

EFEITO DOS TENSOACTIVOS NA FORMULAÇÃO DE COMPRIMIDOS (E PÓS)

WOLFF *et al.* (⁹⁰) avaliaram os surfactantes como lubrificantes dos comprimidos.

Os agentes tensoactivos mostraram ser eficazes, em certos casos, em reduzir o tempo de desagregação de comprimidos.

Vários *polissorbatos* (20, 21, 40, 60, 80, 85) revelaram influenciar aquele tempo, diminuindo, simultaneamente, a consistência dos comprimidos. A quantidade que parece ser conveniente é a de 0,5-1 % (⁹¹).

COOPER e BRECHT (⁹²) verificaram que os surfactantes eram, geralmente, eficazes em melhorarem o tempo de desagregação dos comprimidos, quando vertidos em «spray» sobre granulações com amido.

Estudaram com comprimidos de diversas substâncias e avaliaram o efeito de 21 tensoactivos.

Dez por cento de amido em associação com 0,2 % de surfactante mostraram-se mais eficazes. Entre os surfactantes estudados, o *Aerosol OT* (*) e *Aerosol MA* (este ligeiramente superior) foram os mais eficazes em reduzir o tempo de desagregação.

Foi reconhecido por CHODKOWSKA-GRANICKA *et al.* (⁹³) que a junção dos agentes hidrofílicos, *laurilsulfato de sódio* (aniónico) e os *polissorbatos* 20 e 80 (não-iónicos) a comprimidos de cloreto de amónio e metampirona reduzia o tempo de desagregação e acelerava a absorção de água.

(Supôs-se tais efeitos serem devidos a perda do efeito hidrofóbico dos lubrificantes talco e estearato de magnésio, usados).

NOGAMI *et al.* (⁹⁴) aceitaram que a eficiência dos surfactantes em melhorar a desagregação dos comprimidos poderia ser devida ao facto daqueles agentes aumentarem o ritmo de humedecimento dos grãos de amido.

Também INGRAM e LOWENTHAL (⁹⁵) verificaram que uma tal melhoria da desagregação não era devida a qualquer efeito sobre o amolecimento dos grãos de amido, aceitando, como os citados autores japoneses, que, presumivelmente, seria devido a uma aumentada velocidade de humedecimento do comprimido, como consequência de uma diminuição da tensão superficial.

ROLAND (⁹⁶), ao estudar, largamente, a formulação de comprimidos de trianterene, apreciou o efeito consequente à junção de um agente tensoactivo não-iónico (*polissorbato* 80) e aniónico (*laurilsulfato de sódio* e *dioctilsulfossuccinato de sódio*). A junção do primeiro surfactante mostrou-se bastante prejudicial sobre o tempo de desagregação (que subiu de 1 minuto para 24 minutos, em meio aquoso, e só ocorreu depois de 30 minutos em meio ácido).

Esta acção hidrofobizante tão acentuada foi resultante apenas da inclusão de 4 mg daquele tensoactivo.

Com a adição do *dioctilsulfossuccinato de sódio*, embora não resultasse melhoria de desagregação no meio gástrico, não se observou, como acontecia com o *laurilsulfato*, o prejuízo do tempo de desagregação (compreensível, dado que a extremidade lipófila é muito mais curta no *dioctilsulfossuccinato*).

Além do efeito da incorporação de tensoactivos no tempo de desagregação, a sua junção, também, pode determinar modificações (que não quer dizer que sejam benéficas) na taxa de dissolução dos comprimidos (^{97, 98}).

(*) Dioctilsulfossuccinato de sódio, de Cyanamid of Gt. Britain Ltd.

GANDERTON⁽⁹⁹⁾ reconheceram que a inclusão de 0,3 % de *laurilsulfato sódico* em comprimidos de fenindiona aumentava, grandemente, a taxa de dissolução da substância activa (excepto para muito elevadas pressões da compressão).

As concentrações sanguíneas e urinárias da espirolactona mostraram-se diferentes, segundo os resultados de PUPITA⁽¹⁰⁰⁾, consoante a formulação (pó micronizado com um surfactante ou comprimidos).

A junção de certos surfactantes a sistemas de drogas activas encapsuladas (pelo processo da coacervação complexa) diminui a protecção oferecida a essas substâncias^(101, 102).

O efeito, que já havia sido verificado por LUZZI e associados num primeiro trabalho⁽¹⁰¹⁾, reconhecendo que surfactantes incorporados (tanto na fase oleosa como na aquosa dos produtos de coacervação) interferem, grandemente, com os resultados da operação, foi concretizado numa segunda publicação⁽¹⁰²⁾. Nesta, observou-se que o *polissorbato 80*, na mais alta concentração experimentada, parece reforçar a libertação do ácido pentobarbitúrico no meio entérico artificial.

EFEITO DOS TENSIOACTIVOS NA FORMULAÇÃO DE PREPARAÇÕES TÓPICAS (PARTICULARMENTE, POMADAS)

Os tensioactivos são, por vezes, incluídos neste tipo de formulação, podendo desempenhar uma acção promotora da penetração na pele.

A inclusão de surfactantes na fórmula de uma pomada, ou seja, a junção ao excipiente, pode promover, naturalmente, modificações nas propriedades físico-químicas deste e, como tal, alterações na absorção das substâncias medicamentosas que tal excipiente, modificado, veicule nele incorporadas.

Explorando este efeito, torna-se possível procurar uma maior absorção medicamentosa (*).

Já em 1941, DUEMLING⁽¹⁰³⁾ verificara que vários surfactantes agentes molhantes, aceleravam a penetração (e, portanto, a absorção) de diferentes fórmulas de preparações dermatológicas, tópicas.

A emulsificação dos excipientes tem revelado, em vários trabalhos, promover a libertação das substâncias activas.

MacDONALD e HIMELICK⁽¹⁰⁴⁾ observaram que, entre outros factores, a adição do tensioactivo cloridrato de dodecilamina contribuía para aumentar a actividade anti-séptica (tamanho da zona de inibição em placas de gelose) de pomadas de mercúrio amoniado, de óxido amarelo de mercúrio e de cloreto mercurioso.

Um dos factores que se tem procurado avaliar é o equilíbrio lipofílico-hidrofílico.

RHYNE e colaboradores⁽¹⁰⁷⁾, utilizando uma prova bacteriológica, reconheceram (entre outros factores) que os vários ELH dos excipientes das pomadas conduziam a diferentes graus de actividade inibidora.

(*) Em todo o caso, em referência a outros ingredientes (como, por exemplo, os dissolventes), os agentes tensioactivos exercem uma promoção modesta da penetração da pele, quando incluídos na formulação destas preparações farmacêuticas tópicas.

Uma variação do valor do ELH num excipiente de pomada (o mesmo acontecendo com os excipientes de supositórios) promove uma correspondente variação na cedência das substâncias medicamentosas desses excipientes.

Pelo menos, uma parte do excipiente será emulsificada com os líquidos do organismo e, por esta forma, proporcionará, uma maior absorção medicamentosa.

O valor do ELH representa, pois, um factor que pode influir na taxa de libertação de uma droga do excipiente, libertação que pode ser aumentada ou diminuída, intencionalmente, fazendo variar este factor.

A capacidade dos surfactantes para modificar a absorção medicamentosa tem sido atribuída à sua acção para baixar a tensão superficial e manter uma camada contínua penetrante, ao longo da superfície absorvente das células epiteliais⁽¹⁰⁵⁾.

Porém, os diferentes efeitos observados para os diversos tipos de compostos tensoactivos sugerem que outros factores podem, também, estar presentes (**).

Para DODD *et al.*⁽¹⁰⁰⁾, o mecanismo pelo qual os surfactantes promovem uma maior difusão medicamentosa estaria na sua estrutura química particular (dado que, por possuírem partes hidrófobas e hidrófilas, têm a faculdade de se orientarem na interfase pomada-pele).

Segundo SWEET⁽¹¹⁰⁾, o mecanismo da acção dos compostos tensoactivos, na absorção cutânea, dever-se-ia à capacidade de emulsionar a secreção sebácea da pele, reduzindo o impedimento desta secreção à passagem de qualquer substância proveniente do exterior.

A presença de um tensoactivo, em solução na água, aumenta a acção penetrante desta^(111 112).

É de referir que o *lauratião* se revelou como agente muito penetrante e como o que confere maior poder de penetração à água do que outros tensoactivos ensaiados⁽¹¹⁴⁾.

A permeabilidade da epiderme isolada, humana, foi aumentada para o salicilato de sódio e para a glucose pela presença de *sabão*⁽¹¹⁵⁾.

Mostra-se, portanto, aceitável supor que o efeito dos tensoactivos aniónicos sobre a penetração das substâncias hidrossolúveis se relacione com a sua faculdade para aumentar a permeabilidade da pele à água.

Os surfactantes não-iónicos mostram, em geral, reduzida capacidade para promoverem a penetração da pele.

DUEMPLING⁽¹⁰⁵⁾ referiu obter uma mais profunda e rápida penetração do mercúrio amoniado, quando se adicionava um agente humedecente, *laurilsulfato de sódio*, ao intermédio pomada de parafina.

LAUG *et al.*⁽¹¹⁷⁾ observaram que a absorção percutânea, do mercúrio, no rato (analisando o fígado e rins), de alguns excipientes de pomadas, sofria um aumento significativo, quando os veículos incluíam surfactantes.

(**) Os surfactantes aniónicos estimulam a acção eczematosa do sulfato de níquel e a sua penetração profunda na pele, enquanto as soluções de sabão e os compostos não-iónicos são destituídos daquele efeito. Julgou-se ser tal diferença, possivelmente, devida a um efeito acantótico ou a uma acção degenerante sobre a proteína epidérmica pelos tensoactivos aniónicos, resultando, deste modo, uma mais fácil passagem, do metal sensibilizante através da pele⁽¹¹⁸⁾.

Foi observado por STOLAR e associados⁽¹¹⁸⁾ que o aumento de *surfactantes* apresentando grupos polioxieteno originava acentuada redução na absorção percutânea do ácido acetilsalicílico em pomada hidrofílica.

KVORNING e SVENDSEN⁽¹¹⁹⁾ verificaram que pacientes sensíveis ao sais de crómio e de níquel reagem a mais fracas concentrações destes sais, se se incorpora, nas suas soluções, 1 por cento de *Teepol* (*).

SKOG⁽¹²⁰⁾ reconheceu que um tratamento, prévio, da pele com sabão ou um detergente não-sabão determina uma mais alta proporção de reacções irritantes do dinitroclorbenzol.

MEYERS e companheiros⁽¹²¹⁾ observaram que a absorção do iodeto de potássico e da fenoltaleína, incorporados em excipientes que, habitualmente, não promovem a absorção daquelas substâncias, aumentou, acentuadamente, quando se adicionava *Tergitol* (**).

STARK *et al.*⁽¹²²⁾ determinaram o efeito da introdução de um surfactante sobre a libertação de substâncias (experimentando com mercúrio e iodo radioactivos) de intermédio de pomadas.

Encontraram que os surfactantes influenciaram, marcadamente, a libertação das drogas, mas diferentemente, conforme a sua natureza: os não-iónicos promovem uma mais acentuada libertação.

A presença do *polissorbato 80* causou um aumento de actividade de alguns antibióticos, particularmente da *polimixina D*, mas, segundo a mesma técnica, outros tensoactivos, como *Aso-lectin*, exerceram um efeito contrário, efeito que se verificou não poder ser devido a modificações do valor de pH do caldo⁽¹²³⁾.

YOUSEF e associados verificaram⁽¹²⁴⁾ o efeito da incorporação do surfactante não-iónico *PEG 400* (***) em pomada de vaselina de sulfanilamida, a qual passou a produzir, relativamente, grandes zonas de inibição, enquanto a pomada sem este solubilizante não as produzia.

(Mais uma vez se verificou, neste trabalho, que o efeito dos tensoactivos é diferente. Usando os *polissorbatos*, os valores de inibição foram mais reduzidos).

HADGRAFT *et al.*⁽¹²⁵⁾, estudando a absorção percutânea de, principalmente, substâncias esteróides, de vários veículos de pomadas, anotaram que a sua libertação era mais lenta, quando utilizaram uma mistura, em partes iguais, de *polietilenoglicol 300* e *polietilenoglicol 4000*.

EFEITO DOS TENSOACTIVOS NA FORMULAÇÃO DE SUPOSITÓRIOS

No caso dos supositórios, igualmente, desde há muito, se apreciou e explorou a influência da inclusão, nas suas fórmulas, de agentes tensoactivos (***)).

(*) *Teepol* é um tensoactivo aniónico da Shell Chemical, solução aquosa de sulfatos alquil secundários de sódio.

(**) Agentes tensoactivos aniónicos e não aniónicos da Union Carbide. Há diferentes *Tergitol*.

(***) Marca registada de polietilenoglicol.

(****) VANDENBUSSCHE e BRAECKMAN referem os tensoactivos como adjuvantes, que asseguram uma dispersão rápida no recto, dos supositórios liofilizados⁽¹²⁶⁾.

Já em 1931, SCHROFF⁽¹²⁶⁾ verifica que o salicilato sódico e o iodeto de sódio foram rapidamente absorvidos, emulsionando a solução aquosa da droga com *lecitina* ou *colesterol* no óleo de cacau.

Particularmente, tensioactivos não-iónicos têm sido usados como ingredientes acessórios do excipiente de drogas administradas rectalmente.

Muitas vezes, a junção dos agentes tensioactivos à preparação medicamentosa determina o reforçamento da absorção das drogas.

Porém, casos há referidos de redução ou retardamento da absorção.

É imprevisível o efeito. A complexidade de efeito dos agentes tensioactivos poderá ser, em grande parte, devida às suas diferentes propriedades e às concentrações usadas.

Como referiu NISSIN⁽¹²⁷⁾, a acção directa de agentes tensioactivos sobre a mucosa gástrica varia com os seus tipos.

Tal como no caso das pomadas, a emulsificação dos excipientes facilita a libertação das drogas activas.

HARTMAN e LARocca⁽¹²⁸⁾, usando uma prova colorimétrica, verificaram que a junção de agentes emulsificantes aumentava ligeiramente a libertação de corantes.

Este grupo de autores⁽¹²⁹⁾ verificaram o facto num estudo, *in vivo*, de supositórios, no coelho. Os polissorbatos revelaram-se como os agentes ideais.

PENNATI e STEIGER-TRIPPI⁽¹³⁰⁾ verificaram a obtenção de maiores concentrações sanguíneas após administração rectal de sulfonamidas em excipiente gordo contendo um emulsificador (excipiente «Massupol»).

O efeito de estímulo de absorção de uma droga por agentes tensioactivos diversos pode ser, quantitativamente, muito diferente⁽¹³¹⁾.

Tal como acontece com outras formas farmacêuticas, também no caso dos supositórios, o valor do ELH do surfactante representa factor que pode interferir na cedência das substâncias activas dos excipientes.

FINCHER *et al.*⁽¹³²⁾ estudaram este problema, determinando a absorção, no coelho, de supositórios de 17 compostos barbitúricos diferentes, em 8 diversos excipientes de supositórios, cuja diferença estava apenas em incluírem surfactantes com valores vários de ELH.

Não se revelaram conclusivos os resultados obtidos, ao pretender-se relacionar o coeficiente de distribuição das drogas e os valores de ELH dos tensioactivos usados.

Ao contrário, o tipo químico do surfactante (e da droga medicamentosa) influenciaram, acentuadamente, o grau de libertação e de absorção dos barbituratos no coelho.

Estes autores verificaram que, em muitos casos, a junção de um tensioactivo ao excipiente prejudica a passagem da droga activa do excipiente para os tecidos. Complexação ou formação de ligações poderiam representar o mais importante factor determinante.

FLAXCO *et al.*⁽¹³³⁾ observaram, igualmente, que várias propriedades dos tensioactivos podem afectar o ritmo de libertação medicamentosa do excipiente dos supositórios, como o valor do ELH, a sua estrutura química, composição e ponto de fusão.

Aliás, este estudo — em que se utilizou um número tão elevado de tensioactivos como 28 — levou ao reconhecimento que o ritmo de cedência das drogas dos supositórios contendo surfactantes é imprevisível e torna-se necessário ser avaliado para cada substância medicamentosa em cada excipiente.

KAKEMI e associados⁽¹³¹⁾, também, trouxeram uma achega à interpretação do mecanismo de actuação dos agentes tensioactivos sobre a absorção rectal.

Estudando o efeito de vários tipos de surfactantes sobre a absorção rectal do sulfisoxazol, do óleo de cacau, por avaliação de concentrações sanguíneas no coelho, verificaram que, geralmente, os níveis aumentam com o acréscimo do tensioactivo, mas diminuem, porém, por inclusão de uma grande quantidade.

O agente tensioactivo acelerou a libertação da droga do excipiente, mas reduziu o ritmo de absorção da droga de solução aquosa. Estes resultados sugerem que o aumento, observado, de absorção do sulfisoxazol, devido a uma fraca concentração do surfactante, é resultante do aceleração da libertação da droga, enquanto o efeito de redução sobre a absorção medicamentosa, resultando com as mais altas concentrações de tensioactivo, seria consequente do predomínio da redução de absorção sobre o aceleração da libertação da droga.

Como outros autores, também estes japoneses verificaram, não só a importância do surfactante usado (KAKEMI e colaboradores reconheceram um excepcional efeito para o brometo de cetiltrimetilamónio), como a sua concentração.

EFEITO DOS TENSIOACTIVOS NA FORMULAÇÃO DE «SPRAYS»

Como se sabe, os agentes surfactantes, também, figuram na formulação de aerossóis submetidos a pressão (preparações «sprays»).

O seu papel é, fundamentalmente, como agentes emulsificantes dos sistemas água-propelente.

Ainda que em cada caso os resultados possam ser variáveis, entre cerca de 100 agentes ensaiados, somente *Aerosol OT* (*) *Span 40*, *Span 80*, *Tween 81*, *Arquad 2C* e *Arquad 2HT* (**) produziram boas emulsões⁽¹³⁵⁾.

Os surfactantes não-iónicos seriam os que se têm revelado mais desejáveis⁽¹³⁶⁾.

Investigações laboratoriais sobre a influência de vários parâmetros de formulação sobre o tamanho das partículas do aerossol revelaram que a inclusão de um surfactante exerce uma redução das dimensões⁽¹³⁷⁾.

O efeito da inclusão do surfactante *brometo de tonzónio* na fórmula de isoproterenol nebulizado foi avaliado, num grupo de doentes enfizematosos. Observou-se um reforçamento do efeito medicamentoso, com prolongamento da acção, reconhecendo-se um melhor efeito para determinada concentração do tensioactivo⁽¹³⁸⁾.

CONCLUSÕES

Não queremos terminar esta revisão de conjunto sem salientarmos, sumariamente, a posição e importância que a incorporação dos agentes surfactantes representam, como aditivos de junção utilizável na formulação farmacêutica.

(*) *Aerosol OT*, da Cyanamid of Gt. Britain Ltd, é o dioctilsulfossuccinato sódico.

(**) *Arquads*: Séries de compostos alquiltrimetilamónios.

De destacar, em resumo:

- 1 — Os tensoactivos representam agentes exploráveis para fazer realçar efeitos biofarmacêuticos, particularmente variar a libertação de drogas activas de excipientes e, portanto, o grau de absorção medicamentosa.
- 2 — Várias particularidades ligadas à natureza do surfactante, como estrutura química, valores de ELH, pH, etc., condicionam a acção destes agentes.
- 3 — O simples pormenor da concentração usada de surfactante pode revestir-se de extraordinária importância. Por si só, pode inverter o resultado da junção deste tipo de aditivos, aumentar ou reduzir a absorção medicamentosa. Este fenómeno tem sido verificado nas mais diversas condições e para as diferentes formas farmacêuticas.
- 4 — Do que fica referenciado, pode concluir-se que, sendo enorme a utilidade que os tensoactivos podem, biofarmacêuticamente, desempenhar na formulação farmacêutica, não é previsível um painel do comportamento destes compostos, tornando-se necessário, em cada caso, uma adequada e prévia experimentação, para se explorar a sua real utilidade na formulação.

BIBLIOGRAFIA

- (1) SEUSS, W.: Physicochemical and pharmacological aspects of the use of surface-active agents in medicinal technology, *Pharm. Zentralh. Deut.*, **106**, 669 (1967), *apud. C. A.*, **68**, 1559-1607-e (1968).
- (2) LEVY, G. and MROSZCZAK, E. J.: Effect of complex formation on drug absorption VI. Drug permeation through an artificial lipid barrier, *J. Pharm. Sci.*, **57**, 235 (1968).
- (3) BATES, T. R., GIBALDI, M. and KANIG, J. L.: Solubilizing properties of bile salt Solutions I—Effect of temperature and bile salt concentration on solubilization of glutethimide, griseofulvin, and hexestrol, *J. Pharm. Sci.*, **55**, 191 (1966).
- (4) BATS, T. R.; LIN, S. L. and GIBALDI, M.: Solubilization and rate of dissolution of drugs in the presence of physiologic concentrations of lysolecithin, *J. Pharm. Sci.*, **56**, 1492 (1967).
- (5) FELDMAN, S. and GIBALDI, M.: Effect of bile salts on gastric emptying and intestinal transit in the rat, *Gastroenterology*, **54**, 918 (1968).
- (6) FELDMAN, S.; WYNN, R. J. and GIBALDI, M.: Effect of sodium deoxycholate on gastric emptying in the rat, *J. Pharm. Sci.*, **57**, 1493 (1968).
- (7) DAVENPORT, H. W.: Absorption of taurocholate-24-14C through the canine gastric mucosa (32176), *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **125**, 670 (1967).
- (8) GIBALDI, M. and NIGHTINGALE, C. H.: Bile salt potentiation of pharmacologic effects and drug uptake in goldfish, *J. Pharm. Sci.*, **57**, 1354 (1968).
- (9) FELDMAN, S. and GIBALDI, M.: Physiologic surface-active agents and drug absorption I: Effect of sodium taurodeoxycholate on salicylate transfer across the everted rat intestine, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 425 (1969).
- (10) APPEL, W.; SCHIEVELBEIN, H. and WERLE, E.: Der einfluß von natriumlauryl auf die durchlässigkeit von membranen und die resorption aus dem verdauungstrakt, *Arzn. Forsch.*, **7**, 742 (1957).
- (11) ENGEL, H. R. and RIGGI, J. S.: Intestinal absorption or heparin facilitated by sulfated or sulfonated surfactants, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 706 (1969).
- (12) ENGEL, R. H. and FAHRENBACH, M. J.: Intestinal absorption of heparin in the rat and Gerbil, *Proc. Soc. Exp. Biol.*, **129**, 772 (1968).

- (15) ENGEL, R. H. and RIGGI, S. J.: Effect of sulfated and sulfonated surfactants on the intestinal absorption of heparin (33678), *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **130**, 879 (1969).
- (14) WISSLER, R. W.; BETHARD, W. F.; BARKER, P. and MORI, H. D.: Effects of polyoxyethylene Sorbitan monolaurate (Tween 20) upon gastrointestinal iron absorption in hamsters, *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **86**, 170 (1954).
- (16) LEVY, G. and REUNING, R. H.: Effect of complex formation on drug absorption I. Complexes of salicylic acid with absorbable and nonabsorbable compounds, *J. Pharm. Sci.*, **53**, 1471 (1964).
- (10) LEVY, G.; MILLER, K. E. and REUNING, R. H.: Effect of complex formation on drug absorption III. Concentration- and drug-dependent effect of a nonionic surfactant, *J. Pharm. Sci.*, **55**, 394 (1966).
- (17) LEVY, G. and ANELLO, J. A.: Effect of complex formation on drug absorption V. Studies on the mechanism of the secobarbital absorption-enhancing effect of polysorbate 80 in goldfish, *J. Pharm. Sci.*, **57**, 101 (1968).
- (18) ANELLO, A. J. and LEVY, G.: Effect of complex formation on drug absorption X. Effect of polysorbate 80 on the permeability of biologic membranes, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 721 (1969).
- (19) YAMADA, H. and YAMAMOTO, R.: Biopharmaceutical studies on factors affecting rate of absorption of drugs. I. Absorption of salicylamide in micellar solution. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **13** (11) 1279 (1965) *apud C. A.*, **64**, 6411-b (1966).
- (20) HISAO, M.: Studies with static dialysis method on the release of drugs from nonionic surfactant solutions IV. Effect of tween 80 on the absorption of drugs through the rat small intestine. *Yakugaku Zasshi* **86**, 590 (1966) *apud Int. Pharm. Abst.*, **3**, 1563-c (1966).
- (21) TORRADO VALEIRAS, J. J.: Biofarmacia de PAS como tuberculostático, *Anal. Real Acad. Farm.*, **33**, 29 (1967).
- (22) WHITWORTH, C. W. and YANTIS, L. D.: Ability of certain additives to influence the absorption of salicylic acid from solutions in an *in vivo* study, Preliminary report, *J. Pharm.*, **56**, 1661 (1967).
- (23) LISH, P. M. and WEIKEL, J. H.: Influence of surfactants on absorption from the colon, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **1**, 501 (1959).
- (24) EKWALL, P. and SJÖBLOM, L.: Aqueous solutions of steroid hormones, *Acta Endocrinologica*, **4**, 179 (1950).
- (25) CANTAROW, A.; PASCHKIS, K. E.; RAKOFF, A. E. and HANSEN, L. P.: Solubility of certain steroids and other waterinsoluble substances in aqueous solutions of sodium dehydrocholate, *Endocrinology*, **35**, 129 (1944).
- (26) GUTTMAN, D. E.; HAMLIN, W. E.; SHELL, J. W. and WAGNER, J. G.: Solubilization of anti-inflammatory steroids by aqueous solutions of Triton WR-1339, *J. Pharm. Sci.*, **50**, 305 (1961).
- (27) JOHNSON, R. H.: Anti-inflammatory steroid solutions, *U. S. 2,880,138* através *C. A.*, **53**, 12598-a (1959).
- (28) JOHNSON, R. H.: Anti-inflammatory steroid solutions *U. S. 2,880,130* (1959) *apud C. A.*, **53**, 12597-h (1959).
- (29) MOLLER, K. V.: Neue emulgatoren und ihre anwendung, *Schw. Apoth. Zeitg.*, **92**, 261 (1954).
- (30) ITO, A. A.; INAMI, K. and OHARA, A.: Action of nonionic surface-active agent on vitamin A, *Ann. Rept. Takamine Lab.*, **6**, 41-5 (1954), *apud C. A.*, **49**, 16347-b (1955).
- (31) NAKAZAWA, T. and MUNEYUKI, R.: Application of solubilization to pharmacy IV. Solubilization of vitamin A palmitate, *J. Pharm. Soc. Japan* **74**, 858-61 (1954) *apud C. A.*, **48**, 12374-g (1954).
- (32) ISHIZAKA, O.: Injectable solutions of vitamin A and (or) vitamin D, Japan. 9293 ('59), Oct. 16, *apud C. A.*, **54**, 7983-h (1960).
- (33) PANCRAZIO, G. e VITALI, M.: Influenza di alcuni fattori sul comportamento delle dispersioni acquose di vitamina A acetato ottenute con Tween 80 e Lobi 20, *Il Farmaco, Ed. Pr.*, **15**, 34 (1960).
- (34) PATEL, S. M.; KUMITA, U. S. and HAO, M. V. R.: Stability of vitamin A in aqueous dispersions and in oils, *J. Sci. Ind. Research (India)* **14C**, 17-21 (1955) *apud C. A.*, **49**, 8557-h (1955).
- (35) BOON, P. F. G.; COLES, C. L. J. and TAFT, M.: The influence of the variations in solubilising properties of polysorbate 80 on the vitamin A palmitate: polysorbate 80: glycerol: water system, *J. Pharm. Pharmacol.*, **13**, 200 T (1961).

- (26) KERN, C. J. and ANTOSHIKI, T.: Vitamin A alcohol. Stability and absorption in aqueous and oily media, *Ind. Eng. Chem.*, **42**, 709 (1950).
- (27) MIMA, H.: Pharmaceutical preparations. VIII. Solubilization of vitamin A and D. 4. Required hydrophile-lipophile balance for solubilization of vitamin A and D, *Yakugaku Zasshi*, **78**, 983 (1958) *apud C. A.*, **53**, 1636-d (1959).
- (28) GOODHART, F. W. and MARTIN, A. N.: Solubilization of benzoic acid derivatives by polyoxyethylene stearates, *J. Pharm. Sci.*, **51**, 50 (1962).
- (29) YOUSEF, R. T.; KHAWAM, M. N.; TAWASHI, R. and LINDENWALD, H. v. C.: The effect of solubilizers on the bacteriostatic action of sulfanilamide, *Arzn. Forsch.*, **16**, 575 (1966).
- (30) YOUNG, A. S. and YOUNG, G. P.: The effect of «tween 80» *in vitro* on the bacteriostatic activity of twenty compounds for *Mycobacterium tuberculosis*, *J. Bact.*, **56**, 245 (1948).
- (31) BATES, T. R.; GIBALDI, M. and KANIG, J. L.: Solubilizing properties of bile salt solutions I. Effect of temperature and bile salt concentration on solubilization of glutethimide, griseofulvin, and hexestrol, *J. Pharm. Sci.*, **55**, 191 (1966).
- (32) HACH, V. and HORÁKOVÁ: Versuche auf dem gebiet der lokalanästhesie mit protrahierter wirkung. III, *Experientia*, **12**, 112 (1956).
- (33) QUEVAUVILLER, A. et BLANPIN, O.: Influence des mouillants sur la diminution d'excitabilité des troncs nerveux provoquée par le chlorhydrate de procaine, *Comp. Rend. Soc. Biol.*, **149**, 1248 (1954).
- (34) MOWE, R. F.: *Trans. ophthalm. Soc. Austral.*, **14**, 84 (1954), através O. BLANPIN, *Prod. Pharm.*, **13**, 425 (1958).
- (35) O'BRIEN, C. S. et SWAN, K. C.: *Arch. Ophthalm.*, **27**, 253 (1942) através O. BLANPIN, *Prod. Pharm.*, **13**, 425 (1958).
- (36) BODY, J. L.: *Arch. Ophthalm.*, **30**, 512 (1943) através BLANPIN, O.: *Prod. Pharm.*, **13**, 425 (1958).
- (37) BRUCE, C. B. and MITCHELL, L.: The effects of surface-active agents on bacitracin activity *in vitro*, *J. Amer. Pharm. Assoc.*, **41**, 654 (1952).
- (38) FENNER, O.: Der Einfluss oberflächenaktiver Stoffe auf antibiotische Wirkung von Tyrothricin *in vitro*, *Arzn.-Forsch.*, **4**, 368 (1954).
- (39) CADORNIGA, R. CARRO: Formación de complejos entre tensoactivos y alcaloides, *Anal. Real Acad. Farm.*, **28**, 27 (1962).
- (40) QUEVAUVILLER, A. et M.¹¹⁰ PANCOUSE-PERRIN, J.: *Anest. et Analgésie*, **9**, 42 (1953).
- (41) QUEVAUVILLER, A. et M.¹¹⁰ BLANPIN, O.: L'activité anesthésique local de surface du chlorhydrate de cocaïne est inhibée par certains mouillants non ioniques (Tweens), *Ann. Pharm. Franc.*, **12**, 646 (1954).
- (42) FOUSSARD-BLANPIN, O. et DELMAS, M. J.: Étude de l'influence d'un surfactif non ionique, l'emulsov O, sur l'activité de l'acide acétylsalicylique administré par voie digestive, *Thérapie*, **19**, 843 (1964).
- (43) RIEGELMAN, S.: The effect of surfactants on drug stability I, *J. Am. Pharm. Assoc., Sc. ed.*, **49**, 339 (1960).
- (44) BEAN, H. S.: Solubilisation by surface active agents, *Pharm. Acta Helv.*, **35**, 512 (1960).
- (45) SCHWYZER, R. ISELIN, B. M. and FEURER, M.: Cyclic amides and polypeptides from amino acid esters, *Ger.*, **1**, 085, 881, July 28, 1960, *apud C. A.*, **56**, 4864c (1962).
- (46) SHETH, P. B. and PARROTT, E. L.: Hydrolysis of solubilized esters, *J. Pharm. Sci.*, **56**, 983 (1967).
- (47) CARLESS, J. E. and NIXON, J. R.: The oxidation of solubilized and emulsified oils, I. Oxidation of benzaldehyde in potassium laurate and cetomacrogol dispersions, *J. Pharm. Pharmacol.*, **9**, 963 (1957).
- (48) ITO, A. A., INAMI, K. and OHARA, A.: Action of nonionic surface-active agents on vitamin A, *Ann. Rep. Takamine Lab.*, **6**, 41-5 (1954), *apud C. A.*, **49**, 16347b (1955).
- (49) COLLES, C. L. J. and THOMAS, D. F. W.: The stability of vitamin A alcohol in aqueous and oily media, *J. Pharm. Pharmacol.*, **4**, 898 (1952).
- (50) BROLO, F. D., POLASEK, G. e ROSSI, G.: Sulla stabilita' di preparazioni farmaceutiche idrosolubilizzate della vitamina A, *Boll. Chim. Farm.*, **97**, 727 (1958).
- (51) MARTIN, E. W.; CHASE, G. D.; COX, H. R.; DENO, R. A.; GENNARO, A. R.; HARVEY, S. C.; KING, R. E.; LEUALLEN, E. E.; OSOL, A.; SWINYARD, E. A. and VAN METER, C. T.; *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 13th ed. Mack Publishing Company Easton, Pennsylvania 1965, p. 270.

- (⁶³) PARKER, M. S.; BARNES, E. and DRADLEY, T. J.: The use of the counter to detect the inactivation of preservatives by a non-ionic surface-active agent, *J. Pharm. Pharmacol.*, **18**, Suppl., 103S (1966).
- (⁶⁴) BOLLE, M. A. and MIRIMANOFF, A.: Antagonism between non-ionic detergents and antiseptics, *J. Pharm. Pharmacol.*, **2**, 685 (1950).
- (⁶⁵) MOORE, C. D. and HARDWICK, R. B.: *Manufact. Chem.*, **22**, 304 (1956).
- (⁶⁶) HENDERSON, G. and NEWTON, J. M.: The solubilization of iodine by a non-ionic surfactant, *Pharm. Acta Helv.*, **41**, 228 (1966).
- (⁶⁷) HENDERSON, G. and NEWTON, J. M.: The antibacterial activity of iodine in aqueous solutions of a non-ionic surfactant, *Pharm. Acta Helv.*, **44**, 129 (1969).
- (⁶⁸) HUGO, W. B. and NEWTON, J. M.: The solubility of iodine in aqueous solutions of non-ionic surface-active agents, *J. Pharm. Pharmacol.*, **15**, 731 (1963).
- (⁶⁹) LAWRENCE, C. A.; CARPENTER, C. M. and NAYLOR-FOOTE, A. W. C.: Iodophors as disinfectants, *J. Am. Pharm. Assoc., Sc. ed.*, **46**, 500 (1957).
- (⁷⁰) ALEXANDER and TOMLINSON: *Surface Chemistry*, London. Butterworth Scientific Publications Ltd., 1949.
- (⁷¹) MULLEY, B. A. and METCALF, A. D.: Non-ionic surface-active agents. Part I. The solubility of chloroxylenol in aqueous solutions of polyethylene glycol 1000 monocetyl ether, *J. Pharm. Pharmacol.*, **8**, 774 (1956).
- (⁷²) BARR, M. and TICE, L. F.: The preservation of aqueous preparations containing nonionic surfactants II. Preservative studies in solutions and products containing nonionic surfactants, *J. Amer. Pharm. Assoc., Sc. Ed.*, **46**, 445 (1957).
- (⁷³) BEAN, H. S. and BERRY, H.: The bactericidal activity of phenols in aqueous solutions of soap. Part I. — The solubility of a water-insoluble phenol in aqueous solutions of soap, *J. Pharm. Pharmacol.*, **2**, 484 (1950).
- (⁷⁴) BEAN, H. S. and BERRY, H.: The bactericidal activity of phenols in aqueous solutions of soap. Part II. — The bactericidal activity of benzylchlorophenol in aqueous solutions of potassium laurate, *J. Pharm. Pharmacol.*, **3**, 639 (1951).
- (⁷⁵) BEAN, H. S. and BERRY, H.: The bactericidal activity of phenols in aqueous solutions of soap. Part III. — The bactericidal activity of chloroxylenol in aqueous solutions of potassium laurate, *J. Pharm. Pharmacol.*, **5**, 632, (1953).
- (⁷⁶) JUDIS, J.: Studies on the mechanism of action phenolic disinfectants I Release of radioactivity from carbon 14-labeled *Escherichia coli*, *J. Pharm. Sci.*, **51**, 261 (1962).
- (⁷⁷) PATEL, N. K. and KOSTENBAUDER, H. B.: Interaction of preservatives with macromolecules I. Binding of parahydroxybenzoic acid esters by polyoxyethylene 20 sorbitan monooleate (Tween 80), *J. Amer. Pharm. Assoc., Sc. ed.*, **47**, 289 (1958).
- (⁷⁸) PISANO, F. D. and KOSTENBAUDER, H. B.: Interaction of preservatives with macromolecules II. Correlation of binding data with required preservative concentrations of p-Hydroxybenzoates in the presence of Tween 80, *J. Amer. Pharm. Assoc., Sc. Ed.*, **48**, 310 (1959).
- (⁷⁹) ASHWORTH, R. W. and HEARD, D. D.: The evaluation of a molecular sieve technique to determine the interaction between a preservative and surfactant, *J. Pharm. Pharmacol.*, **18**, 98S (1966).
- (⁸⁰) EVANS, W. P. and MRS. DUNBAR, S. F.: Effects of surfactants on germicides and preservatives, *Soc. Chem. Ind. (London) Monograph N.º 19*, 169-90 (1955) apud *C. A.*, **64**, 17873b (1966).
- (⁸¹) DONBROW, M. and RHODES, C. T.: Spectroscopic examination of the solubilisation of benzoic acid by a non-ionic surfactant, *J. Pharm. Pharmacol.*, **18**, 424 (1966).
- (⁸²) DE NAVARRE, M. G. and BAILEY, H. E.: The interference of nonionic emulsifiers with preservatives II., *J. Soc. Cosmetic Chemists*, **7**, 427 (1956), apud *C. A.*, **51**, 1549d (1957).
- (⁸³) AOKI, M.; KAMATA, A.; YOSHIOKA, I. and MATSUZAKI, T.: Applications of surface-active agents to pharmaceutical preparations. I. Effect of Tween 20 upon the antifungal activities of p-hydroxybenzoic acid esters in solubilized preparations, 1, *J. Pharm. Soc. Japan*, **76**, 939 (1956), apud *C. A.*, **51**, 1541h (1957).
- (⁸⁴) AOKI, M.; KAMATA, A.; MATSUZAKI, T. and NAKATANI: Application of surface-active agents to pharmaceutical preparations. II. Effect of Tween 20 upon the antifungal activities of p-hydroxybenzoic acid esters in solubilized preparations. 2, *Yokugaku Zasshi*, **77**, 410 (1957), apud *C. A.*, **51**, 10841a (1957).
- (⁸⁵) LANDI, S. and HELD, H. R.: Interaction of 8-hydroxyquinoline sulfate with components present in a tuberculin PPD solution I. Binding of 8-hydroxyquinoline by polysorbate 80, *J. Pharm. Sci.*, **55**, 18 (1966).

- (⁶⁰) BREUNINGER, W. B. and GOETTSCHE, R. W.: Interaction of parachlorometaxyleneol with macromolecules, *J. Pharm. Sci.*, **54**, 1487 (1965).
- (⁶¹) GREGG, R. M. and ZOPF, L. C.: Solubility and bacterial studies of hexachlorophene, *J. Amer. Pharm. Assoc., Sc. ed.*, **40**, 390 (1951).
- (⁶²) SASKI, W. and SHAH, S. G.: Availability of drugs in the presence of surface-active agents II. Effects of some oxyethylene oxypropylene polymers on the biological activity of hexetidine, *J. Pharm. Sci.*, **54**, 277 (1965).
- (⁶³) DIDING, N. A. and STRÖM, S.: Halogensubstituerade 8-oxikinoliners effekt mot mikroorganismer *in vitro*, *Svensk Farm. Tidskr.*, **61**, 505 (1957).
- (⁶⁴) WOLFF, J. E.; DEKAY, H. G. and JENKINS, G. L.: Lubrificants in compressed tablet manufacture, *J. Amer. Pharm. Assoc., Sc. ed.*, **36**, 407 (1947).
- (⁶⁵) ARADI, L.: Influence of surface active agents on the disintegration of tablets, *Acta Pharm. Hung.*, **31**, 272 (1961) *apud. C. A.*, **56**, 4873f (1962).
- (⁶⁶) COOPER, B. F. and BRECHT, E. A.: Surfactants in tablets to improve disintegration, *J. Am. Pharm. Assoc., Sc. ed.*, **46**, 520 (1957).
- (⁶⁷) CHODKOWSKA-GRANICKA, B. and KRÓWCZYNSKY, L.: Influence of tensides on some properties of tablets II. Tablets containing hydrophilic substances, *Acta Polon. Pharm.*, **25**, 447 (1968), *apud Int. Pharm. Abst.*, **6** (5) 60760 (1969).
- (⁶⁸) NOGAMI, H.; NAGAI T. and UCHIDA, H.: *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **14**, 152 (1966).
- (⁶⁹) INGRAM, J. T. and LOWENTHAL, W.: Mechanism of action of starch as a tablet disintegrant II. Effect of pepsin and surfactants on swelling of starch grains at 37°. *J. Pharm. Sci.*, **57** 187 (1968).
- (⁷⁰) ROLAND, M.: Formulation et résorption de comprimés pharmaceutiques: application au triamterène, *J. Pharm. Belg.*, **49**, 67 (1967).
- (⁷¹) 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).
- (⁷²) GANDERTON, D.; HADGRATF, J. W.; RISPIN, W. T. and THOMPSON, A. G.: The break-up and dissolution of phenindione tablets, *Pharm. Acta Helv.*, **42**, 152 (1967).
- (⁷³) PUPITA, F.: Ricerca sull'assorbimento dello spironolattone: dosaggio con metodo spettrofotofluorimetrico e confronto di due preparazioni diversi nel soggetto normale, *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, **38**, 572 (1962).
- (⁷⁴) LUZZI, L. A. and GERRAUGHTY, R. J.: Effects of selected variables on the extractability of oils from coacervate capsules, *J. Pharm. Sci.*, **53**, 429 (1964).
- (⁷⁵) LUZZI, L. A. and GERRAUGHTY, R. J.: Effect of additives and formulation techniques on controlled released of drugs from microcapsules, *J. Pharm. Sci.*, **56**, 1174 (1967).
- (⁷⁶) WURSTER, D. E. and SEITZ, J. A.: Investigation of drug release from solids III. Effect of a changing surface-weight ratio on the dissolution rate, *J. Amer. Pharm. Assoc., Sc. Ed.*, **49**, 335 (1960).
- (⁷⁷) 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).
- (⁷⁸) DUEMLING, W. W.: Wetting agents. New synthetic chemicals of use in finer and more efficient topical dermatologic therapy, *Arch. Dermatol. and Syphil.*, **43**, 264 (1941).
- (⁷⁹) MacDONALD, L. H. and HIMELICK, R. E.: Effect of particle size, type of base, and a wetting agent on three antiseptic ointments, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. ed.*, **37**, 368 (1948).
- (⁸⁰) RHYNE, J. W.; PAYNE, W. J. and HARTMAN, C. W.: Influence of hydrophil-lipophil balance on ointment bases, *J. Amer. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **49**, 234 (1960).
- (⁸¹) EKWALL, P. and SJÖBLÖM, L.: On the stabilization of steroid hormones by association colloids, *Acta Chem. Scand.*, **3**, 1179 (1949).
- (⁸²) DODD, M. C.; HARTMANN, F. W. and WARD, W. C.: Surface-active agents as ointment bases, *J. Amer. Pharm. Assoc., Sc. ed.*, **35**, 33 (1946).
- (⁸³) SWEET, R. D.: Surface active agents in dermatology, *Practitioner*, **167**, 53 (1951).
- (⁸⁴) BETTLEY, F. R. and DONOGHNE, E.: Effect of soap on the diffusion of trater through isolated human epidermis, *Nature, Lond.*, **185**, 17 (1960).
- (⁸⁵) ISHERWOOD, P. A.: A modified cell for the determination of water diffusion through skin, *J. Invest. Derm.*, **40**, 143 (1963).
- (⁸⁶) PARROTT, E. L. and SHARMA, V. K.: Dissolution kinetics of benzoic acid in high concentrations of surface-active agents, *J. Pharm. Sci.*, **56**, 1341 (1967).

- (114) BETTLEY, F. R.: The influence of soap on the permeability of the epidermis, *Brith. J. Dermatol.*, **73**, 448 (1951).
- (115) MINSON, L. J. and CHOMAN, B. R.: *J. Soc. Cosm. Chem.*, **11**, 127 (1960).
- (116) HUMPHREYS, K. J.; RICHARDSON, G. and RHODES, C. T.: The effect of a non-ionic surfactant upon the antifungal activity of benzoic acid, *J. Pharm. Pharmac.*, **20**, Supl., 4S (1968).
- (117) LAUG, E. P.; KUNZE, E. F. and UMBERGER, E. J.: A study of certain factors governing the penetration of mercury through the skin of the rat and the rabbit, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **89**, 52 (1947).
- (118) STOLAR, M. E.; ROSSI, G. V. and BARR, M.: The effect of various ointment bases on the percutaneous absorption of salicylates II. Effect of surface-active agents, *J. Amer. Pharm. Assoc. Sc. ed.*, **49**, 148 (1960).
- (119) KVORNING, S. A. and SVENDSEN, I. B.: A synthetic detergent as a provocative agent in patch tests, *J. Invest. Derm.*, **26**, 421 (1956).
- (120) SKOG: *Acta Derm. Venerol.*, Stockholm, **38**, 1 (1958).
- (121) MEYERS, D. B.; NADKARNI, M. V. and ZOFF, L. C.: The absorption and penetration of therapeutic agents from a Carbowax vehicle, *J. Amer. Pharm. Assoc., Sc. ed.*, **38**, 231 (1949).
- (122) STARK, J. F.; CHRISTIAN, J. E. and DeKAY, H. G.: A comparative study of surfactant influence on the release of ions from an emulsified ointment base, *J. Amer. Pharm. Assoc., Sc. ed.*, **47**, 223 (1958).
- (123) BLISS, E. A. and WATH, T. P.: Effect of surface-active agents on antibiotics, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **53**, 38 (1960).
- (124) YOUSEF, R. T.; KHAWAM, M. N.; TAWASHI, R. and LINDENWALD, H. v. C.: The effect of solubilizers on the bacteriostatic action of sulfanilamide, *Arzn.-Forsch.*, **16**, 575 (1966).
- (125) HADGRAFT, J. M.; BARRETT, C. W. and SARKANY, I.: *Sci. Pharm. Proc.*, 25th 1965, 2, 331-6.
- (126) SCHROFF, E.: *Pharm. Ztg.*, **76**, 1239 (1931).
- (127) NISSIM, J. A.: Action of some surface-active compounds on the gastro-intestinal mucosa, *Nature* (London), **187**, 305 (1960).
- (128) HARTMAN, C. W. and LARocca, J. P.: The use of hydrogenated cottonseed oil and hexadienol as suppository bases, *J. Amer. Pharm. Assoc., Sc. ed.*, **45**, 86 (1956).
- (129) WHITWORTH, C. W. and LARocca, J. P.: A study of the effect of some emulsifying agents on drug release from suppository bases, *J. Amer. Pharm. Assoc., Sc. ed.*, **48**, 353 (1959).
- (130) PENNATI e STEIGER-TRIPPI: *Pharm. Chim. Acta*, **33**, 663 (1958).
- (131) KAKEMI, K.; SEZAKI, H.; MURANISHI, S. and MATSUI, H.: Absorption and excretion of drugs, XXIX. Effect of surface-active agents on rectal absorption of sulfoxazole from oily base, *Chem. Pharm. Bull.*, **15**, 172 (1967).
- (132) FINCHER, J. H.; ENTREKIN, D. N. and HARTMAN, C. W.: Surfactant-Base-Barbiturate Suppositories I. Rectal absorption in rabbits, *J. Pharm. Sci.*, **55**, 23 (1966).
- (133) PLAXCO, Jr. J. M.; FREE, Jr. C. B. and ROWLAD, C. R.: Effect of some nonionic surfactants on the rate release of drugs from suppositories, *J. Pharm. Sci.*, **56**, 809 (1967).
- (134) BATES, T. R.; LIN, S. L. and GIBALDI, M.: Solubilization and rate of dissolution of drugs in the presence of physiologic concentrations of lysolecithin, *J. Pharm. Sc.*, **56**, 1492 (1967).
- (135) HERZKA, A. and PICKTHALL, J.: Pressurized packaging (Aerosols), 2th ed. Butterworths, London, 1961, p. 212.
- (136) SHEPHERD, H. R.; SAGARIN, E.; FIERO, G.; KNAPP, W.; REED, F. and STETZER, R.: Aerosols: Science and tecnology. Interscience Publishers Inc. New York, 1961, p. 285.
- (137) POLLI, G. P.; GRIM, W. M.; BACHER, F. A. and YUNKER, M. H.: Influence of formulation on aerosol particle size, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 484 (1969).
- (138) WILSON, R. H. L. and WILSON, N. L.: Evaluation of a new bronchodilator aerosol and its comprents in pulmonary emphysema, *Clin. Pharm. Therap.*, **7**, 189 (1966).
- (139) MEZEI, M.; SAGER, R. W.; STEWART, W. D. and DERUYTER, A. L.: Dermatitic effect of nonionic surfactants I. Gross, microscopic, and metabolic changes in rabbit skin treated with nonionic surface-active agents, *J. Pharm. Sci.*, **55**, 584 (1966).
- (140) MEZEI, M. and SAGER, R. W.: Dermatitic effect of nonionic surfactants II. Changes in phospholipid and in deoxyribonucleid acid content of rabbit epiderms *in vivo*, *J. Pharm. Sci.*, **56**, 1604 (1967).

- (141) MEZEL, M. and WHITE, G. N.: Dermatitic effect of nonionic surfactants III: incorporation of 32P into phospholipids and acid soluble material of normal and surfactant-treated rabbit skin *in vitro*, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 1209 (1969).
- (142) WHITWORTH, C. W. and CARTER, E. R.: Effect of certain nonionic surfactantes on the absorption of salicylic acid from solutions by the frog, *Rana pipiens*, *J. Pharm.*, **58**, 1285 (1969).
- (143) DELMOTTE, A.; DEKEYSER-DELMOTTE, N.; MARTIN, L. et MARTIN, P.: Synergie antibiotiques — Détersifs non-ioniques I. — Bacitracine et condensat à neuf molécules d'oxyde d'éthylène sur nonyl-phénol, *Thérapie*, **24**, 811 (1969).
- (144) DELMOTTE, A.; DEKEYSER -DELMOTTE, N.; MARTIN, L. et MARTIN, P.: Synergie antibiotiques — Détersifs non-ioniques II. — Néomycine et condensat à neuf molécules d'éthylène sur nonyl-phénol, *Thérapie*, **24**, 817 (1969).
- (145) DASTUGUE, G.; BASTIDE, P. et DECROS, M.: Influence de quelques agents tensio-actifs sur la perméabilité des membranes: II — Recherches sur les membranes de cellophane, *Ann. Pharm. Franç.*, **17**, 359 (1959).
- (146) VILA JATO, J. L. e CARDONIGA CARRO, R.: Formación del complejo de asociación novocaína-lauril sulfato sódico en algunas pomadas, *Anal. R. Acad. Farm.*, **30**, 349 (1964).
- (147) CARDONIGA R.: Influencia del pH en la asociación laurilsulfato sódico-chlorhidrato de procaína, *Anal. R. Acad. Farm.*, **33**, 507 (1967).
- (148) RAVIN, L. J.; SHAMI, E. G.; INTOCCIA, A.; RATTIE, E. and JOSEPH G: Effect of poly-sorbate 80 on the solubility and *in vivo* availability of 2-butyl-3-benzofuranil 4-[2-(diethylamino) ethoxyl]-3, 5- diiodophenyl ketone hydrochloride (SK&F 33134-A), *J. Pharm. Sci.*, **58**, 1242 (1969).
- (149) CID, E.: Influencia de tensioactivos no iónicos en la absorción percutánea de tetra-caina, II *Farmaco*, *Ed. Pr.*, **23**, 474 (1968).
- (150) BLANPIN, O.: Influence des surfactifs sur l'activité de l'histamine et de l'acétylcholine, *Thérapie* **15**, 61 (1960).
- (151) VANDENBUSSCHE, L. et BRAECKMAN, P.: Suppositoria (I). Premier Volume. Nouveaux excipients et techniques de préparation, 1968, p. 99.
- (152) ELWORTHY, P. H. and LIPSCOMB, F. J.: The effect of some non-ionic surfactants and a polyoxyethylene glycol on the dissolution rate of griseofulvin, *J. Pharm. Pharmac.*, **20**, 923 (1968).

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

BIBLIOGRAFIA

LÍQUIDOS ORGÂNICOS, METABOLISMO DA ÁGUA, ELECTRÓLITOS E ÁCIDO-BASE, por LUÍS DIAS AMADO, Edit. Prelo, Lisboa, 469 págs.

O autor dividiu o seu livro em 4 partes: Fisiologia, Técnicas de Laboratório, Interpretação das Análises e Aplicação dos dados à Patologia.

Todos estes capítulos tratados por um só autor, homem de laboratório, não pode deixar de estar sujeito a críticas, porquanto hoje, é impossível uma única entidade tratar assuntos dispersos, embora relacionados. Sirva de exemplo, o que o seu autor nos diz quanto ao coma diabético e desidratação, insuficientes e que pouco auxiliam o médico na prática clínica.

Cada uma dessas partes passa em revista noções elementares de física e química destinados certamente a médicos, embora alguma terminologia não esteja actualizada, empregando cm^2 em vez de ml e gr. em vez de g.

O capítulo das técnicas analíticas foi aquele que mereceu melhor a nossa atenção. No que se refere à velocidade de sedimentação pelo método de WINTROBE seguida depois da determinação do hematocrito o autor continua a elaborar no erro da correcção do resultado em função da anemia, quando hoje se sabe, que tal coreção foi abandonada.

No doseamento do cálcio achamos que o seu autor devia dar preferência ao método complexométrico acessível a qualquer laboratório de A. C. embora saibamos que muitos outros métodos poderiam ser descritos.

No doseamento do fósforo inorgânico gostaríamos de ver descrito o método de YOUNGBURG com o ácido aminonaftolsulfónico e o reagente de molibdato, de fácil execução e de reagentes prontos a usar, bastante acessível a qualquer analista.

Quanto ao fraccionamento proteico damos preferência ao método electroforé-

tico do qual esperávamos uma descrição e discussão sobre o valor de cada uma das fracções proteicas. O fraccionamento proteico por via química bem como os doseamentos do sódio e potássio por via química pouco nos convence.

No doseamento dos bicarbonatos a citação deste por via química como nos indica o método de LESTRADET seria de grande utilidade para laboratórios de pequeno movimento.

Já que falámos de proteínas achámos preferível partir de um padrão já aferido em vez de uma mistura de soros. Aliás é hoje prática obrigatória o uso de *standard* a par de cada doseamento como controle desse doseamento.

Com estas pequenas objecções não queremos dizer que o livro não seja útil, quer aos analistas quer aos médicos que exercem clínica. Livros como estes devem ter uma feição prática de modo que a educação contínua ou permanente, possa ter larga audiência no meio, uma vez que se encontra escrito na nossa própria língua, pelo que é de incentivar novas obras.

H. S. S.

MANUAL DE FARMACOLOGIA, 2.^a ed., por R. HAZARD e colab., 1 vol. enc., 32 págs. ed. por Masson e C.^a, Paris.

Com o mesmo aspecto gráfico e semelhante arrumação dos assuntos apparece-nos seis anos depois a 2.^a edição deste Manual de Farmacologia.

Na apreesntação da obra os AA. afirmam que «para uma terapêutica eficaz, o médico deve possuir bases farmacológicas sólidas» e mais adiante «é preciso que o estudante de medicina e o médico saibam que no futuro a terapêutica renoverá o seu arsenal medicamentoso de dez em dez anos». «Se não quiserem ser instruídos unicamente pelo delegado de propaganda com uma retórica por vezes interessante e sempre interesseira impõe-se

a aquisição de conhecimentos farmacológicos, tanto no ensino universitário como no post-graduado.»

Os AA. advertem que à 1.^a edição elaborada em menos de quatro anos impunha-se que se seguisse uma 2.^a com uma renovação de fundo e até de forma.

Procuram como fim principal para esta obra que ela seja uma base comum ou um traço de união entre o ensino de Farmacologia nas diferentes Faculdades de Medicina francesas.

Tal como a edição anterior divide-se em duas partes: Farmacologia geral e especial, sendo esta última constituída por onze grupos terapêuticos:

- medicamentos do sistema nervoso central
- do sistema nervoso autónomo
- inibidores de junção neuro-muscular;
- antacóides (substâncias naturais cujo papel fisiológico ou patológico é mal conhecido
- medicamentos de coração e vasos
- do sangue
- do aparelho digestivo
- do crescimento e do metabolismo
- do sistema reprodutor
- anti-inflamatórios
- quimioterapia

Termina com uma tabela das doses de medicamentos usados em pediatria e que vem inscrita na última Farmacopeia Francesa.

Esta edição vem melhorada em relação à anterior com a referência nos respectivos grupos de medicamentos últimamente lançados no mercado. Apresenta também a inclusão de mais dois grupos: medica-

mentos de ligação neuromuscular e antacóides. No capítulo de quimioterapia inscreve pela primeira vez o grupo das cefalosporinas e os imunodepressores químicos e uma nota sobre quelantes.

É de facto um livro muito útil para quem queira ter ideias básicas de Farmacologia ao mesmo tempo que adquire uma actualização de conhecimentos no que respeita a drogas novas.

M. M. Luz Clara

JOURNÉE SCIENTIFIQUE DU 16 MARS 1969 (Cercle Scientifique des Anciens Elèves de l'Institut A. Gilkinet — Liège).

Estas conferências proferidas anualmente na Universidade de Liège (Faculdade de Farmácia), sob a orientação do Prof. STAINIER, acham-se reunidas, como habitualmente, em mais um volume que mantém as características e o nível científico dos anteriores.

Entre os seis trabalhos que constituem o volume deste ano, salientamos especialmente os seguintes:

- Princípios de espectrometria no infra-vermelho e sua aplicação à análise (M. DUJARDIN-DUCHENE).
- Medicamentos radioactivos (C. FALLAIZ).
- Agentes conservantes e parâmetros determinantes da sua eficácia (F. JANRI-NET).
- Incidência da automedicação sobre o risco terapêutico de alguns analgésicos (M. ROLAND).

A. Marques-Leal

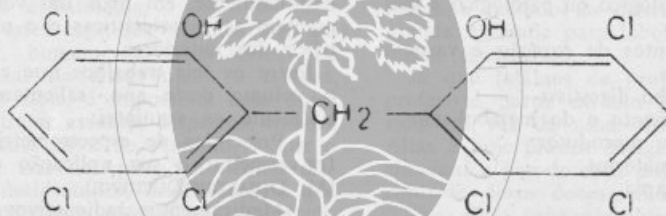
Centro de Documentação Farmacéutica
da Ordem dos Farmacêuticos

ADENDA DA FARMACOPEIA

HEXAÇLOROFENO

Hexachlorophenum

Bis-(3, 5, 6-tricloro-2-hidroxifenil)-metano
Hexaclorofano. G-11 *



Pó cristalino, branco ou amarelado; inodoro ou com leve cheiro fenólico; muito solúvel na acetona e no éter; solúvel no álcool; menos no clorofórmio; insolúvel na água. Fusível a cerca de 164°. Aquecido em temperaturas mais elevadas adquire sucessivamente coloração verde, azul e púrpura; queima-se sem deixar resíduo.

Dissolva 0,005 g do hexaclorofeno em 5 ml de álcool e ajunte 2 gotas de solução de cloreto férrico diluída; produz-se coloração vermelho-púrpura, fugaz.

Dissolva 0,1 g do hexaclorofeno em 0,5 ml de acetona, ajunte algumas gotas de solução a 15 por cento de cloreto de titânio (em ácido clorídrico diluído a 30 por cento) e agite; separa-se líquido oleoso amarelo-alaranjado, solúvel no benzeno, no clorofórmio e no éter.

Aqueça em cadinho de porcelana, até à combustão da matéria orgânica, uma mistura de 0,5 g do hexaclorofeno com 1 g de mistura oxidante; dissolva o resíduo, depois de frio, em 10 ml de água, filtre, acidule o filtrado com ácido azótico e ajunte 1 ml de solução de azotato de prata; forma-se pp. branco, caseoso.

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

Deve conter, no mínimo, 98 por cento de $C_{12}H_6Cl_6O_2$, doseado pelo seguinte modo: Ajuste a pH 9,0, com o auxílio dum potenciômetro, 25 ml de álcool e dissolva 1 g do hexaclorofeno no líquido obtido; ajunte solução decinormal de hidróxido de sódio até que o líquido adquira o pH inicial.

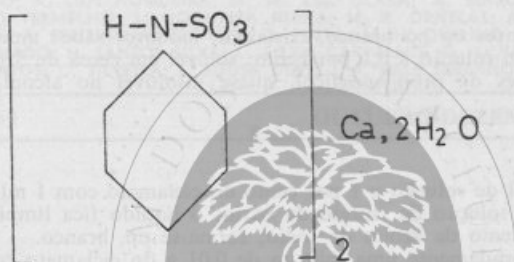
Calcule a percentagem multiplicando o número de mililitros gastos da solução decinormal por 4,069.

Conserve em frasco rolhado, ao abrigo da luz.

CICLAMATO DE CÁLCIO

Calcii ciclamas

2 Ciclo-hexil-sulfamato de cálcio



Cristais brancos ou pó branco, cristalino; inodoro; higroscópico; sabor muito doce, persistente, apreciável ainda em solução a 0,1 por cento; solúvel em cerca de 4 partes de água, em 2 partes de propilenoglicol e 50 partes de álcool; quase insolúvel no clorofórmio e no éter.

Misture 10 ml de solução a 1 por cento do ciclamato com 1 ml de ácido clorídrico e igual volume de solução de cloreto de bário; o líquido fica limpo; adicione 1 ml de solução a 10 por cento de azoto de sódio; forma-se pp. branco.

Aqueça moderadamente uma mistura de 0,01 g do ciclamato, 0,02 g de resorcina e V gotas de ácido sulfúrico até ao aparecimento de coloração vermelho-escura; deixe arrefecer e trate o produto com 15 ml de água; o líquido fica violáceo e por alcalinização com solução de hidróxido de sódio passa a vermelho-escuro, sem fluorescência (*distinção da sacarina*).

Misture 5 ml de solução a 5 por cento do ciclamato com igual volume de solução de oxalato de amónio; forma-se pp. branco, solúvel no ácido clorídrico.

Sêco na estufa a 140°, por 2 horas, não perde menos de 6 nem mais de 9 por cento de peso.

Pesquise as impurezas como é indicado no artigo do *Ciclamato de sódio*.

Deve conter, no mínimo, 89 e no máximo 92 por cento de $C_{12}H_{24}CaN_2O_6S_2$, correspondendo a um mínimo de 98 por cento de $C_{12}H_{24}CaN_2O_6S_2 \cdot 2H_2O$, doseado pelo seguinte modo:

Dissolva 0,5 g do ciclamato em 50 ml de água, adicione 5 ml de solução vigesimal de sulfato de magnésio, 10 ml de solução de cloreto de amónio e amónia forte, 0,01 g de pó de negro de eriocromo composto e solução vigesimal de edetato de sódio até a viragem. Conhecido o número n de mililitros gastos da solução de edetato, calcule a percentagem multiplicando a diferença $(n-5)$ por 4,326.

Conserve em frasco bem rolhado.

CICLAMATO DE SÓDIO

Natrii ciclamas

Ciclo-hexil-sulfamato de sódio. Sucaryl *



Cristais incolores ou pó branco, cristalino; inodoro; sabor muito doce, persistente, apreciável ainda em solução a 0,1 por cento; solúvel em cerca de 5 partes de água e em cerca de 24 partes de propilenoglicol, quase insolúvel no álcool, no clorofórmio e no éter.

Misture 10 ml de solução a 1 por cento do ciclamato com 1 ml de ácido clorídrico e igual volume de solução de cloreto de bário; o líquido fica límpido; ajunte 1 ml de solução a 10 por cento de azoito de sódio; forma-se pp. branco.

Aqueça moderadamente uma mistura de 0,01 g do ciclamato com 0,02 g de resorcina e V gotas de ácido sulfúrico até o aparecimento de coloração vermelho-escura, deixe arrefecer e trate o produto com 15 ml de água; o líquido fica violáceo, e por alcalinização com solução de hidróxido de sódio passa a vermelho-escuro, sem fluorescência (*distinção da sacarina*).

Aqueça à ebulição 5 ml de solução a 10 por cento do ciclamato e verta-o fervente sobre 2 ml de solução de acetato de uranilo e de magnésio; forma-se pp. amarelo, microcristalino.

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

Na solução a 10 por cento do ciclamato, que deve ser límpida, incolor e neutra ao tornassol, faça os ensaios:

- a 10 ml ajunte 15 ml de água, V gotas de ácido acético diluído e igual volume de solução de sulfureto de sódio; não cora nem precipita (*metais diversos*);
- a 5 ml ajunte igual volume de solução cupro-alcalina e ferva; não se forma pp. vermelho (*açúcares*).

Misture 0,2 g do ciclamato com 5 ml de ácido sulfúrico; o líquido fica incolor ou levemente amarelado (*substâncias orgânicas carbonizáveis*).

Deve conter, no mínimo, 97 por cento de $C_6H_{12}NO_2SNa$ doseado pelo seguinte modo:

Dissolva, com o auxílio do calor, 0,25 g do ciclamato em 45 ml de ácido acético anidro, ajunte 3 gotas de solução acética de cloreto de metilrosanilina e ácido perclórico decinormal até a viragem. Repita o ensaio nas mesmas condições mas sem a adição do ciclamato.

Calcule a percentagem multiplicando a diferença entre o número de mililitros da solução decinormal gastos nos dois ensaios por 8,049.

Conserve em frasco rolhado.

REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

Publicação trimestral

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

Director-Adjunto: A. SILVA SANTOS

EDIÇÃO E PROPRIEDADE DE

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

Redacção e Administração: RUA SOCIEDADE FARMACÊUTICA, 18 — Tel. 4 14 33 — LISBOA-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. GRACA D'OLIVEIRA; J. J. IMAGINÁRIO MONTEIRO; A. LUI NOGUEIRA; M. M. LUZ CLARA; A. MARQUES LEAL; A. MOZ TEIXEIRA; A. MOURATO VERMELHO; L. NOGUEIRA PRISTA; M. R. ORNELAS; A. PALLA CARREIRO; E. PAQUETE; A. PEREIRA; A. PERQUILHAS TEIXEIRA; O. PINTO; M. H. QUIRINO ROSA; M. B. RAMOS LOPES; J. RAMOS MACHADO; H. SANTOS SILVA; L. SILVA CARVALHO; D. SILVA GOMES A. SILVA SANTOS; C. SILVEIRA; L. SOUSA DIAS; J. F. VALE SERRANO

VOL. XIX ★ 1969

OUTUBRO-DEZEMBRO ★ N.º 4

VII JORNADAS FARMACÊUTICAS PORTUGUESAS

(XI REUNIÃO DOS FARMACÊUTICOS PORTUGUESES)

Na sequência de uma ideia em boa hora lançada por uma pleiade de farmacêuticos que à profissão têm dedicado o melhor da sua inteligência e do seu coração, coube-me este ano a subida honra de presidir à Comissão Organizadora das «Sétimas Jornadas Farmacêuticas Portuguesas», manifestações tanto científicas como profissionais, que evidenciam de forma inequívoca a preparação, capacidade e possibilidades dos farmacêuticos portugueses. Quem se debruçar atentamente — e liberto de facciosismos doentios — sobre o labor desenvolvido, não pode deixar de prestar justiça e de reconhecer a necessidade de aproveitamento de tão apreciáveis potencialidades. Mais do que palavras balofas, revestidas de condenável demagogia, valem as públicas manifestações científicas e a análise atenta dos problemas profissionais levadas a cabo e as provas de real capacidade demonstradas pelos farmacêuticos através dos inúmeros trabalhos publicados e temas desenvolvidos.

As Jornadas têm constituído, sem dúvida, para muitos dos membros do Governo que nos honraram com a sua presença e para muitos dos observadores nacionais e estrangeiros que de bom grado acederam aos nossos convites, o conhecimento de realidades que andam por vezes um pouco esquecidas.

Ao ser solicitado para presidir às últimas «Jornadas Farmacêuticas Portuguesas» devo afirmar que desde logo aceitei a incumbência com entusiasmo por não duvidar do seu êxito, graças aos colegas que me acompanhavam na

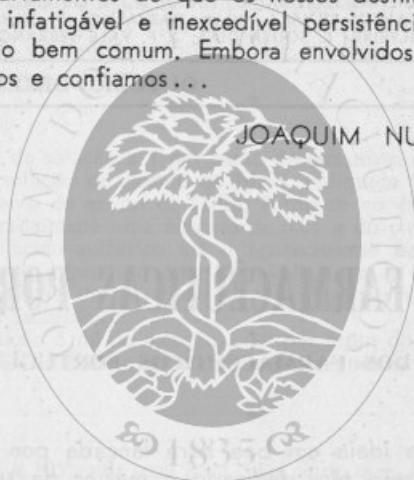
sua organização e aos demais farmacêuticos portugueses sempre prontos a uma colaboração que muito os dignifica e à classe a que pertencem.

À medida que os anos vão passando as «Jornadas» têm concorrido para nos transmitirem mais alento e a convicção de que vale realmente a pena prosseguir, porquanto os farmacêuticos portugueses atingiram uma experiência e uma maturidade que os colocam já no plano dos autênticos valores que importa considerar.

Horas de meditação nos têm as «Jornadas» proporcionado, não como valor contemplativo do passado, mas como lição para o presente e para o futuro como que a definir nova fase de maiores responsabilidades para com a profissão que abraçamos.

Que Deus abençoe toda a nossa actividade e que os Homens que superintendem nos Departamentos de que os nossos destinos dependem nos saibam compreender na infatigável e incedível persistência com que temos trabalhado a favor do bem comum. Embora envolvidos por sérias preocupações assim o esperamos e confiamos...

JOAQUIM NUNES DE OLIVEIRA



Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

I—ORGANIZAÇÃO

SOB O ALTO PATROCÍNIO
DE
SUA EXCELÊNCIA O SENHOR PRESIDENTE DA REPÚBLICA

COMISSÃO DE HONRA

Suas Excelências os Senhores:

*Ministro das Corporações e Previdência Social, Prof. Doutor José
João Gonçalves de Proença*
*Ministro da Saúde e Assistência, Doutor Lopo de Carvalho Can-
cella de Abreu*

Excelentíssimos Senhores:

*Reitor da Universidade do Porto, Prof. Doutor Manuel Correia
de Barros*
Governador Civil do Porto, Major Paulo Durão
*Presidente da Câmara Municipal do Porto, Eng. Nuno Vascon-
celos Porto*
Directora-Geral de Saúde, Dr.^a Dona Maria Luísa Van Zeller
*Secretário-Geral do Ministério da Saúde e Assistência e Direc-
tor-Geral dos Hospitais, Dr. Coriolano Alvim Ferreira*
Director-Geral da Assistência, Dr. Armando Carvalho da Fonseca
*Director-Geral de Saúde do Ultramar, Dr. Joaquim Ferreira da
Silva*
*Director da Faculdade de Farmácia do Porto, Prof. Doutor José
Ferreira do Vale Serrano*
*Director da Faculdade de Farmácia de Coimbra, Prof. Doutor José
Ramos Bandeira*
*Director da Faculdade de Farmácia de Lisboa, Prof. Doutor Al-
bano Pereira Júnior*
Presidente da Associação Comercial do Porto, Dr. Vasco Mourão

COMISSÃO ORGANIZADORA

Prof. Doutor Joaquim José Nunes de Oliveira
Prof. Doutor António Correia Alves
Prof. Doutor Joaquim António de Barros Polónia
Doutor Alberto Moreira Roque da Silva
Dr. João Alves da Silva
Dr. Luís Duarte Rodrigues
Dr. Alvaro Mallafaya Baptista

COMISSÃO CIENTÍFICA

Prof. Doutor Luís Vasco Nogueira Prista
Doutor António da Silva Costa
Doutor Rui Manuel Ramos Morgado



Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

II — PROGRAMA

Quinta-feira, 29 de Maio, às 15 horas:

Entrega de documentos na Secretaria das Jornadas, instalada na Faculdade de Farmácia.

Às 21 horas e 30 minutos:

Sessão inaugural no Salão Nobre da Faculdade de Farmácia, presidida pela Ex.^{ma} Directora-Geral de Saúde, Senhora Dr.^a Dona Maria Luísa Van Zeller, em representação de Sua Excelência o Ministro da Saúde e Assistência.

Alocação do Director da Faculdade de Farmácia, *Prof. Doutor José Ferreira do Vale Serrano*.

Alocação pelo Presidente da Comissão Organizadora das Jornadas, *Prof. Doutor Joaquim José Nunes de Oliveira*.

Alocação pelo Presidente do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, *Dr. António Afonso Palla Carreiro*.

Conferência pelo *Dr. J. Bideau*, Presidente da «Union Technique Intersyndicale Pharmaceutique», de França.

Descerramento de uma lápide comemorativa do 1.º centenário do nascimento do *Prof. Doutor António Cunha*.

Inauguração de uma exposição de material e aparelhagem de laboratório.

da Ordem dos Farmacêuticos

Sexta-feira, 30 de Maio, às 9 horas:

Colóquio sobre análises químico-biológicas, subordinado ao tema «Padronização de valores médios da população portuguesa», apresentado pelo *Dr. Francisco Berredo*.

Às 14 horas e 30 minutos:

Demonstrações práticas de técnicas de análises químico-biológicas.
Colóquio sobre tecnologia farmacêutica, subordinado ao tema «Relações entre as propriedades físicas e químicas dos componentes

de uma fórmula galénica e a sua actividade», apresentado pelo *Doutor António de Góis Lupi Nogueira*.

Às 21 horas e 45 minutos:

Noite de Arte — Concerto pela Orquestra de Câmara do Conservatório de Música do Porto, dirigida pelo Maestro Silva Pereira, no Salão Árabe da Associação Comercial do Porto (Palácio da Bolsa).

Sábado, 31 de Maio, às 9 horas:

«O problema da poluição atmosférica», tema apresentado pelo *Prof. Doutor Joaquim José Nunes de Oliveira*.

Às 10 horas:

Demonstração prática de alguns aspectos da determinação do grau de poluição atmosférica, a cargo da secção técnica da «Millipore Filter Corporation».

Às 11 horas e 30 minutos:

Conferência pelo *Prof. Doutor Pierre Malangeau*, Director da Faculdade de Farmácia de Paris, intitulada «Enzymes et perspectives thérapeutiques».

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

Às 14 horas e 30 minutos:

Apresentação de comunicações livres agrupadas do seguinte modo:

1.ª Secção: QUÍMICA

Presidente:

Prof. Doutor Albano Pereira Júnior

Secretários:

Dr. Júlio da Cunha Pinto

Dr. Rui Fernandes Falcão

2.ª Secção: TECNOLOGIA FARMACÊUTICA

Presidente:

Prof. Doutor José Ferreira do Vale Serrano

Secretários:

Doutor António Proença da Cunha
Dr.ª D. Maria Teresa Barrosa

3.ª Secção: ANÁLISES QUÍMICO-BIOLÓGICAS

Presidente:

Prof. Doutor José Ramos Bandeira

Secretários:

Dr.ª D. Maria Adriana Figueiredo
Dr.ª D. Noémia Augusta Ferreira

4.ª Secção: INTERESSES PROFISSIONAIS

Presidente:

Dr. António Afonso Palla Carreiro

Secretários:

Dr.ª D. Marília Graça de Oliveira
Dr. António Jorge de Sousa Macedo

Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

Às 18 horas:

Sessão de encerramento, presidida por Sua Excelência o Ministro das Corporações e Previdência Social, Prof. Doutor José João Gonçalves de Proença.

Discurso pelo Presidente das Jornadas, *Prof. Doutor Joaquim José Nunes de Oliveira*.

Apresentação do relatório e votos das Jornadas pelo Secretário-Geral, *Prof. Doutor António Correia Alves*.

Às 22 horas:

Recepção oferecida aos participantes das Jornadas no Salão «Belo Horizonte», à Foz do Douro.

Domingo, 1 de Junho, às 11 horas e 30 minutos:

Partida do Porto para Vila do Conde.

Às 12 horas e 30 minutos:

Missa na Igreja Matriz.

Às 14 horas:

Almoço de confraternização no Palácio Hotel de Vila do Conde.



Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

III—RELATO DAS SESSÕES E NOTAS DE REPORTAGEM

1. SESSÃO INAUGURAL

No salão nobre da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto realizou-se pelas 21.30 horas do dia 29 de Maio de 1969 a «Sessão Inaugural» das VII Jornadas Farmacêuticas Portuguesas, nas quais se encontravam inscritos cerca de 500 farmacêuticos de todo o País. A referida sessão, difundida através de um circuito interno de televisão, para os anfiteatros da Faculdade, foi presidida pela Directora-Geral de Saúde, Dr.ª D. Maria Luísa Van Zeller, em representação do Ministro da Saúde e Assistência, estando presentes o Reitor da Universidade, Prof. Doutor Manuel Correia de Barros, o Secretário-Geral do Governo Civil, Dr. Victor Lopes Dias, em representação do Governador, o Presidente da Câmara Municipal, Eng. Nuno de Vasconcelos Porto, os Directores das Faculdades de Farmácia de Paris e do Porto, Profs. Doutores Pierre Malangeau e José Vale Serrano.

• Palavras do Sr. Prof. Doutor Vale Serrano

Aberta a sessão, o Prof. Vale Serrano, depois de ter saudado a Directora-Geral de Saúde e agradecido a presença das autoridades civis e militares, aludiu ao facto de as Primeiras Jornadas Farmacêuticas se terem iniciado nesta Faculdade, em 1962, ano a partir do qual se têm mantido com regularidade, constituindo «esplêndidas afirmações de vitalidade de uma classe que vem prestando relevantes serviços ao País, sobretudo num sector de tão transcendente importância como é o da Saúde Pública». Referindo-se ao facto de as Jornadas terem vindo a demonstrar as aptidões e os direitos da classe Farmacêutica, infelizmente nem sempre reconhecidos, salientou em seguida a colaboração que se tem verificado entre a Faculdade e o Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, afirmando que «os problemas dos seus alunos, antigos e actuais, são problemas do corpo docente».

O Director da Faculdade proferiu, em seguida, algumas palavras de homenagem ao Prof. Doutor Aníbal Cunha, cujo centenário do nascimento se verificara no ano transacto, e ao qual se ficou devendo a «elevação do ensino de Farmácia ao nível de licenciatura e a promoção das Escolas à categoria de Faculdades». Considerou a vida de Aníbal Cunha como um motivo de meditação,

de que a classe Farmacêutica, numa hora difícil, em que talvez se joguem os seus destinos, pode tirar uma verdadeira lição, concluindo por dizer que «as suas lutas e os seus triunfos sejam para nós um exemplo e um estímulo».



Sessão de Abertura presidida pela Ex.^{ma} Sr.^a Directora-Geral de Saúde em representação do Ministro da Saúde

• **Palavras do Presidente das Jornadas**

Usou em seguida da palavra o Presidente das Jornadas, Prof. Doutor Nunes de Oliveira, que agradeceu a presença da Directora-Geral de Saúde, em representação do Ministro de Saúde e Assistência e a honrosa presença das autoridades civis, militares e académicas. Referiu-se ainda ao precioso auxílio prestado por entidades oficiais e privadas à organização das Jornadas, formulando votos de que estas venham a constituir mais uma manifestação da vitalidade e das possibilidades da classe Farmacêutica.

• **Alocação do Presidente do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos**

O Presidente do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, Sr. Dr. António Palla Carreiro proferiu a seguinte alocação:

*Ex.^{mo} Senhor Presidente da Comissão das Jornadas
lência o Senhor Ministro da Saúde e Assistência*

Ex.^{mo} Senhor Reitor da Universidade do Porto

Ex.^{mo} Senhor Presidente da Câmara Municipal do Porto

Ex.^{mo} Senhor Director da Faculdade de Farmácia

Ex.^{mo} Senhor Presidente da Comissão das Jornadas

Acedeu Sua Excelência, o Senhor Ministro da Saúde e Assistência, ao convite formulado por intermédio do Presidente das VII Jornadas Farmacêuticas, às quais deu o seu alto patrocínio Sua Excelência o Senhor Presidente da República, fazendo-se representar por V. Ex.^a, Senhora Directora-Geral de Saúde, nesta manifestação que é já quase uma tradição do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, a cuja Direcção me orgulho de presidir.

Não quero deixar de exprimir a V. Ex.^a, Senhora Directora-Geral, em nome do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, no da Comissão Organizadora e em meu nome pessoal, quanto nos é grata a sua presença, pelo intenso labor que sempre tem dedicado aos problemas da saúde pública que tão de perto tocam os farmacêuticos; pela delicadeza e firmeza de trato com todos aqueles que têm o privilégio de com V. Ex.^a privar; pela imparcialidade das suas decisões. Constitui, igualmente, para nós, significativo e tocante gesto, a representação que lhe foi confiada.

Não podemos no entanto deixar de manifestar a nossa tristeza ao constatar que, pela primeira vez no brilhante historial das Jornadas Farmacêuticas, não pudemos contar com a presença física de Sua Excelência o Senhor Ministro da Saúde e Assistência.

Com efeito, desde as primeiras Jornadas, que os diversos titulares da Pasta da Saúde têm acompanhado de perto esta manifestação de capacidade e de vitalidade de uma classe que, longe de ser estática, procura adaptar-se às mutações e reestruturações a que está sujeita a sociedade humana, dentro do processo de evolução normal, imposto pelo progresso da técnica e pelos interesses em presença.

Este contacto salutar entre dirigentes, ou melhor, governantes, e os sectores de actividade que lhes dizem respeito, constitui, na verdade, preciosa oportunidade para os primeiros, por permitir-lhes um conhecimento mais perfeito dos valores, uma percepção mais conscienciosa das realidades, uma noção mais exacta das possibilidades e capacidade do sector no quadro do potencial humano, influente no desenvolvimento da Nação.

Esta árvore que é a tecnologia, de cujos ramos pendem tantos troféus ganhos na batalha do progresso, não pode ter as raízes apartadas do tronco por léguas infinitas; o Governo, para os fazer florescer tem de senti-los, auscultar as suas potencialidades, orientar o seu crescimento, custodear a riqueza da sua seiva, consubstanciada pelo património inestimável da ciência que comporta, dada a incapacidade de esta se improvisar ou de se gerar espontaneamente.

Ninguém ignora que o poder se encontra sempre nas mãos de um grupo restrito. Mas também não é menos verdade que se quem dirige não corresponder aos interesses nacionais e não for sancionado pela Nação, representada pelos seus diversos grupos actuantes, não poderá afirmar-se no tempo.

Recordo ainda as palavras do Sr. Dr. Martins de Carvalho, quando em 1962, nesta mesma sala, felicitou calorosamente os organizadores pela contribuição que esta iniciativa do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos representava para a saúde pública. No ano seguinte, o Sr. Prof. Doutor Soares Martinez, confessava não ser para ele motivo de surpresa o relevo e alto significado que as «Jornadas» encerravam.

Em 1964 o novo titular da Pasta da Saúde, Sr. Dr. Neto de Carvalho, afirmava que a iniciativa se havia imposto pelo número de profissionais que a elas concorriam, pela amplitude das questões tratadas e pela seriedade dos processos de trabalho que utilizavam.

Aquele mesmo membro do Governo quando no ano seguinte presidiu à Sessão de Abertura das IV Jornadas iniciou o seu discurso, precisando:

«A regularidade com que vêm a ser realizadas estas Jornadas Farmacêuticas, permite-nos, anualmente — pelo menos na parte que respeita ao Minis-

tério da Saúde — fazer um balanço do caminho que se percorreu nestes domínios de tão elevado interesse para a saúde pública.»

São igualmente deste Ministro as seguintes considerações feitas nas Jornadas realizadas em Coimbra em 1966, a propósito da actividade farmacêutica e da relevância do seu labor, no conjunto das profissões universitárias:

«Isto é possível porque conseguiu-se modificar, nestes últimos anos, de forma notável, os pressupostos de acção, daí resultando uma acentuada racionalização do trabalho e uma preparação profissional, em todos os escalões, cujos frutos são agora evidentes e tendem a acentuar-se cada vez mais.»

Finalmente, nas últimas Jornadas, realizadas há dois anos em Lisboa — e que foram substituídas pelo Congresso da Indústria Farmacêutica — o Sr. Dr. Neto de Carvalho, ainda sobraçando a Pasta da Saúde e Assistência, manifestou, em palavras tocantes, o seu apreço pela classe farmacêutica e exprimiou o desejo de que não se perdesse a tradição das Jornadas, pelo alto significado técnico, científico, nível profissional e úteis contactos que proporcionavam.

No conturbado mundo de hoje, em que cada vez mais se exige um melhor aproveitamento do material humano, e, em que o progresso da sociedade, depende, crescentemente do cérebro e cada vez menos dos músculos das suas forças de trabalho, mais necessário se torna uma acção conjunta entre a Administração Pública e as classes influentes — entre as quais se deve contar a farmacêutica, que oferece abnegadamente a sua cultura polivalente, desejosa de canalizar para a vida prática os conhecimentos adquiridos nos bancos da Faculdade — cooperação essa que poderá permitir à Administração tirar o máximo proveito e colmatar as brechas criadas pela falta quase catastrófica de técnicos de nível universitário nos sectores mais diversos da actividade nacional, incluindo o sanitário. Na verdade, tal como o disse recentemente o ilustre Chefe do Governo ao receber os Presidentes das Corporações «o Governo por si só não pode fazer tudo. Só o esforço conjugado dos governantes e dos interessados pode conduzir com mais rapidez aos fins almejados».

Uma acção harmónica nesse esforço só é total quando, entre a Administração Pública e os organismos corporativos, não intervenham factores de preferência como, aliás, sempre se tem verificado no sector da Saúde.

Não pode haver uma política de Estado e políticas sectoriais antagónicas. Não pode haver interesses legítimos de um sector privado, a não ser que eles correspondam aos do bem público. Por outro lado, é impossível evitar antinomias de interesses geradores de tensões quando os elementos duma classe raciocinam como elementos dum clube, sobrepondo os seus interesses de grupo aos da Sociedade.

Tal forma de sentir, própria das sociedades humanas mais arreigadas a hábitos do passado, influenciadas pela nobreza dos brasões profissionais, inofensiva muitas vezes por inconsequente, pode ser perigosa por sobrepor pergaminhos à eficiência técnica.

A competência tecnológica só é construtiva quando a paixão de grupo não interfere nos interesses globais e as tensões que hajam de se desenvolver se confinem à concorrência sã, geradora de progresso, já que sem tensões nos vários planos da vida de uma sociedade, onde estaria o homem e o que teria sido a sua civilização?

Sempre que dois, ou mais cursos, possibilitem o exercício duma actividade comum, o preenchimento de lugares na vida prática deve deixar-se ao livre arbítrio da competência, ao fim e ao cabo, a grande senhora, responsável pela eficiência dos serviços, pelo prestígio dos Governos e pelo engrandecimento das

nações. E, sendo assim, não há lugar para raciocinar em termos de cisões internas à escala nacional, em termos de fatal oposição de interesses, diferentes em dicotomias básicas.

Quantas vezes sucede a um dirigente ter de se pronunciar sobre aspectos que dizem respeito a duas classes de interesses convergentes, a uma das quais ele pertence, e ser a sua porta de saída a concessão de igualdade de direitos e deixar a escolha à «competência». Mas, se tal recurso não se encontra à sua disposição, então terá de se libertar completa e totalmente de todas as liames emergentes da sua cultura, da sua formação, dos hábitos criados por contactos de muitos anos; deverá ainda procurar conhecer melhor, aproveitando todas as oportunidades, os meandros e as particularidades concernentes às outras classes, já que os daquela a que pertence não apresentam para ele qualquer segredo.

Sem um método de aquisição de conhecimentos que uniformize a óptica e a visão dos problemas, de forma a obter uma regularidade no campo dos factores, é-se forçado à tomada de posições subjectivas e à aplicação parcial de inferências dedutivas que, embora por vezes aparentemente lógicas no campo das ideias, só mostram a sua incoerência após comprovação no mundo das realidades, por só assim proporcionarem ao homem a validade universal do conhecimento fundamentado, mas, nessa altura, já tarde para um retrocesso de posição.

E sem o conhecimento, como pode o «eu» superar o «outro»? Apenas o domínio livre e responsável dos factos estranhos ao seu *habitat* pode superar a antinomia «eu»-«outro» e, assim, criar condições de objectivação para apreciação de valores.

Minhas Senhoras e meus Senhores:

Para uma sessão de abertura de reuniões desta natureza, não pode encontrar-se melhor tema para abordar do que falar de Farmácia: Farmácia no seu todo, isto é, na plenitude do seu vasto horizonte que vem da noite dos séculos acompanhando o homem na sua marcha constante através da história e da civilização. Palavra todos os dias repetida por milhões de criaturas, inscrita no vocabulário de todas as línguas, e sinónimo universal de remédio para os males de cada um, seja ele homem ou mulher, rico ou pobre, grande ou humilde; expressão de raiz profundamente popular pois todos os que a evocam a encaram sob o mesmo prisma de esperança; conceito sob o qual todos os que vivemos nos reduzimos à condição de plena igualdade pois se ela por todos olha, a todos oferece a mesma base de confiança — não sei se existirá no património comum da humanidade palavra ou conceito mais reconfortante, generoso e verdadeiramente propriedade de todos, do que a Farmácia.

É pois da Farmácia que, nesta sessão de abertura de mais uma notável jornada dos farmacêuticos portugueses, o seu actual dirigente sindical se sente atraído a falar.

Estamos em família, mas estamos também com convidados. Não é demais, por isso, falar daquilo que todos entendemos. Não cansa falar daquilo de que se gosta e o prazer é maior quando também se proporciona a oportunidade de insistir na grandeza e nos problemas da Farmácia perante aqueles que estão em condições ímpares de ouvir, pensar, transmitir e ajudar a resolver algumas das nossas inquietações.

Por ser património da humanidade, a Farmácia anda na boca de todos. Aceitemos essa responsabilidade e risco, e encaremo-los com confiança. O conceito de Farmácia é dos que não falece com o tempo. É independente de modas e há-de persistir enquanto houver vida organizada. Vai alargando o seu horizonte, modifica-se, progride, adapta-se, especializa-se mas mantém imperecíveis as coordenadas mais íntimas da sua própria natureza.

Por andar na boca de todos e dar-se a todos, é desejada por muitos e temida por alguns. Aqueles dizem haver nela uma função heterogénea, simplista e afirmam-se com direitos a uma fracção da sua actividade; outros enredam-se em turvas manobras de linguagem e atribuem-lhe categoria de arte menor.

Parece-me, por isso, oportuno arrumar algumas ideias.

Há, na nossa sociedade quem deseje substituir-nos e quem deseje repelir-nos. Pois vamos por um momento fazer-lhe a vontade. Vamos deixar que os três mil farmacêuticos portugueses vão morrendo, mudando de vida, emigrando. Vamos alertar o milhar de estudantes de Farmácia para arripiarem caminho e seguir outras carreiras.

Vamos, então, admitir, por hipótese e por absurdo que a actividade farmacêutica se suspende a curto ou a longo prazo.

Enquadremos essa suspensão no funcionamento geral da Nação e no nosso tempo, neste tempo que é a verdadeira antecâmara de um novo mundo que se prepara para viver, em total renovação de hábitos, as ciclópicas conquistas do saber. A nova sociedade em que nos vamos gradualmente integrando não pode viver de romantismo nem sob bases falaciosas de pequenas verdades. É inexoravelmente técnica e só pode sobreviver enquanto se apoiar numa multidão de servidores aptos e tècnicamente bem apetrechados. Nós aprendemos a contar pela cartilha dos nossos avós, mas, aos nossos filhos, já não basta o conhecimento das tradicionais operações aritméticas. Coisa que o esforço possa dispensar é entregue à máquina. Entramos decididamente na era dos computadores, das informações maciças, dos dados técnicos verdadeiros e de múltiplas indicações. O que era normal ontem é contestado hoje e medíocre amanhã.

Enquadremos pois a suspensão da actividade farmacêutica no quadro geral da sociedade e no quadro particular da sociedade portuguesa. Dividamos a vocação farmacêutica nos seus três ramos principais: preparação de medicamentos; cedência do medicamento; actividade sanitária. Dispensamos os farmacêuticos dos laboratórios, das farmácias e das análises clínicas.

Examinemos agora as consequências.

Vamos começar pela indústria farmacêutica.

A indústria farmacêutica no nosso País é uma realidade que transcende o pequeno mundo onde há pouco era conhecida. Os órgãos estatais, a grande imprensa e o público, deram-se conta do que ela vale económica e tècnicamente. O Congresso Nacional realizado o ano passado foi, antes de tudo, a charneira que separou duas épocas. Encerrou-se com ela a primeira fase do seu desenvolvimento e abriu-se caminho para o futuro que cada vez há-de ser mais exigente.

Chegou-se, através do que se disse e do que se viu, na exposição integrada no Congresso, à consoladora realidade de que a indústria farmacêutica nacional é algo do que de mais valioso existe no panorama industrial português. Sabe-se que essa indústria tem uma notável actividade exportadora o que equivale a dizer que a sua qualidade não está favorecida com possíveis dormências dos organismos fiscalizadores nacionais mas também sujeita às exigências de países estrangeiros e alguns deles dos mais rigorosos nesta matéria. Pois acrescente-se agora estoutro observação: quem foi que realizou tècnicamente a indústria farmacêutica nacional? Quais foram os mestres de além fronteiras que vieram fazer dela aquilo que ela vale?

Não temos outra conclusão a extrair, senão a de que, tudo o que a indústria farmacêutica realizou, o fez exclusivamente à custa do farmacêutico nacional. E isto, sublinhe-se, com base numa preparação universitária anacrónica, desactualizada, que obrigou a notável esforço uma geração de grandes farmacêuticos, que souberam superar deficiências de base e colocar-se em paralelo com o que de melhor e mais aperfeiçoado se faz no resto do mundo.

Mas voltemos ao ponto de partida.

Quem ficará a substituir-nos na indústria farmacêutica? Quem dominaria, a um tempo, as delicadas operações que se processam desde a selecção e controle da matéria prima até à manipulação, acondicionamento e verificação? Quem possuiria o conhecimento global e a indispensável noção do que delicadamente precioso existe em matéria tão lábil? Quem dispensaria os cuidados que só uma vocação básica para o domínio total desta actividade pode assegurar? Não se iluda ninguém ao imaginar que a indústria farmacêutica é um ramo indiferenciado da química transformadora. Está-lhe associada uma tremenda função social que só é entendida, e vivida, por quem sinta que o medicamento nas diversas zonas do circuito que percorre, continua nas mãos de irmãos na profissão, também co-responsáveis, até chegar e actuar nos que dele necessitam.

Não se iludam, também, os que nos concedem um lugar específico e insubstituível na indústria, e dizem que, depois, o medicamento pode libertar-se das fronteiras da cidade farmacêutica e passar às mãos de estranhos. Não. A Farmácia, na sua mística, que é a razão de ser da sua existência milenária, tem de prolongar-se para além da fabricação do medicamento.



Aspecto da assistência a uma sessão de trabalhos

Examinemos, a propósito, a segunda desistência: o farmacêutico ausente da Farmácia ou, por outras palavras, o estabelecimento farmacêutico amputado das características *sui generis*. Se caminharmos pela via da facilidade, diríamos que, efectivamente, o que se passa no estabelecimento farmacêutico, são essencialmente actos de compra e venda de artigos medicamentosos e para-medicamentosos. Em termos de economia a asserção estaria certa. Em termos, porém, de saúde pública e de idoneidade perante aquilo que de mais importante existe na sociedade — a conservação da saúde dos seus componentes — está totalmente errada. O vício do raciocínio vem sobretudo do facto de se encarar o caso apenas marginalmente e sem profundidade. É que o binómio farmacêutico-estabelecimento farmacêutico engloba matéria bem mais vasta e importante do que a estreita visão de lhe tribuir apenas um conceito de natureza económica. Há que distinguir o princípio, de o farmacêutico ser o exclusivo proprietário da Farmácia, para poder dar, sequência lógica e independente, ao circuito total do medicamento em mãos responsáveis, e, o outro princípio, de o farmacêutico, pela múltipla vocação sanitária que possui, transcender a sua actividade para além da Farmácia. Dirigir uma farmácia não é apenas ser seu proprietário. É estar também disponível, em contacto directo com a população, para actos, de indesmentível responsabilidade e utilidade, dentro e fora dos seus muros. É contribuir para a prevenção sanitária através de actos da mais variada ordem: controlo idóneo da utilização do medicamento e de pesticidas; conselheiro sanitário em campanhas de profilaxia; assistência hospitalar, dentro e fora das enfermarias; análises de aplicação à clínica; colaborador da indústria alimentar, que se vem multiplicando por essa província fora; verificador das águas de abastecimento; monitor da defesa civil do território em actos que, nesta era atómica de imprevisíveis consequências, cada vez mais se acentuam na rotina do nosso dia-a-dia. Enfim, um sem número de tarefas que são apenas aspectos modernos da vocação milenária da Farmácia, e que, ninguém no mundo, está apto a desempenhar fora da nossa profissão.

Pois bem: crie-se o vácuo; extirpe-se o farmacêutico desta actividade.

Veja-se o que sucede: o medicamento passa para mãos ignorantes, normalmente agravadas com a audácia da auto-suficiência. A esta ignorância associe-se a fatal tendência para o negócio, que não consegue resistir a tentações de deixar-se enredar na teia da usura. Liberte-se a cedência dos medicamentos modernos, todos eles cada vez mais perigosos e tentadores, do conceito frenador que só um código deontológico pode assegurar. Deixe-se a população à mercê de si própria. Coarte-se a nossa oferta de assistência técnica competente, actualizada e talvez única no panorama nacional — pois, não é demais insistir, no facto de nós constituirmos o corpo de técnicos melhor distribuídos pelo país fora. Aguardem-se os resultados. O caos inevitável — esse, seria o melhor argumento para a nossa verdade.

A Farmácia, por ser de todos, por estar tão perto do sentir e do viver de toda a gente, é, por isso mesmo, dolorosamente incompreendida. E tão incompreendida que, talvez só nós, os farmacêuticos, saibamos distinguir que a aparente simplicidade da actividade farmacêutica esconde um complexo universo de onde só os iniciados colhem exacta noção. Quando se contempla a Farmácia tem-se tendência para tomar a parte pelo todo. Aliás, o que é mais complexo na vida, toma sempre o aspecto de simplicidade. Nós, homens, na nossa pouca ciência, costumamos avaliar mal a simplicidade. Confundimo-la com facilidade e erramos. Erramos redondamente. Quando surge a aplicação de qualquer novo invento, os primeiros instrumentos são sempre maquinismos desprovidos de automatismo, dispendiosos, extenuantes e complicados. Mas o engenho humano caminhando sempre no sentido da simplicidade, apura sem descanso a técnica e, os novos modelos, vão progressivamente eliminando circuitos, simplificando manejos, diminuindo comandos e apurando a qualidade. Caminha-se para a sim-

plicidade mas também se caminha na complexidade. A Farmácia está no mesmo plano. É simples ser farmacêutico. É simples preparar um comprimido. Mas é tremendamente complexo garantir um circuito são para o medicamento, uma cedência do mesmo isenta de riscos, um refratamento deontológico da tentação do lucro ilícito, uma total independência na compra e na venda, uma vocação natural, discreta, mas fulcralmente útil, para a educação e para a prevenção sanitárias do público. Não pode ficar sujeito aos ventos da facilidade ou do comodismo, não pode confundir-se com o medíocre ou o mesquinho. Nós, farmacêuticos, sem orgulhos de privilégio, antes com o ardor da vocação que escolhemos, proclamamos e chamamos a nós a honra e a responsabilidade de velarmos num dos postos mais importantes da prevenção sanitária dos povos. Estamos, profissionalmente, no limiar das coisas simples e vivemos a vida com simplicidade. A Farmácia e a actividade farmacêutica são coisas simples. Tão simples que até parecem dispensáveis. Mas não se confunda simplicidade com facilidade. Respirar é o acto mais simples da vida. Nem se dá por ele. Mas suspenda-se a respiração por poucos minutos. Ninguém resistiria. A actividade farmacêutica está no mesmo plano. E do mesmo modo diríamos que a sociedade organizada em que vivemos, não resistiria à abdicação do farmacêutico na Farmácia. Ai dos povos, que deixem ao acaso e à irresponsabilidade, qualquer das actividades farmacêuticas!

E entremos agora na terceira desistência: análises clínicas.

Dizer que, o exercício das análises clínicas é corolário natural da vocação farmacêutica e fenómeno indissociável do conjunto das aptidões e dos deveres da Farmácia para com a sociedade, é simplesmente supérfluo. Quando se contempla o branco não há filosofia ou dialéctica necessárias para confirmar o que se vê: o branco é branco. Podem porém explicar-se as razões que levam determinada superfície a assumir a cor branca. Do mesmo modo podemos, se quisermos, explicar por que motivos as análises clínicas são acto farmacêutico. Temos duas vias para isso: o direito consuetudinário, como suporte jurídico, e, a aptidão profissional. Vale a pena falar de ambas, ainda que brevemente, pois ambas foram contestadas.

O direito consuetudinário vem desta razão bem simples: foi o farmacêutico que deu corpo às análises clínicas tirando-as do empirismo e do obscurantismo iniciais. Nomes como Ronchèse e outros, de célebres farmacêuticos, sobretudo os de origem francesa, figuram na história do movimento de sistematização que deu às análises uma base científica e de termos exactos. É tão verdadeiro o direito consuetudinário que, a própria legislação, sempre deu foros de arte farmacêutica a esta actividade sanitária. Não insistimos porém em argumentos de natureza jurídica porque isso pareceria suporte fundamental para a nossa argumentação. Assentemos apenas neste princípio: a legislação inequívoca e actualíssima que nos favorece é, consequência e não causa, dos nossos direitos.

Prossigamos. Retomemos o fio da nossa argumentação de há pouco. Dissemos que os actos farmacêuticos são todos, os que se relacionam com o medicamento, desde a preparação à cedência, e com, a prevenção sanitária. Pois continuemos no medicamento. Ele é quase sempre matéria química que se introduz no organismo com determinado fim. Ao penetrar, actua sob diversas formas e sofre metabolismos cujo conhecimento é de importância fundamental. A identificação e doseamento dos barbitúricos e dos tranquilizantes, para falar apenas de medicamentos sobejamente vulgarizados, são actos de rotina e de importância fundamental para o conhecimento do diagnóstico e do tratamento. A toxicologia do medicamento, que em certos casos é vital para a sua boa aplicação, constitui também um fenómeno que vai entrar no dia-a-dia da acção sanitária. Quem melhor que o farmacêutico está apto a efectuar os ensaios e a especular sobre estes temas?

Analisemos agora o conceito daquilo que vulgarmente se designa por análises clínicas. Parece que há concordância geral no facto de esta expressão ser demasiadamente vaga para representar uma arte. É apenas uma designação popular, profundamente enraizada, que por si nada diz. Designemo-la, então, por uma expressão mais concreta. Cremos não haver melhor do que esta: bioquímica clínica, subdividida em hematologia, microbiologia e química clínica. A química clínica toma, como é evidente, a parte quase total do conjunto, até porque, as outras, hão-de cada vez mais depender da química. Esta, constitui progressiva e vertiginosamente, um vasto campo que exige o contributo de mais técnicos de diferente formação. Caminha-se, talvez, para um dia em que a bioquímica clínica constitua uma actividade profissional independente. Mas, hoje e amanhã, quem, melhor do que o farmacêutico, está em condições de dialogar, devido à sua formação básica bivalente de biologia e de química, com os físicos, quando se trata, por exemplo, de aplicar a espectrometria gama, técnicas nucleares, diluições isotópicas, análises por activação, ressonância magnética, à análise dos constituintes biológicos? Não se infira, porém, que os farmacêuticos reivindicam para si qualquer exclusivo. Entendemos que, o que verdadeiramente interessa à saúde pública, é que as determinações laboratoriais sejam bem feitas. Compreendemos também que elas constituem um campo vasto que exige técnicos de diversa formação. É, pois, totalmente obsoleto, raciocinar em termos de exclusivismo ou de competências de classe. Há uma tarefa ingente neste campo de actividade que absorve e solicita a colaboração de todos os que forem aptos. Isto no que respeita ao futuro breve. Quanto ao presente, há também a necessidade de dotar as populações com uma cobertura da qual é inseparável o farmacêutico. Entendemos que, na controvérsia que outros criaram, a discussão de direito ou aptidão, é apenas cortina que pretende esconder outros contornos. Aquilo que verdadeiramente interessa à saúde pública são temas de outra natureza: legislar, oferecer ao país a segurança, a idoneidade e a qualidade das análises. Nós, os farmacêuticos, não desejamos embarcar na mesma via das insinuações tendenciosas, de confrontação de classe, perfeitamente estéreis. Preferimos encarar o problema de frente, extrapolá-lo para um nível que ultrapasse as questões mediócras e oferecer as nossas opiniões sobre o que está mal e merece revisão. Oferecemos à saúde pública, na pessoa do seu actual membro mais significativo — o Senhor Ministro da Saúde e Assistência — a nossa oferta de serviços sem privilégios especiais, mais do que o nosso pedido de criação de fronteiras jurídicas.

Deixei-me arrastar pelo significado e vastidão do tema que, a Farmácia, como ciência, como arte, como técnica, proporciona; e, não pararia, na ânsia de abranger o muito que havia para dizer, se não tivesse já ultrapassado o tempo que a mim mesmo impus. A presença amiga de colegas e camaradas, o tecto gasalhos desta sala veneranda onde a tantos actos solenes assisti, a magia que se desprende desta leal e invicta cidade do Porto, onde em cada esquina está talhado um pedaço glorioso da nossa história, devem ter constituído aliciantes e embriagadores incentivos para a expansão do meu sentir, impedindo-me de reprimir o natural entusiasmo, reflexo da certeza dos ideais que nos animam e do inconformismo perante a incompreensão por realidades e direitos que nos assistem.

É tempo, pois, de concluir.

E, ao fazê-lo, desejo exprimir o voto de que o Governo, atento aos imperativos emergentes de um Portugal progressivo, em cujo engrandecimento cabe à técnica papel de relevo, não desperdice e saiba estimular a profissão farmacêutica, criadora de ubérrimas e abundantíssimas safras no arsenal científico da humanidade, penhor de tantas e tão fecundas descobertas para o bem mais precioso do homem: a saúde.

• Conferência do Sr. Dr. J. Bideau

A finalizar a sessão, o Dr. J. Bideau, Presidente da «Union Technique Intersyndicale (UIT) Pharmaceutique», da França, proferiu uma conferência sobre a origem e causas da criação e desenvolvimento do movimento U. I. T. em França, e no plano internacional. Depois de fazer notar que o «movimento U. I. T., constituído em França em 1952, teve por origem a necessidade de uma tomada de consciência mais profunda das responsabilidades do farmacêutico, com vista ao exercício pleno da sua missão» o Dr. Bideau referiu-se ao esquema da sua palestra, em que abordaria os aspectos seguintes: I—O tecnicismo; II—Aplicação da noção de serviço; III—Programa económico. No que respeita ao tecnicismo, indicou que pelo menos em França, é objecto de preocupação, com os assuntos seguintes: Acústica, Actualidades Farmacêuticas, Biologia, Dermofarmácia, Dietética, Economia, Educação Sanitária, Fitofarmácia, Homeopatia, Ortopedia, Técnica de Oficina, Uti-filmes, Óptica, Zoofarmácia, com o objectivo de uma actualização contínua de conhecimentos, levando em conta os progressos científicos e as técnicas modernas. Quanto à aplicação da noção de serviço, há em vista exaltar a dedicação do farmacêutico, com o fim de melhor servir o doente, a saúde pública e a sociedade. No que se refere ao — Programa económico, verifica-se a tentativa de criação da «marca farmacêutica», com a qual se podem valorizar «firmas parafarmacêuticas» cujos produtos serão postos à disposição do público exclusivamente nas farmácias.

• Encerramento da sessão

Terminados os aplausos a Directora-Geral de Saúde encerrou a sessão. Os presentes dirigiram-se depois para um dos corredores da Faculdade, onde foi descerrada uma lápide comemorativa do I centenário do nascimento do Prof. Doutor Aníbal Cunha. Seguidamente procedeu-se à inauguração de uma exposição de material de laboratório, destinado à investigação científica e à prática corrente, apresentado por algumas das mais importantes firmas da especialidade.

2. SESSÕES DE TRABALHO

• Colóquios

No dia 30 de Maio foram apresentados 2 colóquios, que constituíram um valioso contributo para a valorização destas Jornadas.

O primeiro colóquio, sobre Análises Químico-biológicas, subordinado ao tema «Padronização dos valores médios da população portuguesa», foi apresentado pelo Dr. Francisco Berredo e teve como intervenientes o Doutor Francisco Carvalho Guerra e o Dr. Mário Canelas de Figueiredo.

O segundo colóquio, sobre Tecnologia Farmacêutica, versava o tema «Relação entre as propriedades físicas e químicas dos componentes de uma fórmula galénica e sua actividade», foi apresentado pelo Doutor António de Góis Lupi Nogueira e teve, como relatores as Dr.^{as} D. Maria Luísa Ruivo e D. Maria da Graça Vieira Faria e os Drs. Manuel Vieira da Silva, João Manuel da Silva Nunes, Sarmiento Rodrigues Morgado e o Doutor Alfredo Ribeiro Guimarães do Amaral e Albuquerque, e como intervenientes os Doutores: Rui Manuel Ramos Morgado, António José da Silva Costa e Alberto Moreira Roque da Silva.

• Conferência do Prof. Doutor Nunes de Oliveira

No dia 31 foi apresentado o tema «O Problema da poluição atmosférica», pelo Prof. Doutor Joaquim José Nunes de Oliveira.

Na sua exposição sobre o problema da «poluição atmosférica», o Prof. NUNES DE OLIVEIRA começou por se referir ao facto de os efeitos da poluição poderem manifestar-se imediatamente ou a longo prazo, afectando o homem, os outros animais



Mesa de um colóquio

ou plantas, indicando que ultrapassa já a centena o número de substâncias identificadas como poluidoras do ar, constituídas por gases, vapores, partículas sólidas ou líquidas e ainda radiações. Considerou em seguida as principais origens da poluição, que podem ser naturais, devidas aos motores de explosão, a combustões domésticas e industriais, a trabalhos envolvendo substâncias radioactivas, etc. Referiu a natureza biológica e química de algumas substâncias poluidoras, abordando aspectos que permitem combater as causas da poluição. Apresentou diversos quadros em que se indicam as consequências, na poluição, da indústria dos metais ferrosos (siderurgia e fundição), indústria do cimento, indústrias química, indústria do papel, indústria do petróleo, considerando também os factores meteorológicos intervindo na difusão da poluição. Referência especial mereceu ao expositor o modo de acção das substâncias poluidoras sobre o organismo, com destaque para as substâncias cancerígenas e as responsáveis pelo aumento de doenças respiratórias, considerando ainda outros aspectos de ordem económica, como a influência sobre o rendimento das colheitas, sobre as pinturas e decorações, sobre o vestuário e desgastes de diversa natureza. Foi em seguida abordada a prevenção da poluição atmosférica, evitando a formação de substâncias poluidoras, captando-as na origem e submetendo-se a adequados tratamentos de eliminação, escolhendo os locais mais apropriados para a instalação de certas unidades industriais, etc. Uma referência especial foi dedicada à importância dos chamados «espaços verdes», cujas

áreas, variáveis de cidade para cidade e de país para país, apresentam notável significado na protecção contra a poluição atmosférica. Depois de ter chamado a atenção para a necessidade de uma mentalização de ordem formativa e informativa das pessoas, concluiu por referir a frase seguinte «se a luta contra a poluição do ar custa caro, o ar poluído custa mais caro ainda».

• Demonstrações práticas

Realizaram-se demonstrações práticas de técnicas de análises químico-biológicas, sobre:

1. Determinação por colorimetria de colesterol e ácido úrico séricos — pelo Dr. FRANCISCO BERREDO.
2. Separação de aminoácidos de líquidos biológicos por cromatografia contínua em camada delegada — por Dr.^a M. A. POLÓNIA e Prof. Doutor J. POLÓNIA.
3. Determinação de anfetamina em urina por cromatografia de fase gasosa — pelo Dr. F. SENA ESTEVES.
4. Estudo comparativo dos métodos complexométrico, colorimétrico e polarográfico, na determinação do cálcio sérico — pelo Dr. A. ROQUE DA SILVA.
5. Determinação de corticosterona sérica por fluorimetria — pelo Doutor F. GUERRA.

Efectuou-se ainda uma demonstração prática de alguns aspectos da determinação do grau de poluição atmosférica, a cargo da secção técnica da Firma «Millipore Filter Corporation», durante a qual o Doutor RUI MORGADO e o Sr. FRANCISCO PAQUETE se referiram aos diferentes métodos de colheita e análise de agentes químicos e poeiras que podem ser causas de poluição. Descreveu, em síntese, os processos analíticos habitualmente utilizados, com referência especial à detecção de gases por colorimetria directa e à poluição de poeiras, a respeito das quais realçou os anseios de determinação das características referidas à concentração ponderal, concentração numérica, distribuição granulométrica e natureza das poeiras. A demonstração prática abordou a detecção de gases por colorimetria directa e a detecção de poeiras pelo método da filtração, método que, entre outros aspectos, permite a determinação da natureza, diâmetro e número das partículas.

• Comunicações

Foram apresentadas comunicações livres nas várias secções.

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

I SECÇÃO: QUÍMICA

Funcionou esta Secção sob a presidência do Sr. Prof. Doutor Albano Pereira Júnior, tendo como secretários os Srs. Dr. Rui Fernandes Falcão e Dr. Júlio da Cunha Pinto.

Foram apresentados nesta Secção as comunicações abaixo designadas:

Barrosa, Maria Teresa

1. «Nota sobre o doseamento dos comprimidos de Isoniazida e Piridoxina».

Brito, Lucília de Lima

2. «Valor do índice de esqualeno — como característica de óleos vegetais — na análise de molhos de conservas de peixe».

Cardoso do Vale, J. e Proença da Cunha, A.

3. «Óleo essencial de *Eucalyptus Macarthuri* Deane & Maiden, de Angola».

Cardoso do Vale, J. e Proença da Cunha, A.

4. «Óleo essencial de *Eucalyptus cinerea* F. Muell, de Angola».

Ferreira, Margarida Alice e Correia Alves, A.

5. «*Cassia singueama* Dell. I — Pesquisa e identificação de derivados hidroxiantraquinónicos nos folíolos e raízes».

Ferreira, Margarida Alice e Costa, Áurea Cruz

6. «Identificação dos triterpenos lupeol e betulina nas raízes de *Euclea lanceolata*».

Gomes, Lourdes Guedes

7. «Nota sobre a determinação do aldeído benzóico por cromatografia em fase gasosa».

Inácio, M. M. Leite; Tavares, A. e Marques Leal, A.

8. «Preparação do ácido acexâmico e ensaio dos seus preparados galénicos».

Matta, Gerardo e Lopes, E. Simões

9. «Contribuição para o estudo analítico da 5-fenil-2-imino-4-oxazolidona (Pemoline)».

Matta, Gerardo e Lopes, E. Simões

10. «Nota sobre o controlo físico-químico da 1-hexahidro-1-azepinil-3 paratolilsulfonilureia (Tolazamida *)».

Polónia, J. e Polónia, M. A.

11. «Sublimação fraccionada de componentes de misturas com vista à sua análise cromatográfica e espectrofotométrica».

Polónia, M. A. e Polónia, J.

12. «Cromatografia continua em camada fina».

Polónia, M. A. e Polónia, J.

13. «Identificação e doseamento numa pomada, de 4-hidroxi-1,3-[2 H]-benzoxatol-2-ona e de 2,2'-dihidroxi-3,3', 5,5', 6,6'-hexaclorodifenilmetano».

Rodrigues, Artur

14. «Intervenção do farmacêutico na análise das águas de abastecimento. Esquema técnico de acção».

Rodrigues, Artur

15. «Métodos rápidos para doseamento do cobre».

Roque, Aida Spinola; Cruz Costa, Áurea e Correia Alves, A.

16. «*Cassia singueana* Del. II — Pesquisa e isolamento de hidroxiantraquinomas das sementes».

Santos Fialho, Warma Gião e Teixeira, Maria Arminda Alves Pinto

17. «Doseamento da Adenosilcobalamina (forma coenzimática da vitamina B₁₂) pelo método enzimático».

Vale Serrano, J. F. e Roque da Silva, A. M.

18. «As soluções de Polivinilpirrolidona (PVP) como supressores de máximos polarográficos».

II SECÇÃO: TECNOLOGIA FARMACÊUTICA

Tendo como Presidente o Sr. Prof. Doutor José Ferreira do Vale Serrano, e como secretários o Sr. Doutor António Proença da Cunha e a Sr.^a Dr.^a D. Maria Teresa Barrosa, esta Secção foi também muito operosa e nela foram apresentadas as seguintes comunicações:

Albuquerque, A.

19. «Novo tipo de filtro sem pregas».

André, Maria Esmeralda Cordes V.

20. «Planeamento da produção na indústria farmacêutica».

Azedo, Elisabeth M. Gonçalves

21. «Higiene na Indústria Farmacêutica. IV — Colírios e pomadas oftálmicas».

Gomes, Francisco J. Guerreiro

22. «Higiene na Indústria Farmacêutica. II — Câmaras assépticas».

Nogueira Prista, L. e Ramos Morgado, R.

23. «Determinação do ângulo de repouso de pós».

Ramos Morgado, R.; Loureiro, Alda Fernandes e Nogueira Prista, L.

24. «Cápsulas gastro-resistentes».

Santos, Jorge L. Alves dos

25. «Higiene na Indústria Farmacêutica. III — Esterilização por substâncias químicas no estado gasoso».

Teixeira, Maria Arminda Alves Pinto

26. «Higiene na Indústria Farmacêutica. I — Das instalações e do pessoal».

III SECÇÃO: ANÁLISES QUÍMICO-BIOLÓGICAS

Presidida pelo Sr. Prof. Doutor José Ramos Bandeira, tendo como secretários as Sr.^{as} Dr.^a D. Maria Adriana Figueiredo e Dr.^a D. Noémia Augusta Ferreira, esta Secção registou a apresentação e discussão das seguintes comunicações:

Albuquerque, A. e Henriques, M. Armanda

27. «Possíveis efeitos tóxicos devidos ao ácido ascórbico».

Burton, R. M. e Sena Esteves, Fernando

28. «Incorporação e declínio de radioactividade em lípideos de cérebro de rato a partir de ³H-acetato, N-(³H-acetil)-glucosamina e 1-¹⁴C-glucosamina».

Carvalho Guerra, F.; Teixeira da Cruz, A.; Cruz, J. M. e Amaral Albuquerque, A.

29. «Corticosteroidogénese na supra-renal do rato; acção dos estrogénios *in vitro*».

Carvalho Guerra, F.; Vasconcelos, M. T.; Magalhães, M. C. e Henriques, M. A.

30. «Membranas mitocondriais: alteração dos fosfolípideos por acção do ascorbato e iões ferro (II)».

Veloso, Dulce Pires

31. «Efeito, *in vivo*, do ácido ciclopropanocarboxílico nos metabolitos do fígado e do rim de rato».

Viana, G. S.

32. «Normalização dos animais de laboratório».

Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

IV SECÇÃO: INTERESSES PROFISSIONAIS

Sob a presidência do Sr. Dr. António Afonso Palla Carreiro e secretariando a Sr.^a Dr.^a D. Marília Graça de Oliveira e o Sr. Dr. António Jorge de Sousa Macedo, a IV Secção reuniu as comunicações de que damos nota seguidamente:

Correia da Silva, A. C.

33. «Exposição sobre obrigações e direitos no exercício da farmácia».

Fontoura de Carvalho, Silvina A.

34. «A posição da farmácia dispensadeira de medicamentos ante um surto epidémico».

Gomes, Dâmaso José da Silva

35. «Toxicomanias, um problema de higiene moral».

Moreira, Fausto

36. «Doenças profissionais — Suas implicações no campo farmacêutico».

Nifo, J. A. Almeida

37. «Situação actual da Farmácia de Oficina».

Santos Silva, Henrique

38. «Conclusões de um colóquio sobre problemas inerentes à regulamentação das análises clínicas».

• Conferência do Sr. Prof. Pierre Malangeau

No dia 31 de Maio pelas 11.30 horas o Prof. Pierre Malangeau, Director da Faculdade de Farmácia de Paris, proferiu uma conferência, subordinada ao título «Enzymes et perspectives thérapeutiques», referindo-se ao interesse do conhecimento da regulação da síntese das enzimas comandada pelo DNA (ácido desoxirribonucleico), existente nos cromossomas. A ordem da síntese é dada pelo DNA, através do mRNA (ácido ribonucleico mensageiro), aos ribossomas onde se dá a síntese proteica. Esta síntese pode ser controlada aloestêricamente no repressor, pelo abstracto que o grupo de enzimas forma. O conhecimento dos intermediários da síntese proteica é de utilidade na terapêutica, uma vez que pode haver estados patológicos provocados pela infecção por bactérias e vírus que vão introduzir nas células hospedeiras o seu próprio DNA e causar alterações na síntese proteica normal. O conhecimento da acção dos inibidores de síntese proteica ao nível do DNA e RNA celular, como por exemplo a antimicina, o cloranfenicol, pode ajudar na terapêutica correcta. Concluiu afirmando, que em casos de deficiência de síntese proteica, como por exemplo a deficiência da síntese de insulina em certos casos de diabetes pode ser compensada pela administração da própria insulina.

3. SESSÃO DE ENCERRAMENTO

As 18 horas do dia 31 de Maio, no Salão Nobre da Faculdade de Farmácia, e com a presença das autoridades civis, militares e académicas, realizou-se a Sessão de Encerramento presidida por Sua Excelência o Ministro das Corporações e Previdência Social, Prof. Doutor José João Gonçalves de Proença que se encontrava ladeado, à direita, pelos Srs. Dr. Carlos Graça, Governador Civil substituto; Prof. Doutor José Ferreira do Vale Serrano, Director da Faculdade de Farmácia; Eng. Nuno Vasconcelos Porto, Presidente da Câmara Municipal; Dr. A. Palla Carreiro, Presidente do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos; Prof. Doutor Lardes Rocha, Vice-Reitor da Universidade; e, Dr. Rebelo Cotta, Delegado do I. N. T. P. e, à esquerda, pelos Srs. General Júlio Pereira, Comandante da I Região Militar; Prof. Eng. Correia de Barros, Reitor da Universidade; Prof. Doutor Joaquim José Nunes de Oliveira, Presidente das VII Jornadas; e, Prof. Doutor António Correia Alves, Secretário-Geral das Jornadas.

• Alocução do Presidente das Jornadas

Aberta a sessão, o Prof. Doutor Joaquim José Nunes de Oliveira, Presidente das Jornadas, proferiu a seguinte alocução:

«Nesta hora em que, como Presidente da Comissão Executiva das VII Jornadas Farmacêuticas, me cabe a pesada mas gratíssima tarefa de pronunciar algumas palavras, impõe-se que as primeiras sejam dirigidas a V. Ex.^a, Senhor Ministro, e envolvam um agradecimento e uma homenagem.

Agradecimento pelo elevado requinte de gentileza com que V. Ex.^a acedeu ao convite que em nome da Comissão lhe enderecei, proporcionando-nos assim a honra de presidir a esta sessão de encerramento de mais uma inesquecível jornada rumo ao futuro.

Homenagem pela maneira infatigável, pela inexcedível firmeza e persistência com que V. Ex.^a tem sabido orientar o delicado Ministério a que preside, pondo sempre na primeira linha das suas preocupações o bem-estar a que todo o ser humano tem direito adentro dos melhores princípios da sã doutrina cristã. E em toda essa actividade V. Ex.^a tem revelado uma excelente formação intelectual e espiritual, aliada a uma sensata e brilhante inteligência, desenvolvendo uma obra que constitui um exemplo do que é possível fazer em matéria de progresso e de paz social.



Sessão de Encerramento presidida por Sua Ex.^a o Ministro das Corporações

Estamos, Senhor Ministro, a atingir o final das VII Jornadas Farmacêuticas Portuguesas e há sete anos que V. Ex.^a vem acompanhando de perto estas reuniões de carácter científico-técnico, verdadeiros congressos nacionais de Farmácia, em que têm parte importante os problemas profissionais, a juntar a outras variadas manifestações que no decurso dos últimos 24 anos tem demons-

trado a vitalidade da Farmácia no nosso país. Estou a lembrar-me especialmente dos Congressos luso-espanhóis de farmácia realizados em Madrid, Porto e Santiago de Compostela, congressos que muito dignificaram a nossa profissão e conferiram justo prestígio à Farmácia portuguesa, pela forma como soube participar nessas importantes reuniões científico-profissionais.

No que respeita às Jornadas Farmacêuticas e chegados a este momento, suponho valer a pena meditar um pouco no caminho percorrido, porquanto se nos deparará em plano de grande evidência o entusiasmo e o interesse — aliás extraordinariamente elucidativos como se pode verificar de seguida — demonstrados por uma classe que, de ano para ano, se apresenta mais segura dos seus incontestáveis recursos, num firme desejo de valorização a que não é muito comum assistir-se. Pois, no decorrer destes 7 anos, para não recuar demasiado no tempo, afora trabalhos de elevado mérito publicados por muitos profissionais em revistas nacionais e estrangeiras de renome, queremos pôr em evidência que, só nas 7 Jornadas realizadas, foram tratados em temas oficiais e colóquios à volta de 41 assuntos da maior actualidade, a par de cerca de 410 comunicações livres distribuídas pelas secções de Farmácia Galénica, hospitalar e industrial; História da farmácia e interesses profissionais; Química e análises Químico-Biológicas ou de aplicação à clínica, bromatológicas e toxicológicas.

É evidente que do esforço que de nós depende nada temos que nos lamentar, mas antes assistem-nos justificados motivos para, neste aspecto, estarmos de consciência tranquila.

Deve salientar-se ainda a presença nas Jornadas, a partir de certo momento, de farmacêuticos estrangeiros, tal como se verificou agora com a participação activa do Professor Doutor Pierre Malangeau, Director da Faculdade de Farmácia de Paris, e do Dr. J. Bideau, Presidente da «Union Technique Intersyndicale Pharmaceutique», que não deixaram de se impressionar com a qualidade dos trabalhos apresentados e com a elevada participação dos farmacêuticos portugueses — cujo número atingiu este ano cerca de 500 —, motivos que constituem uma verdadeira demonstração pública de indiscutível maturidade e capacidade. E tudo isto traduz um desejo de valorização a todos os títulos notável, a reunir num esforço comum o ensino e a profissão, pela participação de professores e de farmacêuticos quer ligados à farmácia propriamente dita e à farmácia hospitalar, quer ligados à indústria farmacêutica, aos laboratórios de análises de aplicação à clínica, de bromatologia e de toxicologia.

Mas muitas têm sido e continuam a ser as inquietações que nos dominam e que nos fazem temer — diga-mo-lo claramente — que a grande maioria dos nossos colegas venham a resvalar para a deserção, ou para o desespero, em face da falência dos esforços feitos no âmbito dos nossos organismos profissionais, para vencer a crise grave que a Farmácia atravessa e que, se não tem sido deliberadamente ignorada, pelo menos tem sido mal compreendida, deparando em muitos sectores da Administração com uma incompreensão nem sempre fácil de explicar. Existe, sem dúvida, uma certa tendência para desprezar, ou para simplificar, os problemas que se prendem com a farmácia e os farmacêuticos, acerca dos quais — o que se não verifica em relação a outras profissões liberais —, mais ou menos toda a gente, parece ter ideias bem definidas.

Disse-o já uma vez, e repito-o agora, que é muito mais fácil ver os problemas da farmácia de fora para dentro do que de dentro para fora.

Pelos motivos fáceis que aponte e ainda porque a farmácia se encontra invadida por estranhos que confundem os seus próprios interesses e ambições com os problemas da profissão, ela surge-nos gravemente deturpada e deformada, tornando-se indispensável afirmar, clara e insofismavelmente, que apenas os farmacêuticos podem falar em seu nome, pois têm a clara noção dos graves

perigos que a ameaçam e, com ela, ameaçam a organização sanitária e a própria saúde pública.

Por outro lado e aproveitando o assunto proficientemente debatido pelo Presidente do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, no discurso proferido na sessão inaugural sobre as análises de aplicação à clínica, é necessário que certos Departamentos do Estado se não deixem enredar por determinadas manobras, ditas aliás por motivos inconfessáveis ou por ambições exclusivistas de classe que não são deste século e que têm por objectivo privarem os licenciados em farmácia do direito de exercício de uma actividade, para a qual estão altamente qualificados e que os próprios diplomas legais lhe reconhecem. Dada a presença de V. Ex.^a, Senhor Ministro, que eu sei gostar de ser informado e estar sempre atento às verdades, não posso deixar de apontar concretamente o que se passa no domínio da Previdência, relativamente aos Serviços Médico-Sociais, onde estamos envolvidos por uma discriminação paradoxal — embora corajosa e muito justamente já enfrentada por um ou outro Presidente de Caixas de Previdência e Obras Sociais — e que se traduz na concessão do serviço de análises, apenas aos laboratórios dirigidos por médicos, excepto nas localidades onde só existam laboratórios de análises dirigidos por licenciados em farmácia.

Então sim, passam estes laboratórios a merecer a melhor atenção e toda a confiança!

As conclusões que as tire quem tem a consciência exacta das responsabilidades, mas o que não deixa é de envolver aspectos da maior gravidade para uma profissão que procura elevar-se, para assim corresponder aos deveres que lhe são e serão, cada vez mais, exigidos. Trata-se de um critério totalmente inadmissível, porquanto os licenciados em farmácia não só possuem actualmente um curso de aperfeiçoamento em análises Químico-Biológicas, aprovado superiormente, como fazem parte de uma secção de especialistas, criada estatutariamente no Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, sendo ainda este tipo de actividade reconhecido não só no diploma básico do ensino, como no próprio decreto-lei publicado no ano findo sobre o exercício da farmácia.

Mas não se julgue que são só elementos da classe médica, que contestam a posição do farmacêutico em campos de actividade a que temos indiscutível direito.

Por mais estranho que pareça foi possível assistir, já lá vão alguns meses, à exposição pública em reuniões convocadas para o efeito, em entrevistas ou referências feitas na imprensa diária — cuja natureza e origem nos dispensamos de apreciar neste momento — a reivindicações de pretensos direitos, sem motivos de justificação possível, por pessoas desprovidas de preparação académica capaz e cujos objectivos, se alguns deles se concretizassem, exporiam a farmácia no nosso país a um nível, sem dúvida, inferior ao de qualquer país civilizado e mesmo de muitos bem pouco civilizados...

O farmacêutico tem na verdade um papel extraordinário a desempenhar se nos lembrarmos da sua função sanitária e da qualidade de educador sanitário, hoje tão frequentemente salientadas em muitos dos mais progressivos países do mundo.

Não me refiro já, por estar suficientemente debatido, à vantagem que representa para a saúde pública a sua presença efectiva na farmácia, como aliás o preceituum os diplomas legais publicados, mas à extraordinária acção a que os seus conhecimentos podem levar adentro de um vasto plano formativo e informativo das populações. A sua preparação nas análises de aplicação à clínica, nos sectores da bromatologia, da hidrologia e da toxicologia — haja em vista o muito que pode ser feito no respeitante à fiscalização de fraudes em produtos alimentares, ao estudo das águas, à assistência a prestar no importantíssimo problema da utilização dos pesticidas, a socorros imediatos em casos

de intoxicação, etc. —, colocam sem qualquer espécie de reticências os profissionais farmacêuticos em lugar de grande relevo.

O oferecimento dos seus préstimos está de há muito feito ao Departamento responsável pelos problemas da saúde pública. Assim ele seja devidamente aproveitado!

Entretanto é evidente que se impõe criar condições de fixação dos farmacêuticos, por todo o país. E vários factores poderão para isso concorrer, permitindo-me, nesta oportunidade e para não me alongar demasiado, referir de passagem, o que se prende com a situação económica das farmácias.

Em relação, por exemplo, com o Ministério das Corporações, se na altura em que promoveu determinadas medidas relativas ao fornecimento de medicamentos, teve em vista que com elas iria criar louvavelmente situações económicas favoráveis, a verdade é que com o decorrer dos anos e o agravamento de encargos de vária ordem esse benefício conduziu, actualmente, a situações contrárias ao que se poderá pensar. Um estudo económico dirigido nesse sentido estou certo que confirmaria esta minha convicção.

É certo que V. Ex.^a, Senhor Ministro, já ouviu enunciar por várias vezes o que sucintamente acabo de referir. Mas estou seguro de que V. Ex.^a, sempre atento às questões que lhe são postas, e com a esclarecida visão dos problemas, não deixará de ordenar uma revisão do caso, para que o meu apelo se não dilua com o tempo...

Entendeu o Governo, antes de findar o último ano, elevar a Faculdades as Escolas de Farmácia de Coimbra e de Lisboa, passando assim o País a dispor de três Faculdades de Farmácia.

Suponho que esta medida deva ter correspondido a um desejo de valorizar um sector constituído por elementos eminentemente úteis na defesa da saúde pública. Daí a minha convicção de que se tenha pensado em tirar do farmacêutico a utilidade social que na realidade pode proporcionar e que de forma alguma, em relação à farmácia de oficina, à indústria farmacêutica e às análises que compreendem as de aplicação à clínica, bromatológicas e toxicológicas, possa encontrar acolhimento em qualquer departamento do Estado uma ideia que provoque o desinteresse dos estudantes por um curso que, segundo a natureza dos ensinamentos ministrados e o que lhe é reconhecido em diplomas legais, lhes proporcione possibilidades da maior projecção na cobertura sanitária do País e, por consequência, com reflexos profundos na salvaguarda da saúde pública.

Na qualidade de Professor de uma Faculdade de Farmácia, não posso, bem como todos os meus colegas, deixar de experimentar neste momento uma funda preocupação relativamente aos interesses gerais da profissão, mas muito particularmente ao futuro dos nossos alunos, que, escolhendo a carreira farmacêutica, nela depositam as suas esperanças.

E falo com a isenção de quem não tem qualquer interesse material ligado à actividade privada da classe farmacêutica, mas que em matéria a proporcionar abundante reflexão, conduzida com seriedade, a tem feito com a consciência plena das benéficas ou graves repercussões futuras, consoante se reconheça ou não que a saúde pública e a sociedade só terão a lucrar com a existência de farmacêuticos dignos, de profissionais com formação universitária.

A farmácia portuguesa contém em si força e virtude suficientes para enfrentar as responsabilidades que se lhe exigam e isso o reconheceu V. Ex.^a, Senhor Ministro das Corporações, quando aprovou pelo Decreto-Lei n.º 46 997, de 7 de Maio de 1966, o Estatuto que conferiu ao Sindicato Nacional dos Farmacêuticos uma fisionomia semelhante às Ordens existentes. Embora isso tenha representado um passo em frente para as mais lidimas necessidades e aspirações da classe, na altura própria bem sentiu V. Ex.^a, Senhor Ministro, o reconhecimento e a simpatia que por todos nós lhe é devotada. No prosseguimento de uma política de verdade e de exacta noção do que representa para a vida do País o aprovei-

tamento de um potencial humano e científico da mais alta importância, verifica-se que entre a fisionomia e a realidade intrínseca do mesmo Estatuto existem aspectos que importa corrigir, no momento em que, confiantes e cheios de esperança, aguardamos a hora da satisfação de uma das mais instantes aspirações a que pretendia aludir: a constituição da «Ordem dos Farmacêuticos».

A necessidade da publicação do «Regulamento Disciplinar» e revisão do «Estatuto», no sentido de lhe imprimir uma estrutura que o amolde aos Estatutos das Ordens, por forma a possibilitar ainda a aplicação conveniente do referido «Regulamento», são solicitações justas de profissionais que desejam caminhar e progredir e a quem muito devem a Ciência e a Humanidade.

Têm estas manifestações — que hoje culminam com as VII Jornadas Farmacêuticas — dois aspectos que importa considerar. Por um lado a convivência que originam e o espírito de unidade que promovem, factores fundamentais para uma coesão indispensável e pouco vulgar; por outro lado revelam uma capacidade científica que colocam em plano de evidência o verdadeiro espírito universitário dos seus participantes.

Uma palavra se impõe em relação aos que ensinam e aos que neste momento aprendem nas nossas Faculdades de Farmácia. E impõe-se pelo espírito de colaboração que a todos anima e que exemplarmente se mantém, a constituir igualmente um exemplo pouco vulgar. Dessa colaboração, dessa mútua ajuda algo de útil vai resultando enquanto se aguarda a reforma do ultrapassado plano de estudos e que temos esperança de ver publicada em espaço de tempo assez curto.

Todos, portanto, professores, alunos e diplomados em Farmácia no exercício da profissão, continuamos, num esforço comum, a promover sem desfalecimentos o aperfeiçoamento e a valorização das nossas aptidões, pois não esquecemos que a profissão de farmacêutico é uma profissão que exige uma séria preparação científica e técnica, pois só deste modo poderemos corresponder plenamente àquilo que a sociedade exige de nós.

Assim os responsáveis pela governação o compreendam dando adequada e eficiente protecção a quem dela carece e bem a merece pelo abnegado esforço desde há séculos dispendido em prol dos que sofrem, esforço que nem sempre — mas nunca como nesta hora — a Sociedade e o Estado têm sabido compensar devidamente.

Não quero terminar sem agradecer a todas as autoridades civis, militares e académicas a honra que nos deram com a sua presença e à Câmara Municipal do Porto a colaboração que, uma vez mais, tão amavelmente nos prestou.

À Imprensa, à Rádio e à Televisão que tão gentilmente colaboraram e nos acompanharam em mais uma cruzada de valorização da classe farmacêutica, o meu sincero agradecimento.

A todos os que por qualquer modo nos auxiliaram aqui fica o meu reconhecimento e para os que me acompanharam na realização das VII Jornadas Farmacêuticas bem como aos seus participantes, grandes artífices do êxito alcançado, vão as minhas mais sinceras felicitações e o testemunho de uma profunda admiração.»

• Relatório e Votos das Jornadas

Seguidamente usou da palavra o Sr. Prof. Doutor António Correia Alves, Secretário-Geral das Jornadas que fez o relato das sessões e apresentou os votos das Jornadas. Foram estas as suas palavras:

«Na qualidade de Secretário-Geral das VII Jornadas Farmacêuticas Portuguesas, cabe-nos apresentar o relato do que se fez durante estes três dias de intenso e profícuo trabalho.

Antes, porém, de iniciarmos a tarefa tradicionalmente cometida a quem ocupa o cargo em que fomos investidos, queremos saudar V. Ex.^ª, Senhor Ministro das Corporações e Previdência Social, e testemunhar-lhe a nossa mais elevada consideração.

Queríamos também dirigir uma fraterna e cordeal saudação aos grandes ausentes destas Jornadas — os nossos colegas chamados a servir a Pátria em terras de além-mar os quais, integrados nas nossas gloriosas Forças Armadas, dão o seu generoso contributo para que Portugal continue uno e indivisível.

*Senhor Ministro,
Minhas Senhoras e
Meus Senhores:*

Supomos que ninguém contesta hoje a utilidade e actualidade das Jornadas Farmacêuticas.

Cremos, mesmo, que seria motivo de surpresa geral se elas deixassem de realizar-se e isso pelo simples motivo de as Jornadas constituírem, presentemente, um elemento imprescindível da nossa vida profissional.

Na realidade, afigura-se-nos que as Jornadas oferecem, antes de mais, uma oportunidade única para a confraternização dos farmacêuticos que exercem a profissão espalhados por todo o País.

Depois, elas criam o clima propício para se debaterem os mais momentosos problemas de ordem deontológica e profissional que preocupam a classe, ao mesmo tempo que proporcionam uma visão panorâmica de alguns assuntos científicos e tecnológicos que podem interessar ao farmacêutico progressivo e desejo de manter-se actualizado.

São estes diferentes aspectos que, devidamente caldeados, têm concorrido para o êxito de todas as Jornadas até agora realizadas, o que nos leva a encarar com optimismo e confiança o futuro destas reuniões.

A realidade dos factos mostra bem que as Jornadas são já uma tradição profundamente arraigada no espírito de todos os farmacêuticos e nada as pode destruir agora, nem mesmo o natural comodismo dos homens.

Ano após ano, essa tradição tem vindo a criar raízes cada vez mais profundas e as Jornadas, longe de perderem interesse, como que rejuvenescem, vestem nova roupagem, assumem outra expressão, mas continuam sempre fiéis ao lema que desde a primeira hora as tem norteado: servirem e prestigiarem a classe farmacêutica.

A prova mais cristalina do que afirmamos é-nos dada pelo renovado anseio com que grande número de colegas a elas concorrem anualmente, constituindo o vibrante e comunicativo entusiasmo com que vivem estes dias inolvidáveis, um testemunho eloquente de que as Jornadas têm para todos um significado especialíssimo, mas impossível de traduzir em palavras.

E não fora isso, seria difícil compreender que força misteriosa e invisível é essa que atrai meio milhar de indivíduos, oriundos dos quatro cantos do país, levando-os a abandonar, voluntariamente, a comodidade dos seus lares, os seus afazeres e a família, para durante alguns dias se dedicarem ao estudo dos seus problemas comuns.

E posto isto, passemos a fazer a história concisa do que foram as Jornadas que hoje terminam.

Tiveram elas início cerca das 22 horas do passado dia 29, com uma sessão solene nesta Sala dos Actos Grandes da nossa Faculdade, sob a presidência da Ex.^{ma} Senhora Directora-Geral de Saúde, em representação do Senhor Ministro

da Saúde e Assistência, com a presença do ilustre Prelado Universitário, das digníssimas Autoridades Civis e Militares e da maioria dos participantes nestas Jornadas.

Aberta a sessão, usou da palavra o Prof. Doutor Vale Serrano, Director da Faculdade de Farmácia do Porto, que, após ter saudado a Senhora Directora-Geral de Saúde, cumprimentou os participantes das Jornadas, «essas esplêndidas afirmações de vitalidade de uma classe que vem prestando relevantes serviços ao país».

O mesmo orador prestou homenagem ao Prof. Dr. Aníbal Cunha, cujo centenário do nascimento se completou em Setembro do ano transacto, e ao qual o ensino farmacêutico muito ficou a dever.

Seguidamente, o Presidente das Jornadas, Prof. Doutor Nunes de Oliveira, dirigiu uma breve saudação a todos os colegas.

Tomou, então, a palavra o Presidente do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, Dr. António Palla Carreiro, o qual proferiu um magnífico discurso, longamente aplaudido pela assistência, em que aludiu a alguns dos problemas mais candentes da classe, defendendo os direitos que lhe assistem com extrema elegância, mas usando uma linguagem clara e desassomburada.

A seguir o Dr. J. Bideau, Presidente da UTI, falou sobre a «Origem das causas da criação da Union Technique Intersyndicale», movimento por ele fundado em França, em 1952, e hoje alargado a outros países da Europa.

Finalmente, a Senhora Directora-Geral de Saúde encerrou a sessão, tendo proferido palavras de muito apreço para com os farmacêuticos.

Procedeu-se, depois, ao descerramento, no átrio da Faculdade, de uma lápide assinalando o centenário do nascimento do Prof. Dr. Aníbal Cunha, que fica a perpetuar aos vindouros a memória de um Homem a quem esta Casa tanto deve.

Por último, foi inaugurada uma exposição de material de laboratório e aparelhagem científica.

No dia 30 principiaram os trabalhos das Jornadas e antes de iniciar o seu relato queremos fazer uma referência muito especial ao Presidente da Comissão Científica, Prof. Doutor Nogueira Prista, a quem se deve a concatenação desta importantíssima parte do programa das VII Jornadas.

Abriram esses trabalhos, às 9 horas e 30 minutos, com um colóquio sobre análises químico-biológicas, subordinado ao tema «Padronização de valores médios da população portuguesa».

O apresentador deste colóquio foi o Dr. Francisco Berredo, que mostrou a necessidade de se proceder à determinação desses valores, cujos processos de obtenção foram objecto de pormenorizada análise.

Intervieram neste debate o Doutor Francisco Guerra, que se referiu a aspectos de certas determinações enzimáticas, o Dr. J. Alves da Silva, que propôs a criação de um laboratório central de referência e a metodologia a seguir para a recolha de dados, e, ainda, o Dr. Mário Canelas de Figueiredo, que focou os cuidados essenciais a observar neste estudo.

Pelas 11 horas e 30 minutos, o Prof. Pierre Malangeau, Director da Faculdade de Farmácia de Paris, proferiu uma notável conferência subordinada ao título «Enzymes et perspectives thérapeutiques».

Às 14 horas e 30 minutos, realizaram-se várias demonstrações práticas as quais estiveram a cargo do Prof. Dr. Joaquim Polónia, Doutores Francisco Guerra, Roque da Silva, Dr.^a D. Maria Antonieta Polónia, Drs. Francisco Berredo e Sena Esteves.

Simultaneamente e subordinado ao tema «Relação entre as propriedades físicas e químicas dos componentes de uma fórmula galénica e a sua actividade», decorreu um colóquio em que o Doutor António Lupi Nogueira esquematizou os diferentes subgrupos, que foram apresentados por 4 relatores e 3 intervenientes.

Limitando apenas o assunto ao domínio da absorção de fármacos no tubo digestivo, foram tratados os seguintes assuntos:

- 1.º — «Aspectos gerais da absorção de fármacos no tracto digestivo», apresentado pela Dr.ª D. Maria Luísa Ruivo, de colaboração com a Dr.ª D. Maria da Graça Vieira de Faria.
- 2.º — «Absorção de fármacos ao nível da boca e do estômago», apresentado pelo Dr. Manuel Vieira da Silva, de colaboração com o Dr. João Manuel da Silva Nunes.
- 3.º — «Absorção de fármacos ao nível dos intestinos», pelo Dr. Sarmiento Rodrigues Morgado.
- 4.º — «Absorção de fármacos ao nível da mucosa rectal», pelo Doutor Alfredo Albuquerque.

Seguidamente, os Doutores Rui Morgado, António Costa e Roque da Silva apresentaram alguns resultados experimentais referentes à absorção de cloranfenicol e respectivo palmitato, cujas interessantes conclusões permitem confirmar não só quanto tinha sido exposto pelos relatores antecedentes como, ainda demonstraram a possibilidade de executar-se certo tipo de ensaios, sem necessidade de recorrer a técnicas complicadas, os quais poderiam servir de controlo à formulação correcta de diversas preparações medicamentosas.

Este dia de intenso trabalho culminou com um concerto de música de câmara pela Orquestra do Conservatório do Porto, oferecido aos participantes das Jornadas pela Excelentíssima Câmara Municipal, o qual se realizou no esplendoroso cenário do Salão Árabe do Palácio da Bolsa, majestosa sede da Associação Comercial do Porto, gentilmente cedido por esta instituição de tão nobres pergaminhos.

Foram os trabalhos retomados na manhã seguinte, com uma conferência proferida, às 9 horas e 30 minutos, pelo Prof. Doutor Nunes de Oliveira sobre «O problema da poluição atmosférica».

Este momentoso como importantíssimo assunto, que preocupa altamente as autoridades sanitárias de todos os países evoluídos, foi proficientemente tratado pelo conferente, que considerou as principais origens da poluição atmosférica e sua difusão, tendo abordado, seguidamente, os efeitos que ela pode exercer sobre o homem, os animais e os vegetais.

Terminou o Prof. Nunes de Oliveira por referir-se a alguns aspectos de maior interesse, relativos à presença da referida poluição, tendo-se seguido uma demonstração prática de métodos actuais usados para a medida do grau de poluição atmosférica, de acordo com os objectivos que se pretendam atingir.

A apresentação dos métodos esteve a cargo do Doutor Rui Morgado cabendo a exemplificação prática dos mesmos ao Senhor Francisco Paquete, da secção técnica da Millipore Filter Corporation.

Às 11 horas e 30 minutos e às 14 horas e 30 minutos foram apresentadas várias comunicações livres nas secções de Química, Tecnologia Farmacêutica, Análises Químico-Biológicas e Interesses Profissionais.

Assim terminou a parte científica e cultural do programa destas VII Jornadas Farmacêuticas, que nesta sessão, a que V. Ex.ª, Senhor Ministro, tradicional e regularmente vem presidindo, têm o seu remate condigno.

A presença constante do Ministro das Corporações e Previdência Social a estes actos, constitui para nós uma deferência muito apreciada e representa uma honra que muito nos desvanece.

E como seres humanos que somos, atreitos por isso mesmo a desânimos passageiros perante as dificuldades que nos levantam ou motivados pela incom-

preensão ou indiferença dos homens, somos naturalmente reconhecidos a quem está atento aos nossos anseios e nos encoraja, com a sua presença amiga, a prosseguir na nossa nobre missão.

Bem haja, pois, Senhor Ministro.

Prezados Colegas

Cumprido o árduo programa que nos propusemos levar a cabo e que serviu, uma vez mais, para demonstrar a capacidade científica e técnica dos farmacêuticos portugueses, que cada um encontra, no íntimo do seu espírito, uma fé renovada e inquebrantável nos destinos da nossa profissão.

Mostrar aos outros e até a nós próprios o que somos, o que valemos e o podemos realizar é, em sùmula, o verdadeiro sentido das nossas Jornadas e é por isso que acreditamos firmemente na sua continuidade.

*Senhor Ministro,
Minhas Senhoras e
Meus Senhores*

Vamos terminar este relato apresentando os votos formulados nestas Jornadas e fazêmo-los esperançado em que as entidades responsáveis os tomarão na devida conta, pois eles foram emitidos com a preocupação de servir a Saúde Pública e satisfazer as naturais e legítimas aspirações da classe Farmacêutica.

São eles:

- I — Que nas monografias da Farmacopeia Portuguesa sejam incluídos, sempre que possível, ensaios rápidos do controlo da eficácia das diversas preparações em que cada fármaco possa ser apresentado.
- II — Que, dada a importância do problema da «Poluição atmosférica», assunto que despertou grande interesse no decorrer das Jornadas, se chame a atenção da Junta Nacional de Investigação Científica e departamentos oficiais interessados num plano de estudo de largo alcance, para a colaboração que lhes poderá ser prestada pelas Faculdades de Farmácia já pela existência de serviços apropriados, já pela preparação científica de elementos ligados aos mesmos serviços.
- III — Que seja urgentemente revista a situação económica da Farmácia a fim de permitir o exercício da profissão com a dignidade que se impõe.
- IV — Que seja sempre observado o direito à exclusividade da venda de medicamentos, à farmácia, cabendo aos organismos corporativos farmacêuticos assegurar a sua distribuição em casos de emergência, nomeadamente nos surtos epidémicos.
- V — Que com a maior brevidade possível, seja elaborado o quadro dos farmacêuticos analistas hospitalares, tanto na Metrópole como no Ultramar, de modo a corrigir situações anómalas que presentemente se verificam.»

• **Palavras do Sr. Ministro das Corporações e Previdência Social**

Por último e a encerrar a sessão, o Ministro das Corporações, Prof. Doutor Gonçalves de Proença, tomou a palavra para, antes de mais, se congratular por ter assistido às Jornadas, associando essa satisfação ao prazer de estar novamente no Porto, a cidade que sabe receber.

Depois de referir o interesse que aquela iniciativa lhe havia merecido, o ilustre membro do Governo, declarou:

«Tão assídua presença consente-me ainda seguro depoimento sobre o mérito e alcance destas «Jornadas» e sua influência na apreciação e resolução de alguns dos mais importantes problemas que à actividade farmacêutica se têm posto entre nós.

Não poucas vezes também estas Jornadas têm sido o cenário adequado de importantes declarações sobre aspectos da política social, directa ou indirectamente relacionaões com a mesma actividade.

Recordo, a propósito, para só citar os dois exemplos mais significativos, que foi numa destas «Jornadas», que se deu público conhecimento do novo texto do Estatuto, por que se rege o organismo sindical dos farmacêuticos e, desde logo, o aproximou, na essência da regulamentação orgânica, dos diplomas congêneres dos médicos, dos engenheiros e dos advogados.

Coube também a uma das «Jornadas Farmacêuticas» receber, quase em primeira mão, o anúncio e conhecimentos dos aspectos mais relevantes da Reforma da Previdência, iniciada em 1962, particularmente quanto aos novos padrões por que passaria a reger-se de futuro a assistência médica e medicamentosa do seguro social português.

Problemas, um e outro, que voltam a estar hoje na ordem do dia e uma vez mais aqui encontram moldura oportuna para seu tratamento, dando assim conteúdo mais útil a esta intervenção.»

Indo ao encontro de um dos desejos mais veementes formulados pela classe dos farmacêuticos, o orador leu a nova redacção do § 4.º do artigo 3.º do Decreto-Lei n.º 23 050, de 23 de Setembro de 1933, que é a seguinte:

«Os Sindicatos das profissões liberais abrangidas pelo parágrafo anterior que exijam preparação universitária podem adoptar, mediante deliberação do Conselho Corporativo, a designação de «Ordens».

O segundo problema acima posto e que nestas «Jornadas Farmacêuticas» encontra também oportuno condicionalismo de apreciação, relaciona-se com a assistência médica e medicamentosa da Previdência e condições particulares em que tem lugar a sua prestação.

Com toda a objectividade, chama-se, antes de mais, a atenção para dois factos que muito tem influenciado o nosso seguro de doença:

1) O crescimento espectacular da população coberta pelo seguro social português nos últimos anos: cerca de 100 % de 1960 a 1968, passando de 800 000 para cerca de 1 600 000 beneficiários, a que correspondem, no momento presente, juntamente com os familiares, cerca de 4 000 000 de pessoas;

2) A circunstância de, ao mesmo tempo que se verifica este crescimento, se estar a proceder à reforma das estruturas, procurando aproximar cada vez mais os serviços dos respectivos utentes. Esse o objectivo da descentralização das caixas que se tem vindo a operar com a criação das Caixas Distritais de Previdência e Abono de Família.»

Mais adiante o orador afirmou:

«O que acaba de ser dito não se destina a justificar as dificuldades e deficiências com que a Previdência tem deparado, mas apenas a pôr em evidência o esforço que se impõe fazer para vencer essas dificuldades e suprir essas deficiências.»

Abordou, então, os problemas atinentes à assistência médica e medicamen-

tosa, e estabelecendo um paralelo entre o que se passa no nosso País e países de além-fronteiras, afirmou:

«Isto significa que, em face do crescimento dos encargos com o seguro doença, se terá de procurar, por um lado, aumentar a respectiva receita e, por outro, incentivar uma maior economia do seguro naquilo em que o possa ser.

Quanto à primeira providência estão em curso os estudos necessários; quanto à segunda, lembra-se, em especial, as grandes verbas que poderiam ser economizadas e canalizadas para a assistência médica e medicamentosa (no interesse dos doentes e dos servidores do seguro social) se o uso das «baixas» por doença não afectasse tão fortemente os encargos gerais.

Uma outra forma de economia importante, relaciona-se com a assistência medicamentosa, onde igualmente muito se poderia fazer, inclusivé no interesse dos próprios farmacêuticos, se porventura os encargos gerais a este respeito não sofressem o ritmo de constante agravamento a que estão sujeitos.



Aspecto da assistência ao concerto dado no Salão Árabe do Palácio da Bolsa

A segunda grande dificuldade com que depara a assistência médica e medicamentosa da Previdência relaciona-se com o uso, por vezes excessivo, dos seus serviços por quem muitas vezes deles não se encontra inteiramente carecido.

É um aspecto para o qual não nos cansamos de chamar a atenção dos beneficiários da Previdência que, assim, a si mesmos se prejudicam, sobrecarregando desnecessariamente os postos médicos e impedindo que aqueles que efectivamente necessitam desses cuidados deles venham a beneficiar em condições satisfatórias. Excessos que se verificam não apenas na frequência com que os serviços são exigidos mas também na 'forma' como essa exigência é feita, por vezes a única responsável pelo mau ambiente criado.»

Acerca do muito que se tem feito em relação àquela classe e no âmbito da actividade do Ministério das Corporações e Previdência Social, continuou:

«Para fazer uma ideia do que tem sido o esforço de desenvolvimento dos serviços basta referir que a generalidade das verbas mais representativas no custo do seguro doença aumentaram cerca de 100 % em 4 anos, isto é no período de 1964 a 1967, crescimento que continuou a acentuar-se no ano passado.

Com efeito, de 1964 a 1967, a verba global correspondente aos vencimentos do pessoal médico, só na Federação dos Serviços Médico-Sociais, subiu de 53 800 contos para 93 000 contos; as verbas dos vencimentos do pessoal de enfermagem e administrativo elevaram-se, respectivamente, de 22 000 contos para 37 000 contos e de 13 900 contos para 26 900.

O custo dos medicamentos à Federação cresceu entre 1964 e 1967, de 129 700 contos para 239 300 contos e os meios auxiliares de diagnóstico subiram de 44 300 contos para 87 091.

Como é evidente o crescimento das receitas durante esse período esteve longe de acompanhar o aumento das despesas, pois entre 1960 e 1967 enquanto a capitação das receitas subiu 38 % a capitação das despesas elevou-se a 86 %.

Finalmente, falou da medida em que o progresso da política Social tem influído no aperfeiçoamento das actividades farmacêuticas em Portugal e em que medida estas interessam àquela política, acabando por reiterar as felicitações dirigidas aos organizadores das VII Jornadas Farmacêuticas Portuguesas, fazendo votos pelo seu continuado êxito no futuro.

4. ACTOS CULTURAIS E DE RECREIO

• Noite de Arte

Na noite do dia 30 de Maio os participantes nas Jornadas foram obsequiados pela Câmara Municipal e pela Associação Comercial do Porto, com um concerto pela Orquestra de Câmara do Conservatório de Música do Porto, dirigida pelo Maestro Silva Pereira, no Salão Árabe da Associação Comercial do Porto (Palácio da Bolsa).

• Reunião dançante

No sábado, 31 de Maio, pelas 22 horas, a Comissão Organizadora das Jornadas Farmacêuticas ofereceu uma recepção a todos os participantes das Jornadas no Salão «Belo Horizonte», à Foz do Douro, durante a qual se verificou um franco e agradável convívio.

• Missa

No domingo, dia 1 de Junho, pelas 11 horas e 30 minutos da manhã, os participantes das Jornadas partiram do Porto para Vila do Conde, onde às 12 horas e 30 minutos se celebrou missa na Igreja Matriz, pelo Rev.º Frei Miguel de Oleiros.

• Almoço de confraternização

Pelas 14 horas, realizou-se o almoço de confraternização no Palácio Hotel, de Vila do Conde, que decorreu em ambiente de grande animação e cordialidade.

IV — COLÓQUIOS

RELAÇÃO ENTRE AS PROPRIEDADES FÍSICAS E QUÍMICAS DOS COMPONENTES DE UMA FÓRMULA GALÉNICA E SUA ACTIVIDADE

1. APRESENTADOR — A. LUPI NOGUEIRA

Quis a Comissão Organizadora destas Jornadas Farmacêuticas dar-me a honra de me designar como «Apresentador» do tema deste colóquio.

Por tal motivo desejo, antes do mais, expressar os mais vivos agradecimentos à referida Comissão por tão imerecida distinção.

A tarefa que me confiaram encontra-se extraordinariamente facilitada em razão de me encontrar apoiado num escol de colaboradores que se encarregaram de desenvolver o tema proposto, quer como distintos relatores, quer como intervenientes, cujos atributos profissionais e pessoais são sobejamente conhecidos e de tão alta cotação que dispensam bem qualquer dos qualificativos que, por desnecessário, me abstenho de enunciar, mas de que são altamente merecedores.

Os seus conhecimentos teóricos e práticos sobre o assunto em foco, quase me permitiriam limitar aqui a minha actuação, conferindo-lhes a palavra.

Porém, e porque há que justificar a designação que me conferiram de «Apresentador», entendi que deveria dar uma ideia do esquema geral de como será exposto o tema do colóquio e apresentar cada um dos relatores e intervenientes, bem como o domínio em que farão as suas actuações.

Entrando na primeira parte desta programação, recorrerei a comparações indirectas que talvez ajudem a centralizar o problema.

Assim, recordo que num outro colóquio apresentado nas jornadas farmacêuticas de 1967, e no qual tomei parte, acentuei que certas determinações de controlo de qualidade, consideradas das mais importantes alguns anos atrás, começavam a perder essa extraordinária relevância que então se lhes dava, para cederem lugar a novos conceitos, orientados para uma explicação mais consentânea com os resultados obtidos na prática.

Referimo-nos, por exemplo, às provas de desagregação de comprimidos, até então consideradas com uma correlação altamente significativa entre os tempos obtidos «in vitro» nos sucos artificiais, e os níveis séricos apresentados pelos fármacos. A evolução dada à importância de tais determinações, que continuam no entanto a ter muito interesse, fez passar para um 2.º plano os tempos de desa-

gregação dos comprimidos em favor de velocidade de cedência e quantidade cedida do fármaco activo a partir dos fragmentos desagregados.

No colóquio que agora iniciámos poderemos verificar que novos horizontes se abrem para a pesquisa científica nos sectores da técnica farmacêutica. Poderemos mesmo afirmar que se começa um novo ramo da ciência farmacêutica, a que corresponde o neologismo português de Biogalénica, oferecendo amplo campo para exploração científica no domínio da formulação de medicamento.

A importância deste assunto é sobejamente demonstrada quando sabemos que foi realizado um congresso da F. I. P. em Montpellier abordando exclusivamente os problemas inerentes à absorção dos medicamentos.

É curioso notar que, tal como acontecia com o binómio *tempo de desagregação de comprimidos/velocidade de cedência dos fármacos*, os conceitos que vão ser aqui abordados, não sendo de modo algum, uma novidade, não encontraram, da parte dum elevada percentagem de farmacêuticos, aquele eco que seria de esperar da importância capital que envolve o esclarecimento dos mecanismos de absorção e eliminação dos fármacos no organismo humano, e em especial dos factores que podem influenciar essa absorção e excreção.

Portanto, a nossa função neste colóquio é a de alertar todos os colegas que por qualquer motivo não tenham podido acompanhar a evolução de assunto tão alicianante quanto indispensável de conhecer.

E porque temos de nos sujeitar a condicionalismos de programação destas jornadas, o intervalo de tempo que nos é conferido para abordar o tema deste colóquio, apenas permitirá ventilar alguns dos principais aspectos a que está subordinada a absorção dos fármacos *através do tubo digestivo*.

E mesmo delimitando assim o assunto do tema, será necessário que tanto os 4 relatores como os 3 intervenientes, circunscrevam o sector que lhes está confiado a consideração de relativa superficialidade, deixando contudo antever as potencialidades de exploração em profundidade.

Como «apresentador» limitar-me-ei a um equacionar do problema, a um enunciado dos diversos factores intervenientes, reservando para os ilustres colaboradores deste colóquio a explanação relativamente circunstanciada dos fenómenos, mecanismos e exemplos abrangidos no domínio das suas actuações.

Ao administrar-se um medicamento por via digestiva pode pretender-se que ele exerça uma acção exclusivamente local (e portanto não há absorção), ou que ele actue sistemicamente por passagem à corrente sanguínea ou à circulação linfática.

Do primeiro caso citaremos, a título de exemplo, os pensos gástricos, os anti-helmínticos, alguns anti-diarreicos, supositórios de acção local vasoconstritora ou de acção irritativa.

No segundo caso, aquele em que há absorção total ou parcial do medicamento, e que será o assunto mais ventilado neste colóquio, é evidente a intervenção de numerosos factores condicionantes.

Gostaria desde já de chamar a atenção para um facto cuja interpretação nem sempre é correcta e pode conduzir a erros graves.

Refiro-me à correlação entre efeito terapêutico e níveis sanguíneos de certos fármacos.

Na verdade já está hoje demonstrado que, por motivos de complexação plasmática, certos medicamentos podem atingir elevados níveis séricos sem que a sua actividade terapêutica lhes seja proporcional. É bastante conhecido o caso das tetraciclina, que em formulações pouco cuidadas pode induzir a tal erro.

Por outro lado aproveitamos a oportunidade para chamar a atenção de que nem sempre são sincrónicos os máximos de concentração plasmática e os máximos de efeitos terapêuticos ou biológicos.

Ouviremos falar aos ilustres relatores nos diversos tipos de transporte do fármaco para a circulação e bem assim da leis matemáticas que os regem. Embora a maioria dos fármacos seja absorvido por transporte passivo, por simples difusão, como é o caso dos catárticos salinos, outros envolvem um transporte activo bastante mais complicado (caso dos compostos de amónio quaternários e de vários outros).

A exemplificar os numerosos parâmetros que interferem na absorção dum medicamento citaremos alguns dos mais conhecidos e que poderíamos agrupar do seguinte modo:

a) — *Os que são respeitantes à membrana semipermeável*

e nos quais incluíamos as propriedades especiais das células do epitélio, a permeabilidade da membrana, a grandeza e sinal das cargas eléctricas, os movimentos peristálticos, as vilosidades, a superfície de contacto, etc.

b) — *Os que respeitam ao próprio fármaco*

e onde teremos de considerar a estrutura da molécula, a grandeza e sinal das cargas eléctricas, a difusibilidade o tamanho das partículas na forma farmacéutica, as propriedades lipófilas e hidrófilas, a solubilidade e velocidade de devolução, etc.

c) — *Causas mistas*

onde vamos incluir o factor temperatura, o pH do conteúdo gastro-intestinal, a actividade enzimática, a concentração de certos iões, a presença ou ausência de agentes complexantes, de emulgentes, as tensões interfaciais, a velocidade de esvaziamento do estômago, a acção competitiva entre moléculas, etc.

Através desta sumária enumeração de factores que intervenham na absorção dos fármacos, pode bem inferir-se a extraordinária complexidade dos fenómenos a ela inerentes e creio bem que já ninguém se lembrará dos antigos tempos do «mixture e mande».

Equacionado o problema, creio ter ficado desde já bem patente de que é necessário não limitar o estudo duma fórmula farmacéutica à simples colocação em prática dos conhecimentos de tecnologia até agora adquiridos, e num ou noutro caso mentalizarmo-nos contra alguns conceitos, menos correctos que até há alguns anos estavam enraizados em nós.

Assim, por exemplo, era clássico o conhecimento de que o suco gástrico era fortemente ácido, pH entre 1 e 3, e o suco entérico era alcalino.

Este conhecimento servia de base à elaboração de fórmulas para cobertura entérica de comprimidos, cápsulas, drageias. A verdade porém é que o pH intestinal raramente é alcalino e o valor mais alto de pH se observa ao nível do colon onde geralmente a absorção dos medicamentos é fraca.

Graças à técnica «pyxigráfica» de PERRENOUD foi possível fazer colheitas a níveis diferentes do tubo digestivo. Pode verificar-se que nos segmentos do intestino em que o medicamento é mais geralmente absorvido, o gradiente de pH é muito pequeno, variando entre 5 e 6 em média.

Há alguns anos atrás não seria fácil saber que os sais biliares e a Vitamina B₁₂ são principalmente absorvidos ao nível do ileon. Conhecedores de que

geralmente a presença de alimentos no estômago retarda a absorção dos fármacos, não deveremos contudo esquecer que, no caso da griseofulvina é melhorada a absorção com a administração simultânea de gorduras.

Também há vários anos atrás seria difícil prever que iões alcalino-terrosos e muitos anti-ácidos poderiam originar complexos com a tetraciclina, dificilmente absorvíveis, tal como acontece com a lincomicina em presença dum gel de pectina e caulino.

Também o actual conhecimento de que um tratamento preliminar por barbitúricos inactiva o tratamento por anti-coagulantes, é da maior importância nos tratamentos de urgência.

Embora seja quase intuitivo que a micronização dum pó aumenta a absorvibilidade dum fármaco, por vezes haverá contra-indicações para isso (caso da fenotiazina).

Sempre que um certo medicamento apresente polimorfismo, devem usar-se de preferência as formas metastáveis. Nalguns casos prefere-se a forma amorfa à cristalina (alguns corticosteróides, aspirina, barbitúricos, novobiocina).

Permito-me ainda recordar que o uso tão frequente, em tecnologia, de agentes tensio-activos, tem de ser bem estudado porquanto a sua concentração pode conduzir à formação de complexos não absorvíveis, ou interferir nos processos enzimáticos, etc.

Para terminar estas ligeiras considerações sobre factos pouco conhecidos, gostava de lembrar que, ao contrário do que mais vulgarmente se tem difundido, a compressão directa não favorece a cedência do fármaco.

Equacionado o problema e enumerados alguns dos principais factores influentes, bem como diversos exemplos que se afastam bastante dos conhecimentos clássicos, resta-nos, para cumprir a programação enunciada no início deste colóquio, apresentar os relatores e intervenientes que abordarão com toda a sua experiência e saber as sub-divisões do tema geral, que lhes foi confiada.

Assim, por uma questão sequencial, e neste caso particular por se tratar duma senhora, vamos dar a palavra à colega MARIA LUÍSA RUIVO que exerce as suas funções profissionais num importante Laboratório da Indústria Farmacêutica, no aspecto plurifacetado de chefe do Sector de Estudo e Ensaios.

Abordará, neste colóquio, as generalidades sobre absorção no tracto digestivo, encarando os mecanismos físico-químicos e fisiológicos inerentes. O trabalho que vai apresentar foi realizado de colaboração com a colega MARIA DA GRACA VIEIRA DE FARIA

Tem a palavra a colega MARIA LUÍSA RUIVO (*Ver pág. 161*)

Por sequência lógica, o colega MANUEL VIEIRA DA SILVA, director Técnico dum dos principais Laboratórios da Indústria Farmacêutica Nacional, em trabalho realizado de colaboração com o colega JOÃO MANUEL DA SILVA NUNES, vai abordar, mais especificamente, a absorção ao nível da boca e do estômago.

Tem a palavra o colega VIEIRA DA SILVA (*Ver pág. 168*)

Continuando a examinar os fenómenos de absorção ao longo do tubo digestivo, o colega SARMENTO RODRIGUES MORGADO, que exerce importante cargo num outro grande Laboratório de Indústria Farmacêutica, falar-nos-á dos vários aspectos da absorção ao nível dos intestinos.

Tem a palavra o colega SARMENTO (*Ver pág. 174*)

Finalmente, continuando a sequência dada até agora, o 4.º relator, Doutor ALFREDO AMARAL E ALBUQUERQUE, 1.º assistente desta Faculdade, versará o problema da absorção ao nível da mucosa rectal, assunto a que poderá imprimir o valioso contributo dos seus completos conhecimentos, colhidos a quando da preparação da sua tese de doutoramento.

Tem a palavra o Doutor ALBUQUERQUE (*Ver pág. 184*)

Ouvidos os quattros relatores, e no intuito de complementar este colóquio de maneira brilhante, iremos escutar com o maior agrado, o fruto de experiências práticas, vividas por 3 distintos colegas, todos eles membros ilustres do corpo docente desta Faculdade.

São eles o Doutor RUI MANUEL RAMOS MORGADO, 1.º assistente de Farmácia Galénica e de Indústria Farmacêutica, o Doutor ANTÓNIO JOSÉ DA SILVA COSTA, 1.º assistente de Farmacodinamia, e o Doutor ALBERTO MOREIRA ROQUE DA SILVA, 1.º assistente de Análises Físico-Químicas...

Embora o tempo de que dispomos seja já muito escasso, se algum dos colegas presentes desejar dar alguma achega aos assuntos aqui ventilados, fará o favor de indicar o seu nome e disporá de 5 minutos para os esclarecimentos que nos quiser dar.

A todos os que fizeram o favor de colaborar neste colóquio, imprimindo-lhe o interesse e brilhantismo com que foi abordado o respectivo tema, quero agradecer em nome da Comissão Organizadora destas Jornadas. Também não quero deixar de agradecer a todos quantos, pacientemente e com manifesto interesse, se dignaram escutar os conceitos ventilados e assegurar o necessário calor humano da sua presença.

A todos muito obrigado.

Terminado este colóquio, pudemos verificar que existem um certo número de ensaios «in vitro», possíveis de realizar sem grande dificuldade, e através dos quais podemos obter úteis informações que ajudem a obter medicamentos cujos princípios activos sejam bem absorvidos, se for caso disso.

Portanto, parece-me que talvez não fosse descabido sugerir um voto a incluir nestas jornadas.

Esse voto poderia ser, por exemplo:

«Que sempre que possível, sejam incluídas nas monografias da F. P. controlos rápidos de eficácia, e fornecer indicações do que se deverá fazer para não anular a actividade terapêutica do fármaco, e ainda do que se poderá fazer para aumentar ou melhorar a absorção, sempre condicionadas, evidentemente, pelas vias de administração».

Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

GENERALIDADES SOBRE A ABSORÇÃO DE MEDICAMENTOS AOS DIVERSOS NÍVEIS DO TUBO DIGESTIVO

MARIA LUÍSA RUIVO

MARIA DA GRAÇA FARIA

1. NATUREZA DAS MEMBRANAS E MECANISMOS DE TRANSPORTE

Para produzir os seus efeitos, um medicamento deve existir numa concentração adequada no local de acção.

A principal barreira que se opõe à penetração dos medicamentos do meio exterior (tracto digestivo) para o meio interior (plasma), pelo qual os medicamentos são obrigatoriamente veiculados até ao local de acção específico, é constituída pela membrana dos epitélios das mucosas.

Observações feitas por OVERTON, e, mais tarde por COLLANDER e BÄRLUND permitiram concluir que as membranas são constituídas por uma fina camada de material lipídico interceptada por poros cheios de água. Estudos subsequentes, indicaram que a membrana é constituída por uma camada bimolecular de lípidos ou mucoproteína, interrompida por numerosos poros aquosos num estado de equilíbrio dinâmico. A espessura das membranas é da ordem dos 100 Å. Os poros variam entre 4 e 40 Å.

Os mecanismos pelos quais o medicamento atravessa a membrana são dos seguintes tipos:

1.1 Transporte passivo

A penetração efectua-se essencialmente por duas vias: por *difusão* através da camada lipídica ou por *filtração* através dos poros aquosos.

A *difusão* de um soluto pode ser regida pela lei de Fick que diz que a velocidade de difusão $\frac{dm}{dt}$ é directamente proporcional à área A da membrana absorvente e à diferença de concentração nos dois lados da membrana dc e inversamente proporcional à espessura da membrana dx .

$$\frac{dm}{dt} = - D A \frac{dc}{dx}$$

sendo D a constante de proporcionalidade que é verdadeiramente um coeficiente de difusão e $\frac{dc}{dx}$ um gradiente de concentração através da membrana.

Na absorção passiva, a força que impele o fármaco através da membrana é o gradiente de concentração através dela.

BRODIE e colaboradores utilizaram ainda uma teoria de *pH de partilha* para explicar a absorção passiva de numerosos compostos. A base desta teoria é de que as fracções não ionizadas do fármaco são, com frequência, lipossolúveis, ao passo que as fracções ionizadas não são. Então, as fracções não ionizadas atravessarão, de preferência, as membranas lipídicas.

A penetração por difusão através da camada lipídica é determinada no caso de substâncias não ionizadas, pelo coeficiente de partilha O/A, e, no caso de electrólitos orgânicos, pela constante de dissociação (pKa) e o pH do meio, assim como, secundariamente, para valores de pKa iguais, pelo coeficiente de partilha O/A.

Em geral, as soluções ácidas facilitam a absorção de ácidos fracos e impedem a absorção de bases fracas, e as soluções básicas ajudarão a absorção de bases fracas e impedem a absorção de ácidos fracos.

Quando se engole um fármaco, ele dissolve-se no compartimento aquoso do tracto gastro-intestinal. Se a membrana mostra permeabilidade para as formas não ionizadas do fármaco, o pH do meio influencia a velocidade de distribuição deste.

A absorção do ácido salicílico do tracto gastro-intestinal para o plasma é um exemplo. O pKa do ácido salicílico é 3, o do plasma é 7,4 e o pH do estômago varia entre 1 e 3,5. A pH 2 cerca de 91 % do ácido salicílico existe na forma não dissociada e, portanto, absorvível, enquanto que a pH 5 só cerca de 1 % existe nesta forma. Portanto, a absorção dá-se melhor no estômago.

Com a atropina que é uma base fraca de pKa 9,65 acontece que a absorção se dá mais facilmente no intestino delgado do que no estômago por ser aí que se encontra mais indissociada.

A *filtração* através dos poros de água é outro tipo de transporte passivo e dá-se sempre que exista um grande fluxo de água como resultado de um hidrostático ou de diferenças de pressão osmótica através da membrana. O fluxo de água arrasta consigo algumas moléculas solúveis na água que sejam suficientemente pequenas para atravessar os poros. Por exemplo, no epitélio intestinal, o tamanho dos poros é à volta de 4Å, só permitindo a passagem de água, ureia e álcool que são moléculas pequenas. Substâncias solúveis na água com pesos moleculares superiores a 100 a 200 geralmente já não passam através dos poros.

da Ordem dos Farmacêuticos

1.2 Transporte activo

O transporte passivo não permite explicar a passagem de todos os fármacos através das membranas celulares. Processos de transporte activo especializados têm sido responsáveis pela rápida transferência celular de certos iões orgânicos e moléculas polares assim como muitos substractos naturais como açúcares, aminoácidos e pirimidinas.

Os processos de transporte activo diferem do passivo porque têm selectividade, saturabilidade e necessidade de energia. No transporte activo, o soluto é transportado contra um gradiente de concentração, isto é, do de mais baixa concentração para o de mais alta.

A energia requerida pode ser a alta energia das ligações do trifosfato de adenosina. A conversão desta energia em trabalho de transporte activo é mediada por um ião adenosinotrifosfato de sódio sensibilizado.

1.3 Difusão facilitada

DANIELLI USOU a expressão «difusão facilitada» para descrever um mecanismo de transporte por «transportadores» que não se move contra um gradiente de concentração ou de potencial e que não requer energia como no transporte activo. No entanto, a difusão facilitada tem as propriedades de saturação, inibição competitiva e especificidade comuns ao processo de transporte activo. Os «transportadores» são componentes da membrana que formam um complexo com a substância a ser transportada. Presume-se que o complexo se forma dum dos lados da membrana e se difunde para o outro lado onde a substância se volta a ligar depois do que o «transportador» volta à superfície original para repetir o processo.

Sugeriu-se que o piridoxal, certos fosfolípidos e proteínas intracelulares móveis com afinidades específicas podem actuar como «transportadores» no intestino. É o caso da absorção intestinal dos sais de amónio quaternários. LEVINE admite que a fracção fosfatidopeptídica que existe ao nível da mucosa é o receptor aniónico que se combina com o catião de amónio quaternário formando um complexo lipossolúvel e, como tal, absorvível. Também o aumento de absorção provocado por adjuvantes, neutralização de carga ou alteração de propriedades físicas representam mecanismos de difusão facilitada.

1.3 Pinocitose

Tem sido citado como um outro mecanismo de absorção. Neste processo, a célula envagina-se e rodeia a substância que será absorvida. Este mecanismo de absorção tem pouca importância na absorção gastro-intestinal.

A velocidade de absorção dos fármacos ao nível do tracto gastro-intestinal pode ser afectada por vários factores que podem ser de natureza físico-química, fisiológica ou tecnológica. Dentro de cada um destes citaremos os mais importantes.

2. FACTORES FÍSICO-QUÍMICOS

2.1 Dimensões das partículas

Um sólido compacto tem mais dificuldade de absorção do que um finamente dividido. Para que um dado fármaco possa actuar administrado por via gastro-intestinal, tem que se dissolver nos seus sucos.

A equipação de NOYES-WHITNEY exprime a dissolução dum sólido num solvente líquido que não reaja com ele:

$$\frac{dc}{dt} = KS (C_s - C_t)$$

sendo $\frac{dc}{dt}$ a velocidade de dissolução, K a constante de proporcionalidade, S a área das partículas sólidas, C_s a concentração de uma solução saturada do fármaco, C_t a concentração numa solução no tempo t .

Evidentemente que a velocidade de dissolução depende da área das partículas e, portanto, do seu tamanho. Uma diminuição deste, aumenta, S , que faz aumentar $\frac{dc}{dt}$ ou seja a velocidade de dissolução.

Verifica-se este facto, por exemplo, na griseofulvina que micronizada aumenta a absorção, e com outras substâncias anti-infecciosas como as sulfamidas. No entanto, há substâncias em que a micronização pode não ter interesse, como por exemplo, no caso dos antihelmínticos do tipo da fenotiazina que actua sobre os parasitas do intestino grosso. A sua micronização faz aumentar a solubilidade dando-se a absorção rapidamente o que não convém. Também substâncias pouco estáveis no suco gástrico, como a eritromicina e os seus ésteres seriam mais facilmente destruídas com a micronização.

2.2 Polimorfismo

As diferentes formas cristalinas de uma mesma substância podem-se distinguir por certos caracteres, como sejam: ponto de fusão, espectro do infra-vermelho, espectro de difracção pelos raios X e solubilidade.

As formas polimorfas podem ser diferentemente absorvidas. Por exemplo, o palmitato de cloranfenicol existe em 3 formas: duas cristalinas A e B, em que apenas a B é absorvida, e uma amorfa C que também é absorvida.

3. FACTORES FISIOLÓGICOS

3.1 Superfície absorvente

O estômago por ser um órgão pouco vascularizado não está fisiologicamente adaptado à absorção.

As primeiras porções do intestino delgado apresentam maior superfície absorvente devido à presença, nestes segmentos, de válvulas coniventes ao nível das quais existem numerosas microvilosidades que permitem aumentar extraordinariamente a relação mucosa/superfície serosa, relativamente aos outros segmentos. Experiências feitas com a tetraciclina em cães permitiram concluir que é nas primeiras porções que a absorção é máxima.

O pH ao nível dos diferentes segmentos do tubo digestivo tem igualmente importância na absorção. No estômago o pH varia entre 1 e 3,5. O pH do suco intestinal vai de 5 a 6 no duodeno, até 8 no baixo íleon. DEMOLLE e colaboradores demonstraram que o pH intestinal ao nível do jejuno, que é onde se dá a maior absorção dos medicamentos, se situa em cerca de 5. Experiências feitas com aspirina revestida com semi-ésteres de copolímeros do ácido maleico de diferentes valores de pH de dissolução permitiram concluir que o agente de revestimento entérico ideal se situa a pH cerca de 5. Verificou-se que a aspirina é tanto mais facilmente, absorvida quanto menor é o pH de dissolução desse agente de revestimento. Com a aspirina não revestida verifica-se que, segundo a teoria de pH de partilha, a absorção se dá rapidamente no estômago a pH 2. Como ela, no entanto, pode provocar erosões gástricas por perda das células da superfície mucosa, devido ao aumento de acidez gástrica, aconselha-se juntar bicarbonato de sódio como neutralizante (comprimidos efervescentes) ou tampões com glicinato de dihidroxialumínio e carbonato de magnésio, ou revestimentos entéricos, já descritos, dando-se, então a absorção ao nível do intestino.

Com as bases fracas como os alcalóides acontece que a pH baixo estão largamente ionizadas e, portanto, menos capazes de ser absorvidas. Para aumentar a taxa de absorção tem-se aconselhado a sua alcalinização o que faz predominar as formas indissociadas.

3.2 Influências dos alimentos e substâncias estranhas

A presença de alimentos, sobretudo sólidos, no estômago, pode influenciar a absorção dos medicamentos, por dificultarem o esvaziamento deste.

A presença de excipientes espessantes, como a sacarose e a metilcelulose, podem interferir na absorção não só porque dificultam o esvaziamento do estômago como também porque aumentam a viscosidade do meio, dificultando a velocidade de difusão das moléculas terapêuticas nas membranas.

Um grande volume de conteúdo gástrico e uma fraca pressão osmótica reduzem o tempo de esvaziamento do estômago.

Também o pH tem influência. Um pH muito ácido, por exemplo, em doentes com hipercloridria provocada por úlcera duodenal, prolonga o tempo de esvaziamento, dando-se o contrário em doentes com acloridria.

Os iões alcalino-terrosos presentes nos alimentos podem dar com a tetraciclina e derivados, complexos insolúveis dificilmente absorvíveis.

Também a administração simultânea de lincomicina e de uma suspensão de caulino num gel de pectina pode provocar a formação de um complexo por adsorção, e conseqüente diminuição da absorção.

Certos medicamentos como a aspirina, sais de morfina e codeína aumentam o tempo de esvaziamento do estômago, possivelmente devido à acção sobre os centros nervosos, sendo de aconselhar, para favorecer a absorção, ingerir grandes quantidades de líquido simultaneamente.

Outros medicamentos, como os sais de amónio quaternário podem reagir com os produtos de secreção da mucosa gastro-intestinal e influenciar a absorção: A formação de complexos entre estes e os polisacaridos da mucina intestinal dificulta-a; a complexação com a fracção peptidofosforilada, que actua como «transportador» facilita-a.

Também os medicamentos que exercem acção sobre os mecanismos de natureza enzimática podem exercer influência sobre a absorção.

A administração simultânea de paracetamol e hidrocortisona (ou prednisona) provoca um aumento dos níveis plasmáticos em esteróides, devido à inibição da glicuro-conjugação dos esteróides pelo paracetamol. Também depois de tratamentos com barbitúricos se pode dar a inactivação de alguns medicamentos, como os anti-coagulantes.

3.3 Outros factores

Nos organismos muito jovens, os sistemas enzimáticos que intervêm nas biotransformações dos medicamentos, ainda não estão bem formados, e nos velhos dá-se uma diminuição da capacidade do poder de transformação metabólica.

Também certos estados patológicos podem exercer acção sobre a absorção: doentes do fígado, por exemplo, podem por diminuição do poder de glicuroconjugação prolongar o tempo de semi-vida de certos medicamentos; doentes diabéticos e com cirrose podem aumentar a actividade das sulfamidadas por redução do poder de complexação entre o medicamento e as proteínas séricas.

4. FACTORES TECNOLÓGICOS

4.1 Acção de agentes tensioactivos

Os tensioactivos podem actuar por três mecanismos bem definidos:

- a) Em concentrações baixas, por diminuição da tensão superficial ao nível das membranas celulares, permite favorecer a solubilização de numerosas substâncias e melhorar a absorção.

- b) Em concentrações altas, por formação de complexos com certos medicamentos de carácter lipofílico, reduzindo consideravelmente a eficácia destes.
- c) Por acção sobre certos processos fisiológicos: prolongamento do tempo de esvaziamento gástrico, efeito inibidor da secreção gástrica, modificação dos caracteres de permeabilidade das membranas celulares, etc.

4.2 Acção de adjuvantes

Os adjuvantes de absorção serão compostos capazes de proteger o fármaco da destruição pelos sucos digestivos e originar com eles complexos mais facilmente absorvíveis.

A formação de misturas eutécticas também pode ter influência na absorção. Por exemplo, a associação sulfatiazol mais ureia, que ao juntar à água origina a formação de partículas microcristalinas mais facilmente absorvíveis.

Certos complexos, como sejam o cloridrato de tetraciclina com o cloridrato de glucosamina, ou tetraciclina base com hexametáfosfato de sódio pode provocar o aumento de absorção da tetraciclina. Parece haver vários motivos para esse aumento, como sejam a diminuição de eliminação na bilis, urina e fezes, alteração no equilíbrio de ligação entre células, proteínas e fases aquosas do sangue, alteração na permeabilidade das células, alteração no metabolismo do fígado.

A adição de resinas trocáveis de elevado peso molecular provoca uma diminuição de absorção. O fármaco liga-se com a resina originando um complexo, que só é absorvido quando se liberta. Essa libertação vai-se dando lentamente do complexo para os sucos digestivos e só quando está livre, actua. Este princípio usa-se nas formas farmacêuticas de acção prolongada.

Também certas macromoléculas carregadas podem aumentar a absorção devido ao efeito DONNAN. Quando o fármaco e a macromolécula apresentam carga semelhante, e o fármaco é susceptível de penetrar na membrana gastro-intestinal, pode-se conseguir esse aumento.

A equação DONNAN pode-se escrever:

$$\frac{[D^-]_p}{[D^-]_g} = \sqrt{1 + \frac{[M^-]}{[D^-]_g}}$$

em que $[D^-]_p$ e $[D^-]_g$ representam as concentrações do fármaco carregado negativamente no plasma e no tracto gastro-intestinal, e $[M^-]$ a concentração da macromolécula carregada negativamente no tracto, e não absorvível.

Quando $[M^-]$ é maior que $[D^-]_g$, $[D^-]_p / [D^-]_g$ resulta maior que 1. Quando $[M^-]$ é igual a zero ou pouco maior que $[D^-]_g$, $[D^-]_p / [D^-]_g$ é igual a 1. Com efeito, o equilíbrio Donnan exige um equilíbrio de cargas de cada lado da membrana. Uma vez que as macromoléculas carregadas não podem atravessar a membrana, repelem e impelem a transferência de moléculas transportáveis da droga do mesmo sinal e obrigam o equilíbrio $[D^-]_p / [D^-]_g$ a exceder 1.

4.3 Factores ligados às condições de trabalho

As forças de compressão exercidas sobre os granulados e os pós que serão levados à forma de comprimidos exercem uma influência profunda sobre a sua estrutura, existindo, em geral, uma pressão crítica para a qual a acção de desintegrantes parece ser a mais favorável, e a velocidade de solubilização dos princípios activos a mais marcada.



Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

ACÇÃO E ABSORÇÃO DOS MEDICAMENTOS AO NÍVEL DA BOCA E DO ESTÔMAGO

MANUEL J. J. VIEIRA DA SILVA e JOÃO M. SILVA NUNES

Numerosos são os exemplos, na literatura mundial, de medicamentos cuja administração não origina a resposta terapêutica esperada. E se em muitos casos o facto pode ser atribuído às características do doente, tais como: a sensibilidade individual, o sexo, a idade, a coexistência de várias afecções, etc., a maior parte das vezes ela deve-se a uma formulação ou manipulação inadequadas. Deste modo, é bem compreensível a importância que apresenta, a correcta preparação de um medicamento, sobretudo no tocante à velocidade de absorção e à consequente concentração plasmática, em princípio ou em princípios activos. Há, portanto, numerosos factores a considerar para que um dado medicamento origine a resposta terapêutica que dele se pretende, sendo porém os mais dominantes, não só a adequada formulação, mas também a escolha mais conveniente da via de administração. Daqui a criação por parte dos americanos do termo 'Biopharmaceutics' para definir o estudo das relações entre as propriedades físico-químicas dos fármacos, a sua forma de administração e os efeitos biológicos observados.

Em português o termo Biogalénica, corresponde, na douda opinião dos Ilustres Professores LUÍS PRISTA e CORREIA ALVES, ao conceito atrás enunciado. Vejamos, portanto, alguns aspectos técnicos e terapêuticos actuais da fabricação de medicamentos, relacionados com problemas de actividade terapêutica.

A preocupação dominante do formulador na realização de comprimidos bem assim como na de outras formas farmacêuticas, tem por consequência ser a de pôr, o mais rapidamente possível, à disposição do organismo o fármaco, a fim de se obter uma acção imediata (exceptuando claro está os casos em que se pretende, pelo contrário, uma acção prolongada).

Em muitos casos e em particular quando o medicamento é chamado a exercer uma actividade sedativa ou hipotermizante imediata e é caracterizado por uma constante de dissociação (pKa) fraca, que lhe confere um carácter lipófilo susceptível de favorecer a sua difusão passiva ao nível da mucosa gástrica, os comprimidos deverão desagregar-se rapidamente.

E não somente a desagregação dos comprimidos deverá efectuar-se em intervalos de tempo muito curtos, como também em condições que permitam assegurar a dispersão dos elementos, em partículas coloidais.

Os factores susceptíveis de exercer uma influência determinante sobre a velocidade de desagregação dos comprimidos são suficientemente conhecidos. Recordemos apenas que o estado de divisão dos granulados utilizados na fabricação dos comprimidos, a utilização de agentes desagregantes de grande poder de

absorção de água e as características de porosidade dos granulados, bem como a dos comprimidos, representam os factores dominantes que comandam a velocidade de desagregação.

As características de porosidade parecem ser determinadas em grande parte pelas condições de granulação. E a partir do momento em que foi examinada a influência dos diferentes processos de granulação sobre os caracteres físicos e actividade neutralizante de granulados anti-ácidos, pôs-se claramente em evidência o papel importante da porosidade sobre a eficácia desta forma farmacêutica.

Os factores susceptíveis de assegurar uma dispersão dos elementos constituintes dos granulados, em partículas coloidais, são mal conhecidos, mas pode supor-se que a natureza dos excipientes é chamada a desempenhar neste ponto um papel considerável.

A necessidade, com vistas a favorecer a absorção, de assegurar uma dispersão em partículas finas dos elementos dos comprimidos, tem sido sublinhada por numerosos autores, sendo bastante provável que no futuro as Farmacopeias exijam tipos de desagregação que não andarão muito longe dos 3 tipos morfológicos de cedência já conhecidos: o tipo de desintegração macrogranular, apresentando aglomerados em grânulos ou plaquetas com depósito não dispersível; o tipo microgranular com 2 sub-tipos: um com aglomerados em cometa e o outro em partículas com depósito facilmente dispersível e, por último, o tipo micronizado de aspecto coloidal que apresenta após a desagregação um líquido opalescente sem depósito.

Certas tendências neste sentido manifestam-se especialmente na farmacopeia alemã *Deutsches Arzneibuch* (D A B 7), que exige um tempo de desagregação da ordem dos 5 minutos para os comprimidos chamados a exercer uma acção rápida, o mesmo que na 17.^a Revisão da Farmacopeia dos Estados Unidos da América do Norte, se exige para os comprimidos de aspirina.

Autores americanos preocupados em assegurar um grau de eficácia terapêutica elevado e de verificar a rapidez de cedência ao organismo dos medicamentos, sob a forma de comprimidos, vão mesmo ao ponto de propor a substituição dos testes clássicos de desagregação por ensaios de dissolução. Daí as próximas edições prestes a saírem, da 18.^a Revisão da Farmacopeia dos Estados Unidos da América e da 13.^a edição do Formulário Nacional Norte-Americano poderem vir a inserir para comprimidos, a prova de dissolução, o que por certo será imitado pelas futuras edições das diversas Farmacopeias Nacionais em cada País.

Nesta prova aprecia-se a velocidade de dissolução, avaliando as quantidades de princípio activo dissolvidas num meio líquido conveniente ao fim de certos períodos de contacto e em condições bem determinadas.

Como exemplo citaremos o caso concreto de cápsulas de cloranfenicol, em que o Organismo Oficial Americano, F. D. A., estabeleceu os seguintes tores: percentagem de antibiótico libertado em 10 minutos, 85 %; em 20 minutos, 93 %; e em 30 minutos, 98 %.

Os farmacêuticos da Indústria encarregados de elaborar fórmulas por via oral, terão vantagem em recorrer sistematicamente a estes ensaios de dissolução, não somente com vistas a seleccionar entre várias fórmulas quais serão presumíveis de assegurar a melhor absorção, mas ainda para controlar a reprodutibilidade dum lote de fabrico para outro, das características dos comprimidos, em função dos princípios, que acabam de ser enunciados.

Nos Estados Unidos da América, em virtude da reconhecida e comprovada influência da formulação sobre eficácia terapêutica, existe entre os farmacêuticos formuladores e os médicos uma colaboração activa, ao nível dos Serviços de Desenvolvimento Industrial, e de certos centros de pesquisa, para estudar de maneira mais precisa a influência exercida por diversos excipientes e mesmo por certas técnicas de fabrico, na absorção dos princípios activos.

Postas estas considerações, acerca dos factores que influenciam a absorção e a conseqüente acção das drogas, vamos entrar no capítulo de absorção e acção dos medicamentos ao nível da boca e do estômago.

A via oral, via natural da introdução dos alimentos no organismo, constitui o método de administração de drogas empregado com mais frequência. É, na realidade, a via mais simples e mais conveniente, sendo geralmente a via escolhida se não se pretende obter da droga administrada um efeito muito rápido. Qualquer que seja o interesse das outras vias de administração, a via digestiva é sem dúvida a mais geral.

A sua importância advém-lhe, por um lado, da extrema variedade de produtos que assim podem ser administrados; por outro lado, da possibilidade de escolher o modo de introdução do medicamento no organismo, perlingual, bucal ou rectal.

A absorção pelo tubo digestivo, tem sido objecto de numerosos trabalhos, que têm procurado estabelecer a que nível se faz mais particularmente a absorção. O estudo histológico e anatómico das diferentes porções do tubo digestivo trouxe ensinamentos interessantes que confirmaram os factos observados e as numerosas experiências efectuadas.

A cavidade bucal é atapetada por um epitélio do tipo malpighiano sem camada córnea. As papilas dérmicas são altas, estreitas e muito vascularizadas. Esta intensa vascularização e a ausência da camada córnea explicam o notável índice de absorção a este nível.

O sangue proveniente desta região dirige-se às veias jugulares e depois, por intermédio dos troncos braquiocefálicos venosos, chega à veia cava superior, atingindo deste modo a circulação geral sem passar pelo fígado.

Como consequência disso muitos fármacos que seriam inactivados pela via gastrintestinal (por acção dos fermentos digestivos, do pH do suco gástrico ou por metabolização hepática) passam directamente à circulação geral absorvidos pela via sublingual a que alguns autores chamam também perlingual.

A intensidade de absorção ao nível da cavidade bucal foi verificada pelo facto de certos venenos, particularmente enérgicos, produzirem sintomas de intoxicação praticamente a seguir ao momento da sua introdução na boca.

Assim o cianeto de potássio é rapidamente mortal se for colocado debaixo da língua dum coelho traqueotomizado e cujo esófago foi laqueado. Uma gota de nicotina nas mesmas condições provoca no cão salvação, dispneia e morte.

A absorção por via sublingual, no que se relaciona com a quantidade de substâncias que atinge com maior ou menor velocidade a corrente sanguínea, depende essencialmente de 2 factores: natureza da própria substância activa e propriedades do excipiente que a veícula.

BECKETT e Col., ao estudarem a cinética da absorção bucal de várias anfetaminas, verificaram que a absorção bucal destas substâncias está intimamente relacionada com a concentração da droga não ionizada na boca, concluindo que, quanto mais progressivamente alcalino se for tornando o excipiente, tanto mais substanciais se tornam as quantidades de anfetaminas absorvidas, num determinado espaço de tempo.

Os mesmos autores verificaram ainda que os isómeros ópticos eram absorvidos na mesma medida e que quando várias drogas eram colocadas na boca simultânea ou separadamente, a absorção era idêntica nos dois casos.

Isto indica que a absorção bucal envolve difusão passiva da forma ionizada da droga numa fase hidrófila para uma fase lipófila, o que demonstra inequivocamente que a absorção do fármaco depende do seu coeficiente de partilha óleo/água, podendo a penetração deste ser contrariada ou auxiliada pela solubilidade do próprio excipiente.

Dum modo geral observa-se uma mais fácil absorção quando os medicamentos são dissolvidos em álcool. É o caso, por exemplo de muitos alcalóides que são facilmente absorvidos por esta via quando em solução etanólica, no estado de bases livres.

KATZ e BARR ao estudarem o efeito das várias formas duma droga na absorção sublingual, quando administrada em diferentes veículos, utilizaram a estriçnina, a aconitina e os barbitúricos em animais de experiência, tendo utilizado um método que lhes permitiu evitar a deglutição e a aspiração. A deglutição por lacteação do esófago e a aspiração por intubação da traqueia, o que permitiu que os fluídos acumulados na cavidade bucal não fossem aspirados.

A expulsão do comprimido ou da solução pelo animal foi prevenida administrando as formas farmacêuticas com o animal anestesiado.

Deste modo deu-se a absorção sublingual a qual pôde ser avaliada por métodos farmacológicos, por determinação dos níveis sanguíneos e pelo uso de isótopos radioactivos.

Assim soluções ou suspensões daquelas drogas, conforme os casos, foram administradas sublingualmente a animais anestesiados, preparados nas condições indicadas. Este método foi delineado para que não houvesse a menor possibilidade das drogas serem expelidas.

Como demonstram os tempos necessários para o aparecimento de convulsões em ratos anestesiados ou para a ocorrência da morte nos mesmos animais, o sulfato de estriçnina em etanol, o mesmo sal em água e a estriçnina-base em álcool, foram bem absorvidos sublingualmente na ordem indicada. Por outro lado verificaram que a estriçnina-base suspensa em água não foi absorvida. O uso da base ou do sal e o veículo empregado tem muito maior importância na absorção sublingual do que na absorção oral.

A aconitina em etanol foi mais rapidamente absorvida sublingualmente que o cloridrato de aconitina em água, não se notando diferenças na absorção subcutânea.

Soluções alcoólicas de barbitúricos, assim como as soluções aquosas dos seus sais sódicos, foram absorvidas sublingualmente como ficou demonstrado pelo aumento do tempo de sono em ratos anestesiados.

As soluções alcoólicas produziram prolongamentos ainda superiores, na duração da anestesia.

A forma do fármaco e o veículo usado tomam assim relevante importância no jogo das taxas de absorção sublingual.

No campo dos relaxantes musculares e dos agentes bloqueadores do sistema neurovegetativo, mais propriamente no caso do curare e dos alcalóides com ele relacionados, os mesmos autores, administraram soluções daquelas drogas a animais preparados nas condições atrás indicadas. Em comparação com o efeito produzido por doses intravenosamente administradas, altíssimas doses sublinguais de cloridrato de d-tubocurarina, iodidrato de metadine, anestine e flaxedil não produziram efeito na resposta ao bloqueamento do músculo gastrocnémio por estimulação do ciático.

A administração sublingual de 3 a 6 vezes a dose intravenosa de cloridrato de dibenammina ou de 10 vezes a dose intravenosa de HYDERGINE produziu uma lenta e fraca obstrução adrenérgica como se depreende pela medida da resposta à epinefrina em cães anestesiados.

KATZ e BARR, em ensaios realizados em animais, verificaram ainda que a velocidade e a taxa de absorção por via sublingual dependem muitas vezes das propriedades do excipiente. Deste modo um estudo comparativo realizado com comprimidos de iodeto de sódio radioactivo mostrou que dos vários excipientes utilizados (lactose, sacarose, carbowax, 1.540 e 4.000, monoestearatos de polietileno-glicol 1.000 e 4.000, span 65, tween 61, mirj 52, manteiga de cacau, monoestearato de glicerilo e monoestearato de glicerilo SE), proporcionaram ao fim de

3 horas, taxas de absorção que foram desde 0 % com triestearato de sorbitano, até 100 % com o monoestearato de glicerilo autoemulsionante.

Comprimidos de fenobarbital sódico preparados com os mesmos excipientes que acabamos de relatar, foram administrados por via sublingual a coelhos anestesiados. Verificou-se, após determinações periódicas dos níveis sanguíneos, por espectrofotometria no ultravioleta, que não havia correlação entre as taxas de absorção do fenobarbital sódico e o iodeto de sódio radioactivo. Observou-se também que a mais eficaz absorção foi a conseguida com os excipientes monoestearato de polietilenoglicol 1.000, carbowax 1.540 e lactose, em que respectivamente 100 %, 99 % e 95 % do fármaco foram absorvidos em 2 horas.

Os mesmos autores determinaram ainda os tempos de desagregação *in vitro* e *in vivo* de comprimidos sublinguais de iodeto de sódio radioactivo, veiculados com os excipientes referidos, tendo concluído não haver correlação entre as taxas de absorção e os tempos de desagregação dos comprimidos.

Por tudo isto se conclui que é fundamental a influência das características físico-químicas da droga e da natureza do excipiente na taxa de absorção sublingual, podendo acrescentar-se que a maior ou menor velocidade de dissolução ao nível da boca é função do coeficiente de partilha lipófilo-hidrófilo dos fármacos.

A título de curiosidade indicamos alguns dos fármacos habitualmente utilizados por via sublingual e os fins a que se destinam:

A ergotamina e seus derivados — como vasodilatadores cerebrais, nos tratamentos prolongados.

A heparina — na angina de peito e na aterosclerose.

A metiltestosterona — na insuficiência gonadal masculina e no tratamento das perturbações menstruais ou, ainda, como anabolizante.

O acetato de desoxicorticosterona — na insuficiência das supra-renais e na hipotensão.

A trinitroglicerina e o dinitrato de isossorbido — nas crises de angina de peito.

O isoproterenol — na asma brônquica.

Abordado que foi o problema da absorção e acção dos medicamentos ao nível da boca, era lógico tratar-se do mesmo problema ao nível do esófago.

Todavia, e se bem que o epitélio deste sector do tubo digestivo seja comparado ao da cavidade bucal, a absorção a este nível é praticamente inexistente, devido à rápida passagem das substâncias introduzidas. Deste modo passaremos a tratar do mesmo problema, mas ao nível gástrico.

O estômago, órgão simultaneamente muscular e glandular, móvel, contráctil, e distensível, é classicamente mais um órgão de secreção que um lugar de absorção.

O epitélio estomacal é formado de células mucosas que apresentam grande quantidade de muco e elevado teor em colesterol.

A sua reduzida vascularização associada à existência do muco tornam a absorção particularmente difícil a este nível.

Além do mais, contendo a mucosa estomacal alguns milhões de pequenas glândulas microscópicas, onde se elaboram os elementos que constituem o suco gástrico, este pode agir sobre os medicamentos, quer solubilizando-os, quer destruindo-os mais ou menos completamente por processos enzimáticos.

A má absorção de diversas substâncias ao nível do estômago foi muitas vezes demonstrada; assim TAPPEINER demonstrou que uma dose de estricnina provoca a morte oito minutos após a sua ingestão, no gato, porém, demora uma hora e meia a três horas para provocar efeito semelhante se se lhe fez laqueação prévia do piloro. Donde se conclui que a absorção é nitidamente fraca e demorada, quando

se dá apenas pela mucosa gástrica. Da mesma maneira uma forte dose de estri-
cnicina, não consegue segundo BOULEY, intoxicar um cavalo com piloro laqueado; a
absorção da estri-
cnicina pela mucosa gástrica é, com efeito, de tal modo lenta,
nessas circunstâncias, que este alcalóide é eliminado à medida que vai sendo
absorvido. Basta de resto, administrar a um cavalo a estri-
cnicina em solução al-
coólica para ver aparecer sintomas de intoxicação ao cabo de 10 minutos. Neste
caso o álcool favorece a absorção pela mucosa gástrica. Igualmente OTTO ao
verificar se o estômago, com o cardia e o piloro laqueados, era capaz de absorver
os medicamentos, obteve resultados variáveis, segundo o animal de experiência
utilizado.

A absorção estomacal varia também segundo o estado da mucosa. A compro-
vável está o facto de se encontrar bismuto, mediante exame espectrográfico, na
urina de indivíduos atacados de úlceras de estômago, que tenham sido medicados
com sais daquele elemento. O mesmo tratamento aplicado a indivíduos normais,
não foi seguido de absorção, verificada pela mesma técnica.

Daqui se conclui que o poder de absorção do estômago se exalta em condi-
ções patológicas.

Não obstante, algumas drogas são capazes de penetrar a mucosa gástrica
proporcionando uma autêntica absorção, contudo inferior à observada no intestino
delgado.

O etanol, a antipirina, a acetanilida, a cafeína, o ácido acetilsalicílico, etc.,
são exemplos de substâncias susceptíveis de serem absorvidas ao nível do estômago,
tendo-se observado um aumento de absorção na presença de anidrido carbónico.

É o caso do álcool ser mais rapidamente absorvido quando adicionado a bebi-
das gaseificadas e da aspirina também penetrar mais rapidamente quando
associada a bicarbonato de sódio o que equivale a dizer na presença de anidrido
carbónico.

Daqui parece, concluir-se ter grande influência a maior ou menor solubilidade
da aspirina consoante o pH local na absorção da mesma ao nível do estômago.

Data já de 1940 a primeira indicação dada por TRAVELL de que o epitélio
gástrico é selectivamente permeável à forma indissociada da droga.

Este autor ao estudar a absorção da estri-
cnicina e de vários outros alcalóides
no estômago do gato com o piloro laqueado, notou que doses elevadas destes com-
postos não produziram efeitos tóxicos quando o conteúdo gástrico era altamente
ácido. Quando, pelo contrário, o conteúdo estomacal se tornava alcalino as
drogas eram absorvidas.

Mediante o estudo pormenorizado da absorção da estri-
cnicina, através duma
vasta gama de valores de pH, o mesmo autor conclui que a taxa da absorção
estava dependente da concentração da molécula indissociada da droga.

Duma maneira geral verifica-se que a acidez gástrica dificulta a penetração
dos alcalóides através da mucosa, facilitando todavia a velocidade de absorção
quando se associam excipientes alcalinos tais como o bicarbonato de sódio. Donde
se conclui que compostos, com baixo coeficiente de partilha óleo/água são dotados
de pequeno poder de penetração; o que equivale a dizer, dum modo geral, que as
substâncias não ionizáveis são melhor absorvidas que as ionizáveis, sendo a absor-
ção destas tanto mais elevada quanto elas menos se dissociarem.

Generalizando, à maneira de axioma, pode concluir-se que ao nível do estô-
mago, aliás em todo o tracto gastrintestinal, sempre que há transporte passivo
do fármaco: soluções ácidas facilitam a absorção de ácidos fracos e impedem a
de bases fracas; soluções alcalinas ajudam a absorção de bases fracas e dificultam
a de ácidos fracos.

ABSORÇÃO INTESTINAL DOS FÁRMACOS ADMINISTRADOS POR VIA ORAL E SUA RELAÇÃO COM AS PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DOS COMPONENTES DA FORMA GALÉNICA

SARMENTO RODRIGUES MORGADO

Em virtude do curto espaço de tempo que me é dado para tratar de um assunto tão vasto como é o da absorção intestinal dos fármacos administrados por via oral, eu quero chamar a atenção dos colegas para o facto de somente me limitar a fazer algumas considerações sobre ele e, a citar alguns exemplos, aliás, bem conhecidos.

A via oral é o processo mais simples e muitas vezes o mais económico de introdução de substâncias no organismo. Estas são, geralmente, absorvidas pela mucosa intestinal, mas, por vezes, pelas mucosas da boca e mucosa gástrica.

Acontece, no entanto, que a administração oral nem sempre é utilizável quer por causa das propriedades ou natureza dos próprios compostos, quer por razões inerentes ao doente.

Duma maneira geral, as substâncias hidrossolúveis são mais rapidamente absorvidas e os óleos e as gorduras alimentares são em parte hidrolisados e combinam-se com os sais biliares para dar complexos hidrossolúveis.

Certas modificações podem produzir-se no intestino, principalmente hidrólises diastásicas que interferem mais ou menos na acção farmacológica.

Ao longo do tracto gastro-intestinal verificam-se variações importantes na capacidade de absorção dos fármacos. Essas variações dizem respeito não só às diferentes zonas de absorção, como à própria natureza dos princípios medicamentosos e até aos animais de experiências usados nos estudos.

A mucosa intestinal, pelo facto da sua vascularização e do seu extraordinário desenvolvimento em superfície, ocupa lugar de eleição na absorção dos medicamentos.

A absorção gastro-intestinal das substâncias medicamentosas, administradas sob a forma farmacêutica oral, envolve dois processos sucessivos: a dissolução da substância medicamentosa nos fluídos gastro-intestinais e a passagem das moléculas dessas substâncias através das membranas biológicas para a circulação geral.

Atingida esta, a substância difunde-se pelos outros líquidos do meio interior e espalha-se pelos diversos tecidos e órgãos. O equilíbrio de difusão é alcançado mais ou menos rapidamente. As várias barreiras tissulares do organismo têm as características das membranas lipóides e a penetrabilidade dos fármacos através delas depende muito da solubilidade destes.

Os fármacos com baixo coeficiente de partilha óleo/água são dotados de fraco poder de penetração, o qual vai aumentando à medida que cresce a lipossolubilidade em relação à hidrossolubilidade dos fármacos.

No entanto, algumas substâncias lipo-insolúveis de baixo peso molecular como a ureia e a água penetram facilmente através das membranas biológicas o que significa que estas são interrompidas, de onde em onde, por pequenos poros.

As substâncias medicamentosas podem passar através das membranas biológicas por dois processos: transporte passivo e transporte activo. Não farei qualquer referência a eles, por terem sido tratados em pormenor pela nossa colega Dr.^a MARIA LUISA RUVO.

Vários autores têm demonstrado que as propriedades físicas tais como solubilidade, velocidade de dissolução, polimorfismo, tamanho da partícula e aglutinação das partículas primárias influenciam a absorção e a eficácia biológica dos fármacos relativamente insolúveis.

A solubilidade de uma substância, num determinado solvente, não é ilimitada. Quando um composto é posto em contacto com um líquido, que não exerce sobre ele qualquer acção química, pode acontecer que esse composto se dissolva total ou parcialmente no líquido em questão, ou seja completamente insolúvel nele. Isto significa que uma substância pode ser mais ou menos solúvel num certo líquido, ou seja, que cada composto tem um coeficiente de solubilidade característico o qual se pode definir como sendo a concentração, a determinada temperatura, da respectiva solução saturada.

Nas soluções verdadeiras as substâncias dissolvidas atingem um elevado grau de dispersão, apresentando as partículas dimensões inferiores a $0,001\mu$, o que representa condições ideais para a absorção dos fármacos pelo organismo. Esta é a razão, porque a forma galénica «solução», é largamente usada.

A solubilidade dum fármaco depende das suas características físico-químicas, polaridade do solvente, pH, temperatura, agitação, etc.

Os solventes polares dissolvem os compostos iónicos e outras substâncias polares, pois só eles são susceptíveis de vencerem a energia das forças atractivas intermoleculares que mantêm coesas tais substâncias.

Este é o motivo porque a água dissolve grande número de compostos tais como: sais, ácidos, bases e compostos hidrolisados.

Ao nível da mucosa do intestino, onde o pH é da ordem de 5,3, a maior parte dos compostos são absorvidos, salvo os ácidos fortes ($pka < 2,5$) e as bases fortes ($pka > 8,5$). O grau de ionização dos fármacos, em solução, é uma determinante importante das suas velocidades de passagem através das membranas do organismo. Ele depende do pka do fármaco e do pH da solução em que este se encontra dissolvido. Os ácidos fortes e as bases fortes estão presentes principalmente na forma ionizada e não são praticamente absorvidos.

Se os ácidos têm um $pka < 2,5$ (ácidos fortes) a absorção é muitíssimo reduzida e, se as bases têm um $pka > 8,5$ (bases fortes), a mucosa intestinal é preferentemente permeável à forma não ionizada dos fármacos.

Deste modo, a absorção será favorecida por um aumento da concentração da forma não iónica.

A acidificação do fluido de perfusão aumenta a concentração da forma não iónica dos ácidos e a sua velocidade de absorção, diminuindo a concentração da forma não iónica das bases e, portanto, a sua velocidade de absorção.

Mudanças opostas são observadas na alcalinização dos conteúdos intestinais.

A título de exemplo, poderemos dizer que o ácido salicílico que tem um $pka = 3$ é absorvido 64 % a pH 4; 35 % a pH 5; 30 % a pH 7 e 10 % a pH 8 e que a quinina que tem um $pka = 8,4$ é absorvida 9 % a pH 4; 11 % a pH 5;

41% a pH 7 e 54% a pH 8. Os sais são geralmente mais solúveis na água do que a sua forma correspondente não ionizada dum electrólito fraco.

Esta diferença de solubilidade pode, especialmente para fármacos ácidos, ter grande importância na sua velocidade de absorção.

Certas substâncias, no entanto, não podem ser usadas sob a forma de sais devido à sua estabilidade limitada, tal como acontece, por exemplo, com a aspirina. Todavia, a velocidade de dissolução da aspirina pode ser aumentada por inclusão de substâncias tampões na forma farmacêutica. Assim é que, as preparações de aspirina efervescente têm uma rápida absorção. O sal de alumínio da aspirina «acetilsalicilato de alumínio» é absorvido mais lentamente do que a aspirina, provavelmente devido a uma dissolução também mais lenta nos fluidos digestivos. Uma hora após a administração dos dois compostos a quantidade de salicilato excretada na urina é cerca de 3 vezes maior para a aspirina, do que para o acetilsalicilato.

As substâncias solúveis na água são fracamente absorvidas, se são completamente ionizadas, tal como acontece com os derivados de amónio quaternário e estreptomina ou se as suas formas não ionizadas não são lipossolúveis, isto é, se possuem um baixo coeficiente de partilha óleo/água como, por exemplo, a sulfaganidina e o succinilsulfatiazol. No entanto, um elevado coeficiente de partilha óleo/água nem sempre significa que um fármaco seja bem absorvido. Por exemplo, o dicumarol (anticoagulante), que tem um elevado coeficiente de partilha óleo/água, é lenta e irregularmente absorvido porque precipita no intestino e, os cristais resultantes têm uma velocidade de dissolução lenta.

A velocidade de dissolução dum fármaco é o principal factor responsável pela velocidade da sua absorção no tracto gastro-intestinal.

A forma mais rapidamente absorvida será aquela que produza mais rapidamente no organismo e nos tecidos concentrações activas, promovendo também níveis máximos. Ora, é isto o que se pretende, geralmente, porque a rapidez e a intensidade da acção farmacológica, num certo instante, é função das concentrações do fármaco no organismo nesse instante.

GERHARD LEVY administrou oralmente a cães quinalbarbitone sob a forma de sal sódico (Seconal sódico) e de ácido livre e, verificou, que o sono surgiu muito mais rapidamente nos animais que tinham ingerido o sal sódico.

A explicação está no facto do sal sódico ser mais rapidamente absorvido.

Também é evidente, e é preciso não esquecer, que os efeitos tóxicos são favorecidos pela maior rapidez de absorção. Assim é que, a DL50, no rato, do ácido iodopanóico (Telepaque) composto insolúvel na água, é de cerca de 1/10 da do seu sal.

A relação do tamanho da partícula dum fármaco, pouco solúvel, com a sua velocidade de dissolução num líquido com o qual ele não reaja, pode exprimir-se pela equação de NOYES-WHITNEY modificada.

Pode acontecer, que a dissolução ocorra somente na superfície das partículas e a área destas é dada por: $\frac{6}{d} \times \frac{W}{D}$ (equação 1) em que:

d — diâmetro médio

W — peso do fármaco

D — densidade do fármaco

$\frac{W}{D}$ — volume do fármaco medido em ml.

A equação de NOYES-WHITNEY é dada pela expressão:

$$\frac{da}{dt} = KS (C_s - C)$$

em que:

t — é o tempo

K — constante característica de cada fármaco e que engloba temperatura,

S — superfície externa do fármaco.

C_s — concentração do fármaco em solução saturada.

C — concentração do fármaco no solvente.

$\frac{da}{dt}$ — velocidade de dissolução.

O valor de K pode ser determinado tendo em vista as circunstâncias predominantes durante o ensaio particular, mas uma vez conhecido, então, a quantidade do fármaco dissolvido, num dado tempo sob estas circunstâncias particulares, pode ser calculada.

Vê-se, pois, por esta fórmula, que a um aumento da superfície das partículas do fármaco corresponde um aumento de velocidade de dissolução desde que, não nos aproximemos da saturação do solvente.

Se nós reduzirmos o diâmetro duma partícula de 1 mm a 1μ , a velocidade de dissolução aumenta cerca de 1.000 vezes, mas não há proporcionalidades. O aumento de solubilidade devido a uma diminuição do tamanho da partícula é significativo para partículas muito pequenas da ordem submicrónica.

Para fazermos uma ideia do tamanho das partículas, podemos lembrar que o fumo do tabaco é constituído por partículas de 0 a 1μ ; que um pó finamente micronizado tem diâmetro que vão de 0,5 a 10μ que um pó finamente moído tem tamanhos que vão de 10 a 50μ .

O tamanho da partícula pode exercer a sua influência de três maneiras:

- afectar a velocidade de dissolução dos fármacos, particularmente aqueles que são fracamente solúveis.
- afectar a velocidade de hidrólise dos estéres.
- influir bastante na capacidade dum parasita intestinal para absorver ou ingerir um fármaco destinado a destruir esse verme.

Assim, o acetato de medroxyprogesterona micronizado e não micronizado, sob a forma de comprimidos ou de cápsulas doseados a 10 mg. apresenta diferenças consideráveis de absorção.

A absorção é maior com as formulações que contém a substância micronizada e, a maior excreção urinária do metabolito ocorre nas primeiras 8 horas (cerca de 70 % em relação ao total das 24 horas).

Ensaio realizados com aspirina administrada oralmente sob a forma de cristais com 800 e 125μ e em solução aquosa com citrato de K mostraram que:

os níveis máximos no soro sanguíneo foram obtidos ao fim de 2 horas para o primeiro caso e que para a solução aquosa o nível máximo se observou ao fim de 30 minutos, sendo duas vezes e meia maior do que o obtido com a aspirina sob a forma de cristais de 125μ .

Pode concluir-se pois, que quando se utiliza este produto sob a forma solução a dose poderá reduzir-se cerca de 2 vezes.

A aborção da sulfadiazina, administrada oralmente sob a forma farmacéutica comprimido ou suspensão é mais rápida quando o fármaco se emprega na forma microcristalina, menos rápida, quando na forma micronizada e, menos ainda, quando sob a forma de partículas de tamanho convencional.

No caso da griseofulvina a redução do diâmetro médio da partícula de 10μ para $2,7\mu$ duplica a eficácia da absorção e, permite deste modo, que a dose efectiva seja reduzida a metade.

Podemos, pois, dizer que a redução do tamanho da partícula é um meio de aumentar a velocidade de absorção e a eficácia fisiológica de muitos fármacos que se dissolvem lentamente.

No entanto, a redução do tamanho da partícula pode ser contra-indicada, se o fármaco é rapidamente degradado no suco gástrico como acontece com a penicilina G e eritromicina.

O propionato de eritromicina, comparado com outros ésteres desta substância, é aquele que possui maior eficácia biológica, dissolvendo-se lentamente em meio ácido e mais rapidamente a pH 7,4.

Nestes casos, a associação de substâncias tensio-activas e de agentes humectantes não é aconselhável, pois que, facilitando o contacto do fármaco com o suco gástrico, contribuiriam para a sua rápida degradação.

Aqui, tal como acontece duma maneira geral, o pH é o factor mais importante da composição do meio de dissolução.

É bem conhecida a inter-relação entre a solubilidade de drogas puras, velocidade de dissolução e pH.

Em certas formas farmacéuticas orais o principal efeito do pH pode fazer-se sentir sobre os componentes farmacologicamente inertes e, por consequência, apenas indirectamente sobre o fármaco, influenciando a sua velocidade de dissolução. É o que acontece, por exemplo, com comprimidos de aspirina associada a antiácidos.

Muitos compostos são susceptíveis de se apresentarem sob duas ou mais formas cristalinas apresentando características físicas diferentes, como sejam ponto de fusão, densidade e coeficiente de solubilidade. Deste modo, compreende-se que a forma cristalina do fármaco possa exercer influência na velocidade de absorção, podendo a mesma substância medicamentosa apresentar-se em estados mais ou menos activos do ponto de vista farmacológico. Poderemos citar, como exemplos bem conhecidos destes fenómenos, o palmitato de cloranfenicol e o acetato de cortisona.

No que se refere ao cloranfenicol, sabe-se que os seus ésteres só podem ser absorvidos pelo tracto gastro-intestinal, depois de terem sido previamente hidrolisados pelas esterasas do intestino. Sabe-se, também, que a velocidade de hidrólise do éster é determinada pela sua velocidade de dissolução e, que esta depende do tamanho da partícula primária, do estado de agregação das partículas, mas principalmente do polimorfismo. Vários autores têm mostrado a importância do polimorfismo na actividade do palmitato de cloranfenicol utilizado na formulação de suspensões. A fim de estudarem a absorção «in vivo», utilizaram seres humanos aos quais administraram doses unitárias do éster, determinando e comparando em seguida, após várias horas, os níveis sanguíneos obtidos com suspensões orais do polimorfo B, com e sem agente tensio-activo e com suspensões dos polimorfos A e B a diferentes concentrações.

Os resultados obtidos nesse trabalho mostram que:

- a) os níveis sanguíneos são influenciados pelo tipo e concentração do cristal polimorfo presente.

- b) a absorção ao fim de duas horas atingiu os níveis máximos com polimorfo B.
- c) existe uma relação aparentemente linear entre os níveis máximos e a concentração do polimorfo B, aumentando os níveis na razão directa do aumento deste.
- d) as suspensões que continham apenas a forma B deram níveis sanguíneos mais altos, após administração de doses unitárias, do que aqueles que continham a forma A.
- e) a forma polimorfa tem maior significado na absorção do que o tamanho da partícula.

O acetato de cortisona constitui outro exemplo bem conhecido da importância do polimorfismo na preparação de formas farmacêuticas orais. As formas 1 e 3 são consideradas estáveis, sendo utilizadas em comprimidos. A forma 5 corresponde à forma hidratada, devendo ser utilizada em suspensões orais.

Certos factores fisiológicos e clínicos afectam também a absorção dos fármacos.

Se o fármaco é absorvido no estômago e não no intestino, a velocidade aumentada do esvaziamento gástrico pode reduzir a sua absorção; contudo, o esvaziamento gástrico mais rápido pode acelerar a absorção no intestino.

Uma excessiva actividade peristáltica pode remover o fármaco antes de se dar a sua absorção completa e, uma motilidade intestinal diminuída pode aumentar o tempo da capacidade de absorção.

Também as secreções digestivas podem afectar o pH nos vários percursos do tracto gastro-digestivo, modificando a absorção das substâncias medicamentosas.

A acção da bilis sobre as gorduras origina mudanças na sua forma física favorecendo a sua absorção. Os enzimas digestivos têm uma acção hidrolítica que pode tornar certos fármacos mais adequados para a absorção ou destruir outros de estrutura protídica como insulina e antitoxinas.

Certas doenças podem, também, modificar apreciavelmente a absorção da droga. Assim, a acloridria pode afectar profundamente a absorção dum fármaco, se este precisa dum pH ácido para ser rapidamente absorvido.

Os adjuvantes e excipientes inertes utilizados na preparação de formas farmacêuticas orais podem também influenciar consideravelmente a sua absorção.

A altapulgite e o carvão activado modificam a absorção da promazina no tracto gastro-intestinal, quando misturados com ela, devido ao seu poder adsorvente. Apesar de se verificar uma demora na excreção da promazina administrada com altapulgite, o seu desprendimento total é obtido após 24 horas. Com o carvão observa-se uma diminuição de velocidade de absorção e uma redução da intensidade de acção.

O polietilenoglicol 4.000 forma com o fenobarbital um complexo cuja velocidade de absorção é de cerca de 1/3 da do fármaco puro. Esta diminuição de absorção é, provavelmente, devida a uma solubilidade reduzida do complexo formado, o que diminui a actividade terapêutica.

Os agentes tensio-activos, dada a sua capacidade de diminuir a tensão superficial, podem, quando adicionados a substâncias medicamentosas, aumentar a sua absorção gastro-intestinal. A explicação está em que os fármacos se tornam mais prontamente molháveis, contactando mais facilmente com os sucos digestivos o que facilita a sua dispersão e absorção.

O tween 20 incorporado na proporção de 5% à dieta do hamster dourado aumentou consideravelmente a absorção intestinal do ferro.

Excipientes de cálcio, tais como o fosfato de cálcio diminuem as concentrações, no soro, da tetraciclina administrada, reduzindo a sua absorção no tracto gastro-intestinal.

O bissulfito de sódio adicionado como conservante à epinefrina forma um composto de adição inactivando a sua eficácia biológica. Os enzimas proteolíticos pancreáticos, tripsina e chimotripsina gastro-protégidos exercem segundo alguns autores, um aumento evidente sobre a absorção intestinal da tetraciclina.

Esta é, por si só, dificilmente absorvida no intestino, sendo eliminada com as fezes em quantidade apreciável.

Alguns lubrificantes hidrófobos, usados na formulação de comprimidos podem retardar consideravelmente a absorção dos fármacos quando empregados em quantidade apreciável. É o caso, por exemplo, do estearato de magnésio.

Certas substâncias, tais como ceras, certos ésteres, polímeros, etc., são utilizados em *Galénica* na obtenção de formas farmacêuticas de acção prolongada. O farmacêutico, ao executar estes produtos, deverá ter em conta a velocidade de eliminação do fármaco no organismo e, principalmente, o tempo de semi-vida biológica ou semi-vida biológica desse fármaco. Ele exprime a velocidade com que o medicamento é eliminado ou inactivado no organismo e pode definir-se, como sendo o tempo necessário para que a concentração em medicamento, ao nível do substracto onde ele actua, seja reduzida a metade do seu valor, uma vez que tenha sido atingido o equilíbrio de difusão desse medicamento. Muitas vezes, é possível conhecê-lo após uma determinação das concentrações sanguíneas em medicamento, embora estas não sejam necessariamente paralelas às concentrações realizadas ao nível do substracto, onde ele actua. Do conhecimento do tempo de semi-vida biológica surge, naturalmente, a necessidade de se determinar, para cada caso, a frequência de administração, tendo sempre em conta a via de administração escolhida. Se o tempo de semi-vida biológica é grande, será pequena a quantidade que é necessário administrar para se manter um nível sérico regular. É fundamental que o nível atingido corresponda ao nível terapêutico desejado.

Métodos fisiológicos, químicos e galénicos podem ser utilizados para prolongar a duração de acção dos fármacos. Apenas abordarei aqui muito superficialmente os dois últimos.

Duma maneira geral, os processos químicos consistem em fazer modificações na estrutura química destes.

Assim, por exemplo, tem sido possível obter sulfamidas com um tempo de semi-vida biológica de 30 e mais horas, modificando o radical ligado ao grupo p-amino-benzeno sulfonamida destas substâncias.

A formação de complexos ou sais pouco solúveis, e por conseguinte lentamente difusíveis, constitui outro processo químico de aumentar a duração de acção dum fármaco. (Exemplo, suspensões de insulina de acção prolongada).

Os processos galénicos, geralmente mais empregados para retardar a acção dos medicamentos, em solução, consistem em seleccionar veículos apropriados. Assim, juntando às soluções aquosas de certos fármacos substâncias como carbóximetilcelulose, dextran, gelatina e polivinilpirrolidona, consegue-se prolongar a acção da duração desses fármacos.

Em formas farmacêuticas sólidas, orais, a velocidade de dissolução e consequentemente a absorção do princípio activo pode ser retardada principalmente por 3 processos:

- a) reunindo numa mesma unidade medicamentosa várias formas revestidas com diferentes tempos de desagregação ou, fazendo comprimidos de camadas múltiplas.
- b) por retenção do fármaco em matrizes inertes.
- c) por retenção do fármaco em resinas trocadoras de iões sob a forma de complexos de onde o medicamento é eluído.

Ao primeiro grupo de preparações pertencem as cápsulas gelatinosas, que encerram proporções variáveis de pequenos granulados de medicamento, revestidos e não revestidos.

Neste tipo de preparações, os granulados não revestidos cedem muito rapidamente uma dose de medicamento imediatamente utilizável, enquanto que, os grânulos revestidos com revestimentos de composição diferente, especialmente estudados, se desagregam a intervalos regulares, de modo a conseguir-se uma taxa medicamentosa suficiente, durante um tempo bastante longo.

Esses revestimentos são constituídos, geralmente, por misturas de cera carnaúba, cera de abelhas e estearato de glicerilo cuja desagregação, no tracto gastro-intestinal, se faz lentamente sob a acção das lipases. É possível retardar a difusão do medicamento partindo do monoestearato de glicerilo, para o diestearato e mais ainda, para o triestearato que são cada vez mais dificilmente atacados pelas lipases.

Através de comprimidos de camadas múltiplas, doses fraccionadas dum princípio activo são sucessivamente fornecidas ao organismo. A camada do comprimido que se destina a ser dissolvida em primeiro lugar é constituída por um excipiente muito solúvel, por exemplo, lactose. O tempo de desagregação das outras camadas do comprimido poderá realizar-se, aumentando a proporção de aglutinantes, nos granulados, que se destinam à sua preparação, ou ainda, seleccionando os lubrificantes a utilizar.

Estas formas farmacêuticas podem apresentar sérios inconvenientes pelas seguintes razões:

- a) uma segunda dose pode ser libertada muito lentamente e não permitir que as concentrações em princípio activo atinjam a zona dos efeitos terapêuticos desejados.
- b) as técnicas empregadas na sua preparação são apoiadas no tempo de permanência habitual dos alimentos no tracto gastro-intestinal e nas condições fisiológicas normais que regem este último.
- c) um revestimento insuficiente pode permitir a libertação precoce do princípio activo, levando ao aparecimento de concentrações medicamentosas susceptíveis de provocar efeitos colaterais ou mesmo tóxicos.

No segundo grupo, a retenção do medicamento do comprimido é assegurada pela sua incorporação numa matriz inerte constituída por misturas de corpos gordos, ceras, sais insolúveis ou pouco solúveis, com fosfato e sulfato de cálcio, e ainda certas matérias plásticas (cloreto de polivinilo, etc.).

A libertação do medicamento ocorre lentamente no tracto gastro-intestinal de acordo com 3 princípios: erusão, difusão e eluição.

A velocidade de libertação do fármaco pode modificar-se usando materiais de diferentes digestibilidades, variando as proporções entre material solúvel e insolúvel e variando o tamanho da partícula do grânulo.

Ao terceiro grupo pertencem as preparações de resinas trocadoras de iões, que são as mais largamente usadas, dentro das preparações de acção prolongada. Nelas, os princípios activos, geralmente alcalóides, são fixados a resinas trocadoras de iões, sob a forma de complexos, a partir dos quais esses princípios activos são progressivamente eluídos sob a acção dos sucos digestivos.

A velocidade de libertação da substância medicamentosa pode modificar-se usando resinas com granulometria diferente.

A libertação dos princípios activos destas preparações não é afectada pelos enzimas, mas a concentração iónica dos fluidos gastro-intestinais tem nela a maior importância. Este método é apenas adequado para drogas catiónicas.

Certos fármacos, quando usados em fortes concentrações, por via oral, como por exemplo, corticosteróides, podem irritar ou mesmo ulcerar a mucosa gástrica; outros podem ser total ou parcialmente destruídos pelo suco gástrico.

Um dos processos de evitar inconvenientes é proteger a forma farmacêutica (comprimido ou cápsula), que contém o fármaco, com um revestimento gastro-resistente.

Este processo, no entanto, pode apresentar sérios inconvenientes: se o revestimento é incompleto pode ser penetrado pelo suco gástrico e, se é demasiado espesso, pode originar que a forma farmacêutica revestida passe através do intestino, sem se desagregar completamente e, portanto, sem produzir o efeito terapêutico desejado.

Por outro lado, este processo não é um caminho seguro para eliminar as perturbações gastro-intestinais, pois que, ainda há poucos anos se descobriu a relação entre o revestimento entérico do cloreto de potássio e a ulceração do intestino delgado.

Os problemas de estabilidade de produtos com revestimentos entéricos merecem especial atenção porque a permeabilidade do revestimento pode mudar com o tempo e afectar o efeito terapêutico. Observou-se isso, com revestimentos velhos de SHELLAC que diminuíram os níveis sanguíneos do ácido p-aminosalicílico.

Dum modo geral, aceita-se, que um revestimento gastro-resistente deve resistir à acção do suco gástrico durante 3 a 6 horas e desagregar-se no intestino num tempo não superior a 1 hora. É pois, evidente, que os processos de manipulação, usados na produção de produtos farmacêuticos orais, podem influenciar consideravelmente a sua eficácia terapêutica.

A forma comprimido deve ter uma velocidade de desagregação razoavelmente rápida no tracto gastro-intestinal, a fim de permitir a libertação das substâncias medicamentosas.

Todavia, sabe-se, actualmente que a uma rápida desagregação nem sempre correspondem uma rápida libertação das substâncias activas para a absorção.

Está demonstrado, que a absorção das substâncias medicamentosas, sob a forma comprimido, é frequentemente limitada pelo valor da taxa de dissolução. Quer isto dizer que, o facto de um comprimido se ter desagregado não significa que ele se tenha dissolvido.

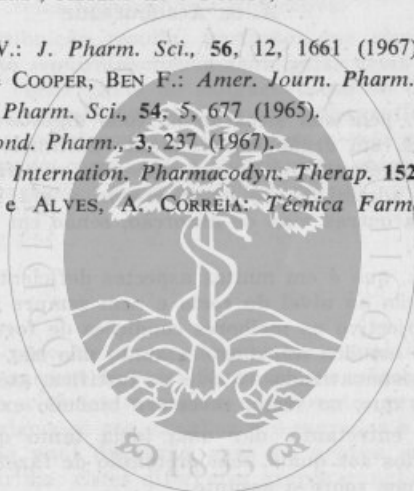
Assim, observou-se que comprimidos de prednisona clinicamente ineficazes, mostraram ter uma velocidade de dissolução mais baixa do que aqueles que eram eficazes, embora os testes de desagregação tivessem dado resultados iguais (U. S. P.).

Não há, pois, qualquer dúvida de que, quer os processos de manipulação empregados na produção de formas farmacêuticas orais, quer os excipientes nelas usados, devem ser rigorosamente controlados a fim de se assegurar que um produto mantenha, de lote para lote, as qualidades necessárias que caracterizam as amostras originalmente ensaiadas e consideradas aceitáveis.

BIBLIOGRAFIA

- (¹) LEVY, GERHARD e HOLLISTER, LEO E.: *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **54**, 1125 (1965).
- (²) GOLDBERG, ARTHUR H.: *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **54**, 1145 (1965).
- (³) LEVY, GERHARD e REUNING, KAREN e RICHARD: *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **58**, 394 (1966).
- (⁴) LEMANOWICZ, EDWARD F.: *Amer. J. Pharm.*, **23**, 124 (1968).
- (⁵) BERTE, F.: *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* **38**, 24, 1358 (1962).
- (⁶) LEVY, GERHARD: *J. Pharmaceutical Sciences*, **50**, 388 (1961).
- (⁷) MASTBAUM, H.: *Revista de Química Pura e Aplicada*, II Série, Ano III, N.º 11-12

- (⁸) LEVY, GERHARD: *J. Pharmaceutical Sciences*: **54**, 8, 121 (1965).
- (⁹) SJÖGREN, JOHN: *Journal Mondial de Pharmacie*, **10**, 3, 322 (1967).
- (¹⁰) BANDI, G. L.; BANDO, F. e GIOVANNINI, M.: *Il Farmaco, Ed. Prát.*, **23**, 9, 491 (1968).
- (¹¹) LEVY, GERHARD; MILLER, KAREN E. e REUNING, RICHARD H.: *J. of Pharm. Sciences*, **55**, 394 (1966).
- (¹²) STEHLE, RANDALL G.: *J. of Pharm. Sci.*, **56**, 1367 (1967).
- (¹³) ROSAN, EARL: *J. of Pharm. Sci.*, **56**, 1285 (1967).
- (¹⁴) FINCHER, J. H.: *J. of Pharm. Sci.*, **54**, 704 (1965).
- (¹⁵) SINGH, PERVINDER: *J. of Pharm. Cci.*, **55**, 63 (1966).
- (¹⁶) DELONCA, H.; LURECH, A. e YONAKIM: *J. Mond. Pharm.*, **1**, 9 (1968).
- (¹⁷) AGUIAR, ARMANDO J.: *J. of Pharm. Sci.*, **56**, 847 (1967).
- (¹⁸) SMITH, DAVID L.; SULLIAN, ALBERT L. e FORIST, ARLINGTON A.: *J. of Pharm. Sci.*, **55**, 398 (1966).
- (¹⁹) WHITWORTH. CLYDE W.: *J. Pharm. Sci.*, **56**, 12, 1661 (1967).
- (²⁰) BILLUPS, NORMAN F. e COOPER, BEN F.: *Amer. Journ. Pharm.*, **136**, 25 (1964).
- (²¹) SORBY, DONALD L.: *J. Pharm. Sci.*, **54**, 5, 677 (1965).
- (²²) LEVY, GERHARD: *J. Mond. Pharm.*, **3**, 237 (1967).
- (²³) LEVY, GERHARD: *Arch. Internation. Pharmacodyn. Therap.* **152**, 1-2, 59 (1964).
- (²⁴) PRISTA, L. NOGUEIRA e ALVES, A. CORREIA: *Técnica Farmacêutica e Farmácia Galênica* (1967).



Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

ABSORÇÃO POR VIA RECTAL

A. DE ALBUQUERQUE

1 — Introdução

O recto não é, pela sua situação no tubo digestivo ou pelas características anatomo-fisiológicas, um órgão especialmente destinado a processos de absorção. Isto não impede, entretanto, que esses processos se verifiquem e pode afirmar-se que, no campo da administração de fármacos, a via rectal se encontra muitas vezes, em relação a outras vias de absorção, senão em vantagem, pelo menos em plano de igualdade.

É certo, porém, que é em muitos aspectos deficiente o conhecimento dos mecanismos da absorção ao nível do recto e nem sempre se tem encarado de modo verdadeiramente objectivo as melhores condições de formulação de medicamentos. A maior parte dos estudos sobre este assunto não são, nem suficientemente profundos, nem bem sistematizados, o que se justifica, até certo ponto, pelas particulares implicações que, no recto, reveste o binómio excipiente-medicamento.

Procuraremos, entretanto, dar uma ideia tanto quanto possível justa dos actuais conhecimentos aos quais, sem pretensão de fazer doutrina, associaremos a experiência que temos sobre o assunto.

2 — Breves considerações sobre a anatomia e a fisiologia ano-rectais

2.1 — Anatomia

2.1.1

O *recto*, porção terminal do intestino grosso, apresenta duas zonas distintas no aspecto, origem embrionária, anátomo-histologia e fisiologia — o *recto pélvico* e o *recto perineal*. O primeiro, mais extenso, mais volumoso (ampola rectal) está contido na pequena bacia numa espécie de loca (loca rectal), correspondendo o segundo à travessia do períneo posterior e sendo virtual no estado de repouso. POIRIER (1) cifra, como extensão, 14-15 cm para o segmento pélvico e 2 a 3 cm para o perineal.

2.1.2

Deixando de parte outros aspectos anatómicos encaremos, embora de modo sumário, o problema da *drenagem sanguínea e linfática* do órgão.

2.1.2.1

Drenagem sanguínea — as *veias*, hemorroidais, nascem de um rico plexo vascular na sub-mucosa e constituem, na região ampolar, as *veias hemorroidais superiores* que vão terminar na veia mesentérica inferior ou pequena mesaraica, aferente da veia porta hepática; as *veias hemorroidais médias* recebem também ramos de ampola e nascem, de acordo com TESTUR⁽²⁾, nas vesículas seminais, bexiga ou vagina (comunicando apenas indirectamente com as veias rectais, portanto), dirigindo-se às veias ilíacas internas que drenam para a veia cava inferior; as *veias hemorroidais inferiores* recebem o sangue da região perineal (sistema peri-esfinteriano) drenando-o, por intermédio das veias pudendas internas, também para as ilíacas internas. Entretanto, alguns vasos originários da parte mais elevada da região anal seguem ao longo das colunas de Morgagni, atravessam a camada muscular e lançam-se nas veias hemorroidais superiores.

Desta particular distribuição resulta, portanto, que somente o sangue da parte mais inferior do recto seguirá exclusivamente pelas veias hemorroidais inferiores passando, assim, a maior parte do sangue venoso do órgão pelo circuito da veia porta. Não é fácil, entretanto, atribuir um valor suficientemente exacto de comparticipação às duas grandes vias de drenagem — veia cava inferior e veia porta hepática — condicionada como está a distribuição vascular por numerosos factores, nomeadamente variações anatómicas individuais, processos patológicos regionais, etc.

2.1.2.2

Drenagem linfática — pode, de um modo muito esquemático, resumir-se que os *vasos linfáticos* rectais nascem de redes formadas na mucosa e na sub-mucosa e se distribuem, perfurada a túnica muscular, a diferentes grupos ganglionares; os linfáticos ampolares dirigem-se aos gânglios pré-sagrados e hipogástricos e os correspondentes ao orifício anal drenarão para os grupos supero-internos dos gânglios superficiais da virilha. Estes diferentes grupos ganglionares comunicam, por sua vez, com outros (gânglios lombares, pré-aórticos, ou inguinais profundos e ilíacos) os quais reúnem a linfa de várias regiões. Daqui, e em última análise, a linfa será drenada para a cisterna de Pecquet, dilatação na origem do canal torácico, ao nível das 2.^a-3.^a vértebras lombares. O canal torácico abre na confluência das veias sub-clávia e jugular interna esquerdas.

2.1.3

Travessia hepática — o sangue venoso proveniente do recto evita, ou não, pelo menos em extensão apreciável, a travessia imediata do fígado? Este foi, exactamente, um problema que durante muitos anos interessou o espírito de numerosos investigadores.

Em 1936 RAVAUD⁽³⁾ afirmou que «os medicamentos administrados em supositórios chegam à circulação geral como se tivessem sido administrados por injeção intra-venosa» escapando, portanto, à chamada *barreira hepática*. Todavia, dos trabalhos de numerosos investigadores, entre os quais CESTARI (cit. 4, 5), QUEVAUVILLER e M.¹¹⁰ JUND⁽²⁾ FUMANERI⁽⁶⁾, BUCHER⁽⁷⁾, FABRE e M.¹¹⁰ RÉGNIER⁽⁸⁾, CANALS e col.^(9, 11) e do conhecimento da própria drenagem vascular rectal pode concluir-se, sem margem para dúvidas, que um medicamento administrado no recto só escapa parcialmente e numa extensão difícil de prever, à travessia imediata do fígado; para evitar este órgão na sua entrada no organismo seria neces-

sário que fosse absorvido na parte mais baixa do recto, ao nível do canal anal (zona tributária das hemorroidais inferiores) o que só se torna teoricamente possível com a utilização de recto-tampões, mas não de supositórios e enemas.

A circulação linfática mistura-se com a sanguínea num ponto perfeitamente independente do sistema da veia porta o que permitirá, também, evitar a travessia hepática; todavia, a via linfática não representa, na absorção medicamentosa, uma porta de entrada importante em face da rede venosa. As conclusões da análise de uma série de trabalhos de FABRE e col. (¹²), CHEYMOL e col. (¹³) e o mesmo FABRE e M.¹⁴ RÉGNIER (¹⁴, ¹⁵, ¹⁶, ¹⁷), entre outros, permitem menosprezar a absorção linfática, o que se justificaria pela menor velocidade de circulação da linfa e o seu fraco volume em comparação com o do sangue que interessa a estes territórios.

A despeito de toda a polémica levantada em torno deste assunto, pode perguntar-se se, na realidade, terá importância prática a consideração de vias directas ou hepáticas na absorção rectal...

2.2 — Fisiologia

Assinalando, unicamente, aqueles aspectos que podem interessar a um estudo deste tipo, limitamo-nos a indicar que o recto é um órgão pobre em movimentos, não tendo praticamente movimentos peristálticos. Contraí-se, todavia, fortemente durante a defecação, podendo a pressão intra-rectal subir a 40-50 mm de mercúrio.

A secreção rectal é escassa e está, sobretudo, na dependência das numerosas células califormes da mucosa; pode, porém, tornar-se abundante em consequência de processos patológicos. Nos casos normais o conteúdo líquido da ampola limita-se a 1 a 3 ml de muco (¹⁸), sendo o seu pH próximo de 7 [7,4 segundo HORSCH (¹⁹)].

A temperatura rectal é, em média, de 36,9° (36,2° a 37,6°) (SPENCER).

Estes dados são referidos, como é óbvio, ao homem.

3 — A absorção

3.1 — Generalidades

A absorção é um fenómeno que, seja qual for o departamento do organismo considerado, se pode reduzir, em última análise, à escala celular. O que se passa no recto não deverá ser diferente do que acontece em qualquer outro ponto do tubo digestivo e as condições que regem a absorção de um fármaco estarão intimamente relacionadas com a constituição e a fisiologia das células do epitélio do órgão. Assim, grande parte dos factos relacionados com a penetração de substâncias químicas no organismo podem ser interpretados a partir de concepções sobre a constituição das membranas das células.

3.2 — A limitante celular

A travessia celular é, digamos assim, obrigatória em qualquer processo de absorção pelo epitélio de revestimento de um órgão, especialmente se não se considera como válida a absorção pelos espaços inter-celulares, descrita em 1907 por HÖBER para as substâncias hidrossolúveis e sugerida mais recentemente por SCHANKER (²⁰) como uma possibilidade para a admissão de iões. Falar em travessia celular é falar em travessia de membranas, visto que é a sua própria limitante que a célula opõe, em primeiro lugar, à penetração de qualquer substância.

A limitante a que nos referimos é a chamada *membrana plasmática*, formação comum a todas as células, e que será (STARLING e EVANS) (²¹) uma camada de condensação desenvolvida numa superfície de separação de acordo com as leis

da tensão superficial. Não pode ser evidenciada pelo microscópio óptico, mas sim pelo microscópio electrónico, tendo-se-lhe reconhecido, por este meio, uma espessura compreendida entre 60-100 Å (²¹) ou, segundo outros, entre 50-120 Å com um termo médio de 70 Å (²²). OVERTON atribuiu-lhe uma estrutura lipídica tendo, com MEYER, relacionado o coeficiente de partilha O/A de drogas anestésicas e hipnóticas com a actividade. Estas primeiras concepções tem sofrido ataques, ou adaptações, mas mantêm-se, na essência, actualizadas.

Reconheceu-se, entretanto, que a tensão superficial ao nível da membrana celular é da ordem dos 0,1 dines/cm, muito baixa, portanto, para o que seria de esperar de uma tal interface O/A, à qual corresponderia uma tensão da ordem dos 10 a 15 dines/cm. Vários autores, entre os quais DAVSON e DANIELLI (²⁰, ²³, ²⁴) admitiram, então, uma limitante celular constituída por uma dupla camada de moléculas lipídicas orientadas, com grupos polares hidratados na interface O/A, tendo adsorvidas, nas faces em contacto como os meios aquosos da célula e extracelular, uma camada de moléculas proteicas parcialmente desnaturadas e hidratadas. Estas moléculas proteicas, longas, flexíveis, permitiriam, também, explicar até certo ponto a flexibilidade da membrana e teriam influência, dado que a água e os solutos poderão penetrar nos seus interstícios, na própria permeabilidade selectiva da limitante plasmática.

A microscopia electrónica depõe a favor de uma membrana em dupla camada; estudos e concepções mais recentes permitiram, também, confirmar a presença, nesta estrutura, de lípidos anfifílicos, como os fosfolípidos, que apresentam um grupo hidrocarbonado não polar e um grupo com ligeira afinidade para a água. Apresentando-se hidratados, mas não dissolvidos, adoptam em determinadas condições uma disposição lamelar de tipo cristal líquido, no qual os grupos polares se organizam regularmente, como num cristal, enquanto a fracção hidrocarbonada se encontraria no estado líquido. Entre esses lípidos situam-se os que SMALL (²⁶) inclui no grupo II: lecitinas, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol, esfingomielinas, etc.

Procurando apoio para estas concepções e meios para o estudo dos processos absorptivos da célula, tem-se tentado construir membranas artificiais que lembrem, nas suas propriedades, a limitante da célula. HOWARD e BURTON (²²), por exemplo, descrevem uma membrana deste tipo, de alta permeabilidade para a água e elevada resistividade, portanto de permeabilidade limitada para os iões, sugerindo que, ao contrário do afirmado por DANIELLI e outros, não são necessárias moléculas proteicas para reduzir a tensão interfacial ou estabilizar as bi-camadas.

A célula é, entretanto, um vasto complexo de membranas. Além desta limitante plasmática e, certamente, com um tipo de constituição semelhante, existe no citoplasma um verdadeiro retículo representado por um complexo sistema de tubos, vesículas e cisternas que, em oposição à chamada matriz citoplasmática se poderá designar (²¹) por *sistema vacuolar citoplasmático*. Deste sistema fazem parte o retículo endoplasmático (granular e agranular), o complexo de Golgi e a membrana nuclear. Há, assim, de um polo ao outro da célula, uma sucessão de membranas que auxiliam a compreensão dos fenómenos de penetração, travessia e eliminação de substâncias, especialmente na dependência do retículo endoplasmático, e constituindo aquilo que alguns autores designam por *fluxo de membrana*.

3.3 — Mecanismos da absorção

No caso dos fármacos, os processos de absorção geralmente envolvidos são passivos, do tipo da difusão e osmose. É essencial, e BRODIE (²⁷) o assinala, entrar em linha de conta com o conceito lipídico da membrana já que, como veremos, serão fenómenos de lipossolubilidade que condicionarão, em forte medida, as taxas de absorção da maioria das substâncias medicamentosas. Os fenómenos de transporte

activo estarão na base da absorção e eliminação de produtos normais do metabolismo e de substractos habituais da célula; a glucose, provavelmente certos iões, como o sódio e o potássio, os aminoácidos, etc., disporão de processos activos de transporte, que necessitam de energia para se realizar. Entretanto, o transporte activo pode intervir, também, na absorção de certos medicamentos, como os anti-metabólitos, que apresentam semelhança estrutural com os substractos normais da célula, aproveitando-se, assim, de sistemas de transporte especializados.

Um outro mecanismo de absorção a que actualmente se dá grande importância é a pinocitose^(21, 22, 23). Foi originariamente descrita como um processo de entrada de líquido em células em cultura e consiste numa espécie de engolfamento de pequenas gotículas ou partículas por invaginações da superfície celular. A pinocitose tem sido observada em numerosíssimas células, ligada não só à absorção de água como de iões e macromoléculas (proteínas, lípidos). É um processo que requer energia, tal como o transporte activo, servindo-se provavelmente das mesmas fontes e poderá ser, também, uma função geral da célula. As minúsculas cavidades resultantes da invaginação da membrana plasmática poderão associar-se aos sistemas de vacúolos intra-citoplasmáticos tomando, eventualmente, parte no fluxo de membrana⁽²¹⁾.

Mas, na maior parte dos casos, a absorção de drogas dependerá, como dissemos, de mecanismos passivos relacionados com a natureza lipídica da membrana. A maioria dos produtos terapêuticos são electrólitos fracos e ligam-se, em certa extensão, a proteínas plasmáticas; tais factos podem falsear um pouco a evidência, mas entrando com eles em linha de conta é possível verificar, segundo BRODIE, que a absorção se processa a uma velocidade relacionada com o coeficiente de partilha O/A da forma indissociada do produto. Num trabalho anterior⁽²⁰⁾ tivemos oportunidade de abordar alguns destes aspectos e indicamos algumas das conclusões que foram emitidas a propósito da absorção gástrica ou intestinal por vários autores, entre os quais FABRE e col.⁽²⁴⁾, SCHANKER e col.^(20, 21, 22) SHORE⁽²³⁾ e BRODIE⁽²⁴⁾.

Um soluto penetra numa célula a uma velocidade dm/dt relacionada, por DANIELLI⁽²⁴⁾, com a constante de permeabilidade ϕ , pela expressão:

$$\frac{dm}{dt} = \phi (A) (\Delta C)$$

onde A é a área da membrana e ΔC o gradiente de concentrações do soluto através da mesma membrana.

A constante de permeabilidade é aproximadamente proporcional ao coeficiente de partilha O/A do soluto, e essa proporcionalidade é ainda mais evidente se se considerar que aquele está parcialmente vaporizado. Sendo α o coeficiente de partilha e P a pressão de vapor da substância teremos, de acordo com COE e COE⁽²⁴⁾

$$\log \frac{\phi}{\alpha} = \gamma \log \frac{P}{\alpha} + \text{constante}$$

Os coeficientes de partilha que se encontram descritos para diversos fármacos estão, em geral, referidos a sistemas do tipo azeite/água ou clorofórmio/água; é, por outro lado, difícil medir com exactidão os coeficientes de partilha de solutos pouco solúveis em qualquer das fases. Por estas razões MARTIN e SYNGE procuraram, já em 1941, relacionar o coeficiente de partilha de uma substância num sistema O/A com o Rf obtido por cromatografia de partilha. E, assim, teríamos, sendo K a relação entre os volumes das fases móvel e estacionária:

$$\alpha = K \left(\frac{1}{Rf} - Rf \right)$$

ou, dando uma representação logarítmico (BATE-SMITH e WESTALL) (24):

$$R_m = \log \alpha = \log K + \log \left(\frac{1}{R_f} - 1 \right)$$

A forma indissociada das drogas é a mais lipossolúvel e, portanto, será ela a envolvida nos processos de transferência. Por outro lado, como se está em presença, na maioria dos casos, de electrólitos fracos — ácidos ou bases — tomam uma particular importância as suas constantes de dissociação e o pH do meio. Desta forma teremos, para os ácidos:

$$pK_a = pH + \log \frac{[\text{ácido não ionizado}]}{[\text{ácido ionizado}]}$$

e, para as bases (adoptando, também, a constante de dissociação ácida):

$$pK_a = pH + \log \frac{[\text{base ionizada}]}{[\text{base não ionizada}]}$$

A absorção desenvolve-se até se atingir o equilíbrio, pois nestes processos passivos os solutos não são transferidos contra gradientes de concentração. Se a droga não fosse continuamente retirada da célula, atingir-se-ia um momento em que haveria igualdade de concentrações de moléculas íntegras, não dissociadas, de um e outro lados da membrana celular. O mesmo não acontecerá com a concentração da forma ionizada, a menos que o pH seja o mesmo nesses dois pontos. A concentração desta última forma pode ser calculada, para um dado valor de pH do meio e em função do seu pKa pelas equações:

$$\% \text{ droga ionizada} = \frac{100}{1 + \text{antilog}(pK_a - p)} \quad (\text{caso de um ácido})$$

$$\% \text{ droga ionizada} = \frac{100}{1 + \text{antilog}(pH - pK_a)} \quad (\text{caso de uma base})$$

Se quiséssemos calcular as relações das concentrações, C_1 e C_2 , de um soluto, de um e outro lados da membrana, teríamos, para os electrólitos ácidos:

$$\frac{C_1}{C_2} = \frac{1 + 10^{(pH_1 - pK_a)}}{1 + 10^{(pH_2 - pK_a)}}$$

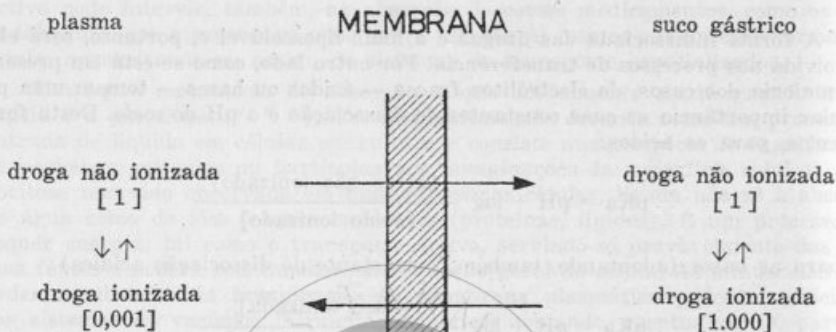
e, para os básicos:

$$\frac{C_1}{C_2} = \frac{1 + 10^{(pK_a - pH_1)}}{1 + 10^{(pK_a - pH_2)}}$$

Estas equações permitem, por outro lado, conhecidos os pKa dos solutos e as suas concentrações C_1 e C_2 calcular os valores de pH junto da membrana (pH efectivo).

Consideremos, por exemplo, o caso da barreira lúmen gástrico/plasma. Pode, pela aplicação daquelas equações, reconhecer-se que a concentração total de uma droga ácida será mais elevada no plasma, enquanto que uma droga básica atingirá maior concentração no suco gástrico. Em termos práticos, pode concluir-se que as drogas ácidas poderão ser absorvidas directamente no estômago, mas não as básicas. A anilina, por exemplo, base de pKa = 4,6 (25) apresentaria as seguin-

tes concentrações relativas no plasma (pH = 7,4) e no suco gástrico (pH vizinho de 1):



Os fenómenos de absorção no intestino são regidos pelas mesmas leis. Fármacos fortemente dissociados, como os compostos quaternários e a estreptomina não são, neste segmento, absorvidos significativamente; mas também o não são produtos como, por exemplo, a sulfaguanidina e outras sulfamidas, que, embora pouco ionizados nas condições locais de pH, apresentam uma molécula praticamente lipo-insolúvel. Por outro lado, ensaios com várias drogas, entre as quais o barbital e o tiopental, a antipirina e a *p*-nitroanilina, mostraram que essas substâncias penetravam na mucosa intestinal a uma velocidade que é função da liposolubilidade da forma não dissociada.

Não se encontram no intestino delgado, e muito menos no recto, condições extremas de pH como as que se verificam no estômago. De acordo com BRODIE⁽²⁴⁾ serão bem absorvidos no intestino os ácidos de pKa superior a 2 e as bases de pKa inferior a 10; mais concretamente, os valores de pKa compatíveis com uma boa absorção intestinal seriam, respectivamente, 2,8 e 8. No intestino poderão, então, ser absorvidos os electrólitos fracos, ácidos ou básicos, cujos pKa respeitem aqueles limites.

Na realidade, poderá ter interesse não o pH do conteúdo do órgão, mas o pH efectivo existente ao nível da própria superfície absorvente, conforme admitiram HOGBEN e col.⁽²⁵⁾. De acordo com BRODIE⁽²⁴⁾ as relações das concentrações de um soluto no lúmen intestinal e no plasma sugerem um pH efectivo da ordem dos 5,3, o que está de acordo com a observação do mesmo autor de que a mucosa intestinal segregaria iões H⁺. KAKEMI e col.⁽²⁷⁾ sugerem, de ensaios com várias sulfamidas em ratos, que existiria na barreira recto/sangue uma zona levemente acídica como a que se observaria na limitante intestino/sangue. É muito provável, portanto, que as condições de absorção no recto se assemelhem, em última análise, às observadas no intestino delgado.

De acordo com as observações apontadas pode acontecer que os padrões de absorção estabelecidos em função do pH do conteúdo do órgão não correspondam à realidade; se tomássemos como válido este pH, o recto seria o local do tubo digestivo com melhores condições para a absorção de electrólitos fracos básicos. Os valores de penetração de certas drogas na mucosa gástrica não contrariam a hipótese, entretanto, de que o pH efectivo ao nível da superfície absorvente tome valores de certo modo baixos.

Consideremos três substâncias básicas-teobromina (pKa = 0,8), benzocaína (pKa = 2,78) e estriquina (pKa = 8); todas apresentarão uma maior dissociação

ao nível do estômago, encontrando-se aí praticamente ionizadas as duas primeiras, conquanto que não a última, base muito fraca. As relações das concentrações das drogas na plasma e no suco gástrico são, sobretudo para a benzocaína e a es-tricnina, largamente favoráveis ao conteúdo do órgão e o único produto que poderia, eventualmente e em certa medida, ser absorvido, seria a teobromina.

Se tomarmos, agora, três ácidos fracos, por exemplo, o pentobarbital ($pK_a = 8,11$), o ácido acetilsalicílico ($pK_a = 3,49$) e a sacarina (ácido anidro-o-sulfaminobenzoico, $pK_a = 1,6$)^(*) poderemos presumir que seria o estômago o local que ofereceria melhores condições para a absorção, em especial do barbitúrico, muitíssimo pouco dissociado a pH tão baixo. No caso da sacarina a ionização será já, de certo modo, significativa.

Raciocinando com base no pK_a das drogas e admitindo um pH efectivo na zona ácida poderíamos dizer que o tubo digestivo tem melhores condições para a absorção de ácidos fracos do que de bases fracas. Mas, na prática, nem sequer uma dissociação de certo modo extensa é incompatível com uma absorção com significado terapêutico. Várias circunstâncias poderão estar na base desta absorção, como a existência de moléculas íntegras mesmo em proporção baixa, associada à permanência longa da droga no órgão, em particular no intestino, de tal forma que o desaparecimento contínuo das formas indissociadas desloca o equilíbrio no sentido da sua contínua formação a partir da fracção ionizada; outro possível factor de absorção seria a existência de mecanismos especializados para substractos normais e acessoriamente utilizados; será, ainda, de considerar a difusão do fármaco sob a forma de um complexo menos polar com alguma substância normalmente presente no lúmen do órgão (SCHANKER,³⁹), a existência de fenómenos de pinocitose, etc.

Um aspecto importante a ter em conta nestes processos de absorção é a necessidade de os solutos, para serem tomados pela mucosa, terem que estar, de qualquer forma, dissolvidos no conteúdo líquido do órgão. É evidente que nesta solução existirá um equilíbrio entre partículas neutras e ionizadas, cujas concentrações relativas dependerão do pK_a da droga e do pH do meio. Mas, para muitos fármacos, esta solubilidade pode ser o factor limitante da absorção, como é o caso, por exemplo, da bis-hidroxicoumarina que, a despeito de ser bastante lipossolúvel, precipitando nas condições de pH do intestino é escassamente absorvida dado que o precipitado se re-dissolve muito lentamente.

4 — Aspectos particulares da absorção e da administração de fármacos por via rectal.

4.1 — Factores que intervêm na absorção rectal de medicamentos

A via rectal levanta problemas de interpretação mais sérios do que outras vias de administração e uma das principais razões reside no aspecto especial da formulação geralmente utilizada. É muito difícil considerar simultaneamente todos os factores que intervêm na cedência do fármaco a partir do excipiente e na sua absorção rectal; mas é também muito difícil analisá-los isoladamente. Uma tentativa de sistematização será, por exemplo, classificá-los nos seguintes grupos:

— factores dependentes do fármaco:

- solubilidade na água e nos lípidos (partilha A/O)
- grau de dissociação em solução aquosa (pK_a)
- grau de divisão

(*) Os valores dos pK_a são os referidos por Martin⁽²⁶⁾, sendo as constantes acídicas das bases calculadas a partir das constantes de dissociação básicas

— factores dependentes do veículo:

- natureza
- estado no momento da administração (sólido, pastoso ou líquido)
- modo e tempo de liquefacção dos excipientes sólidos (fusão, fusão-emulsão, dissolução, dispersão)
- viscosidade à temperatura rectal
- capacidade de dissolução do fármaco
- sistema físico do conjunto excipiente-fármaco (suspensão, pseudo-emulsão, emulsão A/O ou O/A, solução)

— factores dependentes do local de acção:

- temperatura
- pH
- conteúdo líquido
- existência de movimentos

As dificuldades com que depara quem pretender estudar estes assuntos surgem, em grande parte, da própria bibliografia, onde muitos aspectos são considerados superficialmente ou não são, sequer, abordados e raras vezes com a indispensável sistematização. Na realidade, a atenção da maior parte dos autores tem estado voltada, sobretudo, para as relações de solubilidade excipiente-medimento e a sua influência na cedência e absorção, a nível rectal, das drogas.

4.2 — Revisão bibliográfica

A falta de sistematização nestes estudos e a discrepância que, muito frequentemente, se nota em diferentes trabalhos, tornam difícil estabelecer noções gerais a partir da bibliografia. Por isso, para dar uma panorâmica daquilo que tem sido aceite como condicionantes na absorção rectal, faremos uma rápida revisão de um grupo de trabalhos que nos parecem mais significativos ou terão influenciado mais particularmente as ideias que têm sido estabelecidas a este respeito. Agruparemos esses trabalhos em dois tipos, conforme incluem ensaios «in vitro» ou ensaios «in vivo».

4.2.1 — Ensaios «in vitro»

Muitas das conclusões emitidas sobre a absorção rectal de medicamentos tem sido baseadas, pelo menos em parte, em ensaios «in vitro», critério, de resto, bastante discutível.

Tem-se recorrido, como regra, à simples difusão em água ou à difusão através de membranas numa fase aquosa. De uma rápida análise de artigos de A. DEL POZO, CEMELI, BARDET, HARTMANN e LA ROCCA, MÜHLEMANN e NEUENSCHWANDER, ECKERT e MÜHLEMANN, MÜHLEMANN e GRAFFENRIED, FAULÍ, KERCKHOFFS e HUIZINGA, KEDVESSY e MEZEY, ADAM e col., PETEANU e col., SZÁNTÓ e col., etc. (^{35, 36, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, ...}) pode concluir-se que, em geral, é mais rápida a difusão de substâncias hidrossolúveis e, sobretudo, quando incorporadas num excipiente gordo sob a forma de suspensão. A concordância já não é tão geral no que respeita à utilidade da adição de agentes tensioactivos.

Outro factor que se torna muito importante neste tipo de ensaios é a temperatura de fusão das massas gordas. Os melhores resultados foram conseguidos, frequentemente, com manteiga de cacau como excipiente, em oposição a massas do tipo dos glicerídeos semi-sintéticos que, geralmente, apresentam uma zona de

fusão um pouco mais elevada do que aquela gordura natural. O aumento da viscosidade na zona de fusão seria, também, outro aspecto que prejudicaria a cedência das drogas.

Os excipientes hidrossolúveis, do tipo, por exemplo, dos polietilenoglicóis, darão com substâncias também hidrossolúveis (este género de ensaios não dá bons resultados com drogas de solubilidade na água muito baixa) uma cedência de início mais lento do que as massas gordas, mas duradoura e com valores razoáveis no decurso do ensaio. Um tipo de técnicas que utiliza métodos de difusão em placas (de gelose, por exemplo) de corantes, bactericidas ou bacteriostáticos (medindo-se, então, zonas de inibição em placas cultivadas) dá, entretanto, o que não surpreende nestes casos embora não corresponda à realidade biológica, resultados mais favoráveis para os excipientes hidrossolúveis, quando comparados com excipientes lipófilos.

4.2.2 — Ensaio «in vivo»

A harmonia das conclusões é menor do que a que se encontra nos ensaios anteriormente descritos. Estamos em presença de membranas celulares, que não se comportam como simples e estáticos filtros, e as causas de variação são maiores, avolumado que é o número de factores que intervem. Nestes ensaios tem sido utilizados diferentes animais (rato, coelho, cobaia, gato, cão e o próprio homem), são diversas as drogas, com solubilidades distintas e diferentes características de dissociação, como variados tem sido os métodos de avaliação dos resultados. Senão vejamos, numa rápida revisão, alguns trabalhos mais significativos:

SCHROFF (*cit.*⁵³) — Este autor utilizou duas drogas hidrossolúveis (salicilato e iodeto de sódio). Obteve melhores valores de absorção com supositórios emulsão O/A (manteiga de cacau + lecitina) e os piores nos casos de incorporação a seco.

BÜCHI (⁵⁴) — Iguamente refere melhores resultados para as formulações tipo emulsão (por ordem: emulsão O/A, emulsão A/O, pseudo-emulsão, suspensão). Também o salicilato de sódio se mostrou mais conveniente do que o ácido salicílico.

CHARONNAT e col. (⁵⁵) — O nicotinato de metilo (muito pouco hidrossolúvel) foi melhor absorvido quando incluído em supositórios de gelatina glicerinada do que de manteiga de cacau.

FRIESEN (*cit.*⁵⁶) — Utilizando cloridrato de morfina, extracto de beladona e Pantopon em seres humanos obteve melhores resultados com a manteiga de cacau.

PETERSON e col. (⁵⁷) — O iodeto de sódio foi melhor absorvido a partir de gelatina glicerinada, monoestearato de propilenoglicol, Carbowax 4000 e Tween 61, do que de manteiga de cacau.

HASSLER e SPERANDIO (⁵⁸) — Barbitúricos sódicos foram mais rapidamente absorvidos em manteiga de cacau, obtendo-se resultados mais duradouros com os polietilenoglicóis.

CACCHIOLO e HASSLER (⁵⁹) — A aspirina, substância muito pouco hidrossolúvel, foi melhor absorvida, em seres humanos, incorporada em polietilenoglicóis do que em manteiga de cacau.

CEMELI e DEL POZO (^{60, 61}) — O salicilato de sódio foi melhor absorvido a partir de massas gordas, sendo as melhores as de ponto de fusão mais baixo e menor viscosidade na zona de fusão.

BARDET e CEMELI (^{62, 63}) — Condições de absorção mais rápida — droga hidrossolúvel em suspensão em excipiente gordo; efeitos mais duradouros — polietilenoglicóis.

CEMELI e col. (⁶⁴) — O metilsulfato de neostigmina, relativamente hidrossolúvel, foi

- absorvido muito mais rapidamente em excipiente gordo, com vantagem da manteiga de cacau sobre os Imhausen.
- BOUCARD e col.** (67, 68) — Do mesmo modo, uma substância hidrossolúvel (cloridrato de efedrina) foi melhor absorvida incorporada em manteiga de cacau.
- PENNATI e STEIGER-TRIPI** (69) — Obtiveram os melhores resultados com uma sulfamida solúvel (sulfisomidina sódica) em suspensão em base gorda; as formas escassamente hidrossolúveis (sulfisomidina e sulfa-cloropiridazina) tiveram como melhor excipiente os polietilenoglicóis.
- SAMELIUS e ASTRÖM** (70) — O hexobarbital sódico foi bem absorvido, especialmente a partir de supositórios de manteiga de cacau, enquanto que o hexobarbital praticamente o não foi. Para o ácido acetilsalicílico os melhores excipientes foram os Imhausen, seguindo-se a manteiga de cacau e, com piores resultados, os polietilenoglicóis.
- RIEGELMAN e CROWELL** (71) — Os veículos sólidos atrasam a absorção, ou seja, as drogas são mais rapidamente absorvidas a partir de soluções ou suspensões aquosas. Vários tensoactivos usados (Tween, Laurilsulfato de sódio, AntaroX) prejudicaram a absorção.
- PICCININI e ANCONA** (72) — A sulfametoxipiridazina (muito pouco solúvel em água) foi bem absorvida em Imhausens, pertencendo os piores resultados à manteiga de cacau. O Tween 61 deu resultados de nível razoável, embora com pico tardio.
- HOBEL e TALEBIAN** (73) — O acetaminofeno (N-acetil-p-aminofenol), substância muito pouco hidrossolúvel, foi melhor absorvida a partir de gelatina glicerinada do que de um excipiente tipo «adepts neutralis».
- ALBUQUERQUE** (74) — Ensaio efectuados com pentobarbital e seu sal sódico, e estri-
cnicina e sulfato de estri-
cnicina, em gatos e coelhos, mostraram que a mais rápida absorção se consegue com fórmulas de veículo aquoso. Utilizando excipientes sólidos, a melhor formulação para o barbitúrico solúvel foi a suspensão em base gorda hidrófoba, enquanto que para o pentobarbital se conseguiram melhores resultados com polietilenoglicóis. O sulfato de estri-
cnicina tem como excipiente sólido de eleição a manteiga de cacau (pseudo-emulsão) e a estri-
cnicina base as massas gordas com pequena característica emulsiva.
- NEUWALD e col.** (75) — Os derivados sódicos da tolbutamida e de vários barbitúricos são melhor absorvidos do que as suas formas neutras. Os excipientes com índice de hidroxilo elevado apresentam vantagens.
- KAKEMI e col.** (76) — Verificaram que a absorção de sulfamidas era intensificada pela adição de tensoactivos (Myrjs, Tweens, Spans) a uma base gorda.
- ULRICH e WIESE** (76) — Utilizando aprobarbital e o seu derivado sódico reconheceram que a melhor absorção pertencia à forma hidrossolúvel em excipiente gordo, sendo favorável a adição de uma pequena quantidade de laurilsulfato de sódio.
- KERCKHÖFFS e HUIZINGA** (77) — Verificaram que o tiazinâmio (tiazinâmio metilsulfato) era melhor absorvido a partir de manteiga de cacau do que de polietilenoglicóis: o inverso se verificou para a indometazina, substância praticamente insolúvel na água. Ensaio feitos em seres humanos.
- KAKEMI e col.** (78) — Utilizando o sulfisoxazol, substância que se pode considerar muito pouco solúvel em água, verificaram que a absorção a partir de supositórios de manteiga de cacau era favorecida pela adição de tensoactivos, excepto se se utilizarem quantidades excessivas desses agentes.
- KAKEMI e col.** (79) — Ensaíram várias sulfamidas sob a forma neutra, portanto muito pouco solúvel (sulfisoxazol, sulfaetiltidiazol e sulfapiridina) verificando que a adição de vários tensoactivos não iónicos prejudicou a absorção.
- KAKEMI e col.** (80) — Ainda em consequência de ensaios com sulfamidas afirmam que a forma não ionizada é mais rapidamente absorvida do que a dissociada e que a lipossolubilidade do fármaco é um factor dominante na absorção.
- LOWENTHAL e BORZELLECA** (81) — Verificaram que a absorção de salicilato de sódio se processou melhor do que a do ácido salicílico a partir de várias bases

(manteiga de cacau, mistura de glicérides semi-sintéticos, polioxietilenoglicóis), com excepção do monoestearato de polioxietilenosorbitano.

DILLER e BÜNGER⁽⁸²⁾ — Verificaram com uma sulfamida muito pouco solúvel — a sulfadimetoxina — que o tempo de latência do efeito está relacionado com o tempo de desintegração do supositório e com a dissolução do princípio activo.

STEINKE e col.⁽⁸³⁾ — O teor da absorção será uma função das propriedades de fusão do veículo. Nesse aspecto a manteiga de cacau ultrapassou o Estarium E.

NEUWALD e ACKARD⁽⁸⁴⁾ — Ensaíram excipientes gordos, hidrossolúveis, cápsulas rectais e enemas. Como drogas, utilizaram a aminofilina (boa hidrossolubilidade) e a teofilina (pouco solúvel em água). Não notaram diferenças na absorção das duas drogas em base gorda nem influência de agentes emulsivos ou da viscosidade do excipiente. O factor primário na absorção seria a capacidade intrínseca da droga de ser absorvida. Os diferentes veículos, com excepção do enema, não influíram significativamente em comparação com as bases gordas. O supositório não tem influência na absorção desde que concorde com a sua definição, isto é, que funda, dissolva ou amoleça no recto. Ensaios conduzidos no homem.

VALEIRAS⁽⁸⁵⁾ — Conclue, de ensaios com ácido paraminosalicílico e PAS sódico, que a absorção das drogas se faz na forma iónica... Como melhor excipiente encontrou o Suppocire BS2X e como menos favorável a manteiga de cacau.

PLAXCO e FOREMAN⁽⁸⁶⁾ — Afirmam que, enquanto que os tensoactivos não iónicos derivados do sorbitano que usaram (Spans, Tweens, Brijs, Myrjs) aumentaram a cedência e a difusão da aminofilina «in vitro» o contrário ocorreu em ensaios no animal.

4.2.3 — Correlação entre os ensaios «in vitro» e «in vivo»

Muitos autores, como PLAXCO e FOREMAN⁽⁸⁶⁾, NEUWALD e ACKARD⁽⁸⁴⁾, etc., não consideram válido estabelecer compromissos sobre o comportamento de fórmulas no vivo à custa dos ensaios «in vitro». Se é pertinente esta opinião, não deixa de ser verdade que, pelo menos nalguns aspectos, os resultados dos ensaios mecânicos se adaptam ao que se observa no animal. Uma boa cedência, da qual a absorção será um corolário, exige a liquefacção do supositório a uma temperatura semelhante à rectal e a solubilidade do fármaco na água; embora a absorção rectal possa ser significativa em condições diversas, não há dúvida que os melhores resultados se obtêm com aquelas premissas. E, pelo menos neste aspecto, os dois sistemas de ensaio fornecem resultados concordantes.

4.3 — Discussão e interpretação das conclusões da revisão bibliográfica

4.3.1 — Influência dos factores dependentes do fármaco sobre a absorção

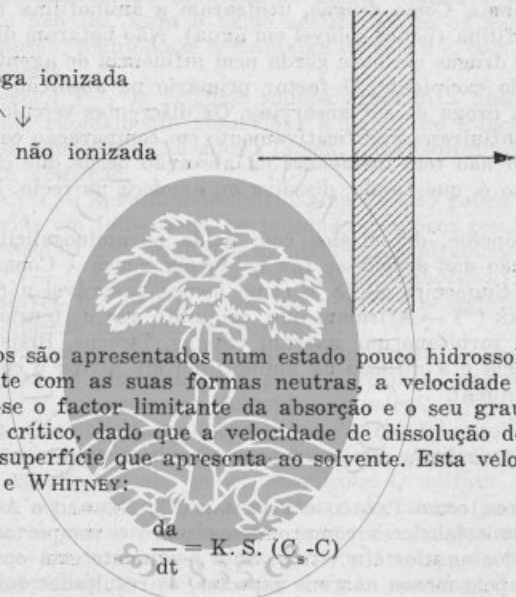
Uma conclusão evidente se pode tirar do que ficou exposto — a velocidade com que uma droga é absorvida está relacionada com a sua hidrossolubilidade. Sucede, entretanto, o que pode parecer em oposição àquele facto, que a absorção será tanto melhor quanto menos ionizável for a molécula do fármaco e quanto mais lipossolúvel a sua forma indissociada. O acordo entre estes aspectos antagónicos resulta de que, se é indispensável que uma droga esteja numa forma lipossolúvel para se compreender a sua penetração numa limitante lipídica, também é notório que o epitélio absorvente contacta com o meio aquoso do conteúdo do órgão no qual a substância terá, então, que se dissolver. LEES e também GORRINGE e SPROSTON (*cit.*⁸¹), admitem concretamente que a velocidade de dissolução de um fármaco na água condiciona a rapidez da sua absorção no tubo digestivo. Na

realidade, o que teremos presente será um equilíbrio entre moléculas neutras e ionizadas, numa extensão comandada pelo pKa do soluto e pelo pH do meio. Como já o sabemos, as primeiras vão sendo retiradas da solução, porque são mais lipossolúveis, pelas próprias células, deslocando-se o equilíbrio no sentido da sua formação:

Fase aquosa

MEMBRANA CELULAR

Droga ionizada
 ↑ ↓
 Droga não ionizada



Se os fármacos são apresentados num estado pouco hidrossolúvel, o que acontece frequentemente com as suas formas neutras, a velocidade de dissolução na água pode tornar-se o factor limitante da absorção e o seu grau de divisão pode ser de certo modo crítico, dado que a velocidade de dissolução de uma substância é uma função da superfície que apresenta ao solvente. Esta velocidade é definida pela lei de NOYES e WHITNEY:

$$\frac{da}{dt} = K \cdot S \cdot (C_s - C)$$

em que dt representa um intervalo de tempo, da a quantidade de soluto, S a sua superfície, C a sua concentração no solvente e C_s a concentração numa solução saturada; K é uma constante relacionada com a temperatura, pH, agitação, etc.

A velocidade de dissolução será, pois, tanto maior quanto mais afastada da saturação estiver a solução. No organismo vivo e no caso dos fármacos, C toma, por ser muito pouco hidrossolúvel na forma indissociada e pelo facto das suas moléculas serem rapidamente retiradas da solução por absorção, valores muito pequenos, motivo porque a igualdade se pode simplificar para:

$$\frac{da}{dt} = K \cdot S \cdot C_s$$

A área total das partículas de um soluto será igual a $\frac{6}{d} \times \frac{W}{D}$, sendo d o seu diâmetro médio em micra, W o peso, D a densidade. $\frac{W}{D}$ será o volume ocupado.

Conclue-se, portanto, pela vantagem de reduzir as substâncias a um pó o mais fino possível, antes de as incorporar no veículo, sempre que elas não sejam apresentadas sob a forma de solução e, sobretudo, quando forem dotadas de pequena hidrossolubilidade.

4.3.2 — Influência sobre a absorção de factores relacionados com o veículo

Pode concluir-se, de um modo geral, que a administração dos fármacos num veículo líquido (solução ou suspensão) permite uma acção mais rápida. Parece, também, poder depreender-se que um dos factores que condicionam a velocidade de absorção a partir de excipientes sólidos será a rapidez com que estes se liquefazem no recto, qualquer que seja o processo. Serão de preferir, portanto, dentro dos excipientes gordos, os que apresentem uma zona de fusão total nitidamente para baixo da temperatura rectal do animal. E poderia ser essa uma das razões porque a manteiga de cacau é favoravelmente apontada no capítulo absorção, em ensaios comparativos com outros excipientes lipófilos. O seu ponto de fusão é relativamente baixo, referido entre os 30 e os 35° C. (48, 50, 57, 58, 59, 60, 21, 22, 93, 94, ...).

A nossa experiência pessoal, entretanto, obriga-nos a afirmações mais prudentes. Encontramos, com efeito, diferenças nítidas nos tempos de absorção de fármacos, favoráveis a um veículo líquido quando consideramos soluções ou suspensões em água; mas raramente as encontramos entre os resultados de uma formulação em óleo (azeite) e em excipiente sólido gordo, manteiga de cacau ou excipiente tipo «adeps solidus» com ponto de fusão inferior à temperatura rectal dos animais com que trabalhamos. Pelo menos não vimos que as diferenças eventualmente observadas pudessem ser imputadas à diferença de estado nos casos considerados. Na realidade, nestes excipientes sólidos e muito especialmente na manteiga de cacau, a fusão completa atinge-se rapidamente nas condições fisiológicas, podendo dizer-se que se inicia logo após a introdução do supositório no recto; haverá, assim, a partir das camadas superficiais, princípio activo imediatamente disponível para se iniciar a absorção. Como a própria natureza gorda do excipiente é, em relação a um veículo aquoso, um motivo de atraso, o pequeno tempo de latência derivado da necessidade do excipiente fundir pode ser total ou parcialmente mascarado. Quando um excipiente sólido, gordo, transporta substâncias activas facilmente solúveis em água e em proporções apreciável, a interferência do estado pode ser ainda menos aparente, dado que a partilha daquelas substâncias é francamente favorável à água e elas podem atingir, por fusão ou simples amolecimento das camadas superficiais do supositório, concentração apreciável num volume escasso, como é o do líquido rectal; mas mesmo para os fármacos dificilmente hidrossolúveis a demora da fusão do supositório (e isto pode ser também verdadeiro para os excipientes que se liquifazem por dissolução, processo em geral mais lento) pode, se não for excessiva, não ter grande influência sobre a velocidade de absorção, uma vez que esta está sobretudo limitada pela própria dificuldade que aqueles fármacos encontram em se dissolver.

Os excipientes sólidos que dependem da água para se liquefazerem no recto estão, «à priori», numa certa desvantagem. Com efeito, o conteúdo líquido daquele órgão não é muito abundante e em consequência de um feito osmótico poderá haver um fluxo de líquido dos tecidos para o lúmen, que poderá prejudicar a absorção. Alguns excipientes deste tipo, como a gelatina glicerinada, tem mesmo efeitos laxativos e os próprios polietilenoglicóis, pelo que pudemos observar nos animais que utilizamos (de pequeno porte, todavia), nem sempre são bem tolerados.

Embora eventualmente outras razões, além da demora da liquefacção, possam ser responsabilizadas pelo facto, fica-nos de concreto que, na maioria dos casos (mas nem sempre), os excipientes hidrossolúveis atrasam, em relação aos fusíveis, a cêndencia e a absorção de substâncias no recto.

Consideremos outro aspecto — a influência da viscosidade do veículo à temperatura rectal. CEMELI e Del Pozo (48, 60) contam-se entre os autores que afirmam que a melhor absorção se dá, pelo menos no caso dos excipientes gordos, a partir daqueles que apresentam menor viscosidade na zona de fusão. Outros, como NEUWALD e ACKARD já citados, não consideram válida esta relação de causa e efeito. Não vimos, pela nossa parte, que a viscosidade das massas gordas tenha influência

assinalável, pelo menos dentro dos valores que ela toma normalmente na zona de fusão completa, na absorção rectal. É provável, entretanto, que essa influência se faça sentir para valores de viscosidade de certo modo elevados (caso das Massas G, por exemplo).

Retomando agora o que deixamos dito sobre a influência da solubilidade dos fármacos na sua absorção, façamos intervir a do próprio excipiente. Corresponderá a estudar as relações excipiente-medicação com base nas suas solubilidades relativas que interferem, associando em certos casos características emulsivas, não só no modo como o fármaco se encontra distribuído no veículo (constituindo-se sistemas de uma, duas ou mais fases), mas também na forma como se comportam quando administrados no recto. Trata-se de um complexo de relações difíceis de encarar isoladamente e que tem, pelas suas importantíssimas implicações na absorção rectal, merecido em especial a atenção dos investigadores. Se quiséssemos, entretanto, estabelecer um esquema de estudo, poderíamos encarar os seguintes aspectos condicionantes:

- solubilidade do fármaco, ou melhor, o seu coeficiente de partilha O/A;
- modo de distribuição do fármaco no veículo (solução, emulsão, suspensão);
- sistema da fórmula monofásico (solução) ou polifásico (suspensão, pseudo-emulsão, emulsão A/O ou O/A);
- modo de liquefacção dos excipientes sólidos (dissolução, fusão, associadas ou não a emulsão).

Alguns destes pontos já foram referidos isoladamente. Só os voltaremos a considerar na medida em que devam ser responsabilizados num conjunto.

Assim, referimos que as substâncias hidrossolúveis permitem uma absorção mais rápida; interessa agora considerar a influência que o excipiente pode exercer nessa mesma absorção. Parece poder afirmar-se com relativa segurança que as melhores condições para um efeito mais rápido se conseguem, no caso dos supositórios, com as suspensões de substâncias solúveis em água em excipiente gordo, sendo de preferir os que atingem rapidamente o estado de fusão transparente no recto.

A influência da hidrofília dos excipientes gordos sobre a absorção tem suscitado grande divergência de opiniões. Passada a influência dos antigos trabalhos de RAPP, SCHROFF, BÜCHI, entre outros, não se encontram provas de que a presença de tensoactivos favoreça sempre a absorção de substâncias hidrossolúveis. De acordo com o que pudemos observar, pensamos que o seu efeito é desfavorável em muitos casos.

Uma justificação para o desacerto de opiniões sobre este assunto pode ser encontrada nos trabalhos de KAKEMI e col., já referidos. Sugere-se, com efeito, que, de um modo geral, a adição de pequenas quantidades de agentes tensoactivos em supositórios de base gorda pode ser favorável, aumentando a velocidade de absorção de fármacos solúveis em água, notando-se um efeito inverso com proporções relativamente elevadas dos mesmos agentes. Os autores japoneses argumentam, com base no estudo de uma série de tensoactivos não iónicos, que estes constituiriam micelas que englobariam as moléculas dos solutos. Estabelecer-se-ia na solução um equilíbrio entre droga livre e droga em micelas, dependente da concentração do produto tensoactivo; a mucosa seria atravessada unicamente pelas moléculas livres, já que as dimensões das micelas não seriam compatíveis com esse processo. A absorção total do soluto seria dada por:

$$A_t = \frac{A_f}{1 + K_m S} + \frac{A_m \cdot K_m \cdot S}{1 + K_m S}$$

sendo A_f a velocidade de absorção de droga livre, A_m a da droga em micelas e S a concentração do tensioactivo.

A influência destes agentes, mesmo em proporção apreciável, parece, entretanto, não se manifestar desfavoravelmente nos ensaios «in vitro». Na realidade os emulsivos aumentariam a cedência o que traria, como consequência no vivo, aumento da velocidade de absorção⁽¹⁸⁾; doses elevadas daquelas substâncias teriam, ainda, igual efeito sobre a cedência, mas prejudicariam, como referimos, a penetração dos fármacos na membrana celular. A suportar esta teoria estão também os trabalhos de PLAXCO e FOREMAN⁽¹⁶⁾ com tensioactivos derivados do sorbitano; os autores verificaram que a cedência da aminofilina não era prejudicada pelos emulgentes, mas sim a sua absorção, sendo, portanto, discordantes os resultados dos ensaios no vivo e «in vitro». Aceitam como provável a explicação de KAKEMI e col., ou seja, a constituição de micelas para as quais o celofane é permeável mas não a membrana celular e adiantam que é, ainda, possível que aqueles agentes irrite a mucosa rectal alterando a sua permeabilidade ou emulsionem ou de qualquer forma modifiquem o muco rectal, levando-o a englobar as drogas ou interferir na sua absorção.

Vejamos agora o problema da absorção das substâncias hidro-insolúveis ou, com mais propriedade, muito pouco hidrossolúveis. O material que encontramos para estudo é muito menos abundante e as opiniões mais divergentes ainda. Assim, por exemplo, CACCHIOLO e HASSLER⁽¹⁴⁾ citam os polietilenoglicóis como os excipientes mais favoráveis para o ácido acetilsalicílico, em oposição à manteiga de cacau; SAMELIUS e ÅSTRÖM⁽¹⁵⁾ referem precisamente o inverso. As conclusões dos nossos ensaios, conduzidos com pentobarbital em gatos, concordam, entretanto, com as de PENNATI e STEIGER-TRIPPI⁽¹⁶⁾ com sulfonamidas. Verificamos, assim, e de um modo tão aparente que não nos deixou margem para dúvidas, que o barbitúrico era melhor absorvido, no recto, a partir de misturas de Carbowaxes, especialmente de fórmulas com uma pequena proporção de água. Conseguimos com este tipo de formulação uma velocidade de absorção apreciável, embora menor que a do derivado sódico em excipiente gordo hidrófobo.

É de notar que o pentobarbital se dissolve nestes polietilenoglicóis; estes polímeros de peso molecular relativamente elevado não devem ser absorvidos no recto, como não o são por via oral. Teremos, portanto, o fármaco na ampola rectal dissolvido num veículo hidromiscível e se a quantidade de líquido no lúmen do órgão não for muito elevada, essa solução mantém-se. As moléculas, neutras, do barbitúrico são, entretanto, mais solúveis nos lípidos, deslocando-se do veículo, que as contém dissolvidas, para a mucosa. Como é necessário que o excipiente se torne suficientemente fluido, esta mudança de estado é nestes casos, verdadeiramente, o factor limitante da velocidade de absorção. Pode pensar-se, entretanto, que por efeito osmótico haja uma chamada de líquido para o lúmen do órgão que leve, se for apreciável, à precipitação do barbitúrico; mas, mesmo assim, esta precipitação traduzir-se-á na formação de partículas certamente muito pequenas, menores que as que conseguimos obter por divisão por meios mecânicos. Para uma droga muito pouco solúvel, como o pentobarbital, a superfície de contacto com o solvente é um factor crítico na velocidade de dissolução e, por essa razão, a administração numa fórmula na qual ele vá dissolvido, embora precipitando posteriormente na ampola rectal, pode oferecer resultados melhores do que uma fórmula em que se apresente em suspensão.

Como conclusão poderíamos sugerir que para fármacos muito pouco hidrossolúveis os melhores excipientes poderiam ser aqueles em que eles se dissolvessem. Concretamente, no caso dos barbitúricos e das sulfonamidas (encarando apenas o aspecto de velocidade de absorção) os polietilenoglicóis poderão contar-se entre esses excipientes.



No conjunto dos trabalhos que consultámos não encontramos, como regra, reservas ou considerações quanto à actividade farmacológica do princípio activo e, como consequência, quanto à sua proporção na fórmula. Consideramos, entretanto, que este ponto merece ser analisado, já que as circunstâncias que dificultam ou atrasam a cedência e a absorção podem manifestar-se de um modo mais aparente sempre que o fármaco ocupe um pequeno volume em relação ao veículo. Entre essas circunstâncias poderemos citar a temperatura de fusão do excipiente e o seu estado de fluidez no recto, o efeito micelar dos tensoactivos, um possível efeito de competição entre um excipiente gordo, especialmente quando emulsionado, e a limitante celular lipoproteica, para as moléculas indissociadas do princípio activo, etc.

Na quase ausência de opiniões alheias, servir-nos-emos, sobretudo, das conclusões dos nossos próprios ensaios⁽²³⁾ em coelhos com um alcalóide sob a forma de base (estricnina) e de sulfato. Ao contrário do que afirmaram NEUWALD e col.⁽²⁴⁾ a partir de ensaios com atropina e sulfato de atropina, também em coelhos, verificamos nítidas diferenças de velocidade de absorção entre as duas formas da droga que utilizamos. Na realidade, o sulfato de estricnina foi, em quase todos os tipos de formulação, muito mais rapidamente absorvido por via rectal do que a estricnina base. Também a solução ou suspensão em água, respectivamente do sulfato e da base, estão em vantagem sobre as correspondentes fórmulas de veículo sólido ou líquido oleoso, embora para o sulfato de estricnina tivéssemos obtido em supositórios tipo pseudo-emulsão resultados muito próximos dos do enema aquoso; seguiram-se os excipientes puros, anidros, não emulsivos ou com hidrofília muito pequena. Os excipientes com características emulsivas serão de preferir no caso da estricnina base.

Finalmente, como conclusão geral sobre a influência do tipo de formulação na administração de fármacos por via rectal poderíamos dizer que:

- a absorção mais rápida obtém-se com drogas hidrossolúveis;
- serão de preferir os enemas de veículo aquoso;
- para as drogas hidrossolúveis são mais convenientes, dentro dos excipientes para supositórios, os gordos hidrófobos ou com pequena hidrofília;
- para certas substâncias em forma não hidrossolúvel, como por exemplo barbitúricos e sulfamidas, obtém-se bons resultados com os polietilenoglicóis;
- para substâncias de muito baixa solubilidade na água e, especialmente, em pequena proporção no supositório, são de aconselhar os excipientes gordos com pequena hidrofília natural (certos excipientes semi-sintéticos, por exemplo), ou adicionados de uma pequena quantidade de um agente emulsivo, como por exemplo o Aerosol OT, o laurilsulfato de sódio, etc.;
- excipientes constituídos por, ou contendo, elevadas proporções de substâncias tensoactivas, nomeadamente derivados do sorbitano, são francamente desfavoráveis na maioria dos casos;
- o tempo de liquefacção do supositório no recto deve ser o mais curto possível.

4.3.3 — Influência, sobre a absorção, de factores relacionados com o local de administração

A influência da temperatura rectal é óbvia, sobretudo no caso dos excipientes que dependem da fusão para se liquefazem. Muitos excipientes apresentam, todavia, uma temperatura de fusão completa situada numa zona crítica, ou seja, cerca

dos 36-38°. Será um aspecto a ter em conta quando se pretendem comparar resultados obtidos no homem e em animais de experiência. Com efeito, a temperatura rectal do primeiro é próxima dos 37°, enquanto que em muitos animais é significativamente mais elevada. Estão neste caso, por exemplo, o coelho e o gato, para os quais encontramos como valores habituais 38-39°, ou mesmo um pouco mais.

A influência do tempo de permanência da fórmula no órgão dispensa comentários. A menos que a administração seja seguida do reflexo da defecação, as substâncias activas podem permanecer em contacto com a mucosa rectal tempo apreciável. É evidente, também, o papel desempenhado pelo conteúdo líquido da ampola, especialmente no caso dos excipientes hidrossolúveis ou hidromiscíveis.

O papel do pH rectal compreende-se, também, facilmente, a partir das considerações que fizemos sobre dissociação e lipossolubilidade dos fármacos. Consideremos, por exemplo, as equações de dissociação da estricnina e do pentobarbital; sendo [E] e [P], respectivamente, a concentração das moléculas não dissociadas teremos:

$$pK_a = pH + \log \frac{[EH^+]}{[E]}$$

e:

$$pK_a = pH + \log \frac{[P]}{[P^-]}$$

Admitindo para a estricnina um $pK_a = 8$ haverá igualdade de concentrações de iões e moléculas neutras a $pH = 8$. Tomando [E] como unidade pode verificar-se que $[EH^+]$ decuplica de cada vez que o pH baixa uma unidade, diminuindo em contrapartida dez vezes sempre que o pH sobe uma unidade além de 8. Concentrações significativamente elevadas de moléculas íntegras só seriam obtidas em zonas de pH alcalino.

No caso do pentobarbital, sendo o seu $pK_a = 8,1$ [P] será igual a $[P^-]$ a $pH = 8,1$. A concentração de iões subirá dez vezes de cada vez que o pH se eleva uma unidade e baixa dez vezes quando o pH desce uma unidade para baixo de 8,1. Isto significa que já a $pH = 7$ se encontra predomínio de moléculas indissociadas ($[P]/[P^-] = 12,6$) e que uma ionização de certo modo extensa se encontra em alcalinas de pH.

Entretanto, considerações realmente válidas só poderão ser feitas a partir do conhecimento do pH que comanda, em última análise, a ionização da droga. Será de ter em conta o pH do conteúdo do órgão ou a influência última será a de uma zona levemente acidica à superfície do epitélio (provavelmente por secreção de prótons)? Por outro lado, há que encarar a influência que a própria administração das fármacos possa exercer sobre o pH local; neste aspecto, o recto estará mais desprotegido do que a parte alta do tubo digestivo e a recuperação da reacção do meio para os valores habituais pode ser relativamente mais demorada e influenciar durante um certo tempo a absorção. Em condições normais de alimentação e saúde o pH rectal do homem é neutro ou ligeiramente alcalino (entre 7 e 7,4). Nos animais com que trabalhamos encontramos 7,5-8,5 para os coelhos e 8-9 para os gatos. Então, se considerarmos como eficaz o pH do conteúdo do órgão, encontraremos que o recto apresenta condições especialmente favoráveis para a absorção de electrólitos fracos básicos. Na realidade, e sem querer tirar do facto ilações comprometedoras, pudemos verificar que a via rectal se mostrou muito mais vantajosa para a administração da estricnina do que a via oral, enquanto que esta última não ficou em desvantagem no caso do barbitúrico.

5 — Situação da via rectal perante outras vias de administração de medicamentos

É evidente que para se poderem tirar conclusões a este respeito com inteira justiça será necessário conduzir ensaios em igualdade de formulação. Muitas das opiniões desfavoráveis sobre a administração por via rectal assentam na escolha da forma da droga menos conveniente ou na adopção do excipiente menos favorável.

A maior parte dos estudos comparativos sobre a via rectal (e não são muitos...), têm sido feitos em relação à via oral. Assim, KERCKHOFFS e HUIZINGA referem ter encontrado melhores valores de absorção oral para a aminofilina, teofilina e teofilinato de colina⁽⁵¹⁾ e que a via rectal provou, em contrapartida, ser mais eficaz utilizando 100 mg de tiazinâmio em manteiga de cacau⁽⁵²⁾. ULRICH e WIESE⁽⁵³⁾ concluem que a absorção rectal de aprobarbital e aprobarbital sódico no homem pode ser considerada superior à oral: WALKLING⁽⁵⁴⁾ considera a administração «per os» de efeitos superiores. HÜDEPOHL e col.⁽⁵⁵⁾ afirmam que as vias oral e rectal se equivaleram, quer quanto à dose quer quanto à velocidade de absorção, na administração de prednisona em seres humanos.

Num trabalho anterior⁽²⁾ referimos ensaios, de certo modo extensos, em que comparamos, em semelhança de formulação e equivalência de doses, a absorção de estricnina (base e sulfato) e de pentobarbital e seu sal sódico pelas vias rectal, oral, intra-muscular e intra-peritoneal. Adicionalmente dispunhamos dos resultados da formulação com veículos sólidos por via rectal (supositórios). As conclusões que pudemos tirar são muito interessantes e, em alguns aspectos, um tanto surpreendentes.

Verificamos que, de um modo geral, as formas hidrossolúveis das drogas são as de mais rápida absorção por qualquer via. No caso da estricnina, todavia, fosse sob a forma de alcaloide base ou de sulfato, não encontramos diferenças de tempos de absorção assinaláveis pela via oral. De resto, esta via é, de longe, a menos indicada para a administração daquele fármaco, fornecendo tempos de tétano elevados e muito dispersos. As soluções aquosas de sulfato de estricnina foram absorvidas por via rectal apenas um pouco mais lentamente do que pelas vias intra-muscular ou intra-peritoneal; quando se utiliza um veículo oleoso (azeite) a diferença da primeira para as outras vias é um pouco maior. De resto, o tipo de formulação que permite melhores resultados por via rectal depois da solução aquosa, não é a suspensão num veículo oleoso, mas a incorporação do sulfato de estricnina em supositórios pseudo-emulsão de manteiga de cacau. No caso da estricnina base obtiveram-se resultados sensivelmente idênticos por via intra-peritoneal, intra-muscular e rectal com suspensões aquosas; a incorporação em óleo vegetal (azeite) só foi favorável no caso da administração no músculo, sendo manifestamente inconveniente para a administração rectal.

Consideremos, agora, o pentobarbital sob a forma solúvel em água (pentobarbital sódico); a via que permitiu absorção mais rápida do fármaco sob a forma de solução aquosa foi a intra-peritoneal. A via rectal ficou a pequena distância, seguindo-se a oral e a intra-muscular. O pentobarbital sódico, de resto, é geralmente bem absorvido por qualquer via, um tanto surpreendentemente, a suspensão em azeite por via oral mostrou-se uma das formas de aplicação mais vantajosa (ao nível da injeção intraperitoneal do sal sódico em solução aquosa ou em suspensão oleosa, de resultados muito próximos). Não encontramos uma explicação evidente para o facto, excepto um aumento do tempo de permanência gástrica do fármaco devida à gordura já que o estômago seria, pelas suas condições de pH, o local mais favorável para a penetração celular do barbitúrico.

No caso do pentobarbital só se conseguiram tempos de acção realmente baixos por via intraperitoneal (veículo aquoso ou oleoso). Seguiram-se, a uma certa distância, a via oral (incorporação em água ou azeite, com ligeira vantagem para este) e, da mesma ordem de grandeza, a injeção intramuscular em azeite e a

administração rectal em supositórios de polietilenoglicóis. É curioso notar que, se para aquele barbitúrico na sua forma insolúvel em água todas as outras formulações rectais que ensaiamos se mostraram menos convenientes, também a injeção intramuscular como suspensão aquosa atingiu valores da mesma ordem dos piores encontrados por via rectal.

De acordo com o que ficou dito, e como conclusões gerais da revisão bibliográfica e dos nossos próprios ensaios, poderíamos sugerir que:

- no conjunto das quatro vias de absorção referidas, a que permite resultados mais rápidos é a intraperitoneal, com poucas excepções;
- a via rectal dá resultados de um modo geral bastante satisfatórios e equilibrados, comparáveis, e em certos casos mais vantajosos em relação à intramuscular e frequentemente melhores do que os da via oral.

Parece-nos, portanto, pertinente a utilização da via rectal como via de administração de medicamentos, sendo de ter em especial atenção as condições mais favoráveis de formulação.

BIBLIOGRAFIA

- (1) POIRIER, P.; CHARPI, A e NICOLAS, A.: *Tarité d'Anatomie Humaine*, Masson & C.^{ie}, Paris (1912).
- (2) TESTUT, L. e JACOB, O.: *Précis d'Anatomie Topographique*, G. Doin & C.^{ie}, Paris (1930).
- (3) RAVAUD, P.: *Thèse Doct. Pharm.*, Univ. Paris (1936).
- (4) DEL POZO, A.: *An. Real Acad. Farm.* XX, 543 (1954).
- (5) QUEVAUVILLER, A. e M.^{11e} JUNDY, Y.: *Ann Pharm. Franç.* IX, 593 (1951).
- (6) FUMANERI, A. E.: *Boll. Chim. Farm.*, 101, 62 (1962).
- (7) BUCHER, K.: *Helv. Physiol. Pharmacol.*, Acta 6, 821 (1948).
- (8) FABRE, R. e M.^{11e} RÉGNIER, M. T.: *Conf. Soc. Tech. Pharm.*, 1952, pág. 17.
- (9) RAMON y CAJAL, S. e TELLO y MUÑOZ, J. F.: *Elementos de Histología Normal y de Técnica Micrográfica*, Diana, Madrid (1950).
- (10) CANALS, E.; MARIGNAN, R. e M.^{11e} CORDIER, S.: *Ann. Pharm. Franç.*, VIII, 526 (1950).
- (11) CANALS, E.; MARIGNAN, R. e M.^{11e} CORDIER, S.: *Ann. Pharm. Franç.*, IX, 318 (1951).
- (12) FABRE, R.; M.^{11e} RÉGNIER, M. T. e GRASSET, E.: *Ann Pharm. Franç.*, V, 585 (1947).
- (13) CEYMOL, J.; BUFFET, J. e LECHAT, P.: *Ann Pharm. Franç.*, V, 59 (1947).
- (14) FABRE, R.; M.^{11e} RÉGNIER, M. T. e GRASSET, E.: *Ann Pharm. Franç.*, VIII, 415 (1949).
- (15) FABRE, R.; M.^{11e} RÉGNIER, M. T. e GRASSET, E.: *Ann. Pharm. Franç.*, VII, 423 (1949).
- (16) FABRE, R.; M.^{11e} RÉGNIER, M. T. e GRASSET, E.: *Ann Pharm. Franç.*, VIII, 693 (1950).
- (17) FABRE, R.; M.^{11e} RÉGNIER, M. T. e GRASSET, E.: *Ann. Pharm. Franç.*, V, 594 (1947).
- (18) HORSCH, W.: *Pharmazie*, 15, 419 (1960).
- (19) SHANKER, L. S.: *J. Med. Chem.*, II, 343 (1960).
- (20) STARLING, E. H. e EVANS, C. L.: *Principios de Fisiologia Humana*, Aguilar, S. A., Madrid (1959).
- (21) ROBERTIS; NOWINSKY e SAEZ: *Biologia Celular*, 6.^a ed., El Ateneo, Buenos Aires (1965).
- (22) HOWIARD, R. E. e BURTON, R. M.: *J. Amer. Oil Chem. Soc.*, 45, 202 (1968).
- (23) MONNIER, A. M. e MONNIER, A.: *Actual. Pharmacol.* 15, 139 (1963).
- (24) BURTON, R. M.: *J. Amer. Oil Chem. Soc.* 45, 297 (1968).
- (25) KAY, E. R. M.: *Biochemistry*, MacMillan, Londres (1966).
- (26) SMALL, D. M.: *J. Amer. Oil Chem. Soc.*, 45, 108 (1968).
- (27) BRODIE, B. B.: *J. Amer. Med. Assoc.*, 202, 148 (1967).
- (28) DRILL'S: *Pharmacology in Medicine*, 3.^a ed., McGraw-Hill, N. Y. (1965).
- (29) ALBUQUERQUE, A.: *Dissert. Dout. Farm.*, Univ. Porto (1965).

- (³⁰) SCHANKER, L. S.; SHORE, P. A.; BRODIE, B. B. e HOGBEN, C. A. M.: *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **120**, 528 (1957).
- (³¹) SCHANKER, L. S.; TOCCO, D. J.; BRODIE, B. B. e HOGBEN, C. A. M.: *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **123**, 81 (1958).
- (³²) SCHANKER, L. S.: *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **126**, 283 (1959).
- (³³) SHORE, P. A.; BRODIE, B. B. e HOGBEN, C. A. M.: *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **119**, 361 (1957).
- (³⁴) BINNS, T. B.: *Absorption and Distribution of Drugs*, E. & S. Livingstone, Londres (1964).
- (³⁵) HOGBEN, C. A. M.; TOCCO, D. J.; BRODIE, B. B. e SCHANKER, L. S.: *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* **125**, 275(1959).
- (³⁶) MARTIN, A. N.: *Principios de Fisico-Química para Farmacia y Biología*, Alhambra, Madrid (1967).
- (³⁷) KAKEMI, K. e col.: *Chem. Pharm. Bull (Tokyo)* **13**, 861 (1965).
- (³⁸) DEL POZO, A.: *Galenica, Acta* **VI**, 91 (1953).
- (³⁹) DEL POZO, A. e CEMELI, J.: *Galenica, Acta* **VI**, 193 (1953).
- (⁴⁰) DEL POZO, A. e CEMELI, J.: *Galenica, Acta* **VII**, 137 (1954).
- (⁴¹) CEMELI, J.; DONCEL, A. e JÚLIA, F.: *Medicamenta* (ed. Farm.) **VII**, 37 (1955).
- (⁴²) BARDET, L. e CEMELI, J.: *Trav. Soc. Pharm. Montpellier*, **XIV**, 200 (1956).
- (⁴³) EMELI, J. e BARDET, L.: *Galenica, Acta* **IX**, 235 (1956).
- (⁴⁴) HARTEMAN, C. W. e LaROCCA, J. P.: *J. Amer. Pharm. Assoc. (Sc. Ed.)* **XLV**, 86 (1956).
- (⁴⁵) MÜHLEMANN, H. e NEUENSCHWANDER, R. H.: *Pharm. Acta Helv.*, **31**, 305 (1956).
- (⁴⁶) CEMELI, J. e DEL POZO, A.: *Galenica, Acta* **X**, 87 (1958).
- (⁴⁷) ECKERT, V. e MÜHLEMANN, H.: *Pharm. Acta Helv.*, **33**, 649 (1958).
- (⁴⁸) FAULI, C.; CEMELI, J. e DEL POZO, A.: *Galenica Acta*, **XIV**, 439 (1961).
- (⁴⁹) MÜHLEMANN, H. e GRAFFENRIED, D.: *Pharm. Acta Helv.*, **36**, 186 (1961).
- (⁵⁰) DEL POZO, A. e FAULI, C.: *Galenica Acta*, **15**, 1 (1962).
- (⁵¹) KERCKHOFFS, H. P. M. e HUIZINGA, T.: *Pharm. Weekblad*, **102**, 1255 (1967).
- (⁵²) KEDVYESSY, G. e MEZEY, G.: *Drugs Made in Germany*, **10**, 58 (1967).
- (⁵³) GÁSPÁR, M. e DOMOKOS, L.: *Rev. Med. (Targu-Mures)* **13**, 356 (1967) por Int. Pharm. Abst. 690 e (1960).
- (⁵⁴) PETEANU, E.; HANKÓ, Z.; SZÁNTHÓ, E. e CSEGEDI, J. G.: *Rev. Med. (Targu-Mures)*, **13**, 365 (1968), por Int. Pharm. Abst. 590 c (1968).
- (⁵⁵) SZÁNTHÓ, E.; HANKÓ, Z.; GERÉD-CSEGEDI, J. e PETEANU, E.: *Rev. Med. (Targu-Mures)*, **13**, 368 (1968), por Int. Pharm. Abst. 846 d (1968).
- (⁵⁶) HANWK, P. B.; OSER, B. L. e SUMMERSON, W. H.: *Practical Physiological Chemistry*, McGraw-Hill, N. Y. (1954).
- (⁵⁷) TICE, L. F. e ABRAMS, R. E.: *J. Amer. Pharm. Assoc. (Pr. Ed.)* **XIV**, 24 (1953).
- (⁵⁸) GHAFOR, M. A. e HUYCK, C. L.: *Amer. J. Pharm.*, **134**, 63 (1962).
- (⁵⁹) SOOS, E.: *Sci. Pharm.*, **20**, 233 (1952).
- (⁶⁰) BÜCHI, J.: *Galenica Acta*, **1**, 288 (1948).
- (⁶¹) CHARONNAT, R.; CHEVILLARD, L. e GIONO, H.: *Ann. Pharm. Franç.*, **VII**, 627 (1949).
- (⁶²) PETERSON, C. F.; LEE, C. O. e CHRISTIAN, J. E.: *J. Amer. Pharm. Assoc. (Sc. Ed.)* **XLII**, 731 (1953).
- (⁶³) HASSLER, W. H. e SPERANDIO, G. J.: *J. Amer. Pharm. Assoc. (Pr. Ed.)* **XIV**, 26 (1953).
- (⁶⁴) CACCHILLO, A. F. e HASSLER, W. H.: *J. Amer. Pharm. Assoc. (Sc. Ed.)* **XLIII**, 683 (1954).
- (⁶⁵) CEMELI, J. e DEL POZO: *Galenica Acta*, **VII**, 249 (1954).
- (⁶⁶) CEMELI, J.; BOUCARD, M. e BEAULATON, I. S.: *Galenica Acta*, **IX**, 109 (1956).
- (⁶⁷) BOUCARD, M.; CEMELI, J. e PUECH, A.: *Trav. Soc. Pharm. Montpellier*, **XVII**, 30 (1957).
- (⁶⁸) CEMELI, J.; BOUCARD, M. e PUECH, A.: *Galenica Acta*, **X**, 97 (1958).
- (⁶⁹) PENNATI, L. e STEIGER-TRIPPI, K.: *Pharm. Acta Helv.*, **33**, 663 (1958).
- (⁷⁰) SAMELIUS, U. e ASTRÖM, A.: *Acta Pharm. Tox Kbh.* **14**, 240 (1958), por *J. Pharm. Pharmacol.* **X**, 715 (1958).

- (71) RIEGELMAN, S. e CROWELL, W.: *J. Amer. Pharm. Assoc. (Sc. Ed.)* XLVII, 123 (1958).
- (72) PICCININI, F. e ANCONA, A.: *Boll. Chim. Farm.* 98, 104 (1959).
- (73) HÖBEL, M. e TALEBIAN, M.: *Arzneimittel-Forsch.*, 10, 653 (1960).
- (74) NEUWALD, F.; KUHNE, J. e SOEHRING, K.: *Pharm. Ztg.*, 107, 25 (1962).
- (75) KAKEMI, K.; ARITA, T. e MURANISHI, S.: *Yakuzaigak*, 23, 39 (1963), por Chem. Abst. 59, 13771 d (1963).
- (76) ULRICH, K. e WIESE, C. F.: *Arch. Pharm. Chemi.*, 74, 921 (1967).
- (77) KERCKNOFFS, H. P. M. e HUIZINGA, T.: *Pharm. Weekblad*, 102, 1183 (1967).
- (78) KAKEMI, K. e col.: *Chem. Pharm. Bull. (Toyo)*, 15, 172 (1967), por Int. Pharm. Abst. 4, 616 e (1968).
- (79) KAKEMI, K. e col.: *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 13, 976 (1965), por Int. Pharm. Abst. 3, 132 a (1966).
- (80) KAKEMI, K. e col.: *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 13, 861 (1965), por Int. Pharm. Abst. 3, 193 a (1966).
- (81) LOWENTHAL, W. e BORZELLECA, J. F.: *Toxicol-Appl. Pharmacol.*, 8, 347 (1966).
- (82) DILLER, W. e BÜNGER, P.: *Arzneimittel-Forsch.*: 15, 1445 (1965).
- (83) STEINKE, G.; HESSE, L. e UTHGENANT, H.: *Arzneimittel-Forsch.*, 16, 1576 (1966).
- (84) NEUWALD, F. e ACKARD, P.: *Amer. J. Hosp. Pharm.*, 23, 347 (1966).
- (85) VALEIRAS, J. J. T.: *An. Real Acad. Farm.*, XXXIII, 29 (1967).
- (86) PLAXCO, J. M. e FOREMAN, F.: *J. Pharm. Sci.*, 57, 698 (1968).
- (87) POULENC, M. P.: *Ann. Phar. Franç.*, 1, 55 (1943).
- (88) ASENSIO AMOR, I.: *Monitor Farm. Terap.*, LV, 267 (1949).
- (89) British Pharmaceutical Codex, The Pharmaceutical Press, Londres (1963).
- (90) Farmacopeia Portuguesa, 4.ª ed., Imprensa Nacional, Lisboa (1946).
- (91) NEUWALD, F.: *J. Pharm. Belg.*, XIV, 392 (1959).
- (92) SOOS, E. e BIENER, H.: *Sci. Pharm.*, 21, 48 (1953).
- (93) CALDWELL, A. F.: *Quart. J. Pharm. Pharmacol.*, XII, 680 (1939).
- (94) SCHAEFFER, R.: *France Pharm.*, 6, 183 (1953).
- (95) WALKLING, W. D.: *Dissertation Abst.*, 27, 4007 (1967), por Int. Pharm. Abst. 4, 1198 a (1968).
- (96) HÜDEPOHL, M. e col.: *Medizinische*, 7, 369 (1955), por Int. Pharm. Abst., 4, 1255 e (1966).

Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

V-COMUNICAÇÕES

NOTA SOBRE O DOSEAMENTO DOS COMPRIMIDOS DE ISONIAZIDA E PIRIDOXINA

MARIA TERESA BARROSA

Chefe de Serviços Farmacêuticos — Hospital S. João

A Isoniazida, por vezes, emprega-se nas crianças e adolescentes em doses mais elevadas do que nos adultos. Daqui a necessidade de a associar à vitamina B₆ para minimizar os efeitos neurotóxicos do tuberculostático. Resulta, portanto, cómodo para o doente poder dispor duma forma composta quando lhe é instituída tal terapêutica. Assim fica justificada a existência dos comprimidos de Isoniazida (300 mg) e Piridoxina (25 mg).

Para poder verificar analiticamente os comprimidos de Isoniazida e Cloridrato de piridoxina tivemos de ensaiar vários métodos descritos na bibliografia.

Os melhores resultados, para a Isoniazida, obtiveram-se com um método complexométrico (1) (utilizando como precipitante a solução de Sulfato de cobre cujo excesso se determina pela solução de Versenato de sódio) e com um método colorimétrico (2) (utilizando solução de Anidrido vanádico e lendo a intensidade da coloração obtida a 430 m μ). Destes dois métodos, preferimos o segundo por mais expedito e por, principalmente, ser mais preciso.

O método de determinação da Piridoxina baseia-se numa espectrofotometria diferencial e encontrámo-lo completamente descrito e experimentado (3).

PARTE EXPERIMENTAL

A) ISONIAZIDA

Pesar 10 comprimidos, determinar o seu peso médio e reduzir a pó.

1) Complexometria

Para um copo pesar, rigorosamente, uma quantidade de pó equivalente a 0,6 g de Isoniazida. Juntar 70 ml de água e agitar por 15 minutos. Passar para balão aferido de 100 ml, completar o volume e filtrar. Do filtrado tomar 10 ml para copo de 50 ml e juntar 10 ml de solução de Sulfato de cobre 0,2 Molar com agitação constante. Deixar repousar por 10 minutos. Filtrar. Lavar o filtrado com 3x2 ml de água gelada.

Ao filtrado juntar 5 ml de solução de Acetato de sódio \pm 2 Molar, agitando. Titular o excesso de Sulfato de cobre, no filtrado, pela solução de Versenato de sódio 0,1 Molar, usando solução de Cromoazurol S a 0,4 %, como indicador. A viragem deve dar-se por concluída quando se obtém uma cor verde nítida que não se modifica pela adição de mais titulante. Fazer um ensaio a branco, substituindo 10 ml da solução extractiva dos comprimidos por igual volume de água.

$$\text{Isoniazida g/comp.} = (n - n') \times \frac{137,15}{10.000} \times \frac{100}{10} \times \frac{\text{p. m.}}{\text{p. tomado}}$$

2) Colorimetria

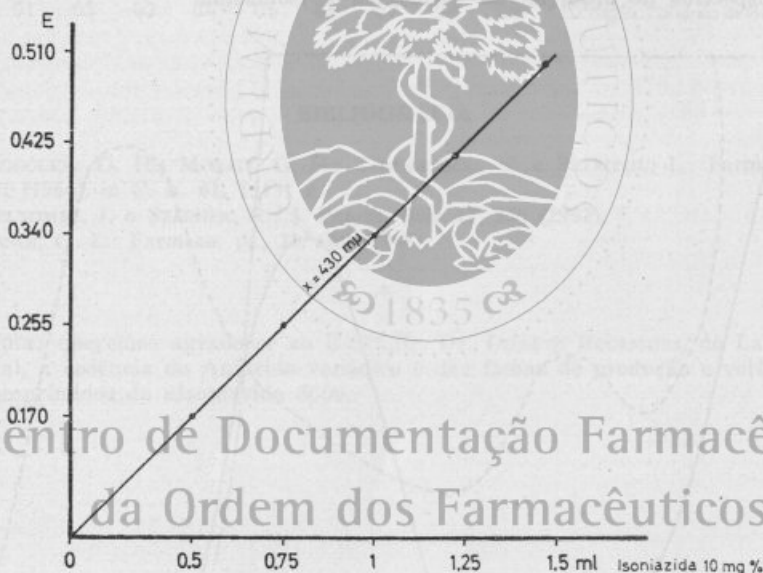
Para um copo pesar, rigorosamente, uma quantidade de pó equivalente a cerca de 0,1 g de Isoniazida. Juntar 70 ml de água e agitar por 15 minutos. Passar para balão aferido de 100 ml, completar o volume e filtrar. Do filtrado tomar 5 ml e completar 50 ml com água.

Preparar uma solução de Isoniazida padrão a 10 mg %.

Para dois tubos de ensaio medir 1 ml de cada uma das soluções e juntar a cada 9 ml de água. Para um terceiro tubo medir 10 ml de água. A cada um dos três tubos juntar 0,5 ml de solução de Anidrido vanádico (Anidrido vanádico, em pó — 0,1 g; ácido sulfúrico — 4 g; aquecer a b/m por 15 minutos; deixar arrefecer, juntar um pouco de água e agitar para dissolver; completar 50 ml com água). Ler a intensidade de coloração, ao fim de 5 minutos, a 430 m μ .

$$\text{Isoniazida mg/comp} = \frac{\text{D. O. prob.}}{\text{D. O. pad.}} \times \text{mg. pad./1-ml} \times \frac{50}{1} \times \frac{100}{5} \times \frac{\text{p. m.}}{\text{p. tomado}}$$

Verificação da Lei de Beer



B) CLORIDRATO DE PIRIDOXINA

Base do método: o espectro duma solução de Cloridrato de piridoxina em solução tampão de fosfatos a pH 7 é caracterizado por dois máximos de absorção a 324 e 254 m μ . Esses máximos desaparecem e surge um único máximo a 296 m μ se à mesma solução se adicionar Ácido bórico. A diferença de absorção entre a vitamina B₆ livre e complexada é máxima a 324 m μ . Neste comprimento de onda a absorção da Isoniazida, que permanece constante após adição da solução de Ácido bórico, é suficientemente baixa (embora a sua concentração seja doze vezes superior à da Piridoxina) para permitir o doseamento da vitamina.

Técnica:

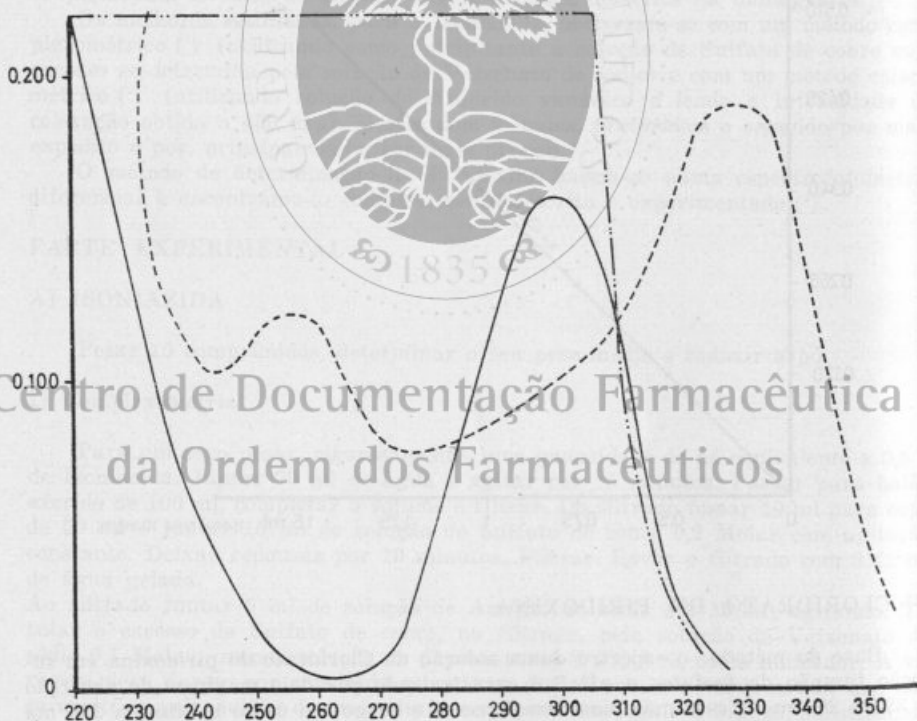
Para copo pesar uma quantidade de pó equivalente a 25 mg de Cloridrato de piridoxina. Juntar 10 ml de Ácido clorídrico 0,1 Normal e 50 ml de água e agitar por 15 minutos. Passar para balão aferido de 250 ml, completar o volume e filtrar.

Preparar uma solução de Cloridrato de piridoxina padrão contendo 10 mg %.

Para cada um de 2 balões de 100 ml medir 5 ml da solução padrão; para outros 2 balões de 100 ml medir 5 ml da solução extractiva dos comprimidos. A um dos balões com a solução padrão e a outro contendo com a solução extractiva dos comprimidos juntar 5 ml da solução de Ácido bórico a 5 %; aos outros 2 balões, um com a solução padrão e outro com a solução extractiva, juntar 5 ml de água. Agitar os 4 balões por 30 segundos. Completar o volume com solução tampão de fosfatos a pH7 (F. AmXVII). Ler as absorvâncias das soluções aquosas contra as ácidas a 324 m μ dentro de 10 minutos após a adição da solução tampão.

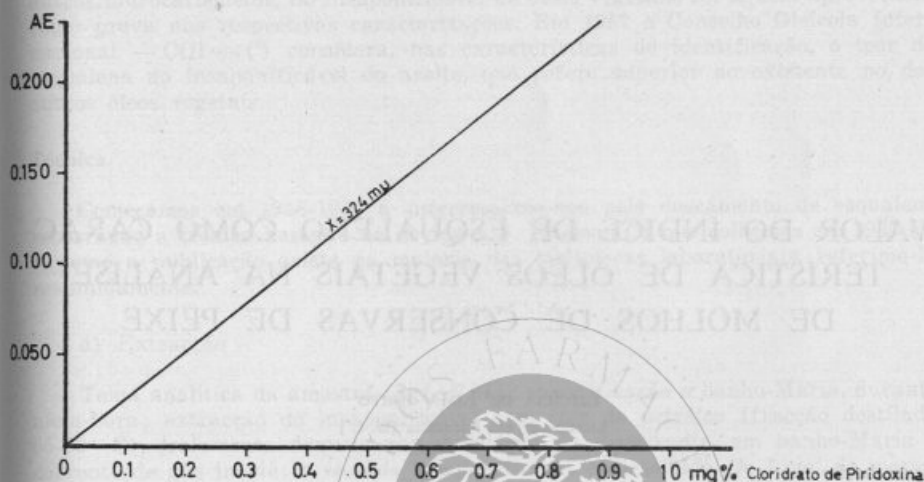
$$\text{Clor. piridoxina mg/comp.} = \frac{\text{D. O. prob.}}{\text{D. O. pad.}} \times \text{mg/ml pad.} \times 250 \times \frac{\text{p. m.}}{\text{p. tomado}}$$

Espectros de absorção da Piridoxina e Isoniazida.



- VITAMINA B6, CLORIDRATO EM TAMPÃO DE FOSFATOS pH7
- VITAMINA B6, CLORIDRATO COM ÁCIDO BÓRICO
- ISONIAZIDA EM TAMPÃO DE FOSFATOS pH7 E ÁCIDO BÓRICO

Verificação da Lei de Beer.



BIBLIOGRAFIA

- (¹) CIOGOLEA, G. H.; MORAIT, G. H.; TEODORESCU, N. e PETRONIU, L.: *Farmacia* **12**, 401 (1964). in C. A. **61**, 13131 e.
 (²) DELTOMBE, J. e STAINIER, R.: *J. Pharm. Belg.*, **17**, 239 (1962).
 (³) BANDI, G. L.: *Farmaco*, pr, **21**, 669 (1966).

*

Nota: queremos agradecer ao Ex.^{mo} Sr. DR. DUARTE RODRIGUES, do Laboratório Bial, a cedência do Anidrido vanádico e das fichas de produção e verificação dos comprimidos de «Isoniazida 300».

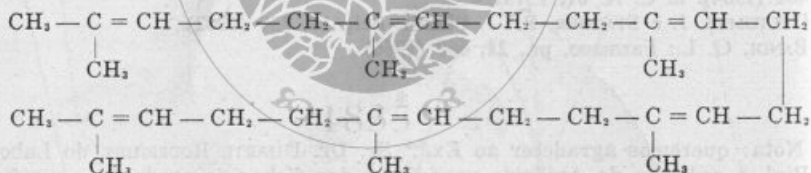
Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

VALOR DO ÍNDICE DE ESQUALENO COMO CARACTERÍSTICA DE ÓLEOS VEGETAIS NA ANÁLISE DE MOLHOS DE CONSERVAS DE PEIXE

LUCÍLIA DE LIMA BRITO
Licenciada em Farmácia (U. L.)

Introdução

O esqualeno é, como sabemos, um hidrocarboneto de fórmula molecular $C_{30}H_{50}$, de peso molecular 410,70 contendo na sua constituição seis vezes a unidade isopreno (metil 2, butadieno 1,3), unidade das mais primordiais da Natureza pela sua relação com inúmeros produtos animais e vegetais, como hormonas, vitamina D, esteróis, terpenos, etc. A fórmula de estrutura do esqualeno devida a Karrer, é:



A notícia da síntese do esqualeno, feita por Trippert, é de 1956, seguida da de Dicher e da de Conforth, respectivamente, em 1958 e 1959. Trata-se duma substância oleosa, de cheiro agradável semelhante ao dos terpenos do limão; praticamente insolúvel na água, pouco solúvel no éter etílico, no éter do petróleo, na acetona, etc.; constituindo reserva energética é, também, dotado de propriedades bactericidas mas possui baixa toxicidade humana. Industrialmente intervem na obtenção de produtos farmacêuticos, aromáticos, e de elastómeros, etc.

O esqualeno é muito abundante nos insaponificáveis separados de óleos de determinadas espécies marinhas, nos quais atinge a ordem de 90 %, devendo-se o primeiro isolamento feito, em Portugal, a Hugo Mastbaum (1) que, em 1915, o revelou nos óleos dos fígados dos peixes: «barroso» (*Centrophorus granulosus*) e «carocho» (*Scymnus lichia*), da família Squalidae ou Spinacidae, inicialmente suspeitados de adulteração. Em 1916 foi, também, publicado o isolamento do esqualeno realizado por Tsujimoto (2) em óleos de tubarão e, mais tarde, em 1917, o que em 1915, em Inglaterra, Chapman efectuou partindo de óleos de animais marinhos portugueses das mesmas origens dos trabalhados por Mastbaum, e, identicamente, primeiro, devido ao baixo índice de saponificação, acusados de fraude; na sequência das suas investigações Chapman concluí-os puros, divulgando a caracterização do hidrocarboneto natural a que chamou espinaceno. Reconhe-

cida, mais tarde, a presença de esqualeno em teor não superior a 0,8 %, com outros hidrocarbonetos, no insaponificável de óleos vegetais, foi aquela aproveitada como prova nas respectivas caracterizações. Em 1967 o Conselho Oleícola Internacional — COI — (3) considera, nas características de identificação, o teor de esqualeno no insaponificável do azeite, que refere superior ao existente no dos outros óleos vegetais.

Técnica

Começámos em 1948-1950 a interessarmo-nos pelo doseamento de esqualeno recorrendo a técnica baseada na devida a J. Fitelson (4) que colhemos em 1947 (5) e, como a publicação existe na maioria das bibliotecas laboratoriais, referimo-la resumidamente.

a) Extração

Toma analítica da amostra :5g ($\pm 0,01$); saponificação a banho-Maria, durante meia-hora; extração do insaponificável com éter de petróleo (fracção destilada 65-70° C), isolamento daquele por destilação do dissolvente, em banho-Maria e corrente de gás inerte; o resíduo insaponificável é dissolvido em 5 cm³ do mesmo éter de petróleo e passado em coluna de óxido de alumínio onde são absorvidos componentes do insaponificável; procede-se à lavagem repetida da coluna com fracções do éter de petróleo (5-10 cm³ de cada vez) até se obter, com o líquido total esgotado, 50 cm³; separa-se, finalmente, o esqualeno por destilação do éter de petróleo, nas condições anteriores.

b) Doseamento

O resíduo de esqualeno é dissolvido em cloroformio, junta-se solução de sulfato de bromopiridina mantendo o contacto de 5 minutos, em obscuridade, seguindo-se adição de solução de iodeto de potássio a 10 %, água, e titula-se o halogénio livre com solução vigésimo-normal de hipossulfito de sódio em presença de cozimento de amido. Praticamente, paralelamente, a técnica iodométrica com os reagentes — ensaio em branco — deduzindo-se, assim, o número de cm³ de solução de hipossulfito de sódio correspondente ao halogénio fixado no desfazer dos agrupamentos dienos do esqualeno isolado, o qual multiplicado por 1,71 representa, em mg, a taxa de esqualeno contido na amostra, que reportados a 100 g de corpo gordo traduzem o respectivo índice de esqualeno.

Aplicações e interpretações

Admitida por nós a importância deste índice estudámo-lo em óleos vegetais, alguns óleos de peixe e em molhos de conservas de peixe, compilando valores, futuros elementos de conclusão química.

1 — Observados os limites de variância de teor de esqualeno, distantes nalguns casos, no quadro publicado por Fitelson (4) referindo 44 amostras de azeite de diferentes países mediterrâneos e um grupo dos Estados Unidos da América do Norte — Califórnia — junto às quais não constam de Portugal, procurámos ajuizar a sua ordem de grandeza nos nossos azeites. Assim, servindo-nos de amostras, de origens diferentes e em diversas datas, normais (a passo com o legislado) quanto a características físicas, químicas e ditas de qualidade — caracteres organolépticos, extinção específica no ultravioleta e acidez — (6), e de muito poucas de azeites recuperados, como desperdícios consequentes da indústria de conservas de peixe, beneficiados e refinados, determinámos os valores que constam do Qua-

dro I, que oscilam de 430,1 a 620,0, com média 494, em catorze amostras estudadas. Comparando com o quadro de Fitelson (*) respeitante a azeites, a localização dos nossos termos aproxima-se mais da dos oriundos da Palestina e seguidamente da ordem média dos da Espanha e dos máximos dos outros países; fica bastante distante das médias da Tunísia e da Turquia, respectivamente 193 e 261, cujos limites se apresentam com pequena amplitude, os do primeiro num conjunto de dez amostras, que em todos os outros casos é muito reduzido. Entendemos que as divergências gerais de valores de teor de esqualeno em azeites, de tão diferentes origens, são aceitáveis como as publicadas para outros índices — quando

QUADRO I

Azeite	Índice de esqualeno
Virgem	478,8
Refinado	520,0
	502,7
	435,6
	478,2
	430,1
	469,2
	501,0
	528,4
	432,4
	525,0
	539,3
	458,3
	620,0

aplicadas as mesmas técnicas analíticas — todas filhas de factores específicos, climáticos e edáficos que assinalam as amostras-origem. Recentemente conhecemos a publicação (**) de doseamento de esqualeno em azeites virgens feitos por cromatografia em fase gasosa, que os autores consideram conduzindo a melhores resultados do que os obtidos pela técnica de A. O. A. C. — Fitelson —; não publicam confronto de valores simultaneamente determinados e os do método cromatográfico têm limite máximo 300, com mínimo 168, mais baixos do que a ordem achada por Fitelson em amostras francesas, com média de 385, nas quais o autor fez comprovação obtendo hexacloro de esqualeno, o que nós também realizámos, em dois casos dispersos, como prova de convicção técnica.

Estendemos a nossa atenção a outros óleos vegetais que relacionamos no Quadro II, os últimos dos quais são dois produtos vegetais esterificados (*) suspeitos de misturas, o que confirmámos com as características físicas e químicas e pesquisas efectuadas, identificando-se em âmbos, pela positividade das reacções típicas, óleo de bagaço de azeitona e no misto I foi suspeita a pesquisa de óleos de sementes. Todas as outras amostras de óleos vegetais são genuínas — parte fornecida pela Junta Nacional do Azeite — analiticamente justificadas.