



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 exsiccador 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 exsiccador ficam, desta maneira, submetidos a 37° 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, fizémos 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 (± 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 ponteadado 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 amarelados (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.^a 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.^a 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.^o: 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.^a 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.^a 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.^a camada ausência total de penetração, a qual vai aumentando ligeiramente até à 4.^a. 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: 2×5 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 2×4 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, 6×4 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.^a 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.^a 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.^a 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.^a, com $5 + 3$ ml, na 2.^a 3×5 ml e na 3.^a, 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.^a e 5.^a, 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.^a; as restantes não levaram talco. As quantidades de solução e de talco, pareceram-nos ser, na 2.^a 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.^a e na 6.^a e aplicado a insuflação de ar frio até à 4.^a 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, distribuámos 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, simultaneamente, 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 somente 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 veículo 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 previamente 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, distribuimos 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 distribuimos 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 ensajada, 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.^a 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.^a 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 «roida» 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 pretendermos 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.^a 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 concluimos 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 comparaá-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 ricinos 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⁽⁵⁴⁾ 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 Civis 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 mm^3 , ocasionalmente 2000 leucocitos por mm^3 e nunca excede os 5000 leucocitos por 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 mm^3 ou menos e raramente é maior do que 5000 leucocitos por 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 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 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 μ . 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

- (¹) CHIZOV, O. V. e KHODOROVA, R. P., Factor reumatóide no liquido sinovial de crianças com poliartrite infecciosa não específica, *O Médico*, **48**, 404 (1968).
- (²) COHEN, A. S., Laboratory Diagnostic Procedures in the Rheumatic Diseases, Londres, 1967, 1 vol.
- (³) DREYFUS, P., Sinovial e líquidos sinoviais, *Europa Médica*, **1**, 79 (1968).
- (⁴) LEQUESNE, M., Les maladies de la hanche de l'adulte (1 — Anatomie, physiologie et exploration), *Folia Rheumatologica* (Documenta Geigy), **17a**, 24 (1968).
- (⁵) PAOLAGI, J. B. e col., Quel est l'apport de l'examen du liquide synovial en rhumatologie?, *La Presse Médicale*, **76**, 867 (1968).
- (⁶) 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).
- (⁷) 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.^a para a 17.^a 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).

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

- (¹) PRISTA, L. N. e ALVES, A. G., *Técnica Farmacêutica e Farmácia Galénica*, I vol. Fundação Calouste Gulbenkian — Lisboa.
- (²) SILVA CARVALHO, L., Princípios gerais do controle de qualidade na fabricação industrial dos medicamentos, *Rev. Port. Farm.*, **18**, 145 (1968).
- (³) Compressi, *Pharmacopeia Helvetica V*, p. 205.
- (⁴) 7th. Addendum to the *British Pharmacopeia 1932*.
- (⁵) KANIG, J. L., Production and testing of enteric coatings, *Drug Stand.*, **22**, 113 (1954).
- (⁶) FILLEBORN, V. M., A new approach to tablet disintegration testing, *Am. J. Pharm.*, **120**, 233 (1948).
- (⁷) GERSHBERG, S., and STOLL, F. D., Apparatus, for tablet disintegration, and for chalking-out extractions, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **35**, 284 (1946).
- (⁸) SPERANDIO, G. J., EVANSON, R. V. and DEKAY, H. G., The disintegration of compressed tablets, *J. Amer. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **37**, 71 (1948).
- (⁹) EDWARDS, L. J., The dissolution and diffusion of aspirin in aqueous media, *Trans. Faraday Soc.*, **47**, 1191 (1951).
- (¹⁰) 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).
- (¹¹) 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).
- (¹²) 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).
- (¹³) LEVY, G., Comparison of dissolution and absorption rates of different commercial aspirin tablets, *J. Pharm. Sci.*, **50**, 388 (1961).
- (¹⁴) WAGNER, J. G., Biopharmaceutics: Absorption aspects, *J. Pharm. Sci.*, **50**, 359 (1961).
- (¹⁵) 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).
- (¹⁶) 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).
- (¹⁷) 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).
- (¹⁸) COOPER, B. F. and BRECHT, E. A., Surfactants in tablets to improve disintegration, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **46**, 520 (1957).
- (¹⁹) WARD, J. B. and TRACHTENBER, A., Evaluation of tablet disintegrants, *Drug Cosmetic Ind.*, **91**, 35 (1962).
- (²⁰) GROSS, H. M. and BECKER, C. H., A comparative study of tablet disintegrating agents, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **41**, 157 (1952).
- (²¹) MUNZEL, K. und KAGI, M., Über die zerfallzeit von tabletten, *Pharm. Acta Helv.*, **30**, 408 (1955).
- (²²) ENDICOTT, C. J. and KIRCHMEYER, F. J., Relationships between in vitro tablet disintegration and physiological availability, *Drug Standard*, **24**, 193 (1956).
- (²³) CHAPMAN, D. C., CHATTEN, L. G. and CHAMPBELL, J. A., Physiological availability of drugs in tablets, *Can. Med. Assoc. J.*, **76**, 102 (1957).
- (²⁴) BURLINSON, H. and PICKERING, G., The disintegration of compressed tablets. The effect of age and certain associated factors, *J. Pharm. Pharmacol.*, **2**, 630 (1950).
- (²⁵) 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).
- (²⁶) PATEL, R. P. and DANTWALA, S. A., A new method for the desintegration time of compressed tablets, *Am. J. Hosp. Pharm.*, **15**, 516 (1958).
- (²⁷) HOYLE, H., The disintegration of tablets, *Quart. J. Pharm. Pharmacol.*, **19**, 279 (1946).
- (²⁸) PRANCE, H. P., STEPHENSON, D. and TAYLOR, A., A disintegration test for tablets, *Quart. J. Pharm. Pharmacol.*, **19**, 286 (1946).
- (²⁹) 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).

- (²⁰) 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).
- (²¹) KAPLAN, L. L. and KISH, J. A., Gasket insert modification of U. S. P. tablet disintegration apparatus, *J. Pharm. Sci.*, **51**, 706 (1962).
- (²²) FIELD, W. E., A new apparatus for the B. P. tablet desintegration test., *J. Pharm. Pharmacol.*, **6**, 495 (1954).
- (²³) 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).
- (²⁴) SOUDER, J. and ELLENBOGEN, W. C., Laboratory control of dextro amphetamine sulfate sustained release capsules, *Drug Stand.*, **26**, 77 (1958).
- (²⁵) KRUEGER, E. O. and VLIET, E. B., *In vitro* of timed release tablets and capsules, *J. Pharm. Sci.*, **51**, 181 (1962).
- (²⁶) The testing scheme: London, *Pharmac. J.*, **167**, 245 (1951).
- (²⁷) Unsatisfactory tablets, *Pharmac. J.*, **167**, 412 (1951).
- (²⁸) Test of dissolution rate of chloramphenicol capsules, *U. S. Department of Health, Education, and Welfare, Food and Drug Administration*, 1968.
- (²⁹) 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).
- (³⁰) NASH, R. A. and MARCUS, A. D., An *in vitro* method for the evaluation of sustained release products, *Drug Stand.*, **28**, 1 (1960).
- (³¹) 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).
- (³²) PAIKOFF, M. and DRUMM, G., Method for evaluating dissolution characteristics of capsules, *J. Pharm. Sci.*, **54**, 1693 (1965).
- (³³) 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).
- (³⁴) 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).
- (³⁵) CAMPBELL, D. J. and THEIVACT, J. G., Determination of drug release from gradual release preparations, *Drug Stand.*, **26**, 73 (1958).
- (³⁶) SOUDER, J. C. and ELLENBOGEN, W. C., Laboratory control of dextro amphetamine sulfate sustained release capsules, *Drug Stand.*, **26**, 77 (1958).
- (³⁷) 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).
- (³⁸) LEVY, G. and HAYES, A., Physicochemical basis of the buffered acetylsalicylic acid controversy, *New Engl. J. Med.*, **262**, 1053 (1960).
- (³⁹) SCHROETER, L. C. and WAGNER, J. G., Automated dissolution rate studies of capsules and tablets, *J. Pharm. Sci.*, **51**, 957 (1962).
- (⁴⁰) 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).
- (⁴¹) 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).
- (⁴²) 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).
- (⁴³) 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).
- (⁴⁴) 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).
- (⁴⁵) 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).
- (⁴⁶) 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).
- (⁴⁷) HOROVITZ, K. L., and LENG, H. R., Radioactive indicators, enteric coatings and intestinal absorption, *Nature*, **147**, 580 (1941).

- (⁶⁹) 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).
- (⁷⁰) NELSON, E., Part XVII. Physicochemical and pharmaceutic properties of drugs that influence the results of clinical trials, *Clin. Pharmacol. Therap.*, **3**, 673 (1962).
- (⁷¹) HERSEY, J. A. and BARZILAY, R. B., Dissolution rates of sparingly soluble tablets, *J. Pharm. Pharmacol.*, **21**, 65 (1969).
- (⁷²) 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).
- (⁷³) LEVY, G. and HOLLISTER, L. E., Inter- and intrasubject variation in drug absorption kinetics, *J. Pharm. Sci.*, **53**, 1446 (1964).
- (⁷⁴) 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).
- (⁷⁵) 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).
- (⁷⁶) 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).
- (⁷⁷) BARZILAY, R. B. and HERSEY, J. A., Dissolution rate measurement by an automated dialysis method, *J. Pharm. Pharmacol.*, **20**, Suppl., 23, 232 S (1968).
- (⁷⁸) 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).



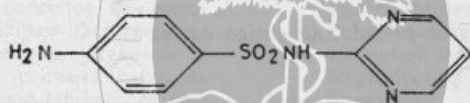
Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

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 μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 880 \pm 40$).

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).

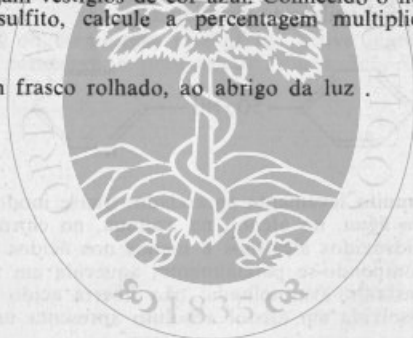
Aqueça a cerca de 70°, durante 5 minutos, uma mistura de 2 g da sulfadiazina e 100 ml de água; arrefeça rapidamente, filtre e no filtrado, que deve ser incolor ou levemente amarelado, faça os ensaios:

- 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.^a (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 LD₅₀ 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 Controle 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

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.

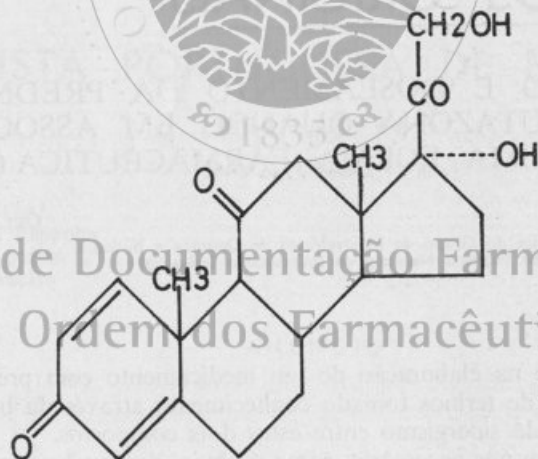
Para concluir fizemos uma extensão destas técnicas, aplicando-as a comprimidos, contendo como princípios activos os 2 compostos citados.

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°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-alcalino, 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.

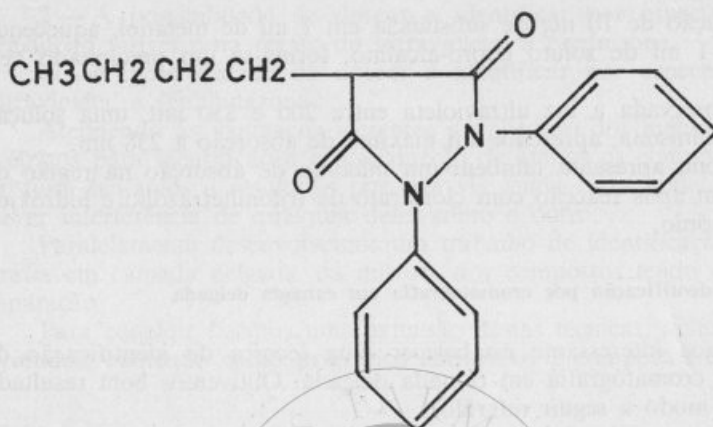
b) Por leitura da densidade óptica a 485 nm após reacção com cloridrato de trifeniltetrazólio e hidróxido de tetrametilamónio, utilizando como branco a mistura de todos os reagentes que a técnica inclui, e nas mesmas quantidades das utilizadas para o ensaio.

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 β 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 μ 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 μ 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 $R_f = 0,94$ que com o tempo passou a castanha, correspondente à fenilbutazona e outra de cor castanha de $R_f = 0,40$ 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 α -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 σ).

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 ($x_i - \bar{x}$)².

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 ± 3 mg representa 1 desvio standard, dizemos que:

1 desvio standard = ± 3 mg ou ± 3 %

2 desvio standard = ± 6 mg ou ± 6 %

3 desvio standard = ± 9 mg ou ± 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 ± 1 desvio standard.

95 % dos valores caem dentro de ± 2 desvio standard.

99,7 % dos valores caem dentro de ± 3 desvio standard.

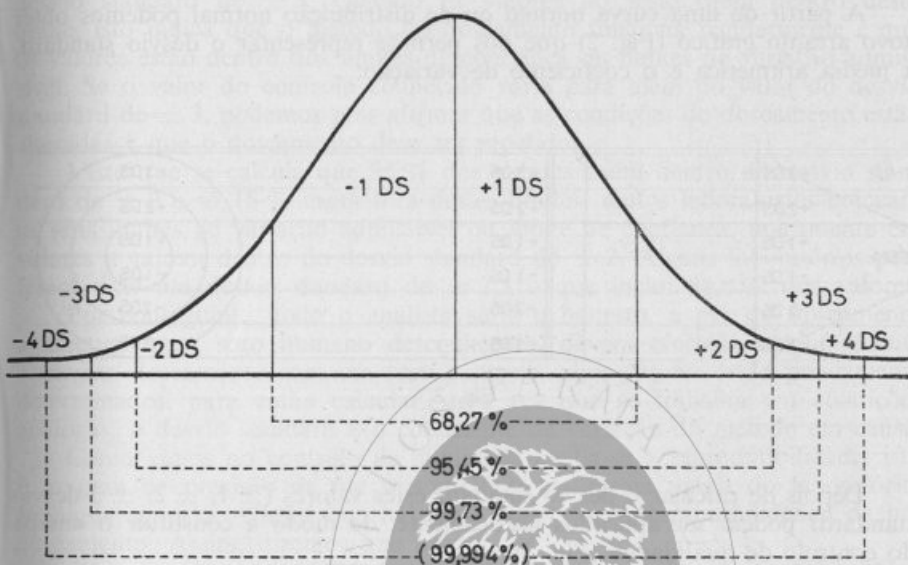


Fig. 1

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:

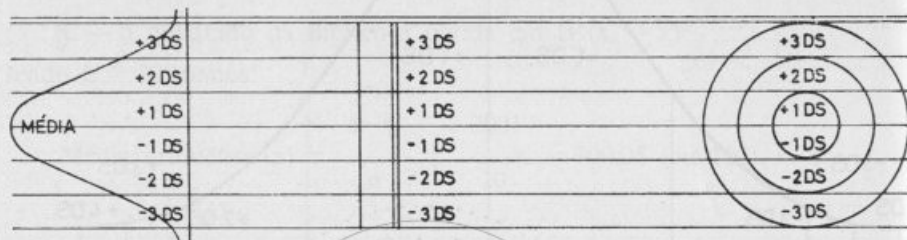


Fig. 2

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

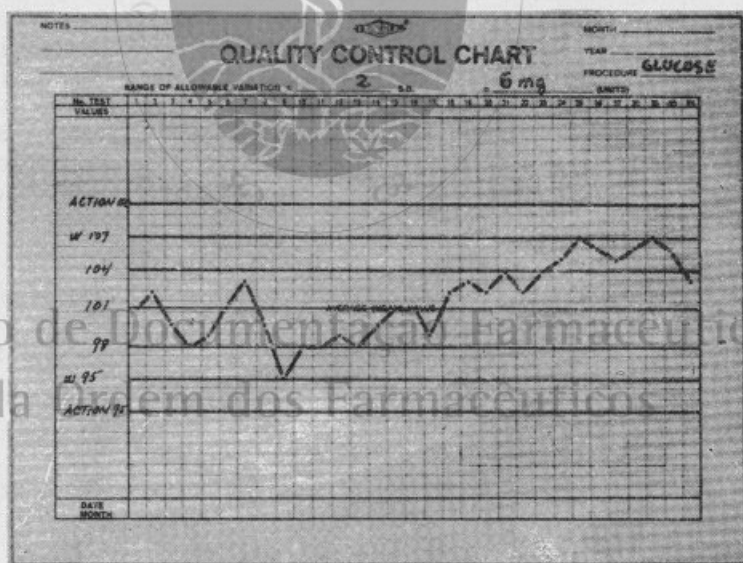


Fig. 3 — Mapa do controlo de qualidade

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 ± 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 ± 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 ± 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 ± 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 (± 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 ± 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) ⁽¹⁾ de cada valor encontrado diàriamente num soro controlo ou

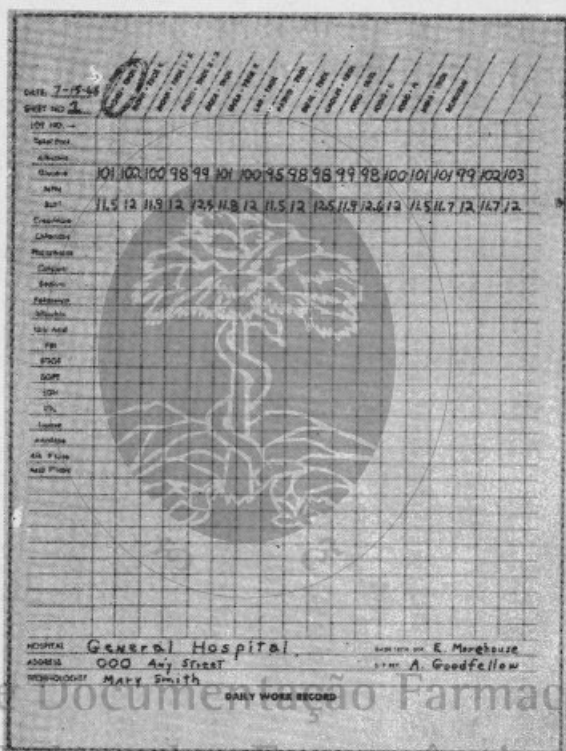


Fig. 6 — Anotação do trabalho diário

de referência. As diferenças sucessivas somam-se algèbricamente e um traçado 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 ± 2 DS para a técnica ser tracejada (Fig. 4).

⁽¹⁾ 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° para a linha horizontal desde que a série de testes dê como média menos de ± 2 DS (95 % do limite de confiança). Se o tracejado produzir um ângulo de 45° ou mais com a linha horizontal o teste está fora dos 95 % do limite de confiança (± 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.^a 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.^o 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.^a 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.^o 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.^a 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.^o 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.^o 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.^a 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.^a 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 E¹ % 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.^a 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.^a parte compreende três apêndices em que o primeiro refere os reagentes, o segundo detalhes sobre os testes referidos na 1.^a e 2.^a 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 μ (E^{1%}_{1cm} = 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:

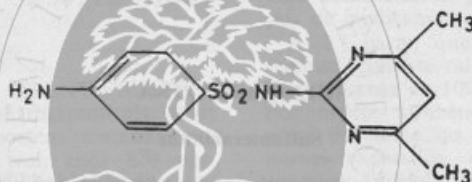
Dissolva 0,25 g da sulfamerazina numa mistura de 10 ml de acético e 10 ml de ácido clorídrico diluído e termine a dosagem como foi indicado no artigo da *Sulfacetamida sódica*, utilizando o coeficiente 10,572.

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:

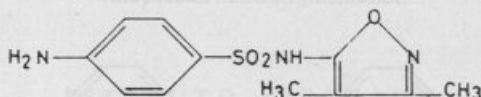
Dissolva 0,25 g da sulfadimidina numa mistura de 10 ml de ácido acético e 10 ml de ácido clorídrico diluído e termine a dosagem como foi indicado no artigo da *Sulfacetamida sódica*, utilizando o coeficiente 11,132.

Conserve em frasco rolhado, ao abrigo da luz.

SULFAFURAZOL

Sulfafurazolom

N¹-(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 μ (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 β (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 $C_{11}H_{13}N_3O_2S$.

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.

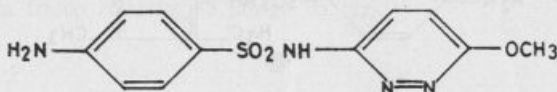
Calcule a percentagem multiplicando a diferença entre o número de mililitros da solução decinormal gastos nos dois ensaios por 3,341.

Conserve em frasco rolhado.

SULFAMETOXIPIRIDAZINA

Sulfomethoxipirydazinum

N¹-(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 μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 755 \pm 40$).

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 β (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 C₁₁H₁₂N₄O₂S, 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 SEGUINTES 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 satisfiziam 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.^a e 6.^a 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⁽³⁾.

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 $s = 0,33$ ($\mu\text{g/ml}$)² Variância $s = 0,31$ ($\mu\text{g/ml}$)²

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		
Total	45	4,7130			

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 hidroinsolúveis (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⁽¹⁾ 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⁽⁵³⁾.

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⁽⁸⁾.

Os mesmos autores, estudando o efeito do *taurodeoxicolato* sobre a transferência do salicilato através o intestino do rato, reconheceram um aumento na taxa transferida⁽⁹⁾.

APPEL, SCHIEVELBEIN e WERLE⁽¹⁰⁾ 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⁽¹¹⁾.

Já anteriormente, ENGEL e associados⁽¹²⁾, 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⁽¹³⁾, 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⁽¹⁴⁾ verificaram que o *polissorbato 20* aumenta a absorção gastrointestinal do ferro (experiência no hamster dourado).

LEVY e REUNING⁽¹⁵⁾, 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⁽¹⁶⁾ 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⁽¹⁷⁾, 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⁽¹⁸⁾, 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-reacção 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⁽¹⁹⁾.

HISAO⁽²⁰⁾ 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⁽²¹⁾, 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⁽²²⁾, 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⁽¹⁴²⁾.

Um trabalho de LISH e WEIKEL⁽²³⁾ 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⁽¹³⁴⁾, 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 SJÖBLÖM^(24, 108) investigaram a solubilidade na água de certos compostos hidrossolúveis de carácter hormonal (testosterona, propionato de testosterona, α -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⁽²⁵⁾ reconheceram que um certo número de substâncias praticamente hidrossolúveis (entre elas α -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.*⁽²⁶⁾ estudaram o poder solubilizante do *Triton WR-1339* (*) para 3 daqueles esteróides (prednisolona, metilprednisolona e fluorometolona).

(*) 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^(27, 28) descreveu a preparação de soluções estáveis de hormonas esteróides anti-inflamatórias (como hidrocortisona, 2-metilhidrocortisona, Δ^1 -hidrocortisona, 6-metilhidrocortisona, 6-metil- Δ^1 -hidrocortisona, 16-hidroxi- α -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 polissorbatos, constituindo mesmo texto de várias patentes.

MOLLER⁽²⁹⁾ 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⁽³⁰⁾ 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⁽³¹⁾, 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⁽³²⁾ descreve a preparação de soluções injectáveis de vitamina A e ou vitamina D com tensoactivos.

PANCRAZIO e VITALI⁽³³⁾ 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.*⁽³⁴⁾ avaliaram as condições de estabilidade da solução aquosa de vitamina A.

BOON, COLES e TAIT⁽³⁵⁾ 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⁽³⁶⁾ 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⁽³⁷⁾ anotou que a quantidade de agente tensoactivo requerida para solubilizar as vitaminas A e D₂, além de diferir consoante a sua estrutura, também é variável conforme a pureza das vitaminas.

GOODHART e MARTIN⁽³⁸⁾ 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⁽¹⁴⁸⁾ 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⁽³⁹⁾, para a sulfapiridina, sulfatiazol e cloranfenicol⁽⁴⁰⁾.

Os *sais biliares* aumentaram as taxas de solução da glutetimida, griseofulvina e hexestrol, com as respectivas implicações de natureza biológica⁽⁴¹⁾.

A junção de *brometo de tetraetilamónio* ou de *brometo de oxietiltrietilamónio* 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)⁽⁴²⁾.

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⁽⁴³⁾.

Os tensoactivos catiónicos, *etiltrimetilamónio* e *benzalcónio*, em colírios, conduzem a uma penetração córnea mais rápida de alcalóides⁽⁴⁴⁾. A carbacolina⁽⁴⁵⁾ e a fisostigmina penetram numa taxa mais elevada na câmara anterior do olho⁽⁴⁶⁾.

A actividade da bacitracina mostrou-se reforçada pela presença de tensoactivos catiónicos e não-iónicos (enquanto é antagonizada por agentes aniónicos)⁽⁴⁷⁾.

A acção antibiótica da neomicina aumentou pela presença do tensoactivo não iónico (e não anti-séptico) N. P. 9 OE (*)⁽¹⁴⁴⁾.

DASTUG *et al.*⁽¹⁴⁵⁾ 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⁽⁵⁴⁾ 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⁽⁵⁵⁾.

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⁽⁵⁶⁾.

SHETH *et al.*⁽⁵⁷⁾ 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⁽⁵⁸⁾.

ITO *et al.*⁽⁵⁹⁾ verificaram, nos seus estudos, que o palmitato de Vitamina A solubilizado por tensoactivo foi mais estável do que a simples vitamina.

COLLES e THOMAS⁽⁶⁰⁾ 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⁽⁶¹⁾ 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⁽⁶²⁾).

PARKER *et al.*⁽⁶³⁾, 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⁽⁶⁴⁾ 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⁽⁶⁵⁾ 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⁽⁶⁶⁾ atribuíram a solubilização do iodo pelo *cetomacrogol 1000* à formação de complexo e solução intramicelar.

Os mesmos autores⁽⁶⁷⁾ 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⁽⁶⁸⁾ 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.*⁽⁶⁹⁾ 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⁽⁷⁰⁾, 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⁽⁷¹⁾, 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⁽⁷²⁾.

BEAN e BERRY^(73, 74) 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)⁽⁷⁵⁾: 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⁽⁷⁶⁾ verificou que o *polissorbato 80* conferia protecção à *Escherichia coli* contra o cloroxilenol.

Efeito sobre o ácido benzóico (e derivados)

HUMPHREYS *et al.*⁽¹¹⁶⁾ estudaram o efeito do surfactante não-iónico (*Texofor*) (*) sobre a actividade antifúngica do ácido benzóico.

(*) n-álquil-polioxiétileno 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⁽⁷⁷⁾ 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⁽⁷⁸⁾ 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⁽⁷⁹⁾.

A inactivação do ácido benzóico e do metilparabeno pelo *polissorbato 80* pode ser, quantitativamente, relacionada com a solubilização⁽⁸⁰⁾.

DONBROW e RHODES⁽⁸¹⁾ 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⁽⁸²⁾ 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.*⁽⁸³⁾ 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⁽⁸⁴⁾ 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⁽⁸⁵⁾ 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⁽⁸⁶⁾.

O *polissorbato 80* reforçaria, acentuadamente, o poder bactericida do hexaclorofeno⁽⁸⁷⁾.

SASKI e SHAH⁽⁸⁸⁾ 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⁽⁸⁹⁾ 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 tensioactivos 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 tensioactivos 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 tensioactivo, o rateio selectivo para fins de formulação.

São poucos os tensioactivos 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 tensioactivos 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 tensioactivo, 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 tensioactivos 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.