÉRIL

## 3.1. Câmara Asséptica (C. A.)

### 3.1.1. FONTES DE INQUINAÇÃO

#### 3.1.1.1. *O ar circulante*

- 3.1.1.1.1. Captação e Ventilação
- 3.1.1.1.2. Humidade e temperatura
- 3.1.1.1.3. Pressão
- 3.1.1.1.4. Filtros
- 3.1.1.1.5. Radiações esterilizantes
- 3.1.1.1.6. Vapores bactericidas
- 3.1.1.1.7. Materiais para construção de condutas
- 3.1.1.1.8. Absorventes

#### 3.1.1.2. *As Embalagens*

#### 3.1.1.3. *O Pessoal*

#### 3.1.1.4. *A Sala*

- 3.1.1.4.1. Dimensões
- 3.1.1.4.2. Câmaras abertas e Câmaras fechadas
- 3.1.1.4.3. Paredes, soalhos, tectos, portas e outras superfícies
- 3.1.1.4.4. Limpeza
- 3.1.1.4.5. A iluminação
- 3.1.1.4.6. Ar Laminar — Salas brancas, Postos de trabalho brancos e Tendões Estéreis
- 3.1.1.4.7. Conclusões

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

3.1.1.5. *Máquinas*3.2. **Salas Anexas**3.3. **Controlo**3.3.1. **CONTROLO MICROBIOLÓGICO**3.3.1.1. *Matérias-primas e produto acabado*3.3.1.2. *Câmara Asséptica*3.3.1.3. *Filtros*3.3.1.4. *Vestuário*3.3.2. **CONTROLO FÍSICO**3.3.2.1. *Lâmpadas germicidas*3.3.2.2. *Humidade*3.3.2.3. *Contagem de poeiras*3.3.3. **ARQUIVOS**4. **CONCLUSÃO**2. **INTRODUÇÃO**

A Câmara Asséptica (C. A.) é, na Indústria do Medicamento, o local de trabalho onde o rigor de higiene atinge a máxima expressão ao procurar-se a esterilidade de todo o ambiente.

Lança-se assim um desafio ao Homem, pois as dificuldades que um tal objectivo envolve são muito numerosas, como adiante veremos, e simultaneamente exige-se da Indústria Farmacêutica um grande investimento inicial e uma despesa de manutenção que é necessário ponderar para que um tal departamento possa ser montado e funcione sempre eficazmente.

A existência destas câmaras é fundamental para muitas preparações que poderemos rapidamente apontar:

- Injectáveis de preparação extemporânea.
- Liofilizados que se destinem à preparação de injectáveis.
- Síntese de matérias-primas que não possam sofrer uma esterilização pelos processos convencionais, mas cuja aplicação exige a esterilidade.
- Medicamentos injectáveis que sofrem apenas uma filtração ou uma tinalização.
- Pomadas de uso oftálmico e Colírios.
- Medicamentos que não podem sofrer no todo ou em parte (alguns dos componentes) esterilização.

No entanto a sua aplicação tem-se alargado cada vez mais e este fenómeno é irreversível, especialmente se nos basearmos em recentes relatórios que citam casos de infecções graves provocadas por medicamentos para os quais não se exigia tradicionalmente a preparação por técnica asséptica (?).

Ainda como mais um exemplo de utilização de C. A. posso ainda citar uma moderna instalação de enchimento de talco que visitei num laboratório nacional.

A necessidade de C. A. não se confina apenas à Indústria Farmacêutica e assim, no campo hospitalar, podemos citar as salas de operações e as instalações habitadas por doentes submetidos a transplantações e de que tanto se tem falado ultimamente. Estas aplicações saem no entanto fora do âmbito deste estudo.

Uma tão grande diversidade de fins obrigaria a um trabalho de muito maior extensão, se quisesse ver garantida a sua total utilidade. No entanto, sendo feito por um estudante e para estudantes, desde já se estabelecem os limites que a falta de conhecimentos, de experiência e de tempo necessariamente impuseram, aliados a um certo distanciamento geográfico do centro mais importante da Indústria Farmacêutica, que é, no nosso País, Lisboa.

Quando estava ainda a planejar este pequeno estudo, senti o desejo ilusório que ele me conduzisse a soluções definitivas sobre a construção duma C. A. em todos os seus aspectos. Agora porém, depois de percorrer os livros, as revistas e algumas unidades fabris, vejo como isso é torna impossível e ao mesmo tempo indesejável. Poderei apenas enunciar regras que mais frequentemente vi apontadas e que serão depois adaptadas às necessidades que a nossa vida prática um dia talvez faça surgir.

É desde já necessário criar a noção, de que quando vamos falar de C. A. a temos de enquadrar num bloco (bloco estéril) ao qual pertencem outras salas onde se executam todas as operações que dispensam um ambiente asséptico, mas que não deixam por isso de ser também importantes e assinaladas quando planeamos a instalação da primeira. Refiro-me aos armazéns, salas de lavagem de embalagens, salas para a higiene do pessoal, corredores, etc. Da boa localização relativa das unidades deste conjunto, dependerá a eficácia no funcionamento da C. A., de modo a que nela se procedam exclusivamente as operações que exigem condições de esterilidade ambiente.

Quando atrás falei em desafio lançando ao Homem, ao pretender-se construir uma C. A., pensava nas muitas fontes de inquinação microbiana que se conjugam para destruir esse objectivo e que por isso têm de ser bem conhecidas e a todo o custo evitadas. É por elas que vou começar tentando agrupá-las e depois escolher as regras que as visitas de estudo e a bibliografia me ensinaram.

### 3. BLOCO ESTÉRIL

#### 3.1. Câmara Asséptica (C.A.)

##### 3.1.1. FONTES DE INQUINAÇÃO

###### 3.1.1.1. *O ar circulante*

A atmosfera da C. A. deverá providir exclusivamente de um sistema de abastecimento preparado para fornecer ar isento de poeiras, de microrganismos e com humidade, temperatura e pressão controladas.

Antes porém de o descrever, valerá a pena referir que a localização da unidade industrial pode desde logo prever a maior ou menor dificuldade que ele vai ter na remoção das poeiras, uma vez que os germes bacterianos no ar, devem ser transportados por vários suportes (poeiras e gotículas em suspensão) existindo uma relação entre a taxa de partículas num dado ambiente e a taxa de micróbios<sup>(16)</sup>. Será por isso aconselhável situar a fábrica numa zona rural, colocando

o bloco asséptico no último piso do edificio, se este tiver vários andares e ao abrigo dos ventos dominantes. O quadro seguinte procura fundamentar tais conselhos:

#### NIVEIS DE CONTAMINAÇÃO URBANOS E RURAIS (\*)

<i>Diâmetros das partículas (micron)</i>	<i>Número de partículas por pé cúbico (Chicago)</i>	<i>Número de partículas por pé cúbico (Zona rural afastada)</i>
0,7 — 1,4	1 325 000	35 090
1,4 — 2,8	121 700	13 580
2,8 — 5,6	38 900	4 530
5,6 — 11,2	3 400	1 130
11,2 — 22,4	570	

Se a escolha da zona rural pode concorrer para tornar mais remota a contaminação da atmosfera, teremos por outro lado de evitar a vizinhança de estruturas, fossas sépticas, etc.

Findo este preâmbulo podemos então descrever, por secções, o sistema abastecedor de ar da nossa câmara.

#### 3.1.1.1.1. Captação e Ventilação

O ar é captado no exterior do edificio por extractor provido de ventoinha que, em princípio, deverá funcionar sempre a velocidade constante e controlada. As razões para essa exigência poderão ser estas:

— Uma variação na ventilação provoca concomitantemente uma alteração da humidade relativa na C. A. Em regra as máquinas de enchimento de pós trabalham por medições de volume e por isso são bastante sensíveis às variações de humidade.

— Se estivermos a introduzir um vapor esterilizante na corrente de ar a sua concentração vai variar e portanto a sua eficácia. O volume de ar só deverá sofrer alteração quando na C. A. o número de empregados variar.

É também evidente que o local onde está inserida a abertura do sistema ventilador estará sempre afastado das saídas de ar das outras secções. A ventilação deverá estar condicionada pelo número de pessoas a trabalhar, pelo volume de ar que provoca uma pressão positiva na atmosfera da C. A. em relação às áreas adjacentes e pela renovação a que é necessário proceder-se tendo em conta a capacidade da sala (20 renovações por hora).

Como o funcionamento destes dispositivos é sempre dispendioso o arejamento faz-se sempre em circuito fechado entrando na câmara 75 % de ar recirculado e 25 % de ar exterior (\*).

O extractor só é desligado durante os fins de semana e os períodos de férias.

### 3.1.1.1.2. Humidade e temperatura

Num artigo de NINA L. DEMUTH apontam-se como condições óptimas para manter a esterilidade de um ambiente a zona de temperaturas de 21° a 26° C. e para a humidade relativa 40-50 %.

As razões encontradas para fixar a humidade seriam entre outras:

- Permitir o maior conforto dos empregados.
- Aproveitar a máxima acção esterilizante das radiações U.V., que acima de 55-60 % baixam para metade a sua eficiência.
- No caso de usarmos como vapor esterilizante da atmosfera o trietileno glicol temos de evitar tanto os valores altos (60-80 %) como os baixos (5-10 %) de humidade relativa, para que a sua eficiência seja máxima.
- A maior ou menor tendência para a hidrólise das drogas manipuladas e que poderá exigir o uso de câmaras fechadas, de que adiante falarei, a uma humidade de 15-20 %.

Em (10) citam-se ainda mais dois factos importantes, pois abaixo de 50 % pode iniciar-se a alteração dos metais frágeis e abaixo de 30 % a electricidade estática que se acumula sobre as superfícies isolantes acarreta numerosos inconvenientes.

Como desumidificadores podemos utilizar sistemas refrigerantes ou substâncias fortemente higroscópicas.

Os primeiros operam pelo mesmo principio das misturas frigoríficas. Os segundos retêm a humidade à superfície do sólido.

Segundo G. KELSO (8) conseguem-se, por intermédio da alumina activada ou da sílica gele, as humidades relativas mais baixas pois a refrigeração torna-se para esses casos proibitiva.

Procurarei descrever abreviadamente este último processo, em que as operações se fazem em dois ciclos. Durante o primeiro a corrente de ar atravessa o tambor onde se encontra o sólido. Um controlo simultâneo da humidade dar-nos-á o período de tempo ao fim do qual é necessário substituir esta unidade, quando a retenção da água se tornar ineficaz por termos chegado quase à saturação.

Depois de substituído, o tambor é aquecido, e pode novamente ser utilizado. Estas duas operações, que se sucedem alternadamente, podem exigir a introdução dum filtro que vai reter as poeiras que a sílica ou a alumina invariavelmente libertam.

### 3.1.1.1.3. Pressão

Dentro da câmara indica-se uma pressão superior, em 0,5-5 mm de coluna de água, à pressão das salas circundantes (10).

### 3.1.1.1.4. Filtros

Na remoção de poeiras não podemos deixar de usar simultaneamente filtros grosseiros e filtros absolutos.

Dos primeiros podemos citar, como exemplo, o de favo de óleo. É constituído por uma rede metálica embebida em óleo que retém as poeiras de maiores dimensões. A este grupo pertencem ainda os que são constituídos por uma resina plástica capaz de electrizar as partículas (Absolute Filter Medium), os filtros secos de amianto, algodão de vidro, etc., cujo poder filtrante é muito mais acentuado.

Não poderei deixar de fazer referência aos filtros electrostáticos, funcionando segundo o princípio de LODGE COTTREL. (Plyottron, Trion e Precipitron).

As partículas são neste caso carregadas ou ionizadas numa primeira fase (Ionização) e a seguir postas em contacto com placas carregadas, com carga de sinal contrário, que as atraem (Retenção).

Ambas as fases utilizam a corrente contínua de alta voltagem. Em regra reserva-se o potencial mais alto para o sector ionizante (10.000 a 13.000 Volts) e cerca de metade para o colector, quer dizer para uma parte das placas que o constituem e que funcionam como pólo positivo. As restantes estão ligadas à terra e no seu conjunto são o pólo negativo do sistema.

Neste tipo de depuração de ar as dimensões das partículas têm pouca influência na eficácia da retenção, constituindo essa característica uma vantagem.

Num artigo, apresentado no Encontro da Parenteral Drug Association em Junho de 1965<sup>(8)</sup>, que fala do Precipitron fabricado pela casa Westinghouse, dão-se conta de várias experiências conduzidas por alguns departamentos que usam este filtro nas suas instalações de ar condicionado e que nos ajudam a concluir estarem os filtros electrostáticos muito perto dos filtros esterilizantes quanto à sua acção filtrante.

Resta agora citar os filtros Absolutos ou Esterilizantes. São conhecidos nos E. U. A. pelo nome de filtro H. E. P. A. (abreviatura oficial de high efficiency particulate air) ou filtros Cambridge. A Federal Standard n.º 209 aponta para eles a seguinte definição:

São filtros caracterizados por uma eficácia superior a 99,97 % para partículas de 0,3 micra de diâmetro<sup>(9)</sup>.

Entre os muitos existentes no mercado e em funcionamento na Indústria Farmacêutica, apenas vou nomear o filtro de membrana da Casa Milipore, que têm tido uma crescente popularidade em Portugal, embora menos acentuada na filtração de ar para C. A. e um filtro de natureza celulósica da firma Cambridge Filter Corporation de New York<sup>(10)</sup>.

Este filtro, de textura semelhante à do papel mata-borrão, tem sofrido ao longo das últimas décadas várias beneficiações e apresenta-se agora pregueado, com peças de alumínio a separar as várias superfícies filtrantes e com uma estrutura de cádmio que lhe serve de suporte. Pode assim sofrer a acção da humidade e ser esterilizado sem se alterar.

Para concluir é útil saber que mesmo um filtro chamado «Absoluto» não retém partículas de dimensões inferiores a 0,3 micrómetro.

## da Ordem dos Farmacêuticos

### 3.1.1.1.5. Radiações esterilizantes

As mais utilizadas são as radiações U. V., produzidas em lâmpadas de vapor de mercúrio. A lise dos microrganismos é provocada por irradiação directa e não por introdução destes numa atmosfera pré-irradiada, como foi demonstrado por Mc KINLEY em 1926.

É uma radiação mais activa sobre pequenos corpos e cuja acção depende da temperatura, humidade e filtração.

Sabe-se que conquanto a zona ultravioleta do espectro de radiações luminosas fique compreendida entre os comprimentos de onda de 2000 e 4000 Angstrom só uma estreita faixa de 2400 a 2800 Å tem acção bactericida.

As lâmpadas industrializadas e de que podemos dispor para completar o nosso sistema fornecedor de ar estéril, emitem porém radiações com um único c.d.o. (2537 Å). Este facto poderá trazer inconvenientes se soubermos que por ex. o Estafilococo é sensível no c.d.o. de 2652, micrómetro. O aumento simultaneamente

do tempo de contacto entre o ar e a lâmpada, assim como da concentração das radiações são por isso os recursos que nos restam.

Portanto à saída do filtro absoluto o ar atravessa uma conduta onde se encontram colocadas várias lâmpadas do modelo citado e só depois está apto a entrar na C. A..

Não quero, antes de terminar este pequeno resumo sobre radiações esterilizantes, deixar de citar um modelo aparentemente mais eficaz de câmara de irradiação e que se encontra intercalado num circuito patenteado pela Union Carbide Corporation e que é dado o nome de Linde Robbins Aseptic Air System, e no qual apenas se usa uma lâmpada de mercúrio (\*).

### 3.1.1.1.6. Vapores bactericidas

Embora não esteja generalizada, no nosso País a introdução de vapores esterilizantes na corrente de ar que abastece a C. A. a bibliografia obriga-me a introduzir mais esta referência no trabalho. Estou a apontar a introdução dos vapores com carácter permanente, visto no capítulo de limpeza referir a seguir o uso de certos compostos na sua forma gasosa porém, só em determinadas circunstâncias.

Com esta finalidade foram estudadas substâncias, como os hipocloritos, o ácido láctico, o formaldeído, hexilresorcinol, a  $\beta$ -propiolactona e alguns glicóis. Entre os vários factores em que a escolha se baseou poderemos citar: concentração, tempo de acção, o número e o tipo de microrganismos existentes, a temperatura, a humidade, a toxicidade em relação ao homem, a facilidade de ataque a superfícies metálicas e até o preço.

Recaiu a escolha sobre o trietilenoglicol.

Dele sobressaem as seguintes características (\*\*):

- Altamente higroscópico o que o torna bactericida.
- Máxima potência sobre uma atmosfera saturada.
- A sua eficácia aumenta quando a humidade relativa se situa entre os valores 30 e 55 %.
- Nota-se também um incremento da acção bactericida com a subida de temperatura.
- Essa acção decresce com a presença de matéria orgânica (poeiras, lama, etc.).
- Mantendo uma atmosfera saturada com 40 % de vapores de trietilenoglicol a maioria dos organismos viáveis é destruída e isto é tanto mais importante quanto se atende à limitação apontada a propósito dos filtros absolutos e também por se ter verificado serem os filtros por vezes um meio de desenvolvimento para microrganismos.

Resta apenas dizer que a introdução deste bactericida é feita através de vaporizadores colocados na conduta de ar.

### 3.1.1.1.7. Materiais para construção de condutas

É de preferir o aço inoxidável, por exemplo, ao alumínio. Em (\*) faz-se notar que este último material pode constituir, em ambientes húmidos, mais uma fonte de inquinação.

É citado a propósito o caso duma fábrica em Rhode Island (E. U. A.) que resolveu os inconvenientes das condutas de alumínio revestindo-as de polietileno. A contaminação provocada pelo alumínio parece ser devida à formação do seu óxido que passa para a atmosfera.

### 3.1.1.1.8. Absorventes

Quando se suspeita, por análise feita à atmosfera onde se encontra uma unidade industrial, da existência de gases indesejáveis à laboração, a introdução duma coluna, no sistema abastecedor de ar, encerrando carvão activado pode facilitar a sua completa remoção.

### 3.1.1.2. As Embalagens

Considera-se como embalagem, não só o recipiente propriamente dito, com a sua rolha, e que contacta directamente com o medicamento, mas também as cápsulas metálicas, os envoltórios (que podem ser caixas, literaturas explicativas, rótulos, etc.). Como fonte de inquinação só interessa porém considerar aquelas que vão entrar na C. A.. Terei então apenas de referir os frascos, as rolhas, as cápsulas metálicas, as ampolas e que são os mais vulgares. Outro colega, neste mesmo trabalho, falará dos recipientes para pomadas oftálmicas e colírios.

Seria útil ainda citar carteiras para pós (como o talco p. ex.) e comprimidos de implantação, que são porém de uso menos corrente entre nós.

As operações porque vão passar os recipientes terão de nos dar a garantia de que o produto, aquando do seu enchimento, os vai encontrar estéreis e assim permanecerá, até ser administrado. No entanto essas operações sendo basicamente as mesmas, podem ser feitas por processos e em locais diferentes do bloco estéril, conforme a cadeia de produção se acha ou não totalmente automatizada.

O segundo caso não foi até agora adoptado no nosso País, encontra-se descrito no artigo (\*) e pode resumidamente ser assim explicado:

Todo o processo se passa dentro dum túnel. Dum lado entram as ampolas ou os frascos, que seguem por um tapete rolante e pelo outro saem os mesmos já cheios e fechados. Dentro do túnel os recipientes são lavados, esterilizados, por vezes siliconados, cheios com o produto e fechados.

Este túnel tem uma zona não estéril, que vai até ao início da siliconagem, e outra estéril e que se encontra dentro do C. A.. Temos de evitar que passe ar de uma zona para a outra.

A eficácia destes túneis pode ser aumentada, se lhe acoplarmos no início um equipamento que a partir do tubo de vidro fabrique, ele próprio, as ampolas e os frascos.

Fica deste modo eliminado o perigo de contaminação do vidro durante o transporte e o armazenamento.

Alguma crítica, positiva ou negativa, que eu pude encontrar para este processo acha-se resumida no capítulo «3.1.1.4.7. Conclusões».

Na maioria dos casos porém, a produção no bloco estéril é só parcialmente automatizada, por isso a C. A. terá de ser planeada doutra forma para se adaptar a esse condicionalismo.

As embalagens encontram-se em armazéns que pertencem já ao bloco estéril e que deverão ser independentes dos da matéria-prima e daqueles onde se encontra o produto acabado. Além de se facilitar o trabalho de arrumação e transporte evita-se uma vez mais a contaminação cruzada.

Do armazém o recipiente segue para a sala de lavagens. Esta embora não seja estéril recebe ar filtrado de poeiras. É por isso que todas as cartonagens onde está normalmente acondicionado deverão ser removidas fora desta sala.

Aqui procede-se à lavagem com água, detergente e por fim água própria para injectáveis. As ampolas precisam primeiro de ser cortadas havendo para tal fim dispositivos manuais ou automáticos. Para isso usam-se normalmente máquinas que é impossível descrever em pormenor, para não alongar demasiado a extensão



do trabalho. Vêm porém referidas em <sup>(2)</sup> pág. 510, em <sup>(1)</sup> e em geral nos catálogos fornecidos pelos representantes das fábricas de equipamentos para a Indústria. Poderei citar algumas marcas como: Strunck, Perfektum, Dawson e Mac Bick. No entanto, seja qual for o modelo, é necessário que sigam certas regras fundamentais e que transcrevo do Remington's Pharmaceutical Sciences 30.<sup>a</sup> edição:

1. O líquido ou ar empregado na lavagem tem de ser introduzido de tal modo que toque no fundo do recipiente colocado invertido, ao mesmo tempo que é lançado em todas as direcções, e escorra uniformemente até ao bocal de modo a arrastar todas as impurezas. A pressão do jacto deve ser suficiente para a água não esparrinhar depois, nem se acumular ou dar turbulência antes de sair do recipiente.

2. O recipiente deve, ao mesmo tempo ser lavado externamente.

3. O ciclo de tratamento deve ser planeado de modo a alternar lavagens a frio com outras a quente. A última operação deve ser uma lavagem com água destilada de boa qualidade, seguida ou não dum forte arejamento com ar estéril ou pelo menos isento de poeiras.

4. Todas as peças metálicas, que estejam em contacto com os recipientes ou com os fluidos de lavagem, deverão ser de aço inoxidável ou de outro material não corrosível e não contaminável.

As exigências de uma boa lavagem poderão aumentar para os recipientes que já foram usados várias vezes (são um exemplo os frascos para os soros) chegando a indicar-se apenas uma passagem por água destilada quando eles são novos <sup>(3)</sup>. É além disso aconselhável filtrar a água ou ar usado na última operação pois podem ter sido contaminados pelas tubagens onde passam (pequenas partículas ou mesmo substâncias oleosas).

É dos apontamentos das aulas do Prof. Luís PRISTA a seguinte passagem:

«A forma que as ampolas apresentam tem certa importância na lavagem conseguida. Como se compreende, as ampolas com os seus fundos semi-esféricos são mais eficazmente lavadas do que as que apresentam os fundos rectos, isto porque no primeiro caso há ângulos mortos, quando o jacto lavador penetra na ampola. Pela mesma razão as ampolas cujo fundo, perpendicular aos lados, se une a eles por meio de chanfraduras são mais facilmente laváveis do que aquelas em que a ligação é verdadeiramente em ângulo-recto.»

Depois de lavados, os recipientes são colocados em tabuleiros de aço inoxidável e introduzidos na estufa para a esterilização.

As estufas, embora variando de modelo para modelo, têm sempre duas portas, que não se abrem simultaneamente. Uma abre para a sala de lavagens e outra para a C. A. Têm também registos automáticos que nos indicam se a temperatura se manteve dentro dos limites previamente marcados por nós, durante o tempo de esterilização. Uma lâmpada colocada na C. A. dá-nos o sinal para, findo este tempo, se poderem retirar os tabuleiros. Na ausência deste registo, um simples cadeado na maioria dos casos, evita que na sala de lavagens abram inadvertidamente a porta, sem a confirmação de que já o podem fazer.

Nas C. A. onde se fazia o enchimento de frascos com antibióticos vi normalmente três estufas. Uma para cápsulas metálicas, outra para frascos e uma terceira para rolhas.

Eventualmente os recipientes de vidro poderão sofrer a siliconagem que precede imediatamente a esterilização.

As rolhas de borracha, devido à adição de lubrificantes durante a operação de moldagem, às atracções electrostáticas e à sua superfície rugosa, têm tendência a reter partículas com muita facilidade. A lavagem tenderá a removê-las, assim como a camada externa de constituintes inorgânicas. O processo mais recomendado exige agitação vigorosa numa solução aquosa de pirofosfato de sódio a 0,5 % <sup>(2)</sup> ou de carbonato de sódio a 5 % <sup>(1)</sup>. As rolhas são retiradas depois deste banho,

lavadas várias vezes com água e finalmente com água destilada. Estas operações deveriam ser feitas por atomização, pois a pressão da água seria mais eficaz do que a simples imersão. As rolhas são então esterilizadas, em regra por autoclavagem, em água para injectáveis e guardadas em recipientes fechados até serem usadas. Por vezes a água para injectáveis é substituída por uma solução de um bacteriostático usado no injectável. Ficando desde já a rolha saturada com ele evita-se que mais tarde o possa absorver. Para evitar uma hidratação excessiva, logo após a esterilização, qualquer dos líquidos é imediatamente removido.

As temperaturas e tempos para a esterilização poderão ser:

200-300 °C	— 2-1 h
120 °C	— 30 min
100 °C	— 1 h

As embalagens podem ser esterilizadas em estufas ou em túneis usados nas cadeias automáticas. Em (\*) dão-se algumas razões pelas quais se deveria escolher o segundo processo, não generalizado entre nós. Nele o ciclo total de esterilização é só de 20 minutos e a esterilização de 320° C durante 10 minutos. No outro caso a temperatura escolhida é em regra, e como já dissemos antes, de 170-180° C por 3 horas. Isso evita-nos a eliminação de pelo menos um microrganismo do grupo Subtilis e não nos dá garantia dos pirogêneos terem sido também destruídos, em especial se tivermos usado para a lavagem preliminar apenas água desmineralizada.

Depois de todos estes tratamentos os recipientes estão prontos a entrar na C. A. para se proceder ao enchimento e ao fecho. Falei no entanto, num eventual armazenamento imposto pelo ritmo da produção. É porém desaconselhável fazê-lo pois, como se calcula, aumenta o risco de inquinação.

Resta-me referir as embalagens cheias de matéria-prima, que terão também de ser esterilizadas antes da sua entrada na câmara.

Em geral são lavadas exteriormente com uma solução de acetona, ortofenilfenol, cloreto de benzalcónio ou outro qualquer desinfectante. Em seguida colocam-se em postigos especiais constituídos por uma caixa envidraçada, ou se o volume da produção o exigir, por guarda-ventos, providos de duas portas. Na parte superior encontram-se lâmpadas de raios U. V. Aí permanecem pelo menos desde a véspera do dia em que vão ser admitidas na C. A.

### 3.1.1.3. O Pessoal

O elemento humano no interior da C. A. é imprescindível à sua laboração mesmo que ela se encontre totalmente automatizada.

«Como o objectivo primeiro se define pela protecção do produto de organismos viáveis» é evidente que este objectivo corre o risco de não ser atingido quando se torna necessário introduzir o trabalho do homem, visto aqui o termo esterilização ser impossível de aplicar. Multiplicam-se pois os cuidados a fim de que as condições da sala se mantenham.

É de exigir em primeiro lugar um estado de saúde perfeito e uma higiene completa, que terão de ser controladas e impostas pelo próprio laboratório. O médico da empresa dará, no primeiro aspecto, uma indispensável ajuda, observando periódicamente todos os empregados. No que respeita à higiene individual, o banho diário, antes do início do trabalho e a utilização de vestuário estéril, evitam normalmente a inquinação. É portanto necessário que o bloco estéril tenha instalações para tal fim. Podemos descrevê-las da seguinte maneira:

Em primeiro lugar temos uma sala onde os empregados se despedem e guardam a roupa. Imediatamente a seguir passa-se para pequenas cabines individuais com duche. Segue-se novo vestiário, já estéril, onde finalmente o pessoal enverga

a indumentária de trabalho que se encontra em pequenos armários de aço inoxidável. É ainda aconselhável que além do banho lavem as mãos com uma solução antisséptica (Sol. de cloreto de benzalcónio ou de oxicianeto de mercúrio, p. ex.) antes de calçarem as luvas. Só depois, através dum corredor penetram na C. A.

A escolha do vestuário é deixada entre nós ao critério das empresas havendo no entanto algumas revistas que ajudam este trabalho. Constitui um exemplo a «Angelica Hospital Apparel» — catálogo 83 H que pude observar, embora fosse dirigida em especial ao trabalho hospitalar.

Embora variando, como disse, os modelos de empresa para empresa, acho que procuraram seguir as seguintes normas comuns:

1) Evitar botões e pregas, pois há maior possibilidade de se acumularem poeiras. Sempre que possível substituam-se os primeiros por laçadas do próprio tecido do fato. Vi também generalizado o fecho de correr.

2) O tecido deve ser resistente ao atrito de modo a não destacar facilmente partículas. O algodão é por isso reprovável, sendo as fibras sintéticas como o Dacron (®) e os tecidos sarjados, mais usados. Deve também ser resistente à esterilização no autoclave.

3) O equipamento deve recobrir todo o corpo sendo constituído por várias peças:

Blusão ou bata, calças, touca, óculos, botas e luvas. Para a cobertura da cabeça existem vários modelos, sendo aparentemente mais eficaz, a touca cilíndrica que chega aos ombros, só ficando uma abertura rectangular ao nível dos

Como disse atrás, a esterilização é conduzida em autoclave à temperatura de 134° C e durante 30 minutos, sendo além disso aconselhável embeber todo o vestuário numa solução antisséptica. Fimda esta operação é guardada em sacos de papel e colocadas nos armários já citados, providos interiormente de lâmpadas de R. U. V.

Uma vez no interior da C. A. o pessoal não deve movimentar-se demasiado a fim de que, a agitação produzida no ar, possa levantar poeiras para apesar de todos os cuidados se tenham vindo a formar.

Convirá entretanto ter a noção do número de partículas que um empregado, trabalhando num bloco estéril e vestido com a indumentária adequada pode emitir:

- Se não se mexe — 10 000 partículas por minuto (de dimensões superiores a 0,3 micrómetro)
- Se mexe a cabeça ou um braço — 50 000 partículas por minuto.
- Se se desloca rapidamente — 10 milhões de partículas por minuto.
- Se se agita fortemente — 15 a 30 milhões de partículas por minuto (14).

E pois necessário que tudo esteja planeado de modo que a produção decorra cabendo a cada empregado uma só tarefa, realizada sempre no mesmo ponto da sala. É evidente que nem sempre isso se torna possível, como p. ex. no transporte de tabuleiros com embalagens ainda vazias ou já cheias, na execução periódica de operações de controle, etc.

Tudo o que acabei de dizer pressupõe a existência de uma equipa de empregados a trabalhar simultaneamente. Por vezes até mais do que uma, quando a sala de grande capacidade tem várias unidades de produção iguais, montadas dentro.

Procurando ilustrar com um exemplo a divisão do trabalho dum grupo, suponhamos em enchimento de frascos com antibióticos, poderíamos estabelecer as seguintes tarefas diferentes: (1) enchimento dos frascos (2) colocação da rolha (3) capsulagem e (4) transporte de tabuleiros. Um destes quatro empregados teria também também de assumir as funções de chefe. A ele caberia manter a disciplina durante a laboração, dar rápida solução a uma possível avaria de

qualquer dispositivo automático, executar operações de controlo, etc. É normalmente um farmacêutico que desempenha estas funções.

Como em qualquer outra secção dum laboratório, mas principalmente aqui, exige-se que o pessoal seja limpo, ordeiro e de confiança.

Não consegui encontrar testes psicotécnicos que pudessem guiar a escolha duma equipa desta natureza que tem de trabalhar naquilo a que é dado o título, quanto a mim feliz de «The separate World» (13).

É necessário que as empresas preparem bem os seus empregados especialmente no nosso País, onde este sector está quase totalmente preenchido por mulheres, recrutadas entre aquela mão-de-obra a que se chama não qualificada e de muito baixo nível sócio-cultural. É necessário criar-lhes a noção de qualquer falha às normas de higiene pode acarretar um grave perigo para a vida humana.

Abro aqui um parêntesis para referir a substituição, num laboratório estrangeiro, do duche accionado manualmente por um túnel com chuveiro automático, que obriga o empregado pelo menos a molhar-se antes de vestir o fato estéril pois aqui o problema da fiscalização é difícil de resolver.

Neste capítulo muito haveria a dizer para conseguir-lhes transmitir a ideia de que não são uma peça de máquina a quem é exigido apenas altos índices de rendimento. Quando esta ideia desaparecer no empregado, ele ganhará o hábito de trabalhar bem, sabendo porquê e sentir-se-á simultaneamente orgulhoso.

Sei de uma unidade nacional em que o pessoal, antes de ser convidado a fazer parte duma equipa, passa sucessivamente pelos sectores de embalagens, de lavagem, de produção de água estéril, por fim, e só então, a C. A.

Antes de terminar não posso porém deixar de dizer que muitas vezes este trabalho é, entre nós, melhor remunerado pela entidade patronal e sob várias modalidades: um salário mais elevado, alimentação grátis ou simplesmente reforçada. É realmente de reconhecer que as condições em que ele se desenrola são duras, pois as salas tendem a ser cada vez menores, os fatos são incómodos, a atmosfera está longe das condições normais de pressão, iluminação e humidade e além disso o isolamento é total durante cada período de trabalho que varia de 4 a 8 horas conforme as empresas.

A manipulação de certas drogas, como os antibióticos, devia ser acompanhada de testes periódicos de sensibilidade individual para se prevenirem, tanto quanto possível, os acidentes graves.

Como as radiações U. V. são agressivas para o organismo humano, na potência em que é habitual empregá-las, e como por vezes o vestuário não recobre todo o corpo, seria útil ter uma pomada opaca a estas radiações, nas zonas mais expostas do corpo.

Uma unidade nacional, para melhor proteger o seu pessoal, e como não nota alterações na aspepsia do ambiente, desliga as lâmpadas do interior da C. A. durante as horas de laboração mantendo apenas a funcionar as que se encontram a proteger os recipientes cheios de antibióticos enquanto aguardam a colocação da rolha.

#### 3.1.1.4. A Sala

É evidente que a Sala — C. A. propriamente dita — não poderá constituir, ela própria, uma fonte de inquinação, uma vez que seja assegurada a esterilidade do pessoal que nela labora, do ar que lhe é insuflado e de todo o equipamento que tem de conter. Considerando este problema dum ponto de vista teórico, bastaria então esterilizá-lo apenas uma vez, a quando da sua inauguração. A realidade conduz-nos porém a conclusões bem diferentes, pois já vimos, no capítulo «Pessoas», como em alguns casos só conseguimos um alto grau de higiene, que não exclui inquinação. No controlo havemos de definir quais os parâmetros reais que enquadram as C. A.

Reservamos então para aqui a enumeração de todos os cuidados que terão de ser tomados a fim de remover os microorganismos e poeiras de uma maneira drástica e regular, à medida que vão penetrando na câmara.

Achei útil incluir, além das normas de limpeza, noções sobre natureza das superfícies, dimensões, critérios adoptados na construção duma C. A. e outras que dificultam a acumulação das poeiras e a multiplicação dos microorganismos.

#### 3.1.1.4.1. Dimensões

Poderemos afirmar que as dimensões deverão ser as menores possíveis. Serão condicionadas entretanto pelo volume da produção (nunca pela variedade) e pelo número de pessoas que formam a equipa de trabalho. Quando escrevo que a variedade dos produtos não deve ser factor determinante nas dimensões, estou a procurar traduzir a ideia de que se não procederá, por exemplo, ao enchimento de pós e à fabricação dum colírio numa mesma câmara, mesmo em dias diferentes, pois estamos a favorecer a contaminação cruzada, de uma maneira significativa. Em rigor uma câmara deveria servir sempre um só fim, embora entre nós, o montante da produção de alguns medicamentos, não o permita por vezes.

Ainda neste capítulo surge outro problema, quando o ritmo de enchimento duma preparação exige mais do que uma máquina a trabalhar simultaneamente. Poder-se-ia optar pela construção de várias C. A. cada uma para sua máquina, ou duma única C. A. para albergar todas. A primeira solução é mais segura, apresentando as vantagens de não se interromper toda a laboração quando surge uma avaria ou uma inquinação, separa além disso as equipas, sendo porém menos económica e talvez por isso quase sempre evitada.

#### 3.1.1.4.2. Câmaras abertas e Câmaras fechadas

Como o enchimento é a operação que mais riscos envolve, pois durante ela o produto se acha forçosamente em contacto com a atmosfera, usa-se por vezes um artifício que melhor o protege.

Dentro da câmara colocam-se uns armários, de aço inoxidável, envidraçados, com ar estéril a pressão positiva e de humidade controlada, providos de lâmpadas de R. U. V. Dentro deles procede-se ao enchimento e colocação de rolhas, se se tratar de frascos. Os empregados introduzem os braços por umas mangas, anulando-se as suas influências na contaminação destas pequenas, mas verdadeiras, C. A. A presença ou ausência deste dispositivo classifica as câmaras em «fechadas» e «abertas».

Não é só o desejo de proteger melhor a operação de enchimento das inquinações que nos leva a trabalhar em câmaras fechadas, mas também quando há necessidade de ter humidades relativas inferiores a 20 %, pois não são suportadas pelos empregados. (Por exemplo, 15 % para a Ampicilina e 17 % para certas Penicilinas).

Pode ainda um composto que estejamos a manipular, exigir uma atmosfera diferente da normal. É um exemplo a Lauraciclina em que o enchimento se procede em atmosfera de azoto.

#### 3.1.1.4.3. Paredes, soalhos, tectos, portas e outras superfícies

Todas as superfícies deverão ser lisas, laváveis não absorvendo humidade. Não pode haver nem estuque nem tintas a cair. As tintas usadas na pintura das paredes devem ser resistentes à acção dos Raios U. V., não empolando. Uma tinta com essas características pode ser pedida às nossa melhores casas especiali-

zadas desde que sejam descritas as condições do ambiente em que ela vai ser colocada. As tintas contendo cloroacetechu são por isso muitas vezes apontadas.

A uma consulta feita por mim à Robbialac Portuguesa obtive a seguinte resposta dos respectivos serviços técnicos, e aqui deixo talvez como útil exemplo:

«Aplicar uma demão de esmalte Epilac, catalizado com 9/622/22, sendo duas partes de base e uma de catalizador, diluído com cerca de 50 % de diluente 9/157/16». Para maior garantia poder-se-ia pedir no acto de compra, a apresentação de um certificado do Laboratório Nacional de Engenharia Civil e que aponta os ensaios a que a tinta foi submetida.

Evitam-se também as arestas, boleando-as para facilitar a limpeza.

Todas as bancadas deverão ser construídas de aço inoxidável e completamente encostadas às paredes de modo a não se formarem recantos. Com a mesma finalidade se reprovam as tubagens aéreas dentro da C. A. e se obrigam todas as tomadas de corrente, aberturas e grelhas de ar condicionado, a estarem embutidas no chão ou nas paredes.

As portas serão também de aço inoxidável e sempre duplas, de segurança e de correr. Quero dizer que, quando se passa de uma sala anexa para a C. A., devemos atravessar um pequeno guarda-vento entre duas portas que nunca se abrem simultaneamente. Por isso são muitas vezes providas de lâmpadas indicadoras, que acendem quando se roda o manipulo e só voltam a apagar quando a porta está efectivamente fechada.

Em regra as paredes duma C. A. são envidraçadas a partir de meia altura. Os painéis de vidro são duplos para se conseguir uma verdadeira estanquicidade. Será sempre de evitar que o segundo dê para o exterior do edifício. Este alargamento da zona envidraçada em relação a qualquer outra secção, tem como finalidade além de promover uma melhor iluminação natural, pois a sala está recuada no interior do edifício, evitar tanto quanto possível a sensação de isolamento que pode envolver os empregados. Torna-se além disso mais fácil observar do exterior o seu funcionamento, o que não é de esquecer, quando a C. A. é uma das secções mais visitadas, talvez por mais espectacular.

No revestimento das superfícies podemos ainda usar Fórmica ou Micarta.

#### 3.1.1.4.4. Limpeza

Não vale a pena encarecer o papel primordial que a limpeza da câmara desempenha na sua assepsia. Embora todos os responsáveis pelo bloco estéril se encontrem de acordo nesse ponto, não consegui porém descobrir uma padronização semelhante no que respeita à frequência com que a limpeza deve ser executada.

Poderia apontar dois tipos de limpeza geral usados numa câmara:

1.º Rotineira

2.º Especial

A primeira é praticada todos os dias, depois de findo o período de trabalho. Há porém quem apenas o exija no fim de cada lote de fabrico, o que pode equivaler a intervalos de dois e mesmo mais dias.

A segunda faz-se sempre que uma C. A. começa a laborar pela primeira vez ou quando surge uma inquinação que implica interrupção do trabalho. Em ambas se utilizam soluções antissépticas, porém de potência maior na limpeza especial (ex. formol).

Há ainda laboratórios que fazem ou semanal ou mensalmente, uma lavagem mais cuidada do que a diária e que se assemelha muito à segunda que apontamos.

Nestas operações são muito importantes os utensílios de que nos servimos

para remover as poeiras ou espalhar os líquidos de lavagem. Encontrei para eles sobretudo em (2) e (5) as seguintes normas:

1. O uso de esfregões de pano será de proibir, assim como qualquer outro material que desprenda facilmente fragmentos. As esponjas e esfregões de plástico são pois os preferidos.
2. Também serão banidas as escovas, por serem um dos factores que contribuem para a contaminação cruzada.
3. Os tubos de ar comprimido apenas provocam a dispersão dos detritos. O aspirador é já um pouco mais eficaz.
4. Os baldes usados nas lavagens deverão ser escrupulosamente limpos externa e internamente com uma solução detergente e antisséptica usada também para lavar os esfregões.

Limpeza Rotineira — deverá ser feita com uma solução antisséptica e detergente das já mencionadas mas a que posso juntar o Fungi-Chek (2) (preparado por Charles Bowmann e Co., New Iork) e ainda o cloreto de benzalcónio, o hexil resorcinol, os hipocloritos, o propilenoglicol, etc. Esta solução poderá de preferência ser usada sob a forma de spray-atingindo o tecto, as paredes, o soalho, e em particular, todos os recantos em volta das lâmpadas, ventiladores, parte superior das portas, etc. Para a lavagem das lâmpadas de R. U. V. pode usar-se o álcool isopropílico.

Limpeza Especial — como já apontei, procura ter um efeito mais drástico e por isso normalmente é entre nós o formol o antisséptico de escolha. Poder-se-ia também optar pelo trietilenoglicol cujas propriedades foram referidas no Capítulo de «Vapores esterilizantes». Podemos consegui-la de várias maneiras:

- 1) Introduzindo vapores pelas condutas de ar estéril.
- 2) Lavando com água formolada.
- 3) Queimando pastilhas de formol e tendo previamente humedecido as paredes da sala.
- 4) Usando um aparelho apropriado — o formolizador.

Esta lavagem obriga a câmara a não se poder utilizar durante vários dias. Quando se opera com vapores de formol devemos mantê-los na atmosfera por 24 horas.

Carlos Silveira refere em (1), um caso de inquinação por fungos que só foi resolvido ao fim de oito dias e que obrigou a lavagens com solução aquosa de formol de duas em duas horas.

Para terminar este capítulo vale a pena relembrar quanto à fiscalização e preparação do pessoal encarregado da limpeza pode influir nos resultados obtidos.

Silva Carvalho aconselha mesmo a afixação das normas de limpeza na própria câmara para facilitar o trabalho dos empregados.

#### 3.1.1.4.5. A iluminação

As lâmpadas fluorescentes escolhidas para este fim devem assegurar uma claridade, à altura do plano de trabalho de 1.000 a 4.000 lux.

#### 3.1.1.4.6. Ar Laminar — Salas brancas, Postos de trabalho brancos e Tendões Estéreis

Este tipo de arejamento e as instalações que vou descrever, são o resultado das investigações empreendidas pela indústria electrónica e aero-espacial dos Estados Unidos da América do Norte a partir de 1960. As enormes vantagens

que apresentam quando se pretende trabalhar em ambientes isentos de poeiras têm originado a sua crescente aplicação no campo farmacêutico e justificou um estudo de Loic Thubin<sup>(\*)</sup> que pude ler e do qual me servi para elaborar este capítulo do meu trabalho. A leitura desse estudo será imprescindível a todos os colegas que se interessam pela C. A. E ao divulgar junto de vós o conteúdo desse estudo não faço mais do que agradecer ao Doutor Aluísio Marques Leal, pois foi ele, que pela primeira vez vivamente me aconselhou a sua leitura.

Começarei por apontar a definição de ar laminar tal como a entende a Federal Standard n.º 209:

É o fluxo de ar, que, no interior dum certo ambiente, se desloca a uma velocidade uniforme, segundo linhas paralelas, com um mínimo de turbilhões.

Salas brancas são as que respeitam normas mais rígidas e concentrações de poeiras mais baixas. (No mesmo artigo são apresentadas classificações destas salas de proveniência americana e francesa).

Há três tipos fundamentais de salas de ar laminar:

- 1 — com fluxo vertical (do tecto para o soalho)
- 2 — Com fluxo horizontal (de parede a parede)
- 3 — Misto (da parede ao soalho ou do tecto à parede mesmo acima do soalho)

- 1 — Com fluxo vertical

São as mais caras, as mais difíceis de construir mas por outro lado as mais eficientes, visto o fluxo de ar ter o mesmo sentido da força da gravidade.

No tecto estão colocados filtros absolutos, cobrindo-o total ou parcialmente. A velocidade do ar no interior da sala dependerá da altura desta. Assim teremos 25-30 m/minuto para uma altura de 2,5-3 m. No caso dos filtros não revestirem todo o tecto a velocidade será dupla da indicada.

O sobrado é de rede metálica tendo por baixo um pré-filtro, recuperando-se assim todo o ar que sai da sala e mantendo-se por outro lado a sobre-pressão aconselhada.

- 2 — Câmara branca com fluxo horizontal

Como se pode facilmente calcular os resultados obtidos neste caso não são tão bons como no anterior.

Aqui, a parede de entrada do ar, é que incorpora o filtro absoluto enquanto que a da frente é seguida do pré-filtro. Há mesmo o perigo que um local de trabalho, colocado ao lado de outro, dentro da mesma sala, constitua para ele fonte de inquinação, o que não se verificava quando o fluxo era vertical.

Estas instalações precisam de limpeza diferente sobretudo ao nível do sobrado. É além disso recomendável que os locais de trabalho mais delicado se encontrem junto da parede onde se encontra o filtro absoluto.

- 3 — Câmara branca com instalação de ar mista

Resulta de combinações dos princípios que presidiram à instalação das duas anteriores.

Entre os vários sub-tipos seriam de apontar as salas onde o ar entra pelo tecto e sai por grelhas colocadas nas paredes junto ao sobrado, duas salas com fluxo horizontal seguidas ou até duas salas com fluxo vertical colocadas uma por cima da outra (usando-se a inferior para operações mais exigentes do ponto de vista da poluição).



Obtem-se com qualquer destes modelos, resultados satisfatórios.

Qualquer destas câmaras exige um sistema de arejamento semelhante ao atrás indicado para as câmaras clássicas, sendo porém agora os ventiladores as unidades de primordial importância visto terem de assegurar um fluxo determinado e constante de ar. O seu funcionamento pode exigir em certos casos (altas velocidades), a insonorização da C. A. O calor que estes aparelhos podem desenvolver é reduzido ao intercalarmos na corrente de ar que sai da sala, antes pois de sofrer todas as correcções indicadas nos capítulos anteriores.

Os Postos de Trabalho Brancos são uma aplicação da atmosfera de ar laminar aos postos de trabalho descritos a propósito das «câmaras fechadas».

São como se disse atrás, pequenos armários onde os empregados apenas introduzem os braços para trabalharem.

Os mais vulgares utilizam um fluxo de ar horizontal. Todos os comandos se encontram no exterior podendo regular-se a velocidade de arejamento (em regra 0,3-0,6 m/segundo) por intermédio dum potenciómetro ligado ao ventilador.

«É recomendável que estas hottés estejam tanto quanto possível na obscuridade para evitar o fenómeno da foto-reacção», pois a inactivação produzida pelos R. U. V. pode ser invertida pela luz visível.

Além disso obtém-se um efeito germicida máximo colocando as lâmpadas perpendicularmente ao fluxo de ar.

Dum modo geral, quando o produto manipulado não é tóxico, os «postos de trabalho brancos» não necessitam ser fechados do lado onde se encontra o manipulador, sendo por isso mais fácil o seu trabalho quando o comparamos às exigências dos dispositivos clássicos. A toxidade do produto poderá exigir a montagem duma protecção de plexiglas com braçadeiras. A solução ideal é sempre a colocação dum posto de trabalho numa sala branca.

As Tendões Estéreis, embora menos utilizadas na Indústria Farmacêutica, são a solução intermédia para a sala e o posto de trabalho.

Quando usadas para proteger a manipulação de pós permitem a sua recuperação quando passam à atmosfera pois ficam depositadas sobre o filtro absoluto.

### 3.1.1.4.7. Conclusões

A C. A. totalmente automatizada, para reduzir ao mínimo a intervenção directa do homem e provida dum sistema de fornecimento de ar laminar, seria quanto a mim e neste momento, a solução ideal. Teria no entanto muitas limitações que valerá a pena apontar, começando pela automação:

- 1.º) Um pequeno volume de produção
- 2.º) O processo de produção contínuo, que as instalações totalmente automatizadas proporcionam, é impossível de aplicar por exemplo aos produtos liofilizados pois tem de existir necessariamente uma solução de continuidade entre o enchimento e o fecho das embalagens.
- 3.º) Certas formas de apresentação não se adaptam bem a este tipo de fabrico como é o caso das que dispõem de recipientes de plástico.
- 4.º) A enorme variedade de compostos que têm de ser preparados estérilmente sob a forma de comprimidos de implantação ou pomadas, por exemplo.
- 5.º) A automação exige uma Indústria Videira a trabalhar segundo padrões bastante rigorosos no que respeita a embalagens (resistência mecânica e dimensões, entre outras características).

Assim se vê que na maioria dos casos só podemos automatizar alguns sectores da cadeia de produção.

J. Poldermann, a trabalhar num laboratório holandês de investigação farmacêutica (Organon), em comunicação apresentada no Simposium sobre produtos

estéreis do 24.º Congresso Internacional de Ciências Farmacêuticas (Amsterdão, 1944) é de opinião que se deve optar pela «câmara fechada», fazendo o enchimento a uma alta velocidade, particularmente quando se trata de frascos em que a superfície de exposição do produto é maior. No entanto reconhece que as máquinas para colocação de rolhas estão mais sujeitas a inquinação, do que as usadas no fecho de ampolas. Além disso, e por razões técnicas, a distância é no primeiro caso maior entre o enchimento e o fecho, aconselhando então, colocar lâmpadas de R. U. V. no trajeto que os recipientes fazem quando se encontram abertos entre as duas operações.

Se a automação tem obstáculos, a instalação de ar laminar é, na opinião de Loïc Thubin<sup>(16)</sup> sempre aconselhável, embora na Europa seja ainda pouco conhecida.

As salas e as hottes são fáceis de montar. O seu preço pode competir com os das instalações clássicas, em especial se for posta em prática a ideia de alguns construtores que pensam fornecer salas desmontáveis, de material transparente com fácil adaptação a edifícios já construídos.

No que se refere a níveis de poeiras e de microorganismos, o estudo citado facilmente nos leva a concluir pelas vantagens das salas e postos de trabalho brancos. Interessa recordar que normalmente numa C. A., «as poeiras são submetidas ao campo de gravidade, caindo segundo trajectórias mais ou menos complicadas. No entanto, quando as suas dimensões são inferiores a 0,5 micra, a agitação é do tipo browniano e as partículas mantêm-se suspensas na atmosfera. Existirão sempre zonas de turbulência, verdadeiras bolsas de poluição. Não pode entretanto existir um controlo verdadeiro de poeiras, visto não ser possível prever, com antecedência, a sua distribuição na sala. O fluxo de ar laminar, arrastando para fora da sala a grande maioria dessas partículas é a melhor resposta a esse inconveniente. Evita-se ainda que haja aumento de poluição pelo arrastar dos pés dos empregados sobre o soalho».

Por outro lado os materiais de construção não necessitam de exagerada resistência, bastando apenas que sejam impermeáveis ao ar.

Finalmente os cuidados a ter com o vestuário e os movimentos dos empregados são reduzidos devido à presença constante duma corrente de ar.

### 3.1.1.5. Máquinas

Como já várias vezes assinali durante o trabalho, volto aqui a repetir que as variadíssimas aplicações da C. A. não permitem que ele seja completo dada a sua natureza. É pois impossível falar neste capítulo de Máquinas, em todos os modelos que possam ser úteis, não deixei porém de as referir sempre que foi estritamente necessário.

Guardei para agora alguns apontamentos gerais e reconheço que demasiado sucintos, sobre os cuidados que deverão rodear a sua escolha e depois a sua manutenção visando principalmente evitar a inquinação microbiológica.

Para já qualquer máquina terá de satisfazer completamente o fim para que foi adquirida e não poderá provocar no produto que com ela contacta fenómenos quer de adição, de absorção ou de reacção. Estas são características gerais que qualquer sector industrial deve ter presente. Na C. A. em particular será de exigir além disso que as peças por onde a preparação circula sejam facilmente desmontáveis e esterilizáveis.

## 3.2. Salas Anexas

Embora tivesse reservado este capítulo para falar das Salas Anexas à C. A. e que com ela completam o bloco estéril não pude deixar de lhes fazer referência mais ou menos longas no decorrer do trabalho. Assim e passando

em revista encontrareis em 3.1.1.2. Armazéns, Salas de lavagem de embalagens; Salas para a higiene de pessoal em 3.1.1.3.

Poderia ainda citar corredores, gabinetes de chefe de secção e arquivos.

Seria no entanto fastidioso referir todas essas dependências em pormenor além de que foram já tratadas em muitos aspectos da sua construção por outro colega num trabalho complementar.

Muitos dos conselhos que assinalei para a C. A. se poderiam com vantagem aplicar a estas salas excluindo o fornecimento de ar estéril e o controle rigoroso, como é evidente.

### 3.3. Controlo

É a altura de falar no conjunto de operações que em geral se praticam e que nos ajudam a concluir se a C. A. e o medicamento nela preparado se encontram estéreis. Omitirei, como é evidente, as regras gerais de controle físico e químico às quais este tipo de produção tem também de se submeter.

#### 3.3.1. CONTROLO MICROBIOLÓGICO

##### 3.3.1.1. *Matérias-primas e produto acabado*

Vem aqui a propósito lembrar, que nas causas de inquinação da produção em C. A. além das apontadas poderia ter assinalado a própria inquinação da matéria prima. Porém, na maioria dos casos, é fácil precaver-nos contra tal eventualidade pois se tratam de produtos activos, já entregues estéreis pelo fabricante, ou veículos que nós próprios já nos encarregámos de facilmente isentar de organismos viáveis e de pirogêneos por bidestilação (a água), por esterilização na estufa (os veículos oleosos), etc.

Torna-se sempre necessário praticar provas de esterilidade antes da matéria prima ser utilizada e quando temos lotes de produto acabado. Encontram-se descritas no Suplemento da F. P. IV e são conhecidas as dos F. D. A.

##### 3.3.1.2. *Câmara Asséptica*

Dos métodos que a seguir aponto só o último é utilizado entre nós, por enquanto. A popularidade e as aplicações do segundo estão no entanto a mostrar um nítido aumento. São deles um exemplo os filtros da Casa Milipore.

- 1.º Cultura em caldos apropriados de amostras de ar retiradas com um amostrador.
- 2.º Introdução de filtros de membrana nas condutas para fluidos, seguida de cultura destes nos mesmos caldos.
- 3.º Exposição de placas contendo meios gelosados para fungos e bactérias em vários locais da C. A.

Por ser este o de mais largo emprego sinto-me obrigado a juntar mais algumas indicações sobre ele. Os meios de cultura empregados são os de tioglicolato, para bactérias, e de Sabouraud para fungos estando ambos descritos no Suplemento à F. P.

As placas são trazidas pelo laboratório de controlo e colocadas abertas nos locais mais representativos da câmara, todos os dias e por três vezes segundo Carvalho (\*). Considero locais representativos aqueles onde não pode haver inquinação (zona de enchimento) e aqueles menos expostos às radia-

ções U. V., além das saídas ou entradas de ar, local de trabalho de cada empregado, etc. Esta colocação das placas deve abranger toda a câmara.

Para cada câmara devem traçar-se diagramas com a planta onde apareçam os contornos de todas as máquinas e peças do mobiliário. Nos pontos onde estão as placas traçamos círculos. Dentro deles marcamos o número de colónias encontradas após o tempo de incubação na estufa.

De entre os resultados obtidos deve considerar-se como máximo, na zona de enchimento, 3 colónias por placa.

Sabemos que as Normas do Exército Americano exigem uma investigação cuidada quando a média sobe a 5-7 colónias por placa em toda a câmara e suspensão do trabalho até remoção do foco de inquinação quando essa média é de 8 colónias pelo menos.

Como não há indicações oficiais na F.P. sobre este aspecto só as normas emanadas no estrangeiro e a própria experiência nos poderão auxiliar.

Além disso é bom não esquecer que as provas de esterilidade mais intimamente relacionadas são as que incidem sobre o binómio câmara asséptica-produto acabado, e portanto impõe-se aumentar o número de amostras que utilizamos para as segundas quando o número de colónias aumenta significativamente no interior da câmara, além de remover o mais depressa possível o foco de inquinação.

#### 3.3.1.3. *Filtros*

É aconselhável a sua substituição quando a contagem de bactérias no ar filtrado atinge 25 organismos por 100 pés cúbicos (2830 l).

#### 3.3.1.4. *Vestuário*

Há um processo com material Milipore que foi referido no trabalho da colega Maria Arminda Teixeira.

### 3.3.2. CONTROLO FÍSICO

#### 3.3.2.1. *Lâmpadas germicidas*

Normalmente aceita-se substituir uma lâmpada de R. U. V. quando a sua intensidade inicial está reduzida a 30%.

Um laboratório nacional fá-lo com a periodicidade aproximada de um ano.

#### 3.3.2.2. *Humidade*

É necessário ter boletins onde se registem os valores que a humidade atinge, determinados de hora a hora.

Como curiosidade posso apontar aqui que um laboratório nacional tinha um sistema de alarme sonoro que funcionava sempre que a humidade saía fora dos limites considerados operacionais, assim como quando a corrente da ventoinha utilizada na condução de ar parava.

Pode acontecer que durante o período em que a C. A. não se encontra em laboração haja um corte de energia eléctrica que determine a suspensão da irradiação U. V. Esse facto não deve deixar de ser comunicado ao chefe do bloco estéril.

### 3.3.2.3. Contagem de poeiras

Embora os ensaios de contagem de poeiras não tenham popularidade na Indústria Farmacêutica, não posso deixar de os citar, o mais resumidamente possível é verdade, visto já atrás ter sido assinalado que a concentração das poeiras, num dado ambiente, está normalmente em relação com o número de microorganismos desse mesmo ambiente.

Em (<sup>14</sup>) vi citados os seguintes ensaios em que foram utilizados:

- a) Sedimentação sobre lâmina de vidro;
- b) Precipitadores térmicos;
- c) Células foto-eléctricas do tipo «Synclair-Phoenix» ND;
- d) O contador electrónico de partículas Royco (ND);
- e) Sementeira em membrana.

### 3.3.3. ARQUIVOS

Nos arquivos desta secção devem ser guardados os seguintes dados:

- 1) Provas de esterilidade da C. A.;
- 2) Periodicidade da limpeza;
- 3) Periodicidade da limpeza de filtros e da sua substituição;
- 4) Periodicidade da substituição das lâmpadas esterilizantes, etc.

## 4. CONCLUSÃO

Agora que cheguei ao fim deste trabalho sinto-me obrigado a recordar, aquilo que fiz notar na Introdução, a sensação de que me seria impossível apresentar para a C. A. esquemas ou soluções rígidas. A visita aos Laboratórios Nacionais mostrou-me como cada um pode encarar e resolver, até sob ângulos aparentemente antagónicos os seus problemas. Ficou-me porém como justificação, a excelente qualidade dos produtos preparados por todos.

Desejava apenas que este trabalho vos venha a ser algum dia útil, como o foi para mim e lamentar que para além do entusiasmo com que o elaborei, não ter sabido tirar melhor partido de tudo o que tão amavelmente me foi proporcionado aprender.

## 5. BIBLIOGRAFIA

- (<sup>1</sup>) C. SILVEIRA: Injectáveis. *Rev. Port. de Farmácia*, 1961.
- (<sup>2</sup>) L. NOGUEIRA PRISTA: *Apointamentos da Cadeira de Indústria Farmacêutica*. Faculdade de Farmácia do Porto.
- (<sup>3</sup>) *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 30.<sup>a</sup> ed., 1965.
- (<sup>4</sup>) E. BUTTERWORTH: Some New Approaches to the filtration of Dusts. *Manufacturing Chemist and Aerosol News*, Jan. e Fev. de 1964.
- (<sup>5</sup>) L. SILVA CARVALHO: Princípios Gerais do Controlo de Qualidade na Fabricação Industrial de Medicamentos. *Rev. Port. de Farm.*, Vol. XIII, Out. e Dez. 1968, N.º 4.
- (<sup>6</sup>) J. POLDERMAN: The requirements for the lay-out of a sterile production department of a Factory. *Pharm. Weekblad*, 100 (1965).
- (<sup>7</sup>) *Relatório do Conselho Nacional de Sanidade do Governo Sueco*.
- (<sup>8</sup>) *Vários autores*. Panel Discussion: Air Supply and Cross Contamination. *Bulletin of the Parenteral Drug Association* (1965).

- (<sup>9</sup>) ARTHUR K. BAKER: Filtration of Air Supply to Sterile Filling Rooms. *Bull. of the Par. Drug Ass.* (1960).
- (<sup>10</sup>) JOSEPH R. SONGER, JAMES F. SULLIVAN, JAMES W. HURD: Testing Air Filtering Systems. *Bull. of the Par. Drug Ass.* (1965).
- (<sup>11</sup>) NINA L. DEMUTH: A sterilizable Duct System. *Bull. of the Par. Drug Ass.* (1965).
- (<sup>12</sup>) *The Pharmaceutical Journal*, 1957, Vol. 178, pag. 241.
- (<sup>13</sup>) *The Pharmaceutical Journal*, 1957, Junho, pag. 423. ,
- (<sup>14</sup>) CHARLES A. WYANE: Regulamentos do F. D. A. relativos à inspecção de laboratórios. *Drug and Cosmetic Industry*. Dez. 1965, 97, 6, pag. 330.
- (<sup>15</sup>) W. F. GASSNER: Sanidade e Manutenção de Áreas Estéreis. *Bull. of the Par. Drug Ass.* (1965), pag. 80.
- (<sup>16</sup>) LOÏC THUBIN: L'utilisation de l'air liminaire pour la réalisation de zones stériles. *Produits e Problèmes Pharmaceutiques*, Vol. 24, N.º 4, Abril 1969, pag. 209-223.

### Nota de Agradecimento

Este trabalho só se tornou possível devido aos indispensáveis conselhos que recebi do Ex.<sup>mo</sup> Sr. Professor Doutor Luís Vasco Nogueira Prista e dos Doutores António José da Silva Costa e Alfredo Ribeiro Guimarães de Amaral e Albuquerque.

Não posso também deixar de referir a amável e extremamente útil ajuda que me foi prestada pelos Drs. Vieira da Silva (Laboratório Luso-Fármaco), Silva Carvalho e Odete Ferreira (Laboratório Atral), Duarte Ferreira (Wyeth-Pasteur), Wanda Appoel e Adelaide Nogueira (Sociedade Industrial Farmacutica), capitão-farmacêutico Fernando Lobo (Laboratório Militar de Lisboa), ao guiarem as minhas visitas de estudo.

## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

# HIGIENE NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

MARIA ARMINDA DE ALMEIDA ALVES PINTO TEIXEIRA

I — Introdução

II — Algumas referências a normas oficiais

III — Esquematização:

1.ª parte — Higiene nas instalações de um Laboratório de Indústria Farmacêutica e cuidados higiênicos para evitar a contaminação das preparações

2.ª parte — Higiene do pessoal

## I — INTRODUÇÃO

É unânime afirmar-se que o «Supremo Bem» da humanidade consiste em viver com saúde, pois só assim o homem poderá realizar as suas aspirações e ser útil à Sociedade.

Estando a Indústria Farmacêutica ligada, intimamente, com a Saúde Pública, pois é ela que estuda e prepara os medicamentos, é lógico que esta Indústria trabalhe afanosamente com o propósito de conseguir proporcionar, aos que necessitam, a utilização de medicamentos fabricados nas melhores condições de técnica e higiene.

Embora, na nossa Legislação Farmacêutica, nada se encontre regulamentado quanto à contaminação microbiológica das preparações galénicas devida a instalações, matérias-primas, recipientes, maquinaria e, principalmente, pessoal, existe, para nós farmacêuticos, a necessidade de codificar e condicionar, a determinadas normas higiênicas, tudo o que diga respeito à fabricação de medicamentos.

Se nos fosse possível, começaríamos por construir um laboratório delineado por bons arquitectos, em local escolhido e de capacidade adequada, etc. e, ao mesmo tempo, estudaríamos os meios de profilaxia necessários para evitar, em qualquer fase da fabricação, a contaminação das preparações.

É com esta finalidade que irei orientar o trabalho que me foi destinado, esquematizando-o em capítulos, nos quais incluirei os assuntos que me parecem de maior interesse quanto à higiene das instalações laboratoriais, higiene na manipulação e manuseamento das drogas, cuidados a observar para a protecção da saúde do pessoal e exigências na higiene do mesmo.

## II — NORMAS OFICIAIS

Antes de entrar pròpriamente no trabalho, vou referir-me a normas e regulamentos já publicados na Suécia e exigidos pela Farmacopeia Nórdica, entrada em vigor no dia 1 de Abril de 1965.

A administração sanitária da Suécia, destinada a garantir a pureza e eficácia de todos os medicamentos, verificou, em determinada altura, que se tinham assinalado alguns casos de infecções provocados por aqueles, entre os quais uma ligeira epidemia de Salmonellas. Por este facto, o Conselho Nacional de Saúde da Suécia, efectuou um inquérito para se conhecer a frequência de contaminação microbiológica das preparações farmacêuticas e constituiu uma comissão de trabalho com o encargo de impor condições para prevenir essa contaminação e garantir um adequado controlo microbiológico.

Em Agosto de 1964, o professor L. O. Kallings, chefe da Secção do Laboratório Nacional de Bacteriologia e Folke Ernerfeldt, Inspector dos Medicamentos do Laboratório Farmacêutico Nacional, foram encarregados de examinar a necessidade de uma regulamentação, relativa à contaminação dos medicamentos, e de proporem medidas para a combater. Nestes trabalhos, cooperou, também, um professor de Medicina Veterinária que tratou dos problemas referentes aos medicamentos para uso veterinário.

Os trabalhos desta Comissão mostraram a necessidade de regulamentos contendo propostas e normas, a fim de evitar a contaminação microbiológica das preparações farmacêuticas.

Assim, o Conselho Nacional de Saúde da Suécia, publicou, sob o nome de «Sugestões e Recomendações», as normas e medidas higiénicas para a fabricação e controlo bacteriológico dos medicamentos, estabelecendo, também, para aqueles em que a esterilidade não fosse obrigatória, o número limite de bactérias a tolerar.

Por este motivo, a Farmacopeia Nórdica (Suécia) exige:

### A — Esterilidade para:

- Preparações injectáveis e sol. de adrenalina para uso galénico
- Soluções para perfusões
- Vacinas subcutâneas
- Soluções para irrigações
- Medicamentos intramamários (para uso veterinário)
- Colírios e preparações oftálmicas prontas a usar
- Solventes para penicilina

### B — Preparação aséptica para:

- Comprimidos doseados para a preparação extemporânea de injectáveis
- Colírios e preparações oftálmicas extemporâneas
- Dois tipos de pomadas oftálmicas contendo antibióticos (tetraciclina, cloranfenicol) ou uma mucilagem com lidocaína

### C — Cuidados especiais para o controlo de esterilidade e para evitar a eventual presença de microrganismos estranhos nas preparações microbiológicas.

Para outras formas farmacêuticas, não são prescritas normas particulares, nem gerais, de carácter higiénico.

No entanto, com base nos resultados dos estudos feitos pela Comissão do Conselho Nacional de Saúde, propõe este que sejam introduzidas normas de esterilidade nas seguintes prescrições incluídas na própria Farmacopeia:



- a) Preparações oftálmicas
- b) Preparados para uso nasal e otológico
- c) Preparados para lesões cutâneas, pós adstringentes, pomadas para feridas, eczemas e queimaduras; pomadas à base de antibióticos e esteróides (por exp., pomadas de hidrocortisona)
- d) Cremes anti-sépticos para as mãos (que se usam, sobretudo, depois das lavagens, nos hospitais)
- e) Gelatina médica para usar-se, por exp., em urologia
- f) Velas
- g) Preparados especiais para uso veterinário (para aplicações uterinas ou intramamárias).

Em princípio há, pois, para todos os medicamentos, requisitos exigidos durante a sua preparação, para que fiquem isentos de microrganismos patogénicos e para que correspondam a um nível higiénico satisfatório. Proceder-se-á à contagem das bactérias, que deverá ser baixa, não podendo, contudo, prescrever-se um controlo geral de todos os microrganismos patogénicos existentes. Em geral, o controlo deve ser limitado a uma simples contagem bacteriana, completada com um teste diferencial para certas bactérias, cuja presença é previsível e se reveste de particular importância patogénica (por exp., *Staphilococcus aureus*, *Ps. aeruginosa*, *colibacteriae*).

A mesma Comissão, que executou os trabalhos de investigação acerca da contaminação das preparações farmacêuticas, chegou à conclusão de que pode ser aceite, como limite máximo de uma contagem bacteriana, num fármaco, 100 bactérias por grama. Este limite, pode, porém, ser reduzido se as condições higiénicas da indústria forem óptimas, o que se consegue aplicando as medidas sugeridas e propostas pelo Conselho Nacional de Saúde da Suécia.

### III — ESQUEMATIZAÇÃO

Feitas estas considerações e, baseando-me nas medidas higiénicas sugeridas pelo Conselho Nacional de Saúde da Suécia e conceitos de higiene na Indústria Alimentar, tratarei, numa primeira parte, das condições higiénicas das instalações de um Laboratório, referindo-me a:

- 1) Local
- 2) Construção
- 3) Ventilação e Luz
- 4) Distribuição das secções
- 5) Higiene das máquinas e material de trabalho
- 6) Drogas, seu armazenamento e manuseamento
- 7) Tipo de embalagem escolhido.

Seguidamente, referir-me-ei aos cuidados higiénicos para evitar a contaminação das preparações e, numa 2.ª parte, referirei a higiene do pessoal tendo em vista:

- a) Sanidade
- b) Higiene corporal e do vestuário
- c) Nível educacional

Finalmente, e resumidamente, referirei algumas normas a observar pelos visitantes.

*1.ª parte*

O local da instalação de um Laboratório de Indústria Farmacêutica deve ser criteriosamente escolhido, bem como a arquitectura do mesmo. Se, por um lado, devemos ter em linha de conta a escolha de um local arejado e o mais longe possível do ar poluído por outras indústrias prejudiciais (como por exp.: as poeiras da sílica), não devemos alhear-nos de que uma construção funcional proporciona melhores condições de trabalho e higiene e, por conseguinte, conduzirá a um aumento de produtividade com determinadas garantias.

Assim, sem querer entrar em pormenores de arquitectura, os Laboratórios devem ser constituídos por pavilhões em superfície e não em altura, com interligação das diversas secções, não esquecendo um edifício central para a instalação dos serviços directivos, comerciais, biblioteca, refeitório e quaisquer outras actividades consideradas úteis.

De uma maneira geral, as dimensões dos locais de serviço deverão ser de molde a favorecer o cumprimento dos regulamentos, não esquecendo que cada operário necessita, para um bom rendimento, de espaço conveniente. A ventilação deverá ser eficiente, sendo de preferência o ar filtrado sob pressão e os filtros revistos regularmente. O fluxo de ar admitido terá que ser devidamente calculado em função da capacidade das salas e das pessoas que nelas trabalham, sendo, numa sala climatizada, de cerca de 40 a 50 m<sup>3</sup> de ar novo por pessoa e por hora, no caso, de não haver libertação de gases. No caso de câmaras assépticas não há necessidade de admitir grandes porções de ar novo para não se obrigarem as máquinas a esforço demasiado, o que não é conveniente.

Quanto ao controlo bacteriológico, pode ser efectuado pelo clássico processo das placas distribuídas pela sala, ou segundo a técnica mais moderna da casa Milipore, que consiste num dispositivo especial contendo um meio de cultura onde se faz borbulhar o ar aspirado em diversos pontos da sala. Este meio é filtrado através de um filtro Milipore, estudado para estes casos, e posto a incubar.

Todas as paredes, tectos e chão, devem ser de materiais lisos e laváveis, procurando evitar-se ângulos e saliências onde se possam depositar facilmente poeiras. Na sua lavagem, há que utilizar água adicionada de detergentes desinfectantes, bastante eficazes, como, por exemplo, Cloreto de Benzalcónio, Desivon e outros.

Sempre que haja necessidade, como por exemplo nas secções de injectáveis e câmaras assépticas, temos de recorrer ao uso de raios U. V. para manter o ambiente estéril.

Todas as condutas de ventilação, canalizações e cabos eléctricos devem encontrar-se fora das salas, só entrando nestas em lugares apropriados e considerados funcionais, sendo, para isso, necessária a orientação dos técnicos respectivos (canalização da água, de gases, de mistura de refrigeração, de ar comprimido, vácuo, etc.).

A construção de um Laboratório em pavilhões independentes, embora interligados, é bastante funcional e, nas caves, poder-se-ão instalar, em condições óptimas de humidade e temperatura, toda a maquinaria e motores pesados, como compressores, bombas de vácuo, central frigorífica, etc., cuja trepidação ou barulho não incomodaria nem causaria danos no piso superior. As canalizações, seguiriam ao longo do tecto da cave e entrariam directamente no soalho das diversas secções, o que permitiria, quando necessário, proceder a reparações sem grande prejuízo para a laboração, uma vez que os operários trabalham fora das secções. No caso de desionizadores, estes devem ser montados num piso superior ao da laboração, para que a água possa ser distribuída, directamente, às respectivas secções e com pressão suficiente.

A localização de lâmpadas e candeeiros tem, também, interesse. A iluminação natural deve ser boa, mas, como há sempre necessidade de luz artificial adequada às necessidades, deve evitar-se lâmpadas e candeeiros dependurados.

Quanto às secções propriamente ditas, deverão ser antecedidas, quer sejam estéreis ou não, de câmaras de acesso para o material e pessoal. Consideramos material tudo o que diz respeito a objectos de manipulação, embalagens e matérias-primas.

O material entra, portanto, nas câmaras de acesso pela parte «suja», onde é desembaraçado das embalagens exteriores ou se sujeita a uma desinfecção, passando, em seguida, à parte «limpa». No caso de frascos ou ampolas, são lavados, secos e esterilizados em estufas apropriadas, que os deixam directamente nas secções de enchimento.

Quanto às câmaras de acesso do pessoal, estas serão constituídas por vestiários, que cada secção deve possuir para o seu pessoal. Estão, também, divididas em zona «suja», onde o pessoal deixa o calçado e a roupa que usa no exterior, passa pelo duche e, na zona «limpa», enverga vestuário convenientemente esterilizado ou desinfectado. Na instalação das máquinas, há que considerar os espaços adjacentes, que devem ser suficientes para um fácil acesso a qualquer local da máquina, para uma limpeza eficiente ou mesmo até para uma provável reparação. Todas as partes das máquinas, destinadas a contactarem com as preparações farmacêuticas, devem ser objecto de limpeza cuidadosa. Por isso, devemos sempre preocupar-nos com a natureza do material de que essas partes são feitas, de modo a tornar essa limpeza mais eficiente. As juntas devem ser facilmente substituíveis, a base da máquina perfeitamente lavável e as estruturas protegidas, de modo a permitirem uma limpeza meticulosa das áreas vizinhas. A maneira de limpar uma máquina deve ser indicada nas suas instruções de uso. Parece-nos de boa norma que o fornecedor indique, sempre que se pretenda adquirir qualquer aparelhagem, as instruções relativas à sua limpeza, devendo, até, o problema higiénico ser tomado em consideração antes da aquisição de qualquer máquina, especialmente quando esta se destina a preparações estéreis ou mesmo a permanecer nesse ambiente. É necessário, pois, que as máquinas e acessórios, permitam uma limpeza adequada e, se necessário, esterilização das suas partes, sendo esta limpeza imediata à sua utilização e o seu controlo bacteriológico feito periodicamente. Para este, passa-se a superfície a controlar com uma zaragatoa embebida num meio de cultura apropriado e devidamente estéril, 25 vezes no sentido horizontal e 25 vezes no sentido vertical. Depois, com cuidado, mergulha-se a zaragatoa no mesmo meio de cultura que está contido num tubo e agita-se. Filtra-se por filtro Milipore e incuba-se pelo processo corrente. Podemos, assim, fazer uma ideia das condições de assepsia em que se encontram as diversas partes das máquinas, principalmente aquelas que irão contactar com os produtos a fabricar ou a embalar.

Qualquer peça de substituição, como junções, matrizes e outras, assim como ferramentas necessárias à substituição ou a pequenos ajustes, devem ser guardadas em local separado da produção e em caixas especiais. Durante o trabalho, não deverão ser consentidas reparações ou substituições, mas, unicamente, a regulação das máquinas. Quanto à limpeza de outro material utilizado na produção, deverá ser feita adequadamente às funções a que se destina.

Outro problema, que deve ser objecto de atenção e estudo, é o dos reservatórios de água tratada, destilada ou desionizada.

Num laboratório, a água consumida poderá ser fornecida a partir da água de abastecimento local ou haver um abastecimento próprio. Neste caso, antes de entrar em consumo, a água terá de ser tratada por processos convenientes. A água tratada é, então, desmineralizada ou destilada, sujeita a controlo bacteriológico, químico e de pirogénios, devendo o laboratório possuir instalações de desionização

e aparelhos de destilação cujo rendimento deverá estar de harmonia com o consumo exigido.

Os recipientes deverão ser em material conveniente, normalmente de vidro ou polietileno e mantidos em estado de perfeita higiene, quando não haja uma canalização directa dos aparelhos para as respectivas secções, canalização essa que deverá ser de material perfeitamente estudado para o efeito. As condutas deverão ser pulidas internamente, podendo ser esterilizadas, regularmente, mediante a passagem de uma corrente de vapor de água, e os tubos usados para o transvasamento, flexíveis e esterilizáveis. As torneiras revestidas de «teflon» ou de material similar e esterilizável contribuem para a manutenção de um bom nível higiénico. Todos estes cuidados permitirão evitar contaminações que, frequentemente, surgem numa matéria-prima tão importante como é a água.

E porque falei nesta matéria-prima que ocupa um lugar primordial no trabalho de um laboratório, será oportuno referir-me aos cuidados a ter no armazenamento e manuseamento das restantes matérias-primas, no que respeita à sua alteração ou contaminação, referindo-me, também, ainda que ligeiramente, aos cuidados a observar, tendo em vista a protecção da saúde do próprio empregado. Se nos lembrarmos do perigo que tem a manipulação e contacto com as substâncias radioactivas, derivados arseniacais e outros, podemos conceber a importância deste facto na higiene do trabalho. Dado o incremento cada vez maior da manipulação de substâncias radioactivas, em consequência da crescente difusão do emprego de rádio-isótopos, nos diversos domínios, as medidas de precaução têm de ser bem conhecidas e convenientemente aplicadas. Ainda que estes casos não sejam passados na Indústria Farmacêutica, lembremos, por exemplo, que Martland e Humphries (1931) verificaram o aparecimento de osteo-sarcomas maxilares em operários manipuladores de produtos radioactivos, em particular nos encarregados de aplicarem, nos ponteiros e mostradores dos relógios, verniz à base de sulfureto de zinco, tornado luminoso por adição de pequenas quantidades de produtos radioactivos (rádio e mesotorium). O hábito destes empregados apontarem para a boca o pincel de verniz luminoso, dava origem à ingestão de pequeninas doses diárias de elemento radioactivo, cuja semelhança química com o cálcio explica a sua retenção electiva ao nível do tecido ósseo sob a forma de fosfatos insolúveis. Por sua vez, Arguelho e colaboradores (1938) verificaram o papel cancerígeno dos derivados arseniacais, após administração, per os, em concentrações que provocavam intoxicação crónica. Liebegott (1949-1952) e, sobretudo, Roth (1955-56 e 57), assinalaram cancro do fígado em vinhateiros encarregados da aplicação de pesticidas arseniacais, na região de Moselle e Brisgau. Também, o manuseamento de cromatos, principalmente na indústria de cromagem, pode provocar o aparecimento de cancro pulmonar, problema de grande actualidade naquela indústria.

Quanto ao pessoal da Indústria Farmacêutica, há que tomar precauções sempre que seja obrigado a trabalhar com produtos tóxicos ou agressivos, usando máscaras e luvas como protecção e, em caso algum, deixar de observar os cuidados requeridos, quer na manipulação das matérias-primas quer durante a preparação dos medicamentos em que estas entrem.

Para um bom armazenamento, não só das drogas como, também, do restante material necessário à embalagem, o armazém deverá oferecer condições adequadas de humidade e temperatura, pois as matérias-primas requerem, em geral, temperatura baixa e ambiente seco.

Algumas há que requerem condições especiais, tais como ausências de luz em temperaturas baixas, como por exemplo os soros, vacinas, antibióticos, etc., que necessitam de câmaras frigoríficas. Convém, neste caso, instalá-las nas caves dos pavilhões, a que já me referi quando falei nas instalações. Outras substâncias, principalmente as destinadas a produtos estéreis devem manter-se em armários especiais com luz U.V. e herméticamente fechados. Outros, porém, podem ser guardadas à temperatura ambiente, mas sempre em ambiente seco.

São sobejamente conhecidas as alterações das drogas, provocadas por falta de cuidado no armazenamento e que podem conduzir a hidrólises ou oxidações do produto químico, que, muitas vezes, é transformado noutros produtos sem qualquer acção terapêutica ou até mesmo em produtos altamente tóxicos, como por exemplo, certos derivados da colina.

Há, pois, absoluta necessidade de observância das condições de humidade, temperatura e luz, sendo necessária a instalação de ar condicionado nos armazéns.

Além das condições que preservam os produtos nas suas características físico-químicas, devemos ter em atenção outros meios para que eles sejam preservados de qualquer contaminação microbiológica. Esta contaminação, além de poder transmitir infecções ou originar produtos metabólicos nocivos (toxinas), pode afectar a actividade do produto.

Na base dos cuidados a seguir, está a abertura de embalagens para colheita de amostras para análise ou para utilização na produção, principalmente quando não se gasta a embalagem de uma só vez. A abertura dos recipientes de embalagem deve ser feita com todos os cuidados, utilizando material perfeitamente limpo e, sempre que possível, a embalagem de origem deve ser previamente descontaminada ou desembaraçada da embalagem exterior para entrar directamente na sala de trabalho onde irá ser utilizada.

Destas considerações, pode concluir-se que se deve praticar, não só nos produtos acabados e em diversas fases de fabricação, mas, também, em todas as matérias-primas, além do controlo físico-químico, um controlo bacteriológico, visto sabermos que estas estão sujeitas a perigosas contaminações, principalmente quando se trate de produtos de origem biológica. Além do perigo de contaminação, há o perigo de alterações provocadas pelas bactérias que podem dar origem a transformações químicas das substâncias activas, quebra de actividade (nas vitaminas), e, também, originar mudanças no aspecto e gosto dos medicamentos (por exp., desenvolvimento de fungos).

Falta, ainda, para terminar, referir-me aos tipos de embalagens utilizadas no acondicionamento. Normalmente, o material mais usado é o vidro que é facilmente fornecido às secções de embalagem em condições higiénicas, pois aguenta perfeitamente as lavagens e esterilizações. Outras matérias, agora frequentemente utilizadas, os plásticos, dos quais conhecemos grande variedade, devem merecer escolha criteriosa consoante o produto a que vão ser destinados.

O polietileno, celofane, cloreto e acetato de polivinilo são dos materiais plásticos mais usados na embalagem de produtos farmacêuticos, devendo merecer mais atenção os que se destinam a conter soluções, principalmente injectáveis. Algumas Farmacopeias descrevem ensaios que garantem já uma segurança na sua utilização, pois não é demais prevenirmo-nos contra estas matérias plásticas tão em voga nesta era, as quais, como se sabe, podem causar graves acidentes. Experiências feitas por Oppenheimer, Duckrey e Northdurft, comprovaram o aparecimento de sarcomas altamente malignos no rato após implantação subcutânea ou intrabdóminal. No entanto, não vamos ao exagero de pôr de parte este material de embalagem, pois não foi assinalado qualquer caso de cancer no homem que pudesse ser atribuído à sua escolha, havendo, porém, necessidade, como se disse, de cuidados especiais e análises, que se devem fazer desde que se destinem ao acondicionamento de medicamentos, sobretudo na forma líquida. A permeabilidade do plástico, leva-nos a ter em atenção, mais uma vez, a análise bacteriológica dos medicamentos neles acondicionados. A limpeza destes recipientes não é difícil, pois podem ser lavados por qualquer processo mecânico, usando água e detergente e a esterilização, feita por óxido de etileno ou vapor de águas sob pressão.

Quaisquer tipos de embalagens requerem, sempre, cuidados higiénicos e as exigências terão de estar de acordo com os medicamentos a que se destinam (preparações estéreis, pomadas oftálmicas, colírios, etc.) e, para cada caso, convenientemente.

temente estudadas. Todas as embalagens devem ser hermêticamente fechadas e invioláveis, parecendo-me ser uma garantia, para o Laboratório preparador, a utilização de embalagens com tampas invioláveis do tipo Capsella ou Capsolut.

Uma última palavra para os cuidados a ter com a embalagem dos produtos semi-fabricados e que aguardam análise ou embalagem definitiva. Os recipientes contentores, no caso de comprimidos, grajeias, granulados, etc., devem ser limpos, secos, impermeáveis, e permanecer hermêticamente fechados em salas preservadas de humidade e a temperatura conveniente.

Dadas, pois, estas noções de higiene a observar nas instalações de um Laboratório de produtos farmacêuticos, vou referir-me à higiene do pessoal, o que me parece de alta importância, dado que é por esta via que as contaminações podem surgir mais frequentemente. Há que tomar medidas profiláticas neste sentido, até porque uma contaminação por virus escapa aos métodos habituais de controlo bacteriológico.

## 2.ª parte — Higiene do pessoal

### a) Controlo do estado de saúde do pessoal de produção

Em primeiro lugar, todo o pessoal admitido para a produção deverá ser submetido a um exame médico, não só na altura da admissão mas, regularmente, em períodos determinados. Este controlo seria feito segundo um modelo de fichas que o Laboratório possuiria, possuindo cada empregado a sua respectiva ficha sanitária.

Alguns laboratórios estrangeiros vão mesmo ao ponto de fazer o controlo bacteriológico do pessoal, colhendo, em qualquer altura, um pouco de produto raspado das mãos, o que pode ser feito com uma zaragatoa e segundo o processo de Milipore, cabelos, etc., e fazendo culturas destes produtos.

### b) Higiene corporal e do vestuário

Garantida a saúde do empregado, preocupa-nos, agora, a sua higiene pessoal, no que respeita à sua escrupulosa higiene corporal e limpeza do vestuário.

A higiene das mãos é de máxima importância, uma vez que as mãos contaminadas podem difundir facilmente as doenças infecciosas. Impõe-se, pois, a sua lavagem, com unhas rigorosamente escovadas e limpas e a abolição dos anéis e pulseiras. Os lenços a usar deverão ser de papel, para poderem ser rejeitados, lavando-se, em seguida, as mãos, em lavatório de pedal, com um sabão líquido contendo um desinfectante (hexaclorofene, por exemplo) e secando-as com toalhas individuais de papel ou com um aparelho eléctrico. Nos sanitários observar-se-ão as mesmas medidas, além de se deverem pulverizar com soluções desinfectantes especiais, após a lavagem habitual.

No que respeita às roupas ou fardas do pessoal, todas as secções, como já referi, devem possuir ante-câmara com zona «suja» e zona «limpa» e, uma vez deixada na zona «suja» a roupa que o pessoal traz do exterior, passa à zona «limpa» onde veste indumentária adequada à secção onde trabalha. Para o trabalho nas zonas estéreis, em que há cuidados especiais, o pessoal depois do duche enverga uma farda totalmente estéril, protege as mãos com luvas, os cabelos com touca e a boca com uma máscara. Também no vestuário se pode fazer um controlo bacteriológico, por exemplo com filtros Milipore, campo em que têm imensa aplicação.

Modernamente, o ASTM tem normas para o controlo do vestuário nas zonas sem poeiras. Utiliza, para isso, um sistema Milipore, recebendo num filtro negro, as partículas existentes numa determinada superfície do vestuário, mediante passagem de ar filtrado, sob pressão, através dessa superfície. Essas partículas retidas são depois contadas consoante o seu tamanho.

No manuseamento de comprimidos, grajeias, supositórios e cápsulas devem usar-se luvas e utilizar-se máscara esterilizável que deve ser substituída periodicamente. Os cabelos, igualmente, devem estar protegidos por uma touca.

### c) Nível educacional

Ao considerar a higiene pessoal, vimos as normas respeitantes à saúde, higiene pessoal e do vestuário, restando-me apenas focar o nível educacional dos empregados e a sua influência nos problemas higiénicos.

Em geral, ao pessoal que trabalha nos laboratórios da nossa Indústria Farmacêutica, exceptuando o pessoal técnico, não é exigido um grau de instrução elevado: normalmente a 4.ª classe e pouco mais! Por isso, deve-se procurar dar a esse pessoal, além do treino necessário ao desempenho das suas funções, uma instrução geral, incutindo-lhes no espírito a natureza da responsabilidade desta Indústria e mostrando-lhe os perigos que podem advir do não cumprimento das instruções. Esta instrução poderia fazer-se, por exp., com a exibição de slides ou quadros representando colónias obtidas pela sementeira de amostras colhidas das mãos, cabelos, expiração, etc. e mostrar outros slides com sementeiras feitas com os mesmos produtos, depois de se observarem as condições higiénicas especiais prescritas. Assim, o pessoal será bem elucidado e capacitar-se-á, mais facilmente, da necessidade de cumprir conscientemente as condições higiénicas impostas. O empregado ignorante desta responsabilidade pode cometer erros graves, ao facilitar a execução de qualquer tarefa, por lhe parecer desnecessário respeitar os cuidados higiénicos exigidos e, por comodidade, não os observar. Sugere-se, por isso, que a cada secção sejam distribuídas ou afixadas em locais convenientes, normas em que estejam bem presentes os cuidados que cada membro da secção deve observar nas suas atribuições.

E, se tais normas higiénicas são impostas ao pessoal, também deveremos exigir a sua observância para os visitantes. Conquanto não se possam evitar totalmente as visitas ao Laboratório, há casos, como de visitas de técnicos especialistas, visitas de estudo, representantes de casas estrangeiras com quem há relações comerciais e industriais, etc., em que têm forçosamente de ser permitidas. Nestes casos, os visitantes deverão envergar equipamentos protectores do próprio pessoal da fábrica, de harmonia com a secção em questão. Estas visitas, sempre acompanhadas, devem seguir, desde que a construção do Laboratório o permita, pelos corredores ao longo das secções e separados destas por paredes de vidro, de modo a poderem observar perfeitamente todo o trabalho de um Laboratório em funcionamento. Farão, assim, ideia da orgânica seguida, com a certeza de que serão observados todos os cuidados higiénicos.

### BIBLIOGRAFIA

- (<sup>1</sup>) Publicação do Conselho Nacional de Saúde da Suécia (1965-1966).
- (<sup>2</sup>) Journal de Pharmacie de Belgique: 40-167-1958.
- (<sup>3</sup>) Boll. Chim. Pharm.; 97 (1958)-289.
- (<sup>4</sup>) Bibliografia da casa Milipore.

# DOENÇAS PROFISSIONAIS

## Suas Implicações no Campo Farmacêutico

FAUSTO MOREIRA  
(Licenciado em Farmácia)  
(Monitor de Segurança)

### INTRODUÇÃO

Muito, mas mesmo muito, se tem já dito e escrito sobre DOENÇAS PROFISSIONAIS, não tanto, talvez, como o necessário, particularmente entre nós, atendendo a que é muito menos o que se faz do que o que se diz ou escreve.

Mesmo que outros motivos não houvesse, que nos tivessem levado a ser forçosamente breves, este já chegaria para justificar o quanto fomos incompletos e quão pouco exaustiva foi a nossa procura de dados.

Assim, o presente trabalho, aborda apenas alguns pontos principais e foca detalhadamente apenas um deles, aquele que nos pareceu ter para nós maior interesse.

Desta maneira, e porque é lógico que seja para um Farmacêutico mais agradável tratar de problemas inteiramente ligados à sua profissão, que a outros, nos dedicamos apenas ao estudo das doenças profissionais a que um Farmacêutico, ou os que sob as suas ordens trabalharem, podem estar sujeitos, razão essa do subtítulo que demos ao presente trabalho.

Mas, porque nem elas são tão poucas como pode parecer à primeira vista, nem os seus perigos tão de desprezar, embora tenhamos tocado ao de leve em quase todas, apenas nos detivemos mais atentamente sobre aquelas que têm por porta de entrada no organismo a via respiratória. A primeira parte do nosso trabalho é, portanto, dedicada a Breves Conhecimentos sobre Algumas Doenças Profissionais.

São múltiplas, como veremos, as situações em que um farmacêutico se pode encontrar sujeito a contrair uma doença profissional, de carácter reversivo ou não...

E porque urge que conheçamos os perigos da nossa profissão e os meios de os evitar, a segunda parte do trabalho é dedicada à prevenção das doenças profissionais já referidas.

Ao encerrarmos esta breve nota de abertura queremos desejar, que, para todos os colegas a quem este trabalho é dedicado, ele seja de alguma utilidade, quanto mais não seja, como grito de alerta para uma luta que a todos compete, aquela em que as armas vitais se chamam PREVENÇÃO e SEGURANÇA e o inimigo DOENÇA.



## PRIMEIRA PARTE

### BREVES CONHECIMENTOS SOBRE ALGUMAS DOENÇAS PROFISSIONAIS

#### História e Legislação

Desde que no Mundo o ser humano pôs os seus pés delicados de Paraíso, calcando os espinhos agrestes, aspirando a plenos pulmões os vapores sulfurosos das crateras, enfrentando a fúria das feras, a astúcia da serpente e a fraqueza da Mulher, que a Dor e o Perigo se tornaram uma realidade. Desde aí, acompanhando a gigantesca cavalgada dos séculos até aos dias tumultuosos da revolução industrial processada no século XVIII nunca o Perigo deixou de acompanhar o Homem. E como se ainda não fosse suficiente surgem as descobertas da máquina a vapor, do motor de explosão, dos meios criadores de novas e poderosíssimas formas de energia, a exploração de novas matérias-primas e com todo esse progresso o Perigo crescendo também de maneira constante e progressiva.

Este avanço vertiginoso da técnica e da industrialização deram assim uma nova feição ao trabalho, culminando no sistema económico-social moderno com todas as suas vantagens mas também com os seus muitos inconvenientes.

«O Trabalho industrial representa uma série de esforços intelectuais, psico-sensoriais e físicos, e, nas condições contemporâneas em que é executado, pode, pela insalubridade dos locais, pela agressão quotidiana de máquinas e ferramentas perigosas, pela acção de noxas profissionais, pela fadiga física e nervosa, pela monotonia do trabalho em série e por outros motivos, constituir perigo e causar dano à saúde do trabalhador.» (1).

Desde tempos remotos que se tem reconhecido e estudado o efeito do trabalho e a influência da profissão na saúde do trabalhador, mas só em 1700 é que, com o estudo de RAMAZZINI sobre as profissões e as doenças com elas relacionadas, se concluiu que estas estão essencialmente ligadas com a nocividade dos materiais utilizados, com as más condições higiénicas dos locais de trabalho e com a fadiga.

O caso começou para RAMAZZINI ao verificar a existência nas ruas da sua terra de vários operários cegos.

A sua curiosidade e o desejo de ajudar o seu semelhante fizeram-no indagar a causa daquela cegueira tão frequente e assim veio a verificar que aqueles homens haviam estado encarregados da limpeza dos esgotos da cidade, serviço de que se desempenhavam sem qualquer protecção. Passando largas horas naquele ambiente sóturo, respirando aquele ar impuro, recebiam no rosto, e o pior, inalavam todos os gases deletérios que se desprendiam das cloacas e que viriam a ser a origem da sua cegueira. Como homem inteligente e amante de saber RAMAZZINI fez outros estudos sobre casos que lhe pareceram análogos como o das «cólicas dos pintores» que veio a verificar serem devidas ao uso descuidado de tintas de alvaiade e assim verificou a existência de uma intoxicação pelo chumbo, o Saturnismo.

RAMAZZINI foi assim não só o primeiro a interessar-se pelo problema que ele próprio definiu de DOENÇAS PROFISSIONAIS mas também o primeiro a saber ver nele as relações de causa-efeito.

Doenças Profissionais, são assim, aquelas a que estão sujeitos os operários de determinada indústria, como consequência de uma longa acção de influências nocivas particulares a essa indústria. Por vezes o efeito nocivo vem a manifestar-se muito tarde e, em certos casos, mesmo quando a profissão foi exercida por pouco tempo.

Os efeitos das doenças profissionais são em geral muito malignos. A acção nociva dos seus agentes exerce-se por forma traiçoeira pois opera lentamente criando em todos nós a convicção de que os perigos são apenas teóricos ou exageros de alguns mais susceptíveis.

Em Portugal, pois aqui mais do que em outro lado nos interessa o estudo do problema, o primeiro diploma em que poderemos encontrar preocupações de segurança no trabalho, é um Regulamento de Minas e Pedreiras de 1850, pois desde D. Dinis a D. José I as disposições ordenadoras ou regulamentares visavam apenas medidas de aperfeiçoamento do trabalho que não são pròpriamente medidas de segurança.

Aquele preceito regulamentar seguiu-se, na ordem cronológica, uma disposição legal de 1856 sobre os estabelecimentos insalúbres, incómodos, perigosos ou tóxicos, estabelecendo medidas referentes mais à localização desses estabelecimentos para segurança e bem-estar do povo circunvizinho do que pròpriamente à segurança dos trabalhadores, e é apenas por alturas de 1918 que surgem disposições de prevenção e segurança com o sentido que a expressão hoje tem: meios profiláticos dos acidentes de trabalho e das doenças profissionais.

O decreto 4351 de Maio de 1918 condensou as normas dispersas sobre a segurança nos estabelecimentos com matérias perigosas e tóxicas e as destinadas a garantir a salubridade dos locais de trabalho e a higiene dos trabalhadores e, ainda, a comodidade e segurança pública, e prevenindo, até certo ponto, os desastres e as doenças profissionais.

As normas de segurança para todas as indústrias, em geral, constam do decreto regulamentar 8364 de 23 de Agosto de 1922, que é um diploma básico na matéria, completado pelos artigos 19 e 20 do decreto-lei 37 245 de 27 de Dezembro de 1948 e decretos-lei 43 189 de 28 de Setembro de 1960 e 44 060 de 21 de Novembro de 1961.

Este decreto 8364, regulamentador do 4351, é um instrumento completo e minucioso que honra os conhecimentos do legislador de então, pois a quase cinquenta anos de distância mantém a sua actualidade. São por ele exigidas das explorações industriais as condições indispensáveis para garantir a salubridade dos locais de trabalho, a higiene e segurança dos operários e a comodidade, higiene e segurança públicas.

A lei n.º 1942 de 27 de Julho de 1936 fixou pela primeira vez no nosso país o quadro das doenças profissionais e das modalidades industriais a que poderão ser atribuídas. Poderemos resumi-las assim:

- a) Intoxicação pelo chumbo, suas ligas e compostos com as consequências directas desta intoxicação e vulgar nos tratamentos de minérios contendo chumbo, incluindo as cinzas plúmbeas do zinco, fusão de zinco usado e chumbo em lingotes, fabrico de objectos de chumbo fundido ou suas ligas, indústrias tipográficas, fabrico de compostos de chumbo, preparação e emprego de tintas contendo corantes de chumbo ou esmaltes do mesmo tipo.
- b) Intoxicação pelo mercúrio, suas amálgamas e compostos e consequências directas desta intoxicação podendo ocorrer com o fabrico e manuseio de compostos de mercúrio, fabrico de aparelhos de medida e laboratoriais, douragem a fogo, fabrico de lâmpadas de incandescência em que se usam bombas de alto vácuo por mercúrio, fabrico de escovas de polimento de mercúrio, etc.
- c) Intoxicação pela acção de corantes e dissolventes nocivos incluindo-se nos primeiros os cromatos e bicromatos alcalinos e nos segundos o benzeno, dicloroetano, tricloroetileno, sulfureto de carbono e os usados nas tintas celulósicas.
- d) Intoxicação pela acção de poeiras, gazes e vapores industriais como, por exemplo, nas indústrias mineiras, fabrico de cimento, superfosfatos, adubos vários, polimento de vidro, fabrico de ácido sulfúrico, fornalhas e fornos de cal, indústrias de fermentação e todas as indústrias que produzam poeiras contendo carvão, arsénio, sílica, silicatos

ou tabaco e aquelas em que os operários estejam em contacto habitual com gazes ou vapores tóxicos como gases de baterias, de motores de combustão, de máquinas frigoríficas, óxido de carbono, anidrido carbónico, amoníaco, anidrido sulfuroso, ácido fluorídrico, gasolina, vapores clorados ou nitrosos, etc.

- e) Intoxicação pela acção dos raios x ou substâncias radioactivas como a extracção de elementos radioactivos de minerais, investigação sobre substâncias radioactivas e raios x, nos laboratórios, aplicação destes agentes nos gabinetes médicos e dentários, casas de saúde, institutos anti-cancerosos, etc.
- f) Infecção carbunculosa abrangendo os operários que podem vir a lidar com animais carbunculosos como os que manipulam despojos de animais e os que executam cargas e descargas de mercadorias.
- g) Dermatose profissionais que podem surgir nas indústrias cujos operários se encontram habitualmente expostos à acção de agentes físicos (calor, frio, radiações solares, eléctricas e radioactivas) como ferreiros, fundidores, cozinheiros, vidreiros, os que trabalham ao ar livre, com raios x, etc. E ainda os operários que habitualmente lidam com ácidos minerais e álcalis, cloro e derivados, fluor e derivados, cromo e derivados, alcatrão e outras substâncias corrosivas ou irritantes das muitas que se utilizam nas indústrias e laboratórios.

Além de todas estas citações referentes à lei portuguesa 1942 convém referir que em certos países são ainda mencionadas expressamente na legislação as indústrias de arsénico e suas combinações, fósforo, fosforetos, cloretos de fósforo, hidrogénio fosforado e anidrido fosfórico, fabrico de sulfureto de carbono, as indústrias dos sais de níquel, fusão de zinco, trabalho das suas ligas e trabalhos de galvanização, indústrias do fluor e dos fluossilicatos alcalinos, indústrias do benzeno e seus homólogos, tolueno, xileno, etc., os seus derivados halogenados, nitrados e aminados principalmente clorobenzenos, nitrobenzenos, dinitro e trinitrofenóis, dinitro e trinitrotolueno, anilina e seus derivados, parafenilenodiamina e cloro-naftalenos. Essas relações citam em alguns casos concretos mais os seguintes gases e vapores irritantes, asfixiantes, cáusticos ou tóxicos: fosgénio, vapores de bromo, vapores amoniacais, ácido cianídrico, pinturas e vernizes celulósicos e outros de secagem rápida, alcatrões, betumes, asfalto, parafinas, óleos minerais e outros produtos irritantes ou cancerígenos e há ainda recomendações sobre o trabalho com madeiras exóticas irritantes e outras referentes a indústrias em que se trabalha com matérias de origem animal susceptíveis de transmitir o tétano, o mormo, etc.

Após esta demorada citação legislativa que teve de ser forçosamente limitada e omissa por exigências de espaço, algo creio termos encontrado de útil. Assim pudemos ver que em muitas destas situações, legalmente consideradas de susceptíveis de levarem a doenças profissionais, se pode vir a encontrar o Farmacêutico, sujeito aos mesmos riscos, e com a agravante de não se poder invocar para o seu descuido a desculpa da ignorância. Urge que o Farmacêutico que lida diariamente com tóxicos, alguns deles perigosíssimos, seja alertado para que não caia em inconcebíveis, e potencialmente mortais, distrações.

Não queremos, no entanto, terminar estas primeiras palavras sem chamarmos a atenção para algo que, além de legislar, se tem feito entre nós. E neste campo temos que tecer todos os elogios ao Grémio dos Seguradores pelas várias iniciativas de real valor que se lhe devem e que culminaram com a fundação, em 1957, do Centro de Prevenção de Acidentes de Trabalho e Doenças Profissionais o qual tem desenvolvido uma actividade digna dos maiores encómios.

Já muito recentemente foi criado o primeiro órgão oficial para o estudo dos problemas de Segurança no Trabalho e da Medicina das Doenças Profissionais, o

Gabinete de Higiene e Segurança do Trabalho, dependente do Ministério das Corporações e é ainda muito mais recente a instituição obrigatória de uma verdadeira Medicina do Trabalho.

No dia em que toda a legislação se cumprir poderemos dizer que será desprezível o número de acidentados do trabalho e de condenados à morte pelas doenças profissionais.

### Os Agentes Tóxicos e suas vias de absorção

Certamente que haverá certo espanto por se apresentar um capítulo de agentes tóxicos num trabalho não destinado a estudos de Toxicologia mas o certo é que se nos debruçarmos atentamente sobre a definição que para os tóxicos deu LITTRÉ veremos neles os agentes activos que podem, quantas vezes, originar uma Doença Profissional.

Pois segundo LITTRÉ, *venenos* ou *tóxicos* são determinadas substâncias que, uma vez introduzidas no organismo animal, quer por absorção cutânea, quer pela respiração ou pelas vias digestivas, agem de forma prejudicial para os tecidos do organismo podendo comprometer a vida ou determinar rapidamente a morte.

Claro que, num estudo sobre Doenças Profissionais, nos interessam particularmente aquelas intoxicações sofridas pelos trabalhadores, resultantes do íntimo contacto estabelecido entre o homem e os produtos por ele fabricados ou utilizados. Estas intoxicações, chamadas profissionais, ultrapassam de longe, em importância, todos os outros grupos de intoxicações normalmente considerados (judiciais, criminosas, acidentais ou mesmo de guerra), e aumentam ainda, dia a dia, de repercussão, acompanhando de perto a época de valorização industrial em que nos encontramos actualmente todos empenhados. Na realidade, o emprego constante de novas técnicas e novos produtos, indispensáveis mas nocivos, deu origem a uma Patologia toda especial, acrescentando ao saturnismo e hidrargirismo doutros tempos, as doenças do benzeno, do tetracloreto de carbono, do tricloroetileno, do fluor, do manganésio e tantas outras.

Fácilmente se admite não nos podermos referir com o pormenor necessário a esta pléiade de doenças, limitados como estamos por condicionalismos de espaço e tempo. Procuraremos, portanto, dar apenas algumas noções gerais que poderão constituir ponto de partida para estudos mais desenvolvidos e orientados no campo da Segurança no Trabalho do Farmacêutico.

«Certamente que entre todas as actividades ligadas ao trabalho industrial, se podem colocar as indústrias químicas como as de maior grau de insalubridade e risco.» (1).

E não será de admirar que as Companhias Seguradoras ao elaborarem uma apólice de Seguro de Vida a um químico a onerem de taxas suplementares de risco, pois elas bem sabem aquilo que nós, por vezes, pretendemos desconhecer: o perigo a que estamos sujeitos.

É, no recôndito da sua oficina, na Secção de Comprimidos ou Pós da Indústria Farmacêutica, no laboratório de análises da Fábrica de plásticos, de tintas ou de tecidos, ou no seio de grande complexo industrial químico, quando não já mesmo nos laboratórios da sua Faculdade, que o Farmacêutico se vai encontrar diariamente, frente a frente, com esses inimigos permanentes que tem de conhecer, para evitar e combater, como bom oficial que deve ser do seu officio.

Poderíamos falar dos agentes tóxicos classificando-os pelas suas propriedades químicas, pelas suas acções tóxicas, pelas doenças provocadas ou ainda de outras maneiras, no entanto escolhemos uma que é talvez a mais sugestiva e a que nos dá a mais perfeita noção do perigo latente em cada um deles. Classificámo-los pelas vias de absorção.

Assim, a maior parte dos tóxicos penetram no organismo pelas vias:

- Cutânea
- Digestiva, e
- Respiratória,

mas porque temos de admitir a concomitância de vias consideraremos ainda a via:

- Mista.

## 1. VIA CUTÂNEA

A pele é fina e frágil, mas está protegida por um revestimento lipo-ácido, quer dizer, ao mesmo tempo gorduroso e ligeiramente ácido, segregado pelas suas glândulas. Certos produtos podem atravessá-la por dissolução das gorduras, outros podem feri-la por dissecação, desengorduramento, alcalinização, alastrando rasgões, ou roturas sob a forma de feridas. Por estas feridas os agressores penetram rapidamente, não só os tóxicos, mas ainda os agentes infecciosos de natureza bacteriana.

Segundo FREMONT (6) dá-se a *Penetração curta* quando a ferida é estritamente localizada em camadas superficiais e médias da pele, que não constitui, propriamente falando uma intoxicação, pois se comporta de uma forma bem diferente não deixando, no entanto, de ser uma doença profissional. São estas dermatoses, que originam numerosos problemas, às vezes difíceis de resolver. Com efeito, a supressão do produto que as provocara não comporta sempre a cura da doença; esta pode persistir evoluindo de diversas maneiras por sua própria conta, particularmente a infecção surgida sobre uma ferida ou a formação de eczemas a partir de lesões cutâneas. E segundo o mesmo autor será uma *Penetração longa* aquela que fazendo penetrar o produto tóxico através da pele por via capilar, em primeiro lugar, e sanguínea, seguidamente, até aos órgãos profundos, provoca a este nível uma doença profissional: esta é então uma verdadeira intoxicação. Frequentemente estas lesões de penetração longa são associadas às lesões devidas à acção do produto sobre a própria pele, por penetração curta; por outro lado, o produto tóxico penetra muitas vezes também por outras vias, principalmente a respiratória, como mais adiante veremos.

A absorção através da pele ocorre normalmente com alguns líquidos, especialmente os de baixa volatilidade. Fenol, cresol, nitrobenzeno e anilina são líquidos que apresentam um igual ou mesmo pior perigo de absorção através da pele do que por inalação. Assim certos líquidos e vapores têm mostrado passar através da pele em tal grau que as máscaras utilizadas para impedir a penetração pela via respiratória não dão a protecção que só delas se esperava. O ácido cianídrico, por exemplo, absorve-se bem demais através de uma pele normal.

Estando já razoavelmente difundido no campo farmacêutico o uso do óxido de etileno como agente esterilizador não podemos deixar de chamar a atenção para o facto de que vestígios deste composto retidos em luvas de borracha e rolhas para frascos de antibióticos e outros artigos assim esterilizados têm causado graves dermatites (7). Assim como surgem graves dermatites entre os que manuseiam dissolventes orgânicos que lhes desengorduram a epiderme que assim perde as suas propriedades protectoras.

Convém ainda chamar a atenção, por serem bastante vulgares, para os casos de alergias a muitos dos princípios activos utilizados nas especialidades farmacêuticas o que leva a uma indispensável selecção do pessoal que com eles trabalhe.

## 2. VIA DIGESTIVA

A ingestão de substâncias tóxicas tem escasso interesse nas intoxicações industriais e particularmente nas ocorridas com o Farmacêutico e pode dar-se juntamente com a alimentação nos locais de trabalho onde a higiene é descuidada e os trabalhadores se não preocupam com o seu asseio pessoal,

Desde que os alimentos sigam normalmente a via digestiva os produtos da digestão, tendo atravessado a mucosa intestinal, atingem, através do sistema venoso porta-hepático, o fígado, que constitui um filtro indispensável. Os produtos de excreção, tanto resultantes dos alimentos, como do próprio organismo, que circulam no sangue, são em seguida filtrados pelos rins, encarregados de eliminá-los.

Quando um produto tóxico é absorvido pela via digestiva segue o mesmo caminho que os alimentos. O fígado, pela sua função anti-tóxica, que é uma das essenciais, tenta eliminá-lo ou neutralizá-lo. Consegue-o em parte, não sem prejuízo; mas ele consegue cada vez menos impedir a passagem do tóxico através do tecido hepático. Uma parte de tóxico não neutralizado transpõe este obstáculo e alcança o resto do organismo onde vai atingir um ou outro órgão sensível à sua acção. É normalmente eliminado pelo rim que também lhe sofre as consequências. Então o dano causado ao parênquima renal não permite mais a este órgão eliminar as quantidades normais dos habituais produtos de excreção do organismo (ureia, por exemplo). Chega um momento em que a doença aparece, não só pela presença do produto tóxico fixado sobre diversos órgãos mas também pela presença, em quantidade anormal, de produtos tóxicos de excreção normal do organismo. Produz-se então uma dupla sintomatologia, uma tipicamente tóxica e outro com aspectos de doença ordinária da qual por vezes não é possível atinar com a causa pela superabundância de dados para o diagnóstico.

Como exemplo, e bom, citamos o Saturnismo, doença profissional devida ao chumbo. A absorção e fixação de chumbo em diversos órgãos e tecidos ocasiona, às vezes, demoras na circulação provocando acidentes agudos. Mas habitualmente, a sintomatologia é essencialmente nervosa e sanguínea por ataque a estes órgãos, e depois geral, podendo ir até à perda total, em consequência da considerável elevação do teor de ureia sanguínea. Assim o saturnismo pode manifestar-se por cólicas, reumatismo, paralisia dos extensores e outras paralisias, nefrites, acidentes cardio-vasculares, gota, anemia, meningo-encefalite, aneurose, etc.

Não são só os operários das minas de galena e os das fundições de chumbo os mais susceptíveis de contraírem Saturnismo mas também muitos outros como canalizadores, os que fabricam ou lidam com tintas de impressão, os próprios tipógrafos, compositores e linotipistas, os carpinteiros, com o seu mau hábito de segurarem os pregos na boca, os que trabalham com corantes e tintas à base de chumbo, os pintores e soldadores, os polidores de metais, os empregados das fábricas de conservas, os das indústrias de plásticos e borracha, etc.

Claro que para um Farmacêutico, embora com menos frequência, também poderá haver intoxicações por via digestiva, caso não forem tomados os devidos cuidados. O pipetar de quaisquer soluções quando frequentemente executado deve ser precedido de averiguação das características tóxicas das mesmas porque para esse fim existem bombas adequadas que permitem fazê-lo com completa isenção de perigo. E não se admite já que o Farmacêutico que manipula com tóxicos potentíssimos possa ter a veledade de descuidar a sua higiene pelo que deverão ser raros os casos de doenças profissionais adquiridas por esta via.

## 3. VIA RESPIRATÓRIA

Os produtos tóxicos, voláteis ou pulverulentos inalados, podem, em grande parte, parar nas vias respiratórias superiores: nariz, boca, garganta, laringe, traqueia e brônquios superiores, provocando em numerosos casos uma certa irri-

tação. São regeitados pelas mucosidades nasais ou bronquiais, mas uma parte penetra até aos alvéolos pulmonares e passa à circulação sanguínea tão rica a este nível.

São relativamente em muito pequeno número os produtos químicos que se absorvem através do tegumento cutâneo e mais raros ainda os que entram pelo aparelho digestivo, como já vimos, mas o mesmo não poderemos dizer dos que penetram pela via respiratória. Na grande maioria dos casos de doenças profissionais a entrada faz-se por inalação, razão que nos levou, como já atrás dissemos, a empreender um estudo mais detalhado dos tóxicos que se absorvem por esta via. É, para nós, Farmacêuticos, o grupo de tóxicos que mais nos interessa considerar pela frequência inusitada com que com eles lidamos.

Os factores determinantes destas doenças profissionais podem encontrar-se em duas formas características:

- Poeiras
- Fumos, gases e vapores.

É a partir desta sub-divisão, eminentemente empírica, para não dizer mesmo, grosseira, que abordaremos os tóxicos por via respiratória. E dizemo-la grosseira pois que substâncias há que se podem apresentar sob uma ou outra das duas formas consoante até as diferentes circunstâncias em que serão manipuladas.

### 3.1 POEIRAS

Os produtos pulverizados mais finos ( $< 5 \mu$ ) que sòzinhos tenham conseguido chegar ao nível pulmonar são aí objecto de uma tentativa de digestão por células especiais do revestimento pulmonar (fagócitos) chamadas, neste caso particular, *células de poeiras*. Mas, quando se trata de certas poeiras tóxicas a célula acaba por não poder lutar mais e é levada com o seu conteúdo até aos gânglios linfáticos onde se formam então aglomerações visíveis na radioscopia sob a forma de finas granulações. A confluência destas granulações provoca um aspecto muito particular: o dos nódulos do pulmão chamados, respectivamente, nódulos silicóticos e pulmão silicótico, por os casos provocados por inalação de poeiras de sílica serem os mais numerosos e mais bem estudados. Neste estado da doença a impossibilidade do funcionamento normal do pulmão começa a provocar ao mesmo tempo uma sufocação, uma diminuição da capacidade respiratória e uma ressonância sobre o coração que em alguns meses ou anos podem levar à morte.

As poeiras inertes não têm toda a grande acção sobre os pulmões apesar da sua evidência radiológica, nem conduzem todas as complicações cardíacas de importância clínica, excepção feita, como já referimos, às que contêm um óxido de alumínio hidratado ou pequenas quantidades de sílica ou as poeiras de sílica nas suas várias formas, entre outras, a sílica livre cristalina, bastante vulgar nas bancas de corte de ampolas, o quartzo, o silicato de magnésio hidratado (asbestos), a cristobalite (das terras de diatomáceas) e alguns silicatos como o talco, caulino, feldspatos, etc., produtos que alguns deles são por vezes trabalhados nas nossas indústrias farmacêuticas em apreciáveis quantidades.

Mas poeiras há, não inertes, como as que normalmente constituem os princípios activos dos medicamentos o que leva a verificarem-se, por vezes, casos de midríase atropínica, euforia anfetamínica ou poliúria induzida em manipuladores das secções de Pós ou Comprimidos.

E não será então a inalação de algumas destas poeiras um verdadeiro perigo?

## 3.2 FUMOS, GASES E VAPORES

Este conjunto de substâncias pode originar fenómenos tóxicos pela sua acção irritante sobre os tecidos do aparelho respiratório, que dependem da concentração, da solubilidade nos líquidos tissulares, da duração da absorção e, como em todas as situações tóxicas, de factores individuais de susceptibilidade.

A irritação inicial origina tosse e constrição dos brônquios, com dilatação dos capilares e exsudação serosa, segue-se anoxia e consequente taquicardia e correntemente aumento da pressão arterial. Se a irritação se mantém aparecem progressivas alterações das estruturas que irrigam os pulmões. Não só o edema pulmonar em aumento constante perturba as trocas gasosas, como a própria transudação leva a uma baixa do volume sanguíneo com aumento de viscosidade acabando por sobrevir a morte por falência aguda do coração. Vários gases irritantes exercem ainda depressão no sistema nervoso central, como adiante veremos, e podem inibir o centro da tosse o que mais grave se torna ainda pela impossibilidade de expulsão de secreções. Entre os mais conhecidos tóxicos pulmonares citam-se amónia, formol, ácido clorídrico fumante, ácido azótico, etc.

Quando se trata de produtos voláteis, estes atravessam a parede dos alvéolos pulmonares e passam para a circulação indo directamente aos mais importantes órgãos: fígado, rim, cérebro, medula óssea ou, ainda mais facilmente, aos glóbulos sanguíneos.

Nesta categoria de gases, vapores e fumos se encontram não só a maior parte das substâncias de que lançamos mão no nosso trabalho quotidiano mas também as mais perigosas de todas elas e isto aliado ao facto de ser esta a mais vulnerável das vias de absorção é que nos levou a fazermos deste o mais desenvolvido de todos os assuntos focados no presente trabalho.

Para isso nos socorremos de um interessante estudo intitulado Intoxicação por Gases, de PORTELA GOMES<sup>(\*)</sup> de que tomámos as linhas gerais e a classificação dos agentes tóxicos.

### 3.2.1. Irritantes

que se distinguem em:

#### 3.2.2.1. Lacrimogénios

São gases que actuam rapidamente sobre a mucosa conjuntival de tal modo que provocam violenta irritação sobre os olhos e fossas nasais obrigando o indivíduo a afastar-se dos locais de trabalho. Entre estes destacam-se o ácido acrílico, os acrilatos e a acroleína, sendo para esta a concentração máxima tolerada a de 0,5 p.p.m. (a) no ar.

#### 3.2.1.2. Irritantes das vias aéreas superiores

Produtos menos electivamente lacrimogénios que os anteriores pois irritam também a laringe, faringe e grossos brônquios podendo até originar alterações pulmonares. Apresentamos seguidamente um quadro dos mais importantes destes gases por ordem crescente das concentrações máximas toleradas, em p.p.m. no ar.

(\*) Designaremos abreviadamente por p.p.m. o número de partes por milhão do tóxico considerado.



<i>Gás ou vapor</i>	<i>Concentração máxima tolerada (p.p.m.)</i>
Formol	5
Anidrido acético	5
Anidrido sulfuroso	10
Óxido de etileno	50
Amoníaco	100
Dioxano	100
Estireno	200
Butadieno	1000

### 3.2.1.3. Irritantes dos pulmões

Aqueles que além das acções já apontadas para os anteriores atacam ainda os pulmões. Na maioria dos casos a primeira manifestação da lesão pulmonar verifica-se depois de um período de latência que pode induzir em erro sobre o real perigo do acidente. Só depois de algumas horas, às vezes um dia ou dois, é que se manifestam os sinais de edema pulmonar.

Como no caso anterior apresentamos um quadro representativo das substâncias deste grupo ordenadas pelas suas concentrações máximas toleradas no ar, expressas em p.p.m. e por ordem crescente.

<i>Gás ou vapor</i>	<i>Concentração máxima tolerada em p.p.m.</i>
Ozono	0,1
Fluor	0,5
Tricloreto de fósforo	0,5
Bromo	1
Cloro	1
Fosgénio	1
Ácido fluorídrico	3
Ácido clorídrico	5
Vapores nitrosos	5

### 3.2.1.4. Asmogénios

Como o próprio nome indica são substâncias que provocam a asma. Nestas temos a considerar principalmente a cloridrina etilénica cuja concentração máxima tolerada é de 5 p.p.m.

### 3.2.2. Narcóticos

Entre as substâncias que podem exercer acção irritante sobre as mucosas há algumas que também são dotadas de propriedades narcóticas, entendendo-se como tal as das substâncias que exercendo influência sobre os centros nervosos determinam a princípio uma excitação com euforia, exaltação psíquica, acentuação dos reflexos tendinosos e insónia entrando depois numa fase de depressão seguida de inconsciência e coma.

Gás ou vapor	Concentração máxima tolerada em p.p.m.
Benzeno	25
Butanol	100
Tetracloroetileno	100
Dicloroetano	100
Clorofórmio	100
Metanol	200
Acetato de amilo	200
Tricloroetileno	200
Tolueno	200
Xileno	200
Etilbenzeno	200
Propanol	400
Gasolina	500
Monoclorometano	500
Etanol.	1000
Acetona	1000
Cloreto de etilo	1000

### 3.2.3. Asfixiantes

#### 3.2.3.1. Asfixiantes simples

São os que substituem o oxigénio na atmosfera impedindo a inalação de uma quantidade de oxigénio suficiente para o normal funcionamento do organismo.

Para explicar esta acção, sendo o gás farmacologicamente inerte, deve existir na atmosfera uma concentração muito elevada substituindo pelo menos  $\frac{1}{2}$  da atmosfera respirável. São deste tipo o azoto, anidrido carbónico e metano sendo a concentração máxima admitida de 5000 p.p.m.

#### 3.2.3.2. Asfixiantes tóxicos

*Por bloqueio da hemoglobina* — Assim o óxido de carbono, cuja concentração máxima admitida é de 100 p.p.m. actua como asfixiante porque, ligando-se à hemoglobina impede que o oxigénio se fixe nesta e chegue aos tecidos. Convém realçar que a

afinidade da hemoglobina para o óxido de carbono é cerca de 300 vezes superior à sua afinidade para o oxigénio. Também pertencem a este grupo a anilina, a talnidina (concentração máxima de 5 p.p.m.) e o nitrito de amilo porque libertam no sangue iminoquinona que é substância fortemente methemoglobinizante.

*Por bloqueio dos enzimas respiratórios* — O protótipo destes é o ácido cianídrico (10 p.p.m.) que inibe a citocromoxidase, enzima que activa o oxigénio ao nível da célula.

### 3.2.4. Tóxicos do sangue

#### Tóxicos hemolíticos

São gases que determinam anemias agudas que normalmente acarretam problemas renais e deles destacamos a arsina (0,05 p.p.m.), o nitrobenzeno (1 p.p.m.) e o fenol (5 p.p.m.).

**3.2.4.2. Tóxicos inibidores da medula** que actuam sobre esta impedindo a normal hematopoiese. A anemia provocada é reversível, durante um certo tempo, mas atingida a intoxicação torna-se irreversível pela impossibilidade de regeneração de hemácias. O principal agente tóxico deste grupo é o Benzeno, tolerável até 25 p.p.m.

### 3.2.5. Tóxicos hepato-renais

Os derivados do cloro e do fenol como o tetracloreto (5 p.p.m.) e o tetracloreto de carbono (25 p.p.m.), o fenol e os seus derivados são os principais deste grupo cuja acção, ainda não completamente elucidada, se manifesta por excessiva deposição lipídica ao nível do fígado.

### 3.2.6. Tóxicos do sistema nervoso

**3.2.6.1. Tóxicos de acção predominantemente bulbar** em que se inclui fundamentalmente o anidrido sulfuroso (20 p.p.m.). Já em fracas concentrações provoca irritação nas mucosas conjuntivas e das vias aéreas superiores, mas em concentrações maiores irrita os brônquios e o tecido pulmonar e em fortes concentrações actua então como tóxico do sistema nervoso paralisando os centros da respiração e causando a morte rapidamente.

**3.2.6.2. Tóxicos de acção predominantemente cerebral** de que é exemplo típico o sulfureto de carbono. As manifestações da intoxicação aguda são análogas às do anidrido sulfuroso mas é menos irritante e mais narcótico que este.

#### 3.2.6.3. Tóxicos de acção global no sistema nervoso

Deste grupo destacam-se o metanol (200 p.p.m.) dotado de propriedades irritantes sobre as mucosas expostas e particularmente agressivo para o nervo óptico podendo levar à cegueira, e o brometo de metilo (20 p.p.m.) especialmente temido porque além da acção que exerce sobre o sistema nervoso ataca também

os rins e o fígado e em grandes concentrações ataca directamente o pulmão. Como consequência da exposição em ambientes com menores concentrações a acção lesiva é complexa: alterações de visão, do ouvido e do equilíbrio. Quando os centros nervosos são atacados observam-se convulsões, tremores, incoordenação de movimentos e por vezes até paralisias.

### 3.2.7. Outros gases e vapores tóxicos

*Nitroglicerina* que actua sobre os vasos provocando a sua dilatação por mecanismo ainda não esclarecido. Por vezes, em casos de exposição habitual, a morte sobrevem cerca de 40 horas depois do abandono do trabalho. Por vezes, como sinal de intoxicação, descrevem-se dores de cabeça e náuseas.

*Ácido nítrico* — Como FAWCETT<sup>(5)</sup> chama a atenção, os vapores nitrosos, como os que se libertam numa destruição de matéria orgânica pelo ácido azótico são altamente tóxicos e o autor cita o caso de que o simples facto de pôr serradura sobre ácido nítrico que, por exemplo, se haja entornado, pode dar origem a fumos, que embora não tendo um cheiro particularmente desagradável são extraordinariamente agressivos para os alvéolos pulmonares e algum tempo após a exposição a estes vapores deletéreos pode sobrevir um edema pulmonar de resultados, por vezes, fatais.

*Hipoclorito de cálcio* — O mesmo autor cita ainda este interessante caso: o papel em que se tinha pesado hipoclorito de cálcio foi lançado no recipiente de despejos. Passados minutos alguém despejou aí um resto de metilcarbinol e o resultado foi um pequeno fogacho com libertação de fumos. O facto foi investigado e chegou-se à conclusão de que as duas substâncias postas em contacto reagem espontaneamente em cerca de cinco minutos com libertação de grande quantidade de energia gerando fogo e fumos irritantes de efeitos altamente tóxicos. E experimentando outras substâncias verificaram que também a glicerina e o fenol reagem violentamente com o hipoclorito de cálcio o que ainda é mais interessante quanto é comum considerar-se este sal como um oxidante bastante fraco. O autor chama ainda a atenção para o facto de os fumos originados pela reacção fenol-hipoclorito serem também bastante tóxicos por conterem clorofenol.

Um outro trabalho de interesse é o de SCHRENK<sup>(11)</sup> em que este investigador afirma: «os perigos que podem surgir ao lidar-se com um determinado composto químico ou material nas condições normais são relativamente reduzidos; contudo, se se utilizar a mesma substância ou material em condições mais drásticas, por exemplo, altas temperaturas, o resultado pode ser perigoso devido aos produtos de composição. E a seguir o autor apresenta diversos casos de produtos de uso corrente como lubrificantes, plásticos, etc., que em determinadas condições se tornam elevadamente tóxicos, por si ou pelos seus produtos de decomposição.

*Reveladores para cromatografia* — Perigoso é também para o analista o revelar um cromatograma sem os devidos cuidados expondo-se à inalação das nuvens que se formam à saída e ao redor do pulverizador, em proporções às vezes consideráveis, e constituídas por solventes e reagentes em pequenas partículas mas quantas vezes de grande poder tóxico.

### 3.2.8. Alergenos

Sendo a via respiratória a via de absorção mais responsável pelas doenças profissionais tem-nos merecido por isso uma atenção muito especial e não queremos deixar de abordar o problema das alergias adquiridas por esta via. Segundo DAMAS MORA (\*) *alergia* é uma resposta orgânica, individual, caracterizada pela anormalidade reaccional a um estímulo normal, isto é, uma reacção diferente do organismo. Essa reacção pode dar-se em relação a objectos, substâncias químicas, vapores, luz, diferenças bruscas de temperatura, cheiros, poeiras, meio ambiente e até microorganismos e um dado alergeno pode determinar diversas reacções consoante as espécies animais. No homem, e particularmente as reacções alérgicas de natureza cardiovascular, sem dúvida as mais perigosas, foram admiravelmente sintetizadas por ADELINO PALESCA (\*\*) como resultantes de três componentes principais:

- *Componente periférico* que consiste na dilatação de pequenos vasos e aumento da permeabilidade capilar de que resulta a estase periférica com escassez de retorno venoso, queda da pressão arterial e diminuição da actividade cardíaca.
- *Componente pulmonar* que é de excepcional importância para todos aqueles que têm já uma sensibilidade especial do aparelho respiratório no sentido de uma asma brônquica, mas que, no entanto, consiste basicamente numa constricção dos brônquios e bronquíolos.
- *Componente cardíaco* caracterizado por dor anginosa e um estado semelhante ao de choque, que ao electrocardiograma apresenta características de insuficiência coronária ainda mais alarmante pelo estado de asfixia do miocárdio. O efeito cardíaco de uma reacção do tipo alérgico depende sobretudo do estado do miocárdio e vasos coronários podendo até redundar num enfarte clássico.

## 4. VIA MISTA

Ao lado das três principais vias de absorção de que já falámos isoladamente vamos ainda abordar o caso das intoxicações utilizando simultaneamente várias vias de penetração.

Estão nesta classificação incluídas as *radiações ionizantes* que provocam contaminações externas (pele) e internas (pulmões e via digestiva) e que levam a uma excreção urinária aumentando ainda mais a irritação e contaminação ao ser atingido o parênquima renal.

São de considerar aqui também todas as doenças profissionais que tocam de perto os órgãos dos sentidos onde a lesão intervem quer por contacto e choque (caso da surdez profissional por ondas sonoras percutindo o tímpano) quer por travessia dum meio óptico inapto para receber certas ondas (o caso das cataratas devidas ao infravermelho ou a perda da acuidade visual pelos ultravioletas). E falando de ultravioletas lembramo-nos das câmaras assépticas onde se trabalham antibióticos, pensos, implantes, etc., e daqueles que têm que estar sujeitos aos efeitos dessas radiações pois além da vista também a pele é directamente afectada por elas.

E poderemos incluir aqui certamente, ainda as doenças profissionais ao nível psicológico e psicossomático que tão bem sintetizou BARREIROS E SANTOS (\*\*) desta maneira: «o sentimento de inadaptação a determinada tarefa, as preocupações quanto ao futuro, o receio de um superior despótico levam-nos a deparar com estados de fadiga crónica de «tipo operacional», verdadeira greve involuntária de

braços caídos, que resulta da acumulação de esforços físicos violentos com uma elevada tensão anímica e daí a hipotonia muscular em grande parte responsável pelo «síndrome doloroso do ombro e da mão», com perda subconsciente de entusiasmo pelo trabalho. Como expressão somática de origem psíquica recordemos a úlcera gastro duodenal e a trombose coronária, sobretudo nos elementos com maior diferenciação».

Creemos ter dado uma ideia, embora pálida, dos agentes tóxicos responsáveis por certas doenças profissionais que mais importam à classe farmacêutica.

Talvez tenhamos sido exageradamente longos, mas não poderíamos tê-lo sido menos.

## SEGUNDA PARTE

### PREVENÇÃO DAS DOENÇAS PROFISSIONAIS

Vimos já, e não deve ter sido espanto para ninguém, o perigo em que sempre nos encontramos na presença de agressores de tal jaez, pelo que tudo o que se possa fazer para preservar a saúde e a vida em jogo tem que ser encarado com optimismo.

A prevenção das Doenças Profissionais necessita ser concebida sob vários ângulos, não esquecendo que, não só o elemento agressivo se encontra em causa, mas também o terreno sobre o qual se realiza a agressão, e que é muito mais importante, ou seja «a personalidade biológica daquele que trabalha», no dizer de SIMONIN<sup>(12)</sup>. Deste modo começaremos por considerar a determinação do perigo criado pelo agente tóxico, para depois nos ocuparmos dos métodos de Prevenção.

#### 1. Determinação do risco de intoxicação

Para prevenir o perigo é necessário que o conheçamos em todos os seus pormenores, lançando mão, primeiramente duma informação preliminar, o mais completa possível, sobre o ambiente, tóxicos utilizados e condições em que o trabalho se realiza, que será completada depois pela realização de testes físicos, químicos, bioquímicos e farmacológicos adequados. Os testes físicos e químicos destinam-se a determinar a presença dos tóxicos no ar ambiente, os bioquímicos a pesquisá-los nos materiais orgânicos como sangue, urina, cabelo, unhas, etc., e os farmacológicos pretendem determinar o modo de acção e grau de efeitos originados pela acção dos tóxicos.

E os riscos corridos nos laboratórios químicos e de investigação podem ser considerados maiores do que aqueles a que se encontram sujeitas as fábricas, pela natureza mais variada do seu trabalho e pela maior intervenção de factores incógnitos ou imprevistos<sup>(13)</sup>.

#### 2. Protecção técnica

Consoante se pretenda actuar em relação ao ambiente ou ao nível do trabalhador assim teremos:

- Protecção técnica geral.
- Protecção técnica individual.

##### 2.1. Protecção técnica geral

Esta baseia-se nas seguintes regras fundamentais:

- evitar, se possível, toda a utilização ou manipulação perigosa de produtos tóxicos, como, por exemplo, substituindo-os por outros produtos menos perigosos.
- instalar todos os dispositivos mecânicos necessários para substituir o homem e evitar o contacto entre o trabalhador e o agente tóxico, o que nem sempre é possível.
- fazer a captação dos produtos perigosos entre o momento da sua libertação e o da sua recepção pelo trabalhador.
- fornecer ao trabalhador os dispositivos de protecção individual apropriados o que tem enorme importância.

O problema da renovação de ar é dos primeiros a ter em linha de conta e o seu estudo depende da cubicagem de ar do laboratório ou sala de trabalho, do grau em que o ar se torne impróprio para a respiração pela poluição devida a poeiras ou fumos, gases e vapores e até mesmo cheiros desagradáveis e do número de pessoas que aí trabalham.

Em valores médios pode dizer-se que em condições normais é necessário que a cubicagem assegure por trabalhador um volume mínimo de  $11,5 \text{ m}^3$  para um pé direito mínimo de 3 m, e prevendo ainda, por cada pessoa, uma renovação de ar expressa por 30 a  $50 \text{ m}^3$  de ar fresco admitidos por hora; mas se as condições de pureza do ar forem afectadas pela libertação de poeiras, fumos, gases ou vapores, terão que ser excepcionalmente aumentadas a cubicagem e a renovação de ar. Sendo recomendável a utilização sistemática de circulação forçada de ar filtrado e purificado, particularmente para determinados trabalhos indispensável se torna a existência de exaustores. São eles o elemento fundamental dos nichos, ou hotes, sendo ainda indispensável que estes locais de trabalho tenham sido adequadamente projectados o que raramente sucede entre nós. A título ilustrativo apresentamos alguns esquemas retirados da magnífica obra de COLEMAN<sup>(3)</sup> que ilustram o que se pode passar em casos de gases e fumos quentes:

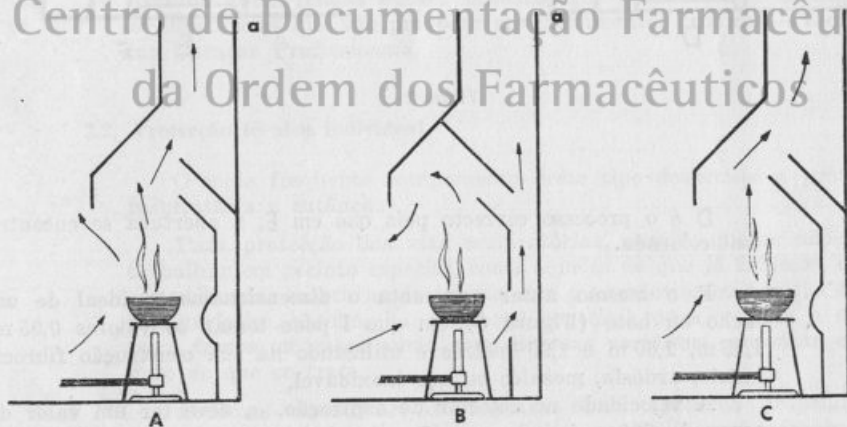


Figura 1

A representa o que se passa quando estando a captação correctamente instalada, o exaustor é de pequena capacidade. Em B o orifício de aspiração está mal colocado e só em C é que a aspiração é correcta.

No caso de fumos ou gases frios teremos, por exemplo:

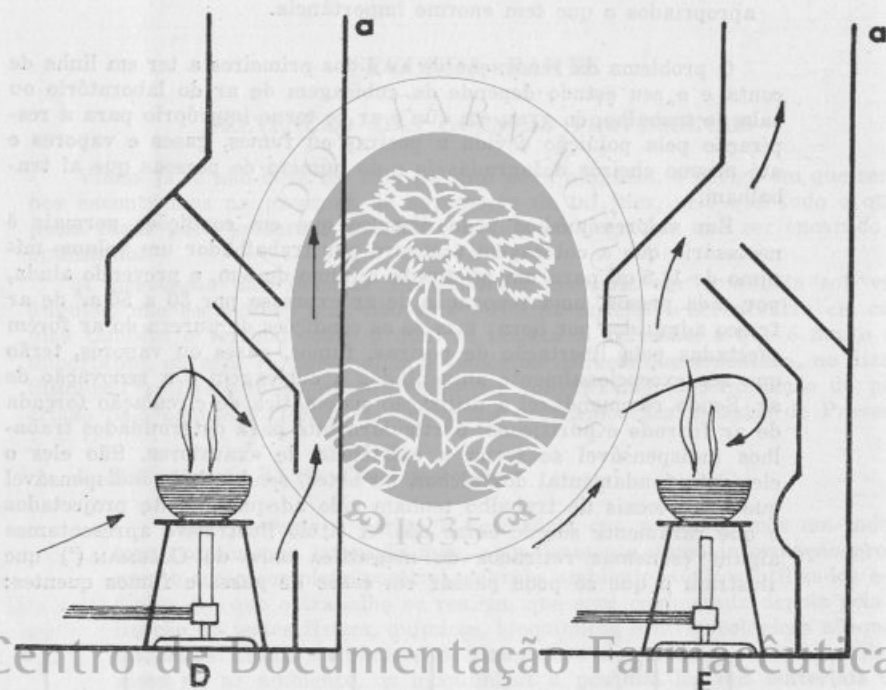


Figura 2.

D é o processo correcto pois que em E, a abertura se encontra mal colocada.

E o mesmo autor apresenta o dimensionamento ideal de um nicho ou hote (Figura 3) em que  $l$  pode tomar os valores 0,95 m, 1,25 m, 1,60 m e 1,90 metros e utilizando na sua construção fibrocimento, ardósia, mosaico ou aço inoxidável.

A velocidade no colector de aspiração,  $a$ , deve ter um valor de cerca de 300 m/min., mas não superior a 450 m/min., para evitar arrastamentos.



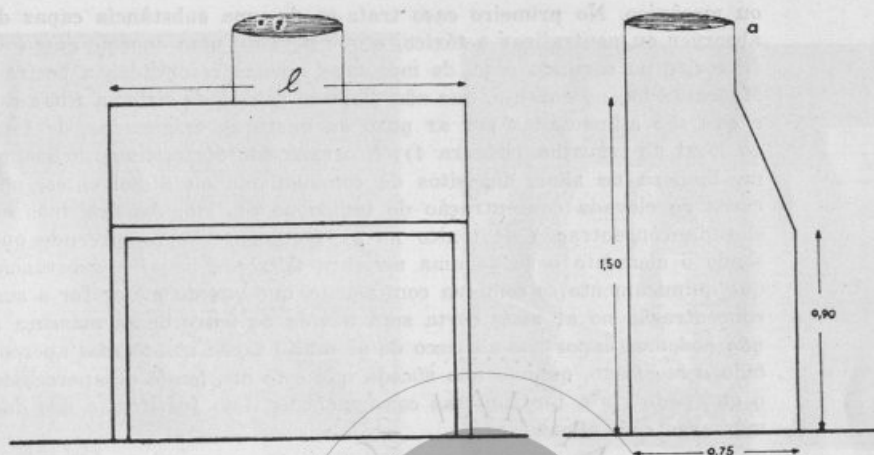


Figura 3

Para MALHEIRO (\*) será necessário que o exaustor expulse 120 a 150 m<sup>3</sup>/hora e que a velocidade no colector seja de 600 a 1000 m/min., mas desde que à frente do nicho ela não ultrapasse 1,3 m/seg., pois valores superiores sugeriariam o operador a um arrefecimento também prejudicial.

Na Indústria Farmacêutica a captação deve efectuar-se sempre sobre as máquinas em que a emissão de poeiras se verifica como moinhos, peneiros mecânicos, misturadores de pós, etc., havendo interesse, até económico, em utilizar máquinas blindadas.

COLEMAN (2) chama ainda a atenção, ao dimensionar e citar os materiais de construção a utilizar num laboratório para o facto de que o pavimento nunca deve ser de madeira ou outro material susceptível de abrir fendas ou ter frinchas que podem servir de depósito de substâncias que vão provocar envenenamentos crónicos — verdadeiras Doenças Profissionais.

## da Ordem dos Farmacêuticos

### 2.2. Protecção técnica individual

O mais frequente equipamento deste tipo destina-se a protecção respiratória e cutânea.

Para protecção das vias respiratórias, sempre que se não possa trabalhar em recinto especial, como aqueles de que já falámos, devem ser utilizadas máscaras de acordo com o agente tóxico e a sua forma característica. Assim, há máscaras especiais para poeiras e outras para fumos ou gases ainda com diversas variantes consoante o produto de que se trate.

Podemos classificar as máscaras em: máscaras propriamente ditas, que protegem olhos, boca e fossas nasais, e semi-máscaras que só protegem da inalação. O sistema filtrante pode ainda ser químico

ou mecânico. No primeiro caso trata-se de uma substância capaz de absorver ou neutralizar o tóxico, o que permite uma enorme gama de filtros, e no segundo caso, de máscaras apenas reservadas a poeiras. Máscaras há, no entanto, que não dispõem sequer de sistema filtrante, e que são alimentadas por ar puro ou misturas oxigenadas, de fora do local de trabalho (Figura 4). É o caso dos dispositivos utilizados na limpeza de silos, depósitos de combustíveis ou dissolventes, nos casos de elevada concentração de tóxico no ar, etc. Ao falarmos de elevada concentração de tóxico no ar facilmente se compreende que sendo o elemento base de uma máscara filtrante usual a substância que quimicamente se combina com aquele, que quanto maior for a sua concentração no ar mais curta será a vida do filtro dessa máscara e não podemos expor-nos ao risco de só muito tarde nos termos apercebido o que pode vir a ter funestas consequências. Isto justifica o uso das máscaras com alimentação.

A protecção cutânea consta dos dispositivos usuais como luvas, viseiras (fig. 5 e 6), botas, fatos (fig. 7), cremes de protecção, etc., e deverá ser utilizada sempre que seja de rekaar a absorção por esta via ou o ataque da epiderme e camadas subadjacentes da pele.



Figura 4



Figura 5

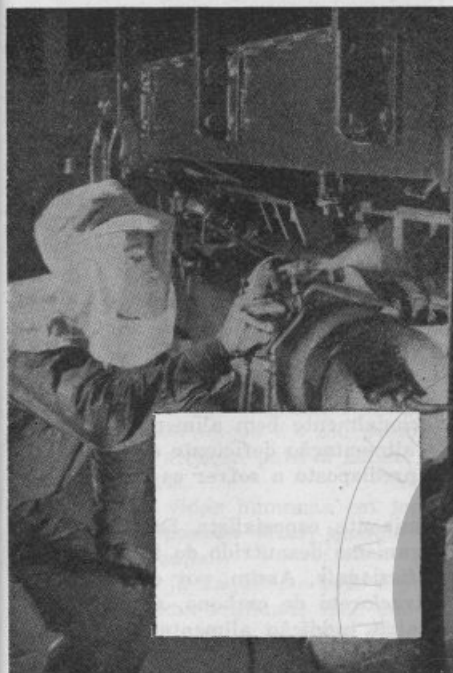


Figura 6

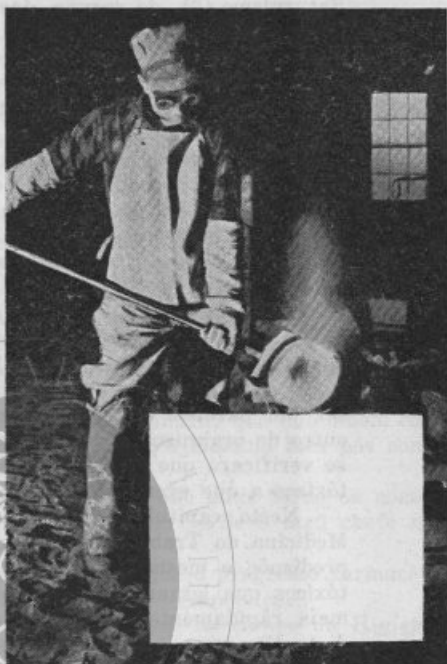


Figura 7

### 3. Prevenção médica

Esta, que actualmente já é obrigatória, deve ter como base os exames médicos de admissão de pessoal, exames sistemáticos e periódicos aos trabalhadores, ensinando sobre Prevenção e Segurança (figura 8) para a defesa contra as doenças da profissão ou lançando mão do uso preventivo de diversos agentes inibidores capazes de impedir o estabelecimento de

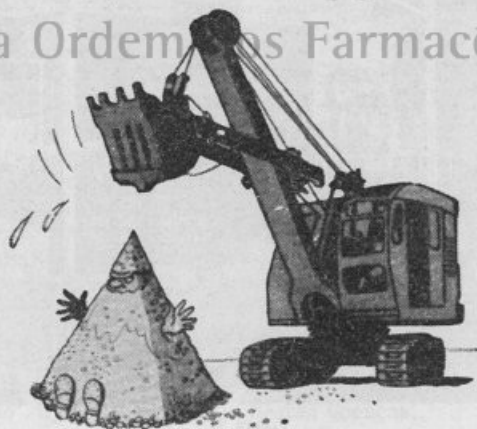


Figura 8

uma doença profissional. É o caso do EDTA Ca na protecção contra o Saturnismo (<sup>13</sup>), do carvão, das substâncias hepatoprotectoras como a metionina para os que trabalham com tetracloreto de carbono, da Vitamina PP para os que estão sujeitos aos raios UV (<sup>14</sup>).

Tem tido também grande voga o uso de leite como preventivo antitóxico, o que é errado. Segundo técnicos em Higiene e Segurança no Trabalho, concluíram de estudos e observações realizadas, o leite não possui qualquer substância tóxiconeutralizante e não actua como antídoto nem preventivo. SIMONIN (<sup>15</sup>) afirma que o leite não tem nenhum efeito protector contra a intoxicação profissional. E como muito bem friza a Direcção da Higiene e Segurança no Trabalho do Ministério do Trabalho do Brasil numa sua publicação intitulada «Intoxicação pelo chumbo» a ingestão de leite nos casos de Saturnismo é até prejudicial porque o cálcio que contém, facilita a fixação do chumbo no tecido ósseo.

Além disso é ainda de primacial importância o estudo sobre o enriquecimento das dietas dos trabalhadores sujeitos a riscos tóxicos. Não há lugar para dúvidas de que se no mesmo ambiente de trabalho se estabelecer um paralelo entre um operário racionalmente bem alimentado e um outro de organismo debilitado por uma alimentação deficiente e irracional se verificará que este está muito mais predisposto a sofrer os efeitos dos tóxicos a que eventualmente se expõe.

Neste capítulo Pupo NOGUEIRA, eminente especialista brasileiro de Medicina do Trabalho afirma que o organismo desnutrido do trabalhador predispõe o mesmo às intoxicações profissionais. Assim, por exemplo, os tóxicos que lesam o fígado, como o tetracloreto de carbono, agem muito mais rapidamente nos indivíduos de baixa condição alimentar, em cuja dieta têm grande coeficiente os hidratos de carbono. Por sua vez aqueles cuja dieta tem grande teor de proteínas têm maior resistência a esse tóxico (<sup>16</sup>).

Compete ainda ao foro médico a existência nos locais de trabalho ou próximo deles, de meios de defesa contra as doenças profissionais como chuveiros, lavatórios oculares, dispositivos de respiração artificial oxigenada, antídotos, inaladores, etc., tão necessários, senão mais, que os equipamentos adequados de luta contra os incêndios (figura 9) ou as cantinas racionalmente dirigidas, para a protecção integral do trabalhador.

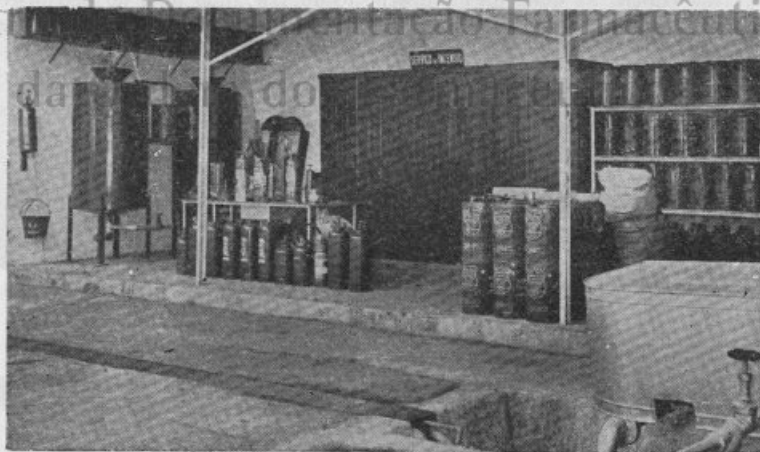


Figura 9

## CONCLUSÃO

Tendo iniciado este trabalho por uma introdução, lógico é que o termine com uma conclusão.

No entanto, e por mais paradoxal que pareça, gostaria que estas minhas últimas e breves palavras não fossem de conclusão mas sim de introdução, introdução para o estudo, para a investigação e a análise de um dos mais momentosos problemas da Higiene e, mais importante ainda, da Higiene aplicada à profissão Farmacêutica.

A nossa indústria em geral tem progredido e melhorado bastante no campo da Prevenção, mas a contribuição que para esse progresso tem sido dada pela Indústria Farmacêutica não é algo que se possa visualizar em comparação com o extraordinário progresso que esta tem sofrido desde há alguns anos a esta parte.

Nas nossas Faculdades aprende-se bem mas nem sempre se faz bem, descuram-se, por desconhecimento ou por falta de meios (bem aventurada desculpa), os cuidados de Prevenção e de Segurança, não se mentalizam os alunos para os perigos com que têm de lutar. E, quando, na vida prática, eles são encontrados a dirigir a sua secção e o seu pessoal, não nos podemos admirar que não olhem com cuidado e atenção para a saúde e a vida daqueles que o Destino lhes pôs como subordinados.

Estão vidas humanas em jogo... e não queremos que mais tarde os nossos inferiores possam dizer, quando remédio já não houver: — Se o meu chefe me tivesse avisado...

Que seja daqui que saia o primeiro impulso para que o progresso farmacêutico seja uma realidade mas não só técnica, científica e económica...

Que se abram os olhos e se veja quanto há a fazer, no campo da Higiene, pela Prevenção e Segurança daqueles que dão todo o seu ser à causa a que também temos ligado o nosso destino...

Não queremos terminar sem uma referência muito especial, um agradecimento sincero aos Senhores Professor PORTELA GOMES e Doutor ANTÓNIO DA SILVA COSTA pela maneira como, com o seu apoio e incentivo, tornaram possível a publicação deste trabalho.

Para a MINASTELA vai o nosso público reconhecimento pela amável cedência de algumas das gravuras com que ilustramos o presente trabalho.

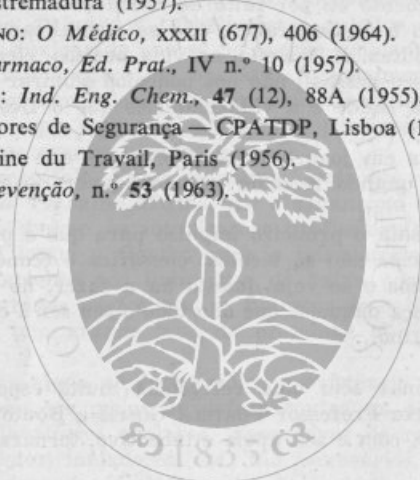
# Centro de Documentação Farmacêutica

## RESUMO da Ordem dos Farmacêuticos

Considerando a grande ocorrência de factores desencadeantes de doenças profissionais na profissão Farmacêutica propõe-se o Autor chamar a atenção dos Farmacêuticos para muitos deles, para a melhor forma de os evitar e em leves referências até para a maneira de actuar profiláctica ou terapêuticamente nessas doenças. O trabalho encontra-se dividido em duas partes distintas, a primeira das quais se subordina ao tema: **BREVES CONHECIMENTOS SOBRE ALGUMAS DOENÇAS PROFISSIONAIS** em que estas são consideradas, segundo a via ou porta de entrada do seu factor desencadeante no organismo, a saber, as vias cutânea, digestiva, e com especial relevo, para a via respiratória, sem dúvida, a mais frequente. A segunda parte do trabalho é dedicada à **PREVENÇÃO DAS DOENÇAS PROFISSIONAIS**, nos seus múltiplos aspectos técnico, profissional, médico, etc. O Autor conclui formulando votos por uma verdadeira consciencialização dos profissionais Farmacêuticos para os riscos a que diáriamente, eles e os seus subordinados, estão sujeitos no domínio destas doenças.

## BIBLIOGRAFIA

- (<sup>1</sup>) ANDRADE, ARTUR JOÃO DA COSTA: Relatório ao II Congresso da Indústria Portuguesa (1957).
- (<sup>2</sup>) BARREIROS E SANTOS: Comunicação ao II Congresso da Indústria Portuguesa (1957).
- (<sup>3</sup>) COLEMAN, H. S.: Laboratory Design — Reinhold Publ. Co, New York (1951).
- (<sup>4</sup>) DANYSZ, P.: Vitaminas; Editorial Estúdios Cor, Lisboa.
- (<sup>5</sup>) FAWCETT, H. H.: *Ind. Eng. Chem.*, 47 (12) (1955).
- (<sup>6</sup>) FREMONT, HENRI: Segurança, II (8), 17 (1966).
- (<sup>7</sup>) MALHEIRO, J. A. M. SILVESTRE: A Higiene e a Segurança no Trabalho ensinadas pela Imagem, Edição do C. P. A. T. D. P., Lisboa (1957).
- (<sup>8</sup>) MORA, MÁRIO DAMAS: Asma e alergias profissionais e quotidianas — Ed. Junta da Província da Estremadura (1957).
- (<sup>9</sup>) PADESCA, ADELINO: *O Médico*, xxxii (677), 406 (1964).
- (<sup>10</sup>) PONCI, R.: *Il Farmaco, Ed. Prat.*, IV n.º 10 (1957).
- (<sup>11</sup>) SCHRENK, H. H.: *Ind. Eng. Chem.*, 47 (12), 88A (1955).
- (<sup>12</sup>) Curso de Monitores de Segurança — CPATDP, Lisboa (1963).
- (<sup>13</sup>) SIMONIN: *Médecine du Travail*, Paris (1956).
- (<sup>14</sup>) Editorial em *Prevenção*, n.º 53 (1963).



Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

# SITUAÇÃO ECONÓMICA ACTUAL DA FARMÁCIA DE OFICINA

JOSÉ AUGUSTO DE ALMEIDA NIFO

## INTRODUÇÃO

Convidado a proferir nestas Jornadas Farmacêuticas uma comunicação sobre os problemas actuais da farmácia de oficina, não podia deixar de o aceitar para dar público testemunho do labor do Grémio Nacional das Farmácias, a que presido, no sentido de liquidar, definitivamente, as causas da crise que, pouco a pouco, vêm sufocando a débil economia da Farmácia.

Lamento não ter sido convidado com mais antecedência para que esta comunicação contivesse uma análise mais profunda, uma demonstração estatística mais pormenorizada e uma forma mais viva e convincente.

Em todo o caso, a Direcção do Grémio, não podia deixar de estar presente, para transmitir e sujeitar a debate o que tem feito e o que pensa fazer no sector que lhe compete zelar e providenciar: a economia e a disciplina da Farmácia de Oficina. Começarei esta síntese por um breve apontamento sobre:

**A situação do mercado farmacêutico** — Este é um dos poucos factores respeitantes à economia da Farmácia, francamente positivo.

Eis os números redondos (milhares de contos), relativos ao consumo das especialidades farmacêuticas nos últimos anos, e que para dar uma visão mais nítida se apresentam com um intervalo tri-anual:

<i>Ano</i>	<i>Estrangeiras</i>	<i>Nacionais</i>	<i>Total</i>
1956	418 m. c.	350 m. c.	769 m. c.
1959	540 m. c.	466 m. c.	1.001 m. c.
1962	587 m. c.	626 m. c.	1.214 m. c.
1965	845 m. c.	899 m. c.	1.745 m. c.
1968	1.285 m. c.	1.445 m. c.	2.730 m. c.

Quer isto dizer que nos últimos doze anos quase quadruplicou o consumo de medicamentos especializados e no último triénio aumentou cerca de um milhão de contos, o que significa um progresso notável, embora ainda estejamos longe de um consumo de medicamentos «per capita» de nível europeu. Observe-se, no entanto, que uma grande percentagem não é cedida pela Farmácia: em 1966 para 1.271 m. c. de vendas 706 m. c. não o foram pelas farmácias. (Veja-se «Situação Económica das Farmácias na Metrópole» — n.º 147-148 do nosso Boletim).

Note-se, que esta elevação de venda de especialidades também significa o progressivo desaparecimento do manipulado, o qual tinha uma margem de lucro mais ampla, para a farmácia.

Espera-se que a próxima publicação do Formulário Galénico Nacional possa trazer alguma compensação. Considera-se, no entanto, irreversível a tendência para o desaparecimento do manipulado, substituído pela especialidade farmacêutica ou pelo medicamento de série de fabricação industrial ou semi-industrial.

Ao lado do índice anterior há que atender à capitação por farmácia, isto é, ao número de habitantes por farmácia, que é em Portugal reconhecimento baixo. (citado estudo).

Em 25 de Fevereiro de 1966 a Direcção do Grémio enviou ao Ministério da Saúde e Assistência um projecto de nova portaria sobre abertura e transferência de farmácias para substituir a Portaria n.º 19 378 de 1-9-62, dando preferência à transferência sobre a abertura, para possibilitar a deslocação de farmácias de zonas super-lotadas, para as novas zonas residenciais dos grandes centros.

Nele se indicava também a elevação do número de habitantes por farmácia, cuja existência condiciona a sua abertura.

Encontra-se, actualmente, concluído esse projecto com as emendas introduzidas pela Comissão nomeada para o efeito. Esperamos seja publicado dentro em breve o que trará algum benefício, mas só para o futuro, dado que a sua repercussão prática só se virá a fazer sentir ao longo dos anos próximos, impedindo a proliferação das farmácias e possibilitando a sua melhor distribuição.

Também se encontra terminada a revisão do Regimento dos Preços dos Medicamentos e Manipulações, em que se corrigiram muitas anomalias existentes.

Apelamos daqui para o Ministério da Saúde e Assistência para que não tarde mais a publicação desses diplomas legais, evitando, assim, que há data da sua publicação possam tornar-se inúteis, por desactualizados.

## A PREVIDÊNCIA E A FARMÁCIA

Tem-se verificado ultimamente, a criação, em vários Ministérios, de Serviços Sociais, como os dos Ministérios da Justiça, da Economia, Comunicações, etc., que culminou com o início, recente, do funcionamento efectivo da assistência na Doença aos Servidores Cívicos do Estado, este de âmbito mais largo, pois englobará os funcionários do Estado em todo o País.

Com o Serviço Social do Ministério da Justiça assinou a Direcção do Grémio em 12-7-1967, um acordo de fornecimento que tem funcionado em condições que não têm merecido reparos.

Nele concedeu-se o desconto de 7% que é o previsto no Regulamento do Comércio de Medicamentos, em vigor.

Tem a Direcção do Grémio lutado para conseguir impôr o desconto de 7% nestes acordos mas encontra dificuldades pois que todos esses Serviços pretendem firmá-los em moldes semelhantes aos da Federação das Caixas de Previdência, portanto com 10% de desconto.

Este movimento que se insere na política do Governo de melhorar as condições de assistência aos seus funcionários, com a qual nós concordamos em absoluto, parece que vai alastrar e daí termos que contar com o aumento das vendas de medicamentos com descontos a que não nos podemos furtar, nos termos da legislação vigente.

O reflexo desfavorável para a Farmácia desta louvável política governamental só poderá encontrar solução e contrapartida na revisão das margens de comercialização a que adiante aludiremos.

O acordo com a Federação das Caixas que data de 14-1-61 foi denunciado pelo Grémio, nos termos contratuais, em 7-7-66, para efeito de revisão. Desde essa data tem vindo a ser sucessivamente prorrogado, a título precário, até chegarem a bom termo as negociações em curso.



# ÍNDICE

Volume XIX (1969)

## 1) ASSUNTOS:

<i>Absorção Intestinal dos Fármacos Administrados por Via Oral e sua Relação com as Propriedades Físico-Químicas dos Componentes da Forma Galénica</i> .....	174
<i>Absorção de Medicamentos (Generalidade sobre a) aos diversos níveis do Tubo Digestivo</i> .....	161
<i>Absorção por Via Rectal</i> .....	184
<i>Ação e Absorção dos Medicamentos ao nível da Boca e do Estômago</i> .....	168
<i>Ácido Acetâmico (Preparação do) e ensaio dos seus preparados Galénicos</i> .....	223
<i>Actividade Biológica (Avaliação da) de umas cápsulas de Cloridrato de Oxitetraciclina</i> .....	79
<i>Adenda da Farmacopeia — Projectos de Monografias</i> .....	49, 75 e 116
<i>Adenosilcobalamina (Dosagem da) (Forma coenzimática da Vitamina B<sub>12</sub>) pelo método enzimático</i> .....	240
<i>Agentes (Os) tensoactivos na formulação Farmacêutica</i> .....	86
<i>Análise do Líquido sinovial</i> .....	31
<i>Análise de águas (Sugestões para um esquema técnico de)</i> .....	227
<i>Avaliação da Actividade biológica de umas cápsulas de cloridrato oxitetraciclina</i> .....	79
<i>Bibliografia</i> .....	51, 72 e 114
<i>Câmaras Assépticas</i> .....	269
<i>Cápsulas (Avaliação da actividade biológica de umas cápsulas de cloridrato de oxitetraciclina)</i> .....	79
<i>Cloridrato de oxitetraciclina (Avaliação da actividade biológica de umas cápsulas de)</i> .....	79
<i>Cobre (Doseamento do)</i> .....	235
<i>Colírios e pomadas Oftálmicas</i> .....	255
<i>Colóquios</i> .....	156
<i>Comprimidos (Revestimento de) com películas — Estudo comparativo dos principais revestimentos gastro-solúveis</i> .....	1
<i>Comunicações</i> .....	206
<i>Controlo de qualidade no laboratório de química analítica</i> .....	62
<i>Dissolução dos preparados orais (A prova de)</i> .....	37
<i>Doenças profissionais — Suas implicações no campo Farmacêutico</i> .....	300
<i>Dosagem do adenosilcobalamina (Forma coenzimática da vitamina B<sub>12</sub>) pelo método enzimático</i> .....	240

<i>Doseamento (e identificação) da prednisona e da fenilbutazona quando em associação na mesma forma farmacêutica</i> .....	55
<i>Doseamento do cobre</i> .....	235
<i>Doseamento dos comprimidos de isoniazida e piridoxina (Notas sobre o)</i> .....	206
<i>Farmácia de oficina (Situação económica actual da)</i> .....	323
<i>Fenilbutazona (Identificação e doseamento da prednisona e da Fenilbutazona quando em associação na mesma forma farmacêutica)</i> .....	55
<i>Filtro de papel (Um novo tipo de)</i> .....	249
<i>Formulação farmacêutica (Os agentes tensoactivos na)</i> .....	86
<i>Generalidades sobre a absorção de medicamentos aos diversos níveis do tubo digestivo</i> .....	161
<i>Higiene na Indústria Farmacêutica</i> .....	291
<i>Identificação e doseamento da prednisona e da fenilbutazona quando em associação na mesma forma farmacêutica</i> .....	55
<i>Índice de Escaleno (Valor do) como característica de óleos vegetais na análise de molhos de conservas de peixe</i> .....	210
<i>Jornadas (VII) Farmacêuticas Portuguesas</i> .....	119
<i>Laboratório de química analítica (Controlo de qualidade no)</i> .....	62
<i>Nota sobre a determinação do aldeído benzóico por cromatografia em fase gasosa</i> .....	217
<i>Novo (Um) tipo de filtro de papel</i> .....	249
<i>Organização</i> .....	121
<i>Pomadas oftálmicas (Colírios e)</i> .....	255
<i>Prednisona (Identificação e doseamento da prednisona e da fenilbutazona quando em associação na mesma forma farmacêutica)</i> .....	55
<i>Preparação do ácido acexâmico e ensaio dos seus preparados galénicos</i> ..	223
<i>Preparados sólidos orais (A prova de dissolução)</i> .....	37
<i>Programa</i> .....	123
<i>Propriedades Físicas e químicas dos componentes de uma fórmula galénica e sua actividade (Relação entre as)</i> .....	156
<i>Prova (A) de dissolução dos preparados sólidos orais</i> .....	37
<i>Relação entre as propriedades físicas e químicas dos componentes de uma fórmula galénica e sua actividade</i> .....	156
<i>Revestimentos gastro-solúveis (Revestimento de comprimidos com películas — Estudo comparativo dos principais)</i> .....	1
<i>Sinovia (Análise do líquido)</i> .....	31
<i>Sugestões para um esquema técnico de análise de águas</i> .....	227
<i>Situação económica actual da Farmácia de oficina</i> .....	323
<i>Tensoactivos (Os agentes) na formulação farmacêutica</i> .....	86
<i>Valor do índice de escaleno como característica de óleos vegetais na análise de molhos de conservas de peixe</i> .....	210

Centro de Documentação Farmacêutica

## 2) AUTORES:

ALBUQUERQUE (A. de) .....	184 e	249
ALMEIDA NIFO (José Augusto) .....		323
AZEDO (Elisabeth) .....		255
BARROSA (Maria Teresa) .....		206
CAETANO ANACLETO (Maria Helena) .....		62
CASTRO RODRIGUES (Artur) .....	227 e	235
CONSTANTINO PORTELA (M. A.) .....		1
COSTA REIS (Manuela) .....		55
FARIA (Maria da Graça) .....		161
GIÃO FIALHO (Warna) .....		240
GUEDES GOMES (Lourdes) .....		217
GUERREIRO GOMES (Francisco José) .....		269
LEITE INÁCIO (Maria Manuela) .....		223

LIMA BRITO (Lucília) .....	210
LUPI NOGUEIRA (A.) .....	156
MARQUES LEAL (Aluísio) .....	223
MOREIRA (Fausto) .....	300
PINTO (Orlando) .....	55
PINTO TEIXEIRA (Maria Armanda A. Alves) .....	240 e 291
RODRIGUES MORGADO (Sarmento) .....	174
RUIVO (Maria Luísa) .....	161
SANTOS SILVA (Henrique) .....	31 e 62
SARAIVA PAIVA (Lídia F. S.) .....	79
SEQUEIRA (Ana P.) .....	79
SILVA CARVALHO (L.) .....	37, 79 c 86
SILVA NUNES (João M.) .....	168
TAVARES (Alda S.) .....	223
VIEIRA DA SILVA (Manuel J. J.) .....	168



Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos



Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

A Direcção do Grémio tem defendido o ponto de vista de que, com a actual margem de comercialização, é absolutamente impossível continuar a fornecer às Caixas com 10 % de desconto, ou seja 50 % do seu lucro bruto.

Afigura-se-nos que só podemos sair deste impasse mediante a seguinte opção:

- ou se baixa a margem de desconto à Previdência
- ou se eleva a margem de lucro da Farmácia para 30 %.

O ideal, seria conseguir obter as duas medidas. Porém, o óptimo é inimigo do bom, parecendo-nos que a segunda opção é a mais justa e equilibrada, passando a Farmácia a fazer um desconto à Previdência e instituições análogas que se traduziria em 33,3 % do seu lucro bruto, mesmo assim, vultoso mas bastante mais razoável que os 50 % actuais, manifestamente incomportáveis.

Esta questão com a Previdência parece-nos só poder ter seu termo quando for publicado o novo Regulamento do Comércio de Medicamentos Especializados.

### AS FARMÁCIAS PRIVATIVAS

O movimento que há uns anos atrás se vinha desenhando, no sentido de várias instituições montarem farmácias privativas, foi interrompido, julgamos que em boa parte resultante do recurso contencioso interposto pelo Grémio da decisão Ministerial que autorizou a montagem de Farmácia privativa, à Companhia de Seguros Mundial, no qual se obteve acórdão favorável do Supremo Tribunal Administrativo datado de 7-2-1957. Ultimamente, porém, voltou a verificar-se um movimento no sentido da concessão de farmácias privativas.

Assim, em 22 de Abril de 1969, foi concedido, por despacho do Senhor Ministro da Saúde e Assistência, autorização para o Cofre de Auxílio dos Funcionários do Ministério das Obras Públicas montar farmácia privativa. Deste despacho já a Direcção do Grémio recorreu para o Supremo Tribunal Administrativo em 26 de Maio corrente.

Esperamos que nos seja feita justiça.

Estas farmácias privativas, gozam como todos sabem, de um extraordinário privilégio: de dia e com horários normais fornecem os seus beneficiários, os parentes, os amigos e os conhecidos, com descontos, porque têm as suas despesas gerais pagas pelo organismo de que dependem. De noite, domingos, feriados e em casos de urgência, só então o doente recorre às farmácias nossas agremiadas, o que demonstra a sua inoperância e como somos imprescindíveis.

Está agora a ampliar-se noutro sentido este movimento, o que nos parece extremamente perigoso para a economia das farmácias e contrário a todo o sistema legislativo que as rege.

Trata-se da pretensão posta por fábricas, grandes empresas, etc., no sentido de lhes ser autorizada a montagem de depósitos de medicamentos para servirem os seus empregados e familiares:

O médico receitaria e o doente levanta daquele depósito o remédio. As nossas farmácias ficam para as urgências! Isto é absurdo e atentório dos mais simples preceitos que regem a nossa profissão.

A prosseguir-se por este caminho talvez aquelas empresas consigam ainda uma simplificação maior: dispensar também o médico entregando ao seu encarregado do Depósito de Medicamentos uma lista, de um lado com a doença ou o sintoma, dor de cabeça, etc., e do outro o medicamento do depósito, aspirina, etc.

É anedótico tudo isto!

Este perigo está a manifestar-se! E pareceu-nos tão grave que resolvemos levar o caso ao conhecimento de Sua Excelência o Senhor Presidente do Conselho

a quem enviámos no passado dia 14 uma exposição fundamentada solicitando providências no sentido de que seja suspensa a criação de novas farmácias privativas e impedida a instauração de depósitos de medicamentos em organismos particulares ou públicos.

Entende a Direcção do Grémio que a seguir-se por este caminho não poderá a Farmácia continuar a prestar à Previdência e ao Ministério da Saúde e Assistência a colaboração que o País dela tem sempre obtido, a menos que se opere a socialização das farmácias.

A continuar a concretizar-se a abertura de farmácias privativas e daqueles depósitos as nossas farmácias verão cada vez mais diminuídas a sua capitação e a maioria delas não poderão subsistir.

## CONCORRÊNCIA

Este é outro ponto de flagrante actualidade que há muito deveria estar resolvido. Nem sequer o exemplo dos livreiros ultimamente posto em prática com resultados excelentes, segundo nos dizem, levou as farmácias prevaricadoras a corrigirem os seus desmandos.

Reforçou o Grémio a sua fiscalização tendo dado ordens para que se intensificasse, o que resultou encontrarem-se na fase de instrução 21 autos levantados ultimamente.

Pensa a Direcção do Grémio que não deveria ser resolvido o caso com sanções mas com espirito de colaboração, com a mentalização da classe no sentido de se fazer respeitar, respeitando os interesses dos colegas.

Porém, como não se vê outro caminho prático continuaremos a fiscalizar e aplicar sanções cada vez mais graves, que podem atingir o encerramento de algumas farmácias, até que a ética profissional triunfe.

Quanto à concorrência ilegal, ou seja a venda de medicamentos por entidades que não estão legalmente autorizadas a fazê-lo, como os armazenistas, e as drogarias, posso esclarecer que tivemos há poucos dias uma entrevista com o Senhor Presidente da Comissão Reguladora que nos prometeu não só intensificar a fiscalização, como a aplicação de sanções cada vez mais pesadas.

Esperamos que estas medidas pouco a pouco consigam impedir os abusos dos armazenistas tão comuns nesta cidade do Porto.

## A MARGEM DE COMERCIALIZAÇÃO

Há muito que as Direcções do Grémio vinham lutando pela justa reivindicação de ter um representante na Comissão Reguladora. Pelo decreto n.º 47 546 de 17-2-67 foi, finalmente, dado ali assento ao representante do Grémio que imediatamente começou a pugnar pela necessidade de revisão do Regulamento do Comércio de Medicamentos Especializados que data de 1941 e se encontra manifestamente desactualizado.

Em 8-8-68 recebeu-se finalmente no Grémio para apreciação um projecto de novo Regulamento elaborado pelos Serviços da Comissão Reguladora.

Desse projecto importa destacar o art. 6.º redigido nestes termos:

*Margens de Comercialização das Farmácias:*

a) Especialidades cujo preço de venda ao público não excede 50\$00:

1.º — Escalão até 50\$00 .....	25 %
2.º — Escalão de (50\$00 a 200\$00) .....	20 %

b) Especialidades farmacêuticas cujo preço de venda ao público seja superior a 200\$00:

1.º — Escalão até 50\$00 .....	25 %
2.º — Escalão de (50\$00 a 200\$00) .....	20 %
3.º — Escalão (mais de 200\$00) .....	10 %

O representante do Grémio na Comissão Reguladora manifestou a opinião de que não é possível aceitar aquela margem de comercialização. Depois de larga discussão foi decidido que um Grupo restrito, composto por técnicos representantes dos sectores interessados, Industriais, Importadores, Armazenistas, Farmácias e os Técnicos da Comissão Reguladora estudassem e apresentassem um novo projecto.

Após laboriosas negociações em que não foi possível chegar a acordo, embora todos reconhecessem que a situação da Farmácia era de crise, o nosso representante apresentou a proposta seguinte:

A margem de comercialização razoável para debelar definitivamente a crise da farmácia é de 30 %. Assim, propôs que em todas as especialidades farmacêuticas fosse fixada aquela margem de lucro para a Farmácia operando-se a mudança de preços num prazo curto que não excedesse 90 dias, utilizando o procedimento seguinte:

No decurso do prazo, os produtores e importadores concederiam, obrigatoriamente, o desconto de 30 %. Aquelas especialidades farmacêuticas cujo preço actual não comportasse o acréscimo da margem de lucro das Farmácias seriam submetidas, naquele mesmo prazo, à Comissão Reguladora para revisão do preço de venda ao público.

Esta proposta tinha em conta a defesa do consumidor para quem a Comissão Reguladora vinha a chamar a atenção e a política geral do Governo que só deixa subir os preços quando esteja devidamente fundamentada a necessidade do aumento.

Por outro lado, atendia às queixas públicas de que o medicamento português é caro.

A aplicação do critério exposto tinha em conta todos os interesses em jogo, permitindo a sua apreciação ponderada. Resolvia definitivamente a questão económica da Farmácia, concedendo-lhe uma margem justa. Permitia a revisão dos medicamentos que não comportassem o acréscimo da margem de lucro transferindo-a, na medida do estritamente necessário, para o público.

Finalmente defendia este na medida em que não seria transferida para o consumidor o acréscimo sem que fosse demonstrado perante a entidade competente a impossibilidade de ser suportado pela produção ou importação.

Acresce que se fosse entendido dever ir-se mais longe, poderia ainda a Comissão Reguladora proceder a uma revisão geral dos preços dos medicamentos especializados.

Uma verdade ressaltou de todos estes debates: o reconhecimento da crise da Farmácia e a defesa do «*status quo*» por parte dos restantes intervenientes do circuito económico do medicamento.

Não pretende, nem pretendia o Grémio Nacional das Farmácias, entrar em conflito com os restantes Organismos Corporativos do sector. Não pode, porém, por respeito aos interesses dos outros intervenientes e à rigidez da Comissão Reguladora quanto à subida do preço dos medicamentos, deixar-se ficar entalado entre os dois blocos, adiando, «*sine die*», a resolução deste magno problema.

No seguimento destas laboriosas negociações na Comissão Reguladora que decorreram de Janeiro e Abril do ano corrente, foi enviado recentemente ao Grémio, pela Comissão Reguladora, um novo projecto do Regulamento de que passamos a analisar novamente o art. 6.º.

«As margens de comercialização incidem sobre o preço de venda ao público de cada medicamento e são as seguintes para as farmácias:

a) Medicamentos cujo preço de venda ao público não exceda 10\$00 .....	30 %
b) Medicamentos cujo preço de venda ao público seja superior a 10\$00 e não exceda 100\$00 .....	25 %
c) Medicamentos cujo preço de venda ao público seja superior a 100\$00 .....	20 %

Deu-se assim, um passo em frente, em relação ao projecto anterior mas muito tímido e insusceptível de resolver o problema económico da Farmácia.

Conserva-se ainda o limite de 10\$00 para o desconto de 30 % o que é indefensável: basta ver que não se atendeu sequer à desvalorização da moeda no decurso destes 28 anos.

A margem de 25 %, dos medicamentos de preço compreendido entre 10\$00 e 100\$00 também é escassa.

Tal como nos é apresentado este projecto, não constitui sequer, um gesto de boa vontade para com as farmácias mas só um paliativo inconsequente.

Vamos continuar a lutar na Comissão Reguladora para o saneamento definitivo do sector farmacêutico, o que só pode conseguir-se se for fixada, no novo Regulamento do Comércio de Medicamentos Especializados, a margem de 30 %, aplicável a todos os medicamentos, revendo a Comissão Reguladora os preços que se demonstre não poderem arcar com o acréscimo.

Assim, proponho que seja formulado nestas Jornadas uns votos:

— Que no novo Regulamento do Comércio de Medicamentos Especializados, a promulgar com urgência, seja consignada a margem de lucro para a Farmácia de 30 % com revisão dos preços daqueles medicamentos que a não comportem.

## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos



# ÍNDICE

Volume XIX (1969)

## 1) ASSUNTOS:

<i>Absorção Intestinal dos Fármacos Administrados por Via Oral e sua Relação com as Propriedades Físico-Químicas dos Componentes da Forma Galénica</i> .....	174
<i>Absorção de Medicamentos (Generalidade sobre a) aos diversos níveis do Tubo Digestivo</i> .....	161
<i>Absorção por Via Rectal</i> .....	184
<i>Acção e Absorção dos Medicamentos ao nível da Boca e do Estômago</i> .....	168
<i>Ácido Acexâmico (Preparação do) e ensaio dos seus preparados Galénicos</i> .....	223
<i>Actividade Biológica (Avaliação da) de umas cápsulas de Cloridrato de Oxitetraciclina</i> .....	79
<i>Adenda da Farmacopeia — Projectos de Monografias</i> 49, 75 e .....	116
<i>Adenosilcobalamina (Dosagem da) (Forma coenzimática da Vitamina B<sub>12</sub>) pelo método enzimático</i> .....	240
<i>Agentes (Os) tensioactivos na formulação Farmacêutica</i> .....	86
<i>Análise do Líquido sinovial</i> .....	31
<i>Análise de águas (Sugestões para um esquema técnico de)</i> .....	227
<i>Avaliação da Actividade biológica de umas cápsulas de cloridrato oxitetraciclina</i> .....	79
<i>Bibliografia</i> .....	51, 72 e 114
<i>Câmaras Assépticas</i> .....	269
<i>Cápsulas (Avaliação da actividade biológica de umas cápsulas de cloridrato de oxitetraciclina)</i> .....	79
<i>Cloridrato de oxitetraciclina (Avaliação da actividade biológica de umas cápsulas de)</i> .....	79
<i>Cobre (Doseamento do)</i> .....	235
<i>Colírios e pomadas Oftálmicas</i> .....	255
<i>Colóquios</i> .....	156
<i>Comprimidos (Revestimento de) com películas — Estudo comparativo dos principais revestimentos gastro-solúveis</i> .....	1
<i>Comunicações</i> .....	206
<i>Controlo de qualidade no laboratório de química analítica</i> .....	62
<i>Dissolução dos preparados orais (A prova de)</i> .....	37
<i>Doenças profissionais — Suas implicações no campo Farmacêutico</i> .....	300
<i>Dosagem do adenosilcobalamina (Forma coenzimática da vitamina B<sub>12</sub>) pelo método enzimático</i> .....	240

<i>Doseamento (e identificação) da prednisona e da fenilbutazona quando em associação na mesma forma farmacêutica</i> .....	55
<i>Doseamento do cobre</i> .....	235
<i>Doseamento dos comprimidos de isoniazida e piridoxina (Notas sobre o)</i> .....	206
<i>Farmácia de oficina (Situação económica actual da)</i> .....	323
<i>Fenilbutazona (Identificação e doseamento da prednisona e da Fenilbutazona quando em associação na mesma forma farmacêutica)</i> .....	55
<i>Filtro de papel (Um novo tipo de)</i> .....	249
<i>Formulação farmacêutica (Os agentes tensoactivos na)</i> .....	86
<i>Generalidades sobre a absorção de medicamentos aos diversos níveis do tubo digestivo</i> .....	161
<i>Higiene na Indústria Farmacêutica</i> .....	291
<i>Identificação e doseamento da prednisona e da fenilbutazona quando em associação na mesma forma farmacêutica</i> .....	55
<i>Índice de Escaleno (Valor do) como característica de óleos vegetais na análise de molhos de conservas de peixe</i> .....	210
<i>Jornadas (VII) Farmacêuticas Portuguesas</i> .....	119
<i>Laboratório de química analítica (Controlo de qualidade no)</i> .....	62
<i>Nota sobre a determinação do aldeído benzóico por cromatografia em fase gasosa</i> .....	217
<i>Novo (Um) tipo de filtro de papel</i> .....	249
<i>Organização</i> .....	121
<i>Pomadas oftálmicas (Colírios e)</i> .....	255
<i>Prednisona (Identificação e doseamento da prednisona e da fenilbutazona quando em associação na mesma forma farmacêutica)</i> .....	55
<i>Preparação do ácido acexâmico e ensaio dos seus preparados galénicos</i> ..	223
<i>Preparados sólidos orais (A prova de dissolução)</i> .....	37
<i>Programa</i> .....	123
<i>Propriedades Físicas e químicas dos componentes de uma fórmula galénica e sua actividade (Relação entre as)</i> .....	156
<i>Prova (A) de dissolução dos preparados sólidos orais</i> .....	37
<i>Relação entre as propriedades físicas e químicas dos componentes de uma fórmula galénica e sua actividade</i> .....	156
<i>Revestimentos gastro-solúveis (Revestimento de comprimidos com películas — Estudo comparativo dos principais)</i> .....	1
<i>Sinovial (Análise do líquido)</i> .....	31
<i>Sugestões para um esquema técnico de análise de águas</i> .....	227
<i>Situação económica actual da Farmácia de oficina</i> .....	323
<i>Tensoactivos (Os agentes) na formulação farmacêutica</i> .....	86
<i>Valor do índice de escaleno como característica de óleos vegetais na análise de molhos de conservas de peixe</i> .....	210

## Centro de Documentação Farmacêutica

### 2) AUTORES: dem dos Farmacêuticos

ALBUQUERQUE (A. de) .....	184 e	249
ALMEIDA NIFO (José Augusto) .....		323
AZEDO (Elisabeth) .....		255
BARROSA (Maria Teresa) .....		206
CAETANO ANACLETO (Maria Helena) .....		62
CASTRO RODRIGUES (Artur) .....	22/ e	235
CONSTANTINO PORTELA (M. A.) .....		1
COSTA REIS (Manuela) .....		55
FARIA (Maria da Graça) .....		161
GIÃO FIALHO (Warna) .....		240
GUEDES GOMES (Lourdes) .....		217
GUERREIRO GOMES (Francisco José) .....		269
LEITE INÁCIO (Maria Manuela) .....		223

LIMA BRITO (Lucília) .....	210
LUPI NOGUEIRA (A.) .....	156
MARQUES LEAL (Aluísio) .....	223
MOREIRA (Fausto) .....	300
PINTO (Orlando) .....	55
PINTO TEIXEIRA (Maria Armanda A. Alves) .....	240 e 291
RODRIGUES MORGADO (Sarmento) .....	174
RUIVO (Maria Luísa) .....	161
SANTOS SILVA (Henrique) .....	31 e 62
SARAIVA PAIVA (Lídia F. S.) .....	79
SEQUEIRA (Ana P.) .....	79
SILVA CARVALHO (L.) .....	37, 79 e 86
SILVA NUNES (João M.) .....	168
TAVARES (Alda S.) .....	223
VIEIRA DA SILVA (Manuel J. J.) .....	168



Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

110  
109  
108  
107  
106  
105  
104  
103  
102  
101  
100  
99  
98  
97  
96  
95  
94  
93  
92  
91  
90  
89  
88  
87  
86  
85  
84  
83  
82  
81  
80  
79  
78  
77  
76  
75  
74  
73  
72  
71  
70  
69  
68  
67  
66  
65  
64  
63  
62  
61  
60  
59  
58  
57  
56  
55  
54  
53  
52  
51  
50  
49  
48  
47  
46  
45  
44  
43  
42  
41  
40  
39  
38  
37  
36  
35  
34  
33  
32  
31  
30  
29  
28  
27  
26  
25  
24  
23  
22  
21  
20  
19  
18  
17  
16  
15  
14  
13  
12  
11  
10  
9  
8  
7  
6  
5  
4  
3  
2  
1

ELMA BERTOLINI  
LUIZ ROBERTO  
MARCOS  
RUI  
RODRIGUES  
SILVIA  
TAVARES  
VIVIANE

110  
109  
108  
107  
106  
105  
104  
103  
102  
101  
100  
99  
98  
97  
96  
95  
94  
93  
92  
91  
90  
89  
88  
87  
86  
85  
84  
83  
82  
81  
80  
79  
78  
77  
76  
75  
74  
73  
72  
71  
70  
69  
68  
67  
66  
65  
64  
63  
62  
61  
60  
59  
58  
57  
56  
55  
54  
53  
52  
51  
50  
49  
48  
47  
46  
45  
44  
43  
42  
41  
40  
39  
38  
37  
36  
35  
34  
33  
32  
31  
30  
29  
28  
27  
26  
25  
24  
23  
22  
21  
20  
19  
18  
17  
16  
15  
14  
13  
12  
11  
10  
9  
8  
7  
6  
5  
4  
3  
2  
1



## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

ALBUQUERQUE, A. M.	110
AMARAL, N. M. de	111
ANDRADE, J. de	112
ANTUNES, J. de	113
BARROSO, J. de	114
CARVALHO, J. de	115
CARVALHO, J. de	116
CASTRO, J. de	117
COELHO, J. de	118
COELHO, J. de	119
COELHO, J. de	120
COELHO, J. de	121
COELHO, J. de	122
COELHO, J. de	123
COELHO, J. de	124
COELHO, J. de	125
COELHO, J. de	126
COELHO, J. de	127
COELHO, J. de	128
COELHO, J. de	129
COELHO, J. de	130



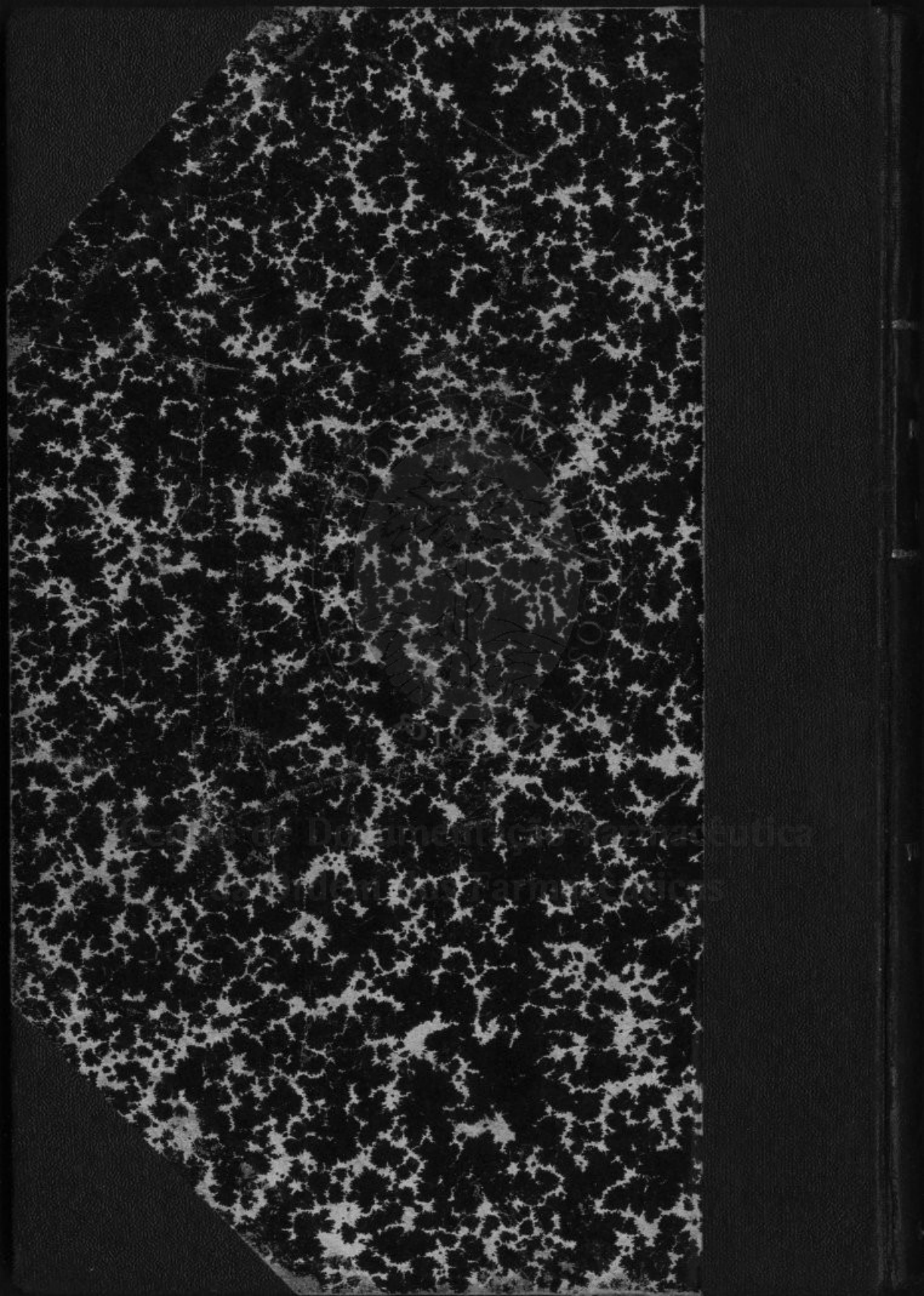
Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos



Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos



Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos





REVISTA  
SOCIETATIS  
DE  
FARMACIA

1835

VOL. XIX  
de  
1969

S. N. F.