

---

# REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

---

VOL. XXI • 1971 • JANEIRO-MARÇO • N.º 1

---



SUMÁRIO

EDITORIAL ..... 1/2

REVISÕES DE CONJUNTO

† *O tratamento das intoxicações provocadas por alguns pesticidas*, por Manuel Godinho de Matos Júnior ..... 3/7

† *O polimorfismo como problema biofarmacêutico*, por Luis da Silva Carvalho ..... 8/23

ECOS E FACTOS

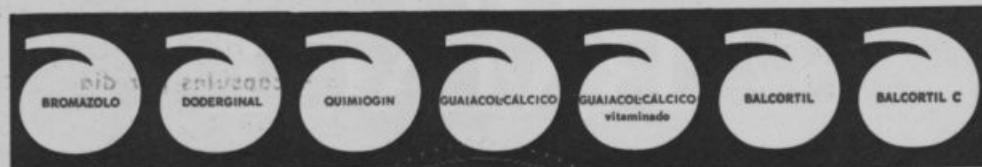
† Relembrando... *O cinquentenário da Licenciatura em Farmácia* ..... 24/43

† Anotando... *Novo acordo EFTA* ..... 43

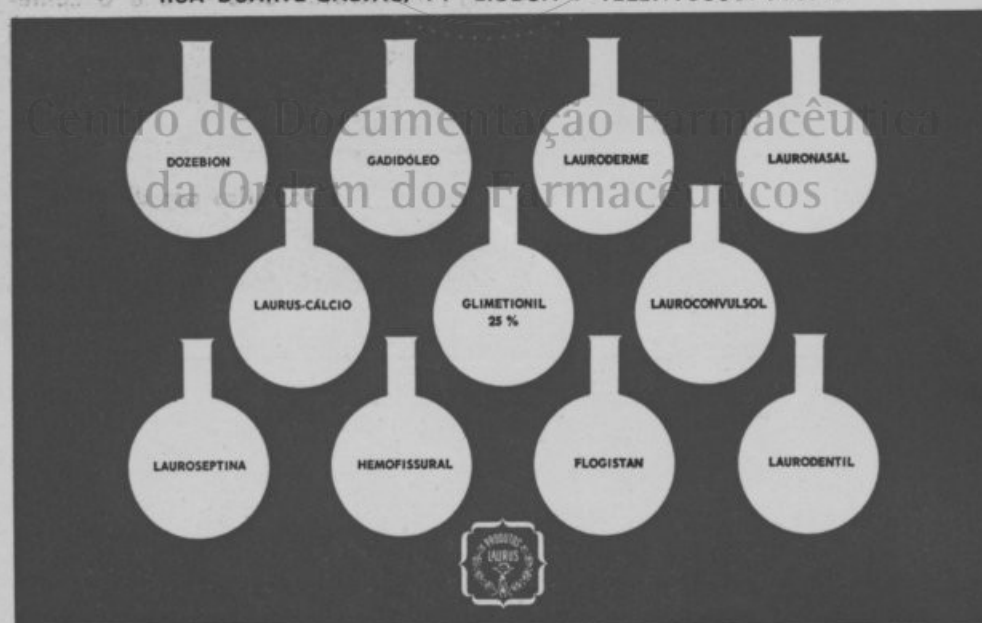
BIBLIOGRAFIA ..... 44/45

---

FARMOQUÍMICA BALDACCI, S.A.R.L.  
(FARBASA)



RUA DUARTE GALVÃO, 44 LISBOA 4 - TELEF. 783031 780719





REGULADOR DO CÉREBRO VEGETATIVO

# LISOPIRIDE\*

SULPIRIDE

Pela originalidade da sua acção e segurança do seu uso, abre pela 1.<sup>a</sup> vez todas as possibilidades da psicofarmacologia à Medicina Interna

- Estados depressivos reaccionais
- Estados de inibição nevrótica
- Disfunções psicofuncionais
- Involução psíquica da senescência

- Pediatria — Disfunções do comportamento
- Geriatria — Anorexia e hipotrofia

- Vertigens de todas as origens

- Doença ulcerosa gastro-duodenal

- Enxaquecas digestivas

2 a 4 cápsulas por dia

Solução oral — 5 a 10 mg por Kg / dia

3 a 6 cápsulas por dia

ATAQUE — 2 a 3 ampolas i. M. durante 15 a 20 dias.

CONSOLIDAÇÃO — 2 a 6 colheres de café de soluto, 3 semanas por mês

3 cápsulas por dia

**NENHUMA** contra-indicação de **IDADE** ou de **TERRENO**  
**NENHUMA** diminuição da vigilância que parece ser mesmo melhorada  
**NENHUM** efeito sobre o sistema nervoso autónomo

#### APRESENTAÇÃO

Frascos de 30 cápsulas  
Frascos de 100 ml de soluto  
Caixas de 6 ampolas  
Tubos de 10 comprimidos (Forte)



LABORATÓRIOS AZEVEDOS — LISBOA

Medicamentos desde 1775

Licença  
DELAGRANGE





# Boehringer Ingelheim

Especialidades farmacêuticas

## Adumbran

Estabilizador psicovegetativo

## Aleudrin

Broncodilatador e  
Ritmizante cardíaco

## Alupent

Broncodilatador com efeito duradouro e  
Ritmizante cardíaco

## Bisolvon

Antidiscrínico brônquico

## Buscopan

Espasmolítico selectivo

## Buscopan compositum

Espasmo-analgésico potente e selectivo

## Cholipin

Colepoiético e espasmolítico

## Cohortan

Dermotópico anti-inflamatório e  
antibacteriano

## Dulcolax

Laxante por contacto

## Effortil

Analéptico cardiovascular de acção  
intensa

## Finalgon

Hiperemiante cutâneo

## Persantin

## Persantin 75

Metabolizante do miocárdio e  
Activador da rede colateral coronária

## Preludin

Moderador do apetite

## Rhinospray

Descongestionante nasal

## Silomat

Antitússico específico

## Sympatol

Analéptico periférico normotensor

## Vasculat

Angiolítico cerebral e periférico geral

## Vilescon

Psico-estimulante

## Visadron

Colírio descongestionante

Representantes em Portugal:

## Unilfarma

União Internacional de  
Laboratórios Farmacêuticos, Lda.

Departamento fabril:  
Zona Industrial dos Olivais — Lisboa

Administração:  
Av. António Augusto de Aguiar, 104, 1.º — Lisboa

Delegação no Norte:  
Rua João das Regras, 120 — Porto

# REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

Publicação trimestral

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

Director-Adjunto: A. SILVA SANTOS

Edição e Propriedade de

Sindicato Nacional dos Farmacêuticos — Sociedade Farmacêutica Lusitana

(Membro efectivo da «Fédération Internationale Pharmaceutique»)

Redacção e Administração: Rua Sociedade Farmacêutica, 18 - Tel. 4 14 33 - Lisboa, 1

Composto e impresso nos Serviços Gráficos da LIGA DOS COMBATENTES — Lisboa

Corpo Redactorial

J. Almeida Baltazar; A. Correia Ralha; M. H. Dias Agudo; M. M. Ferreira Braga; M. A. Figueiredo; A. Marques Leal; A. Moz Teixeira; L. Nogueira Prista; A. Pereira; A. Perquilhas Teixeira; O. Pinto; M. B. Ramos Lopes; H. Santos Silva; L. Silva Carvalho; Dâmaso Gomes; A. Silva Santos; C. Silveira; L. Sousa Dias; J. F. Vale Serrano; Roque da Silva; Proença da Cunha; L. Silveira Godinho; M. Vieira da Silva; L. Matias Torres; J. António Polónia; E. Simões Lopes; Dinis Rosa; Lobato da Fonseca

VOL. XXI \* 1971

JANEIRO - MARÇO \* N.º 1

## EDITORIAL

*Ano Novo; Vida Nova. Seguindo este velho aforismo popular a Revista Portuguesa de Farmácia apresenta-se parcialmente reformada. Além de uma apresentação gráfica diferente criou-se uma nova rubrica «ECOS E FACTOS» com a finalidade de nela se incluir generalidades farmacêuticas que dentro do seu último figurino — Trabalhos Originais, Revisões de Conjunto, Adenda da Farmacopeia e Bibliografia — não tinham cabimento. Por outro lado, a suspensão da «Pharmaka», revista de índole profissional, veio dar lugar a um vazio que se impunha corrigir. Parece-nos que o nascimento do Boletim Informativo do S. N. F., de periodicidade mensal, e a nova estrutura do nosso Órgão Oficial, agora apoiado numa nova organização tipográfica de carácter para militar podem cobrir as actuais necessidades de transmissão de ideias, factos ou realizações de âmbito farmacêutico.*

*Mas tudo morrerá na teoria, se não houver o indispensável apoio de todos. Criticar é fácil, mas realizar exige trabalho, compreensão e colaboradores activos.*

A Revista Portuguesa de Farmácia, com 20 anos de tradição e de relevantes serviços prestados à Divulgação da Farmácia Portuguesa no Mundo, pede-vos a vossa colaboração em textos e sugestões, de modo a poder-se continuar e em nível técnico cada vez mais elevado. Confiamos nas novas gerações e na boa vontade dos mais antigos.

COLEGAS não esqueçam que esta Revista é o Órgão representativo da Classe Farmacêutica. O valor da Farmácia Portuguesa espelha-se nela e reflecte-se através do Mundo. A sua apresentação, a sua periodicidade e o valor dos seus textos dependem de todos os farmacêuticos portugueses.



## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

# REVISÕES DE CONJUNTO

## O TRATAMENTO DAS INTOXICAÇÕES PROVOCADAS POR ALGUNS PESTICIDAS

Manuel Godinho de Matos Júnior

*Licenciado em Farmácia e em Medicina*

*Director do Serviço Técnico do Exercício de Farmácia e Comprovação de Medicamentos*

Algumas das numerosas substâncias químicas que se utilizam na agricultura são potencialmente perigosas para o homem.

As hormonas vegetais, os hidrocarbonetos clorados, o petróleo, as soluções dos sais metálicos e ácidos podem, se forem mal aplicadas, originar doenças e queimaduras nas áreas expostas, não produzindo, por vezes, sintomas tóxicos graves.

As intoxicações podem resultar por desastre, uso impróprio dos produtos, aplicações erradas ou manuseamento das substâncias sem as devidas preocupações. Algumas destas situações dão origem a intoxicações crónicas que apresentam sintomas variados e que não se diferenciam facilmente de outras situações patológicas.

Nas intoxicações crónicas é, mais ou menos, possível proceder a observações pormenorizadas, nas agudas tem-se de intervir a tempo e os socorros terão de ser imediatos, impõe-se o conhecimento urgente da situação. Se o sinistrado não está em condições de prestar esclarecimentos (pessoas sem sentidos, crianças) e se não existirem testemunhas poder-se-á inferir da existência de uma situação de intoxicação se o paciente apresentar alguns dos sintomas: úlceras (nos lábios, cavidade bucal e faringe), aroma do hálito, vômitos, diarreia, obnubilção, ansiedade, alterações dérmicas (cianose, vermelhidão), cãibras, perturbações da circulação e da respiração, vermelhidão do globo ocular, alteração das pupilas.

Na presença ou na suspeita duma intoxicação devem-se tomar as seguintes precauções:

- a) Fornecer ao médico ou ao hospital mais próximo, se possível, indicações sobre a origem da intoxicação.



- b) Retirar o sinistrado da atmosfera poluída, despi-lo se o vestuário estiver salpicado, colocá-lo em repouso absoluto. Não fazer respiração artificial, nem administrar líquidos enquanto se não conhecer o veneno responsável pela situação e as instruções do clínico.
- c) Obter uma informação completa sobre a natureza do tóxico (recipiente, restos do líquido, dos vômitos, etc., etc....)

Pode-se conseguir a identificação do tóxico:

- a) Interrogando o sinistrado;
- b) Por dados colhidos na visita ao local onde se verificou o acidente: sobre embalagens, recipientes utilizados, cheiro do ar ambiente, restos do líquido, vômitos etc., etc....
- c) Observação da sintomatologia apresentada pela vítima: ulcerações, alterações da derme, dos olhos, cheiro do hálito, cor e cheiro dos vômitos, secreções aumentadas, perturbações sanguíneas, câibras, arrepios de frio, febre, hiperexcitação, obnubilção, paralisias, etc..

Todas estas observações devem ser transmitidas ao médico ou ao hospital porque poderão facilitar o exame clínico e auxiliarem, de certo modo, a reconhecer o agente responsável pela intoxicação e o tratamento específico do intoxicado.

As primeiras medidas de socorro devem ser aplicadas com o maior cuidado enquanto não se conhecer o tóxico responsável pela situação e se nenhum médico estiver presente.

Recomendam-se como primeiros socorros:

- a) *Na ingestão oral do veneno*

Se o doente estiver consciente tentar expulsar o tóxico por meio de vômitos provocando estes excitando, com os dedos ou com uma pena, a mucosa do paladar mole, administrando uma solução de sal das cozinhas (3 colheres de chá bem cheias de sal das cozinhas dissolvidas em 250 ml. de água). Posteriormente pode tornar-se necessária a administração dum purgante (sulfato de sódio). Nas intoxicações causadas por produtos oleosos está indicado fazer-se uso da parafina, que não é absorvida, e do carvão activado. Enquanto se ignora a natureza do tóxico não se deve administrar sulfato de magnésio, óleo de ricino, leite, etc..

As lavagens ao estômago devem ser feitas pelo médico. Nas intoxicações por ácidos ou alcalis pode surgir o perigo de uma perfuração. Nas intoxicações com produtos oleosos não se devem aplicar na lavagem meios gordurosos (por exemplo leite) visto os venenos serem mais facilmente absorvidos.



### b) Na intoxicação por inalação

Retirar o doente da atmosfera poluída, aquecê-lo, colocá-lo em repouso absoluto, administrar eventualmente oxigénio, não executar a respiração artificial sem instruções do médico.

### c) Absorção do tóxico pela pele ou pela mucosa (olhos)

Despojar o sinistrado de todas as peças de vestuário salpicadas, limpar as regiões da pele atingidas com sabão e bastante água fria; friccionar ou escovar o menos possível. Não utilizar dissolventes ou água muito quente. Lavar os olhos em abundante água com as palpebras bem abertas.

Após o interrogatório do doente, ou das testemunhas e da verificação no local do acidente o médico poderá concluir sobre o agente causador da intoxicação e iniciar, então, um tratamento específico.

A *nicotina* utiliza-se na indústria para fabricar insecticidas. Absorve-se facilmente através da pele e das mucosas e ocasiona excitação seguida de paralisia do sistema nervoso central.

Se se derrama uma solução concentrada sobre a pele deve-se eliminá-la imediatamente, lavando com uma escova, água e sabão. Pode ser necessário, durante um certo tempo, praticar a respiração artificial.

O *dinitro-orto-cresol* é utilizado como herbicida, insecticida e fungicida. Os casos de intoxicação apresentam-se com facilidade na estação quente. A absorção produz-se através dos pulmões, mas também através da pele dos olhos e do aparelho digestivo. O D. N. O. C. acelera o metabolismo celular de uma maneira semelhante ao dinitrofenol; é um veneno acumulativo que se expulsa lentamente e todos os casos ligeiros ou suspeitos devem permanecer separados do contacto durante seis semanas pelos menos. O paciente deverá repousar e administram-se-lhe barbitúricos. Para combater a transpiração excessiva e a pirexia emprega-se o oxigénio, líquidos e pulverizações frias. A administração intravenosa de 10 ml. duma solução a 2% de metiltiouratilo sódico reduz o aumento de metabolismo.

*Tetra-etil-pirofosfato* (T. E. P. P.), *para-nitro-fenil-dietil-fosfato* (Paration), *hexa-etil-tetrafosfato* (H. E. T. P.) *anidrido bis-dimetil-aminofosforoso* (Schradan Pestox III, ou O. M. P. A.) são usados correntemente como pesticidas, em pulverizações, pós, aerossóis, e podem-se absorver pelos pulmões, pele e via digestiva. Produzem todos eles efeitos tóxicos análogos. São colinérgicos por inibirem a colinesterase e originam estimulação do sistema nervoso parasimpático (efeito muscarínico) dos nervos motores (efeito nicotínico) e têm uma acção directa sobre o sistema nervoso central.

Os sintomas precoces do envenenamento são: anoréxia, náuseas, constrictões do torax, vertigens, cefalalgia e alterações da visão por contração da pupila. Os sintomas tardios são: cólicas abdominais, palidez, transpiração, contracção muscular e incontinência, seguidos de intranquilidade, edema pulmonar, coma e paralisia respiratória. Os sintomas muscarínicos podem aliviar-se mediante a injeção intra-

venosa ou intramuscular de sulfato de atropina na dose de 1 a 2 mg. repetidos de hora a hora. A drenagem postural, a administração de oxigénio sob pressão e a respiração artificial podem ser necessárias para o tratamento do edema pulmonar e da paralisia respiratória. No caso de haver contaminação da pele ou dos olhos proceder-se-á à lavagem com bastante água. A prevenção do envenenamento exige facilidades de limpeza, trajos protectores e a instrução completa e supervisão dos trabalhadores que fazem as pulverizações.

Duma maneira muito resumida citam-se algumas indicações para certos tipos de intoxicação:

*Sais de cobre* — lavagem gástrica com magnésia calcinada, carvão medicinal ou ferrocianeto de potásio a 1%.

*Arsénio e os seus compostos* — lavagem gástrica com carvão medicinal e magnésia calcinada, ou o antídoto universal, BAL, preparados hepáticos, cálcio, analépticos, solução de glicose a 20% por via endovenosa.

*Ácido bórico, borato de sódio* — lavagem gástrica, sulfato de sódio, solução de glucose e soro fisiológico, analépticos.

*Ácido crómico e seus sais* — lavagem do estômago, magnésia calcinada, leite, água albuminosa, limpeza da pele, com bastante água, quando atingida.

*Sais dos ácidos fluorídricos e sílico fluorídricos (fluoretos, hidrofluoretos, fluoretos de sílicio)* — No caso de terem sido inalados vapores de ácido fluorídrico: repouso, não fazer respiração artificial, nem administrar líquidos, injectar gluconato de cálcio e inalação de oxigénio no edema pulmonar.

*Cauterizações* — Aspargir, fortemente com solução de cloreto de cálcio a 1%, derramar em volta da ulcera uma ampola de hialuronidase dispersa em 40 ml. de novocaína a 2%, seguindo-se a aplicação de 20-40 ml. de gluconato de cálcio a 20% com novocaína a 4%.

*Ingestão oral* — Lavagem do estômago com solução de cloreto de cálcio a 1% ou cré preparado, provocar vômitos, leite de cal, por via oral, de 15 em 15 minutos, uma colher de sopa de magnésia calcinada, 30 g. de sulfato de sódio. Contra a tetania uma solução de gluconato de cálcio a 20%.

*Insecticidas de contacto (hidrocarbonetos clorados)* — Tratamento usual da desintoxicação, não administrar leite ou outros líquidos gordurosos; óleo de parafina (100 ml.) oral. Nas câibras, luminal, 10 ml. de solução a 10% de gluconato de cálcio, soro fisiológico isotónico.

**Dissolventes** — Hidrocarbonetos hlogenados, tricloroetileno, petróleo, benzina, óleo de evonimina — levar o sinistrado da atmosfera poluída, retirar as peças do vestuário salpicadas, lavar com água a pele atingida sem friccionar ou escovar fortemente. Lavagem do estômago. Oxigénio no caso do doente estar sem sentidos. Não administrar óleo de ricino, leite ou álcool, sulfato de sódio 30 g, analépticos, preparados protectores de fígado, circulação, soro fisiológico e gluco-sado. Profilaxia da infecção com penicilina. Nas cãibras, evipan-sódico intravenoso, gluconato de cálcio a 10% — 10 ml..

**Clorofenóis (pentaclorofenol)** — lavagem do estômago com sulfato de sódio, administração duma mistura de magnésia calcinada, gluconato de cálcio carvão e sulfato de sódio.



## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

# O POLIMORFISMO COMO PROBLEMA BIOFARMACÊUTICO

Luís da Silva Carvalho

*Director Técnico dos Laboratórios ATRAL*

## INTRODUÇÃO

Já tivemos ocasião de assinalar, anteriormente (1), a importância, sob o ponto de vista de implicações biofarmacêuticas, das características físicas configuração e tamanho das partículas das substâncias medicamentosas.

Vejam, agora, como o facto de uma droga se apresentar com polimorfismo pode determinar características diferenciais susceptíveis de, também, se revestirem de significado biofarmacêutico.

São inúmeros os exemplos que já hoje se podem apontar, neste âmbito, da influência do polimorfismo em preparações de diversas substâncias medicamentosas.

Várias publicações têm dado conta da importância deste pormenor das substâncias activas sobre a eficácia dos preparados farmacêuticos.

Já em 1958, «Higuchi» (21) sugeria que as diferenças das propriedades consequentes ao polimorfismo poderiam afectar, apreciavelmente, a actividade fisiológica das drogas.

Além, propriamente, da acção terapêutica, também a estabilidade das preparações pode mostrar-se afectada pela exibição de polimorfismo por parte das drogas medicamentosas.

Certas propriedades relacionadas com as propriedades de cristalização das drogas assumem grande importância na necessidade de controle da forma do cristal, tamanho, grau de cristalinidade, e estado de agregação das partículas.

Em termos genéricos, a importância resulta de estes pormenores determinarem a adequabilidade de certas propriedades das drogas «bulk», como a facilidade de mistura, de enchimento, de compressão, etc. e, por outro lado, afectarem o desempenho de certas exigências farmacêuticas, como dissolução, suspensibilidade, reologia, estabilidades física e química, eficácia biológica, etc..

Polimorfismo constitui a capacidade de um dado elemento ou composto para cristalizar em mais de uma distinta espécie cristalina.

Pode-se afirmar que os diversos polimorfos de um determinado composto são tão diferentes na estrutura e propriedades como os cristais de compostos diferentes. Quimicamente, são idênticos, mas fisicamente distintos.

Como se sabe, são apontáveis como modificados pelo polimorfismo, a solubilidade, ponto de fusão, densidade, dureza, configuração do cristal, propriedades ópticas e eléctricas, pressão de vapor, etc..

A própria estabilidade química, também, pode ser afectada pelo polimorfismo, isto é, formas polimórficas podem ser muito diferentemente estáveis sobre o ponto de vista da estabilidade química.

Como se sabe, por exemplo, as formas amorfas dos sais de sódio e de potássio da penicilina G perdem mais facilmente a sua actividade do que as respectivas formas cristalinas (2).

A divergência de estabilidade química por efeito de diferenças de fases cristalinas pode ter explicação em diversos factos (diferenças de fotossensibilidade das fases, retenção ou não de solventes ou de águas-mães nos cristais).

Como é do conhecimento geral, dispõe-se de duas maneiras convencionais de designar as diferentes formas polimórficas de um composto (3). Podem ser numeradas por números romanos, em que o grau de estabilidade vai decrescendo à medida que sobem os números (sendo, portanto, o mais estável a Forma I). Como alternativa, podem designar-se por letras maiúsculas (que se têm inscrito segundo a ordem por que as diferentes formas têm sido descobertas).

A forma cristalina com mais baixa energia livre é mais estável, enquanto a forma com mais elevada energia livre é a mais instável.

Na natureza, a força impulsionadora para o equilíbrio é sempre dirigida para a forma de mais baixa energia, ou seja, a forma instável tende a converter-se na forma estável.

Destacamos a variação da sua solubilidade como uma das consequências do estado cristalino polimórfico das drogas. A simples enunciação desta circunstância permite compreender de quanta importância se pode revestir o pormenor, sabido como o grau e a velocidade de absorção estão, intimamente, relacionados com o grau e velocidade de dissolução das drogas, medicamentosas.

A influência da forma cristalina sobre a taxa de dissolução das substâncias tem sido anotada por diversos autores. Excluindo os trabalhos mais antigos, podemos citar os de «Shefter» e «Higuchi» (85), de «Hamlin *et al.*» (51), de «Wurster» e «Taylor» (20), de «Milosovich» (28), «Levy» e «Procknal» (104), etc..

Desde há muito, deu-se conta do elevado número de compostos (orgânicos e inorgânicos) e dos próprios elementos que mostram polimorfismo.

Tem-se referido que são, principalmente, as substâncias orgânicas que facilmente revelam polimorfismo, justificado o facto pela complexidade das suas moléculas e pelos seus arranjos estruturais.

No entanto, também no mundo inorgânico se verifica extensa representação de variedades de formas cristalinas.

Tem-se, mesmo, evidenciado que a maioria, se não mesmo todos os compostos e elementos, exhibe polimorfismo.

Conhece-se que uma por cada três substâncias orgânicas apresentaria formas polimórficas (10).



Segundo dados referidos por «Levy» (11), cerca de metade de 22 derivados do ácido barbitúrico e 11 de 16 hormonas sexuais mostram polimorfismo.

Muitos compostos apresentam várias formas cristalinas, quatro, cinco, seis e mais, além mesmo de uma dezena. O nitrato de amónio e a progesterona têm 5 formas, a cefaloridina 6, o ácido acetilsalicílico 6 (segundo «Summer *et al.*» (72)), a tripalmitina 7, a água 8 ou 9 ...

«Kuhnert-Brandstätter», cientista austríaca que, utilizando métodos termomicroscópicos, tem sistematicamente avaliado o polimorfismo de diversas drogas, deixou referido um quadro, num dos seus trabalhos (29), apontando que de 38 barbituratos estudados, 63% exibiram polimorfismo, de 48 esteróides apreciados, com ponto de fusão inferior a 210.°, 67% existiam em diferentes formas polimórficas, e de 40 sulfonamidas analisadas, 40% mostraram polimorfismo.

Em 35 substâncias esteróides examinadas (por absorção no IV), 19 delas revelaram polimorfismo (45).

Num estudo de 18 sulfonamidas, 12 mostraram evidência de polimorfismo (41).

São inúmeras as drogas farmacêuticas para as quais têm sido referidas formas polimórficas.

Entre outras (o seu número está sempre a crescer), contam-se: ácido acetilsalicílico (46-50), acetato de cortisona (12), acetilcarbomal (108), amobarbital (14), ampicilina sódica (107), aprobarbital (14), barbital (14), butobarbital (14), butilacetado de hidrocortisona (15), butilacetado de prednisolona (15), cefaloridina (16), cloridrato de l-isometadona (17), cloridrato de oxitetraciclina (19), colesterol (19), difenilidantoína (13), digitoxin (55), digoxin (55), gitoxin (55), 17- $\alpha$ -estradiol (108), etinamato (13), etinilestradiol (67), fenacetamida (13), fenobarbital (14), etotoína (13), glutetimida (13), hidrocortisona (108), mefenitoína (13), meprobamato (13), metabarbital (13), metilprednisolona (54, 104), metiprilon (13), novobiocina (108), óleo de cacau (23, 24), ouabaína (25), palmitato de cloranfenicol (26), pentobarbital (14), primidona (13), progesterona (108), sulfapiridina (27), sulfatiazol (28), tiamilal (13), tiopental (14), triazino [5, 6-b] indol (46), trimetadiona (13).

Dois autores se distinguem pelo número de compostos estudados, «Kuhnert-Brandstätter» e associados e «Mesley» e companheiros. Os primeiros avaliaram o polimorfismo das seguintes classes de drogas: anti-histamínicos (36), barbituratos (34-35, 93) e esteróides (30-33). O segundo grupo de autores tem, igualmente, descrito o polimorfismo de barbituratos (39, 40) e esteróides (38, 45), e, também, de sulfonamidas (41).

Vários factores podem assumir importância na obtenção de formas polimórficas, como a temperatura (11, 26, 42, 43), a natureza do solvente (26, 44), etc..

Como se sabe, os polimorfos podem classificar-se de enantiotropos e monotropos. Duas formas polimórficas dizem-se enantiotróficas quando cada uma delas é estável, termodinamicamente, dentro



de uma definida gama de temperatura e pressão. Cada uma destas formas é capaz de se transformar, reversivelmente, na outra.

Ao contrário, duas formas são tidas como monotróficas se uma delas é instável, termodinamicamente, a todas as temperaturas abaixo do ponto de fusão, e a outra é termodinamicamente estável.

Nos monotrofos, existem, pois, uma forma estável e uma ou mais metastáveis, estas últimas tendendo a transformar-se naquela.

No caso de uma substância polimórfica apresentar mais de duas formas, podem ser todas enantiotróficas ou coexistir enantiotrofismo e monotrofismo.

A forma cristalina mais estável é aquela que apresenta a mais baixa energia livre, enquanto a que possui a energia livre mais elevada é a mais instável. A força tendente para o equilíbrio é dirigida para o estado de mais baixa energia, o que torna a forma instável tender para a reversão à forma estável.

Com certas substâncias, pode, às vezes, ter-se verificado confusão entre verdadeiras formas polimórficas e apenas formas que contêm solvente (e não são portanto, exactamente, polimorfos) ou hidratos.

Poder-se-á definir formas cristalinas verdadeiramente polimórficas (o que implica formas de idêntica composição química) e formas pseudopolimórficas (cristais solvatados diversos), sendo o pseudomorfismo, portanto, definido como as modificações determinadas pela inclusão do solvente na estrutura cristalina (94).

O caso tem sido verificado, por exemplo, com o acetado de cortisona.

Vários autores (12, 62, 70) têm distinguido diferentes formas cristalinas desta substância. Tem sido, porém, esclarecida a verdadeira polimorfia destas diversas formas (90).

Outro tanto aconteceu com o polimorfismo do ácido acetilsalicílico que, cristalizado em distintas condições, tem conduzido a produtos com propriedades diferentes, como ponto de fusão (46, 72), calor de fusão (48), densidade (72), calor de dissolução (47, 48, 72). Tais produtos tem sido descritos como formas polimórficas. Esta hipótese tem sido, no entanto, contestada para alguns deles (92). Entre outros compostos, também têm sido descritas formas cristalinas solvatadas para a cefaloglicina e para a cefalexina (95).

«Pfeiffer, Yang e Tucker» (96) consideraram o seu aspecto pseudopolimórfico.

## ASPECTOS FARMACÉUTICOS E PROBLEMAS DE BIOFARMÁCIA DO POLIMORFISMO

Como se referiu atrás, são, para o que nos ocupa, a eficácia e a estabilidade os parâmetros que podem ser afectados nos preparados de natureza farmacêutica pelo polimorfismo das drogas nelas usadas.

Quanto a estabilidade, «Kuhnert-Brandstätter», apreciando vários produtos do mercado, encontrou (29) que 11% dos barbituratos, 17% dos esteróides e 23% das sulfonamidas estudados eram instáveis, como consequência de mudanças polimórficas no sistema.

A utilização, pois, de um polimorfo inadequado de uma dada substância medicamentosa pode acarretar inúmeros problemas e prejuízos.

Como é compreensível, um dos motivos de alta importância do foro biofarmacêutico do polimorfismo resulta da frequente diferença de solubilidade das diversas fases polimórficas.

A diferença de solubilidade entre dois polimorfos pode ser muito marcada. «Higuchi *et al.*» (54) verificaram uma acentuada diferença entre as formas I e II da metilprednisolona, superior para a forma II instável.

Por a solubilidade das diferentes fases polimórficas ser, correntemente, distinta, é bem compreensível que as várias fases usadas possam acarretar diversos graus de actividade.

A vantagem da utilização de uma forma polimórfica possuidora de actividade termodinâmica marcadamente superior do que a fase estável pode chegar a proporcionar, nalguns casos, concentrações terapêuticas eficazes de drogas inactivas.

Numa prespectiva geral, poderá parecer que a forma polimórfica mais energética de uma substância medicamentosa representará a forma de escolha a usar na diversa formulação farmacêutica. Isto está longe de ser verdadeiro em todos os casos, como adiante desenvolveremos com alguns exemplos.

Nem sempre a forma polimórfica metaestável, que é a que possui maior solubilidade (41), é a mais adequada para ser seleccionada na formulação.

No caso de uma preparação oral, se o valor de absorção da substância activa for dependente da taxa de dissolução, o emprego de um composto exibindo polimorfismo pode ocasionar consequências desajustadas ou prejudiciais.

O facto de uma forma polimórfica metaestável ser provida de mais elevada solubilidade do que a conversão para a forma mais estável pode acarretar graves problemas.

Vejamos o caso em *soluções medicamentosas* (orais ou parenteraes).

Como é bem evidente, uma primeira preocupação das características das drogas a formular em soluções é a solubilidade nos seus veículos.

É notório que pode resultar uma formulação termodinamicamente instável, se se utiliza uma forma metaestável da substância e a sua concentração no sistema é superior ao equilíbrio de solubilidade da forma menos solúvel.

É certo que, nestas situações, as consequentes soluções sobressaturadas em relação à forma estável podem-se manter por relativamente longos períodos de tempo. No entanto, qualquer mudança de nucleação da forma estável, rapidamente, determina cristalização, até se atingir o equilíbrio em relação a esta forma.

Este problema tem sido, frequentemente, reconhecido com drogas pouco hidrossolúveis, como por exemplo, com os esteróides.

A maneira de resolver uma tal situação — aparecimento de precipitado, cristais resultantes da passagem da substância medicamentosa,

de solubilidade conveniente para a concentração requerida na fórmula, para uma forma polimorfa menos solúvel — pode estar em formular-se tal composto num veículo contendo suficiente cossolvente para solubilizar a forma polimórfica menos estável, conseqüente.

Analisemos, agora, o caso de *suspensões medicamentosas*.

Diversas situações são conseqüentes à menor solubilidade da configuração estável. Uma resultante é o desenvolvimento do cristal, com conseqüências várias.

Antes de mais, se estas forem para administração parenteral, podem perder a propriedade de seringabilidade — situação para inutilizar uma preparação.

Mas, mesmo, nas suspensões destinadas à via oral, podem, por esta circunstância, ocorrer variações que inutilizem o uso da preparação.

Assim, um fenómeno que pode dar-se é o do «caking», originado-se preparações que perdem a propriedade de serem ressuspensas uniformemente, por agitação (21).

O facto tem sido sobejamente reconhecido com a suspensão, em veículo aquoso, de acetato de cortisona (\*).

O desenvolvimento dos cristais do acetato de cortisona ocorre e, como resultado, verifica-se sempre sedimentação e «caking» (89).

«Macek» (42) fixou, numa patente, o modo de resolver o problema. Uma suspensão, aquosa, fisicamente estável, do composto foi resultante do uso de pó de acetato de cortisona, obtido moendo em moínho de bolas. Esta forma, designada por Forma 2, seria uma fase polimórfica de transição para a Forma 5.

A maior solubilidade, em solução aquosa, da Forma 2 em referência à da Forma 5 é a causa do desenvolvimento do cristal desta última forma.

A concentração aquosa, numa suspensão recente, da forma 2 em contacto com os cristais da configuração estável apresenta-se superior à solubilidade desta última forma, resultando uma solução sobressaturada e daí a ocorrência do crescimento dos seus cristais.

Posteriormente, «Magerlein», noutra patente (64), descreveu duas formas polimórficas do acetato de cortisona: a Forma A, instável no estado seco, e a Forma B, estável nessa situação.

Ambas as formas cristalinas, quando em suspensões aquosas, dão preparações fisicamente estáveis, não formando «caking».

Caso idêntico se passa com suspensões de *novobiocina*. As suspensões da sua forma metaestável levam à obtenção de preparações de muito boas características. No entanto, com o tempo, aumenta a sedimentação, como conseqüência do aumento da partícula; este acréscimo, porém, revelou-se ser devido a uma mudança de forma amorfa para a forma esferoide.

Só se mostra recomendável explorar, na formulação, uso da forma mais termodinamicamente energética, se a fase de conversão ocorrer

(\*) Embora outros factores influenciem o desenvolvimento do cristal deste esteróide (105), «Carless *et al.*» reconheceram que o fenómeno é iniciado por uma transformação polimórfica (106).

tão lentamente que não chegue a ser prejudicial o emprego dessa forma.

Na verdade, em certos excipientes de pomadas a conversão é tão demorada que se pode usar a forma metaestável, mais solúvel, e portanto, provavelmente, mais eficaz terapêuticamente.

Vejamos o que pode ocorrer com os *supositórios*.

Como já recordámos, o ponto de fusão constitui uma das características modificáveis pelo polimorfismo. Resulta, assim, que as mudanças polimórficas de um excipiente de supositórios pode ocasionar um produto provido de características de fusão diferentes, porventura, inadequadas.

Duas ordens de fenómenos podem prejudicar a qualidade de uma tal preparação.

Se a mudança de forma se dá para outra de acentuado mais baixo ponto de fusão, a conservação do preparado pode comprometer-se, por se tornar amolecido ou líquido às temperaturas de verão. Isto é verificável com os supositórios de óleo de cacau. Como já se indicou, esta substância (semelhantemente a muitos trigliceridos) apresenta polimorfismo (81): existe em 3 diferentes formas cristalinas, cada uma com diferente ponto de fusão.

Se os supositórios preparados com aquele excipiente são obtidos por fusão, submetendo-os a temperatura nitidamente acima do seu ponto de fusão (levados a uns 60-70°), metidos rapidamente no frigorífico arrefecedor e dele retirados depois de um certo lapso de tempo, fundirão a 30° liquefazendo-se, pois, a uma temperatura excessivamente baixa para perfeita conservação em todas as épocas do ano.

A técnica de fusão e arrefecimento citados conduzem à formação da forma cristalina  $\alpha$ , de mais baixo ponto de fusão. No entanto, esta forma, sendo a metaestável, tende a converter-se, lentamente, nas formas  $\beta_1$  e  $\beta$ , de pontos de fusão superiores.

Ao contrário, se a modificação do excipiente se dá para uma forma exibindo um ponto de fusão mais elevado que o apresentado na forma usada, o problema ainda se pode revestir, neste caso, de mais importantes consequências. Se o excipiente é de tipo que a libertação das substâncias activas dependa da sua fusão no corpo, o supositório pode não se tornar absorvido.

A diferença de comportamento dos polimorfos tem reforçado a demonstração da não equivalência terapêutica genérica, isto é, tem contribuído para a verificação da não equivalência de diferentes preparados de marca.

O *palmitato de cloranfenicol* apresenta-se em 4 formas polimórficas, 3 cristalinas (26) (A, B, e C) (\*) e uma amorfa (82, 83). As concentrações sanguíneas e os valores da excreção urinária de suspensões, após ingestão oral de quantidades equivalentes a 1,5 g de base, reve-

(\*) O polimorfo A do palmitato de cloranfenicol também se designa por cristais  $\beta$  e a forma B por cristais tipo  $\alpha$ .

«Aguiar» (100) apreciou o comportamento dilatrométrico das formas polimorfos desta substância.



laram ser a absorção influenciada pelo tipo de polimorfo presente (bem como pelas concentrações relativas) (26) (98). As concentrações sanguíneas obtidas aumentam proporcionalmente à quantidade presente do polimorfo B, forma mais activa, e diminuem em relação directa com o aumento do polimorfo A, forma inactiva (26).

Num trabalho realizado em conjunto em diversos Laboratórios, «Glazko» e associados (53) verificaram nítidas diferenças de absorção de 4 diferentes preparações quando avaliaram, em voluntários adultos normais, as medidas de concentrações sanguíneas e excreção urinária do cloranfenicol e dos seus metabolitos, após administração de doses orais, singulares, de 0,5 g.

Vários outros autores (26, 57, 61, 98, etc.) têm confirmado a importância da forma polimórfica do palmitato de cloranfenicol para assegurar a eficácia das preparações deste éster antibiótico.

A *novobiocina* foi identificada com duas formas: uma cristalina e outra amorfa. A *novobiocina* amorfa é facilmente absorvida e terapêuticamente activa, enquanto a forma cristalina é pobremente absorvida, não proporcionando concentrações sanguíneas terapêuticamente adequadas, após administração oral. Esta diferença de comportamento é consequência das diferenças de solubilidade das duas formas em sistemas aquosos (84).

Se não se tomarem precauções especiais por adição de agentes capazes de impedir a cristalização na formulação das suspensões de *novobiocina* amorfa, esta converte-se lentamente na forma cristalina. A preparação torna-se assim, sucessivamente, menos absorvível, acabando por perder inteiramente o seu efeito terapêutico.

(Revelaram-se como os melhores agentes de estabilização a metilcelulose, polivinilpirrolidona, alginato de sódio e propilenoglicol algin) (84).

«Hamlin», estudou a cifra de dissolução de dois polimorfos da *metilprednisolona* (Formas I e II), em «balas» com superfície constante, por métodos «in vitro» e «in vivo». Encontraram, em todos os casos, que a Forma II apresentava uma taxa de dissolução superior à Forma I (que é a termodinamicamente mais estável à temperatura ambiente) (36, 37, 38).

Utilizando a técnica da plantação de «balas», «Ballard» e «Bils» (9) estudaram, «in vivo», os valores de absorção por unidade área ( $\text{mg/h/cm}^2$ ) do *tert-butilacetato de hidrocortisona*, igual sal de prednisolona e os seus solvatos.

Foi-lhes dado observar que os solvatos modificam a taxa de absorção da substância. Assim, a média dos valores de absorção dos solventes, no caso do *tert-butilacetato de hidrocortisona* e do mesmo derivado da *prednisolona*, são, nitidamente, distintos da taxa média da fase anidra (com o último sal o solvato monoetanol revelou-se 4,7 vezes superior). Mas, também, um dos solvatos monoetanol (Fase II) mostrou ter 4 vezes o valor da absorção média de outro solvato monoetanol (Fase I). Desta forma, ficou reconhecido que os solvatos destas drogas exibem dimorfismo e cada forma poderá determinar taxas de absorção distintas, «in vivo».

«Haleblian» e «Biles» (86), comparando as propriedades físicas e as actividades biológicas de algumas fases cristalinas da *fluprednisolona*, isolaram uma fase amorfa e seis cristalinas. (Duas fases eram elatratos dimórficos contendo 1 mole de água, uma existia como dissolvato *tert*-butilamina e três eram trimorfos anidros).

Avaliando as taxas de dissolução aquosa, «in vitro» (dispositivo de «Wroble»; 6r.p.m. e 23.º), encontraram que as fases se escalonavam das mais para as menos energéticas, segundo a ordenação: Forma I, Forma III, Forma II,  $\beta$ -monoidrato e  $\alpha$ -monoidrato. A relação entre as taxas de dissolução da Forma I e do  $\alpha$ -monoidrato, respectivamente fases mais e menos energéticas, foi de 2,24.

Em ratos machos, por implantação subcutânea (pelo método de «Ballard» e «Nelson» (87)), determinaram os respectivos valores de dissolução, «in vivo», das respectivas «balas».

Tomando a taxa de dissolução (em mg/cm<sup>2</sup>/h) da fase menos energética,  $\alpha$ -monoidrato, como a unidade, verificaram que as relações dos valores da dissolução das outras fases foram 1,10, 1,26, 1,42 e 1,61, respectivamente, para as fases de crescente energia,  $\beta$ -monoidrato, Formas II, III e I.

Os valores da dissolução «in vitro» e «in vivo» foram correlacionáveis com a resposta farmacológica (atrofia do cortex adrenal dos ratos).

Este efeito foi 1,46 vezes mais acentuado quando se implantaram «balas» da Forma I, em relação ao emprego do  $\alpha$ -monoidrato.

«Tawashi» (46) referiu que a Forma I do ácido acetilsalicílico se dissolvia 50% mais rapidamente do que a Forma II. É possível que o polimorfismo desta droga possa explicar (pelo menos, em parte) a eventual diferença de eficácia dos preparados comerciais. Assim seria por diferenças de dissolução (56) e de absorção, uma vez que a absorção inicial daquela droga ocorre no estômago e dado que a quantidade absorvida é proporcional à quantidade dissolvida no meio gástrico.

A suspensão injectável de *insulina-zinco*, em água para preparações injectáveis tamponada, pode apresentar a fase sólida cristalina ou amorfa (consoante as condições adequadas de junção de cloreto de zinco).

Segundo a cristalinidade, conjugada com o tamanho da partícula (é um exemplo em que o valor da absorção e a duração da acção são determinadas, conjuntamente, pela forma do cristal e pela dimensão da partícula), assim a preparação tem uma acção pronta ou prolongada.

A Farmacopeia norte-americana alude, mesmo, a este comportamento nas designações das duas suspensões que insere («Extended Insulin Zinc Suspension» e «Prompt Insulin Zinc Suspension») (76), enquanto outras farmacopeias, como a Farmacopeia Internacional, a Farmacopeia Britânica e a Farmacopeia Francesa aludem ao aspecto cristalino na nomeação das preparações: «Insulini cum Zinco (Amorph) Suspendio» e «Insulini cum Zinco (Crystallisati) Suspendio» (77), «Insulin Zinc Suspension (Amorphous)» e «Insulin Zinc Suspension (Crystalline)» (78) «Suspension Injectable d'Insuline Zinc Amorphe» e «Suspension Injectable d'Insuline Zinc Cristallisée» (79).



O polimorfismo pode afectar não só a taxa de dissolução de uma substância como o teor de hidrólise sofrida.

O facto tem sido largamente apreciado para o caso de palmitato de cloranfenicol, já referido.

É de aceitar que os diferentes códigos farmacêuticos comecem a atribuir, ao polimorfismo das drogas medicamentosas, o destaque que a sua real importância exige. A última edição do B. P. C. inclui o ensaio limite para o polimorfo A no palmitato de cloranfenicol (103).

Além do interesse do foro biofarmacêutico, o polimorfismo pode apresentar outras facetas de interesse. Uma aplicação na indústria farmacêutica pode ser na preparação de substâncias em partículas de reduzidas dimensões, à volta da micra, explorando a diferença de densidade de polimorfos enantiotróficos.

Devido à divergente densidade de diferentes polimorfos de um mesmo composto, quando um polimorfo é aquecido acima da temperatura de conversão em outro polimorfo e, então, arrefecido à temperatura ambiente, podem desenvolver-se torções no cristal, originando fractura do cristal em partículas mais finas.

Um outro efeito do polimorfismo é a polimerização no estado sólido (88).

## CONCLUSÕES

1 — São inúmeras as drogas farmacêuticas que exibem polimorfismo.

2 — Várias características físicas são modificadas nos diferentes polimorfos de uma dada droga.

3 — A existência de fases polimórficas de uma droga, dadas as diferenças de energia livre que apresentam e com ela as modificações de algumas propriedades, apresenta-se como um factor de muito interesse em Biofarmácia.

4 — Sob o ponto de vista biofarmacêutico, o polimorfismo reveste-se de relevante importância, dado que a eficácia dos preparados pode ser altamente afectada, principalmente pelas variações de solubilidade consequentes.

Também sobre a estabilidade das preparações se manifesta a fase cristalina das drogas activas.

5 — A utilização de um polimorfo de sensível mais elevada actividade termodinâmica do que a fase estável pode proporcionar, nalguns casos, concentrações sanguíneas terapêuticas para uma droga inactiva noutra modificação cristalina.

6 — Nem sempre a forma polimórfica metaestável representa a droga de eleição na formulação farmacêutica oral.

7— Em presença da importância biofarmacêutica do polimorfismo e dada a sua frequência, é desejável rever cuidadosamente várias drogas ligeiramente solúveis, no que diz respeito à eventual existência de polimorfismo e, a existir, avaliar o efeito fisiológico dessa manifestação física.

8— Quando se verifique que uma droga exhibe polimorfismo, torna-se necessário, ao formular, escolher o polimorfo adequado.

9— Atendendo a que, nalguns casos, se tem referenciado formas polimórficas cuja existência tem sido contestada, mostra-se de interesse preservar o termo polimorfismo.

### BIBLIOGRAFIA

(1) L. SILVA CARVALHO, O tamanho das partículas, factor em biofarmácia, *Revi. Port. Farm.* 20 (1970).

(2) T. J. MACEK, The physical and chemical problems inherent in the formulation of dosage forms for new pharmaceuticals, *Am. J. Pharm.*, 137, 217 (1965).

(3) W. C. McCRONE, Polymorphism, in physics and chemistry of the organic solid state, II, Interscience, New York, 1965, pp. 725-727.

(4) W. I. HIGUCHI, P. K. LAU, T. HIGUCHI and J. W. SHELL, Polymorphism and drug availability. Solubility relationship in the methylprednisolone system, *J. Pharm. Sci.*, 52, 150 (1963).

(5) D. N. KENDALL, Identification of polymorphic forms of crystals by infrared spectroscopy, *Anal. Chem.* 25, 382 (1953).

(6) A. A. EBERT and H. B. GOTTLIEB, Infrared spectra of organic compounds exhibiting polymorphism, *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 2806 (1952).

(7) E. SMAKULA, A. GORI and H. WOTIZ, The infra-red spectra of steroids in the solid state, *Spectrochim. Acta*, 9, 346 (1957).

(8) J. C. SOUDER and W. C. ELLENBOGEN, Laboratory control of dextro amphetamine sulfate sustained release capsules, *Drug Standards*, 26, 77 (1958).

(9) B. E. BALLARD and J. A. BILES, *Steroids*, 4, 278 (1964).

(10) M. BRANDSTRETTTER-KUHNERT, Polymorphine bei arzneimitteln, *Oester Apoth. Z.*, 13, 297 (1959).

(11) G. LEVY, Biopharmaceutical considerations in dosage form design and evaluation, in prescription pharmacy, J. B. Sprowls, Jr., (ed.), J. B. Lippincott Company, Philadelphia, pp. 60-61.

(12) R. K. CALLOW and O. KENNARD, Polymorphism of cortisone acetate, *J. Pharm. Pharmacol.*, 13, 723 (1961).

(13) J. RAVIN and T. HIGUCHI, A dilatometric study of the melting behavior of some fats, waxes and related substances of pharmaceutical importance, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 46, 732 (1957).

(14) B. CLAVERLY and P. P. WILLIAMS, Polymorphism in substituted barbituric acids, *Tetrahedron*, 7, 277 (1958).

(15) J. A. BILES, Some crystalline modifications of the tert-butylacetates of prednisolone and hydrocortisone, *J. Pharm. Sci.*, 52, 1066 (1963).

(16) J. H. CHAPMAN, J. E. PAGE, A. C. PARKER, D. ROGERS, C. J. SHARP and S. E. STANIFORTH, Polymorphism of cephaloridine, *J. Pharm. Pharmacol.*, 20, 418 (1968).

(17) H. A. ROSE, and A. V. CAMP, A note on the crystallography of 1-isomethadone hydrochloride hydrate, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 45, 653 (1956).

(18) O. KENNARD, J. W. CORFORTH, J. H. HUMPHREY and J. W. LIGHTBOWN, Crystallographic examination of hydrated oxytetracycline hydrochloride and hydrobromide, *Antibiot. Chemother.*, 5, 616 (1955).

(19) A. P. LEMBERGER, T. HIGUCHI, L. W. BUSSE, J. V. SWINTOSKY and D. E. WURSTER, Preparation of some steroids in microcrystalline form, Abstr. 47, *Am. Pharm. Assoc. Program and Abstr. of Papers of the Sci. Sect.*, (1953).

(20) D. E. WURSTER and P. W. TAYLOR, Dissolution kinetics of certain crystalline forms of prednisolone, *J. Pharm. Sci.*, 54, 670 (1965).

(21) T. HIGUCHI, Some physical chemical aspects of suspension formulation, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 47, 657 (1958).

(22) J. G. WAGNER, Biopharmaceutics: absorption aspects, *J. Pharm. Sci.*, 50, 359 (1961).

(23) M. L. MEARA, The configuration of naturally occurring mixed glycerides. Part V: The configuration of the major component glycerides of cocoa butter, *J. Chem. Soc. (London)*, 3, 2154 (1949).

(24) N. V. LOVEGREN and R. O. FEUGE, Solidification of cocoa butter, *J. Am. Oil Chemists Soc.*, 42, 308 (1965).

(25) J. TRIVEDI, J. W. SHELL and J. A. BILES, Some physical properties of the ouabain hydrate, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 48, 583 (1959).

(26) A. J. AGUIAR, J. KRC. JR., A. W. KINKEL and J. C. SAMYN, Effect of polymorphism on the absorption of chloramphenicol from chloramphenicol palmitate, *J. Pharm. Sci.*, 56, 847 (1967).

(27) R. N. CASTLE and N. F. WITT, Polymorphism of sulfapyridine, *J. Am. Pharm. Soc., Sci. ed.*, 68, 64 (1946).

(28) G. MILOSOVICH, Determination of solubility of a metastable polymorph, *J. Pharm. Sci.*, 53, 484 (1964).

(29) M. KUHNERT-BRANDSTÄTTER, The status and future of chemical microscopy, *Pure Appl. Chem.*, 10, 133 (1965).

(30) M. KUHNERT-BRANDSTÄTTER, E. JUNGER, and A. KOFLER, Thermo-microscopic and spectrophotometric determination of steroid hormones, *Microchem. J.*, 9, 105 (1965).

(31) M. KUHNERT-BRANDSTÄTTER, and H. GRIM, Kristallisationsvorgänge in Suspensionen von Steroidhormonen, *Sci. Pharm.*, 35, 287 (1967).

(32) M. KUHNERT-BRANDSTÄTTER and H. GRIM, Zur unterscheidung von lösungsmittelhaltigen pseudopolymorphen Kristallformen und polymorphen Modifikationen bei Steroidhormonen II, *Mikrochim. Acta*, 115 (1968).

(33) M. KUHNERT-BRANDSTÄTTER and H. GRIM, Zur unterscheidung von lösungsmittelhaltigen pseudopolymorphen Kristallformen und polymorphen Modifikationen bei Steroidhormonen I, *Mikrochim. Acta*, 127 (1968).

(34) M. KUHNERT-BRANDSTÄTTER and M. AEPKERS, *Mikroskopie*, 16, 181 (1961).

(35) M. KUHNERT-BRANDSTÄTTER and M. AEPKERS, Moleküverbindingen, Mischkristallbildung und neue Polymorphiefälle bei Barbituraten, *Mikrochim. Acta*, 1055, (1962).

(36) M. KUHNERT-BRANDSTÄTTER, R. HOFFMANN and M. SENN, *Mikrochem. J.*, 7, 357 (1963).

(37) R. J. MESLEY and C. A. JOHNSON, Infrared identification of pharmaceutically important steroids with particular reference to the occurrence of polymorphism, *J. Pharm. Pharmacol.*, 17, 329 (1965).

(38) R. J. MESLEY, The infra-red spectra of steroids in the solid state, *Spectrochim. Acta*, 22, 889 (1966).

(39) R. J. MESLEY and R. L. CLEMENTS, Infrared identification of barbiturates with particular reference to the occurrence of polymorphism, *J. Pharm. Pharmacol.*, 20, 341 (1968).

(40) R. J. MESLEY, R. L. CLEMENTS, B. FLAHERTY and K. GOODHEAD, The polymorphism of phenobarbitone, *J. Pharm. Pharmacol.*, 20, 329 (1968).

(41) R. J. MESLEY and E. E. HOUGHTON, Infrared identification of pharmaceutically important sulphonamides with particular reference to the occurrence of polymorphism, *J. Pharm. Pharmacol.*, 19, 295 (1967).

(42) T. J. MAČEK, Noncaking, aqueous suspension of cortisone acetate, *U. S. 2, 671, 750*, Mar. 9, 1954, *Apud. C. A.*, 48, 6656i (1954).

(43) A. G. SCHERING, Cortisone acetate suspensions, *Ger. 945, 651*, July 12, (1956). *Apud. C. A.*, 52, 14984d (1958).

(44) N. V. ORGANON, Stable suspensions of cortisone acetate, *Dutch 89, 563*, Nov. 15, 1958, *Apud. C. A.*, 53, 22768b (1959).

(45) R. J. MESLEY and C. A. JOHNSON, Infrared identification of pharmaceutically important steroids with particular reference to the occurrence of polymorphism, *J. Pharm. Pharmacol.*, 17, 329 (1965).

(46) R. TAWASHI, Aspirin: Dissolution rates of two polymorphic forms, *Science, N. Y.*, 160, 76 (1968).

(47) A. G. MITCHELL and D. J. SAVILLE, The dissolution of aspirin and aspirin tablets, *J. Pharm. Pharmacol.*, 19, 729 (1967).

(48) R. TAWASHI, Gastrointestinal absorption of two polymorphic forms of aspirin, *J. Pharm. Pharmacol.*, 21, 701 (1969).

(49) K. RIDGWAY and R. RUPP, The effect of particle shape on powder properties, *J. Pharm. Pharmacol.*, 21, *Suppl.*, 30S (1969).

(50) M. P. SUMMERS, J. E. CARLESS, R. P. ENEVER, The polymorphism of aspirin, *J. Pharm. Pharmacol.*, 22, 615 (1970).

(51) W. E. HAMLIN, E. NELSON, B. E. BALLARD and J. G. WAGNER, Loss of sensitivity in distinguishing real differences in dissolution rates due to increasing intensity of agitation, *J. Pharm. Sci.*, 51, 432 (1962).

(52) A. J. AGUIAR, J. KRC, JR., A. W. KINKEL and J. C. SAMYN, Effect of polymorphism on the absorption of chloramphenicol from chloramphenicol palmitate, *J. Pharm. Sci.*, 56, 847 (1967).

(53) A. J. GLAZKO, A. W. KINKEL, W. C. ALEGNANI and E. L. HOLMES, An evaluation of the absorption characteristics of different chloramphenicol preparations in normal human subjects, *Clin. Pharm. Therap.*, 9, 472 (1968).



(54) W. I. HIGUCHI, P. K. LAU, T. HIGUCHI and J. W. SHELL, Polymorphism and drug availability. Solubility relationships in the methylprednisolone system, *J. Pharm. Sci.*, 52, 150 (1963).

(55) O. TAKUMA and R. KOYAMA, Use of infrared absorption spectroscopy in the examination of drugs and their preparations. XVIII. Polymorphism of pharmaceuticals in Japanese Pharmacopeia. 4. Polymorphism of three cardiotonic digitalis glucosides, *Bunseki Kagaku*, 17 (1), 53-6 (1968), *Apud. C. A.*, 69, 69678u (1968).

(56) G. LEVY, Comparison of dissolution and absorption rates of different commercial aspirin tablets, *J. Pharm. Sci.*, 50, 388 (1961).

(57) L. ALMIRANTE, I. CARNERI, G. COPPI, Rapporto tra attività terapeutica e stato cristallino e amorfo dello stearato del cloramfenicolo, *Il Farmaco, Ed. Pr.*, 15, 471 (1960).

(58) J. DONY et A. ROECK, Suspensions de palmitate de chloramphénicol hydrolyse enzymatique et résorption, *J. Pharm. Belg.*, 20, 475 (1965).

(59) Société Belge des Sciences Pharmaceutiques, Compte rendu de la réunion du 15 mai 1965 de la section: Pharmacie Pratique et Pharmacognosie, *J. Pharm. Belg.*, 47, 235 (1965).

(60) C. M. ANDERSON, Polymorphic forms of L-chloramphenicol palmitate and stearate in pharmaceutical preparations, *Australas. J. Pharm.*, 47, S44 (1966).

(61) E. MENACHENOFF, The absorption of chloramphenicol palmitate, *Harokeach Haivri* 10, 189/300-191/298 (1964), *Apud C. A.*, 63, 6180g (1965).

(62) T. J. MAJEK, *British Patent*, 694, 280 (1951).

(63) T. J. MAJEK, Noncaking, aqueous suspension of cortisone acetate, *U. S. Patent* 2, 671, 750, Mar. 9, *Apud. C. A.*, 48, 6656h (1954).

(64) B. J. MAGERLEIN, J. K. DALE and L. W. WACHTEL, *U. S. Patent* 2, 828, 319 (1958).

(65) D. E. WILLIAMS, *Norelco Reporter*, 8, 55 (1961).

(66) R. J. MESLEY e C. A. JOHNSON, Infrared identification of pharmaceutically important steroids with particular reference to the occurrence of polymorphism, *J. Pharm. Pharmac.*, 17, 329 (1965).

(67) R. PHEASANT, Polymorphism of 17-Ethinylestradiol, *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 4303 (1950).

(68) J. E. CARLESS, M. A. MOUSTAFA and H. D. C. RAPSON, Cortisone acetate crystal forms, *J. Pharm. Pharmac.*, 18, Suppl., 190S (1966).

(69) J. E. CARLESS, MOUSTAFA and H. D. C. RAPSON, Dissolution and crystal growth in aqueous suspensions of cortisone acetate, *J. Pharm. Pharmac.*, 20, 630 (1968).

(70) J. E. CARLESS, M. A. MOUSTAFA and H. D. C. RAPSON, Effect of crystal form, cortisone alcohol and agitation on crystal growth of cortisone acetate in aqueous suspensions, *J. Pharm. Pharmac.*, 20, 639 (1968).

(71) M. KUHNERT-BRANDSTÄTTER, and H. GRIM, Zur unterscheidung von lösungsmittelhaltigen pseudopolymorphen Kristallformen und polymorphen modifikationen bei steroidhormonen, *Mikrochim. Acta*, 115 (1968).

(72) M. P. SUMMERS, J. E. CARLESS and R. P. ENEVER, The polymorphism of aspirin, *J. Pharm. Pharmac.*, 22, 615 (1970).

(73) A. G. MITCHELL, D. J. SAVILLE, The dissolution of commercial aspirin, *J. Pharm. Pharmac.*, 21, 28 (1969).

- (74) W. I. HIGUCHI, P. D. BERNARDO, and S. C. MEHTA, Polymorphism and drug availability II, Dissolution rate behavior of the polymorphic forms of sulfathiazole and methylprednisolone, *J. Pharm. Sci.*, 56, 200 (1967).
- (75) D. L. SORBY, Effect of adsorbents on drug absorption I, Modification of promazine absorption by activated attapulgite and activated charcoal, *J. Pharm. Sci.*, 54, 677 (1965).
- (76) *The Pharmacopoeia of the United States of America XVIII*, p. 333 e 334.
- (77) Spécifications pour le contrôle de qualité des préparations pharmaceutiques (*Pharmacopoea Internationalis, Editio secunda*). O. M. S., Genève, 1967, p. 294 e 295.
- (78) *British Pharmacopoeia 1968*, p. 511 e 513.
- (79) *Pharmacopée Française VIII e. éd.*, p. 1154 e 1156.
- (80) T. HIGUCHI, Physicochemical analysis of percutaneous absorption from creams and ointments, *J. Soc. Cosmetic Chemists*, 11, 85 (1960).
- (81) A. E. BAILY, «Melting and solidification of fats», Interscience, New York, N. Y., 1950.
- (82) G. TAMURA and H. KUWANO, *J. Pharm. Soc. Japan*, 81, 755 (1961).
- (83) M. MARUYAMA, N. HAYASHI, and M. KISHI, Determination of  $\alpha$ — and  $\beta$ — forms of 1-chloramphenicol palmitate, *Takamine Kenkyusho Nempo*, 13, 176 (1962), *Apud C. A.*, 56, 11 708 (1962).
- (84) J. D. MULLINS and T. J. MACEK, Some Pharmaceutical of novobiocin, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. ed.*, 49, 245 (1960).
- (85) SHEFTER E. and HIGUCHI T., Dissolution behavior of crystalline solvated and nonsolvated forms of some pharmaceuticals, *J. Pharm. Sci.*, 52, 781 (1963).
- (86) J. HALEBLIAN and J. BILES, Paper presented to APhA Academy of Pharmaceutical Sciences, Las Vegas meeting, April, 1967.
- (87) B. E. BALLARD and E. NELSON, Physicochemical properties of drugs that control absorption rate after subcutaneous implantation, *J. Pharm. Exp. Therap.*, 135, 120 (1962).
- (88) C. HSIACHEN and D. GRABAR, *J. Polymes Sci.*, C, 4, 849 (1964).
- (89) J. POLDSRMAN, J. H. BLOO and J. FOKKENS, Suspensions of Steroid Hormones, *Pharm. Weekblad.*, 93, 45 (1958).
- (90) R. J. MESLEY, Cortisone acetate crystal forms *J. Pharm. Pharmac.* 20, 877 (1968).
- (91) L. J. RAVIN, E. G. SHAMI and E. RATTIE, Physical-chemical evaluation of 3-(3-hydroxy-3-methylbutylamino)-5-methyl-as, triazino [5, 6-b] indole (SK&F 30097), *J. Pharm. Sci.*, 59, 1290 (1970).
- (92) R. R. PFEIFFER, Aspirin polymorphism questioned, *J. Pharm. Pharmac.*, 23, 75 (1971).
- (93) M. BRANDSTÄTTER, Isomorphie und Polymorphie bei Barbitur-säurederivaten, *Z. Physik. Chem.*, A191, 227 (1942).
- (94) J. L. SPENCER, E. H. FLYNN, R. W. ROESKE, F. Y. SIU and R. R. CHAUVETTE, Chemistry of cephalosporin antibiotics. VII. Synthesis of cephaloglycin and some homologs, *J. Med. Chemistry*, 9, 746 (1966).
- (95) C. W. RYAN, R. L. SIMON and E. M. VAN HEYNINGEN, Chemistry of cephalosporin antibiotics. XIII. Desacetoxycephalosporins. The synthesis of cephalixin and some analogs, *J. Med. Chemistry*, 12, 310 (1969).



(96) R. R. PFEIFFER, K. S. YANG and M. A. TUCKER, Chrystal pseudopolymorphism of cephaloglycin and cephalixin, *J. Pharm. Sci.*, 12, 1809 (1970).

(97) J. POLDERMAN, J. H. BLOO and J. FOKKENS, Suspensions of steroid hormones, *Pharmac. Weekblad*, 93e, 45 (1958).

(98) S. BANERJEE, A. BANDYOPADHYAY, R. C. BHATTACHARJEE, A. K. MUKHERJEE and A. K. HALDER, Serum levels of chloramphenicol in children, rhesus monkeys and cats after administration of chloramphenicol palmitate suspension, *J. Pharm. Sci.*, 60, 153 (1971).

(99) H. NEGORO, S. UEDA, T. SUYAMA and T. HOSHI, Heat of fusion or heat of solution of chloramphenicol palmitate crystals, *Takamine Kenkyusho Nempo*, 12, 141-3 (1960), *Apud C. A.*, 55, 8765h (1961).

(100) A. J. AGUIAR, Dilatometric behavior of polymorphic forms of chloramphenicol palmitate, *J. Pharm. Sci.*, 58, 963 (1969).

(101) H. MIYAZAKI, Polymorphism and melting points of sulfathiazoles, *J. Pharm. & Chem.*, 19, 133-4 (1947), *Apud C. A.*, 45, 3559h (1951).

(102) S. SHENOUDAL, Various species of sulfathiazole form I, *J. Pharm. Sci.*, 59, 785 (1970).

(103) Appendi 17, Limit test for chloramphenicol palmitate polymorph A in chloramphenicol mixture, *British Pharmaceutical Codex*, 1968, The Pharmaceutical Presse, London, p. 1385.

(104) G. LEVY and J. A. PROCKNAL, Dissolution rate studies on methylprednisolone polymorphs, *J. Pharm. Sci.*, 53, 656 (1964).

(105) J. E. CARLESS, M. A. MOUSTAFA and H. D. C. RAPSON, Effect of crystal form, cortisone alcohol and agitation on crystal growth of cortisone acetate in aqueous suspensions, *J. Pharm. Pharmac.*, 20, 639 (1968).

(106) J. E. CARLESS, M. A. MOUSTAFA and H. D. C. RAPSON, Dissolution a crystal growth in aqueous suspensions of cortisone acetate, *J. Pharm. Pharmac.*, 20, 630 (1968).

(107) S. MICHIO, N. KOUJI, S. KEIICHI and M. SHIRO, Sodium ampicillin, preparation and polymorphism, *Takeda Kenkyusho Ho*, 29 (3), 488-93 (1970), *Apud. C. A.*, 74, 24954t (1971).

(108) S. ROSENSTEIN and P. P. LAMY, Some aspects of polymorphism, *Amer. J. Hosp. Pharm.*, 26, 598 (1969).

## da Ordem dos Farmacêuticos

# ECOS E FACTOS \*

---

## Relembrando...

Em 25 de Julho de 1969 comemorou a Sociedade Farmacêutica Lusitana o seu 134.º aniversário em simultaneidade com o meio de século da instituição, em Portugal, da Licenciatura em Farmácia.

Ao Acto Solene dignou-se assistir Sua Excelência o Chefe de Estado Contra-Almirante Américo Thomaz o então Ministro da Educação Nacional Dr. Hermano Saraiva, o Dr. Cancela de Abreu que desempenhava, nessa data, o lugar de Ministro da Saúde e Assistência, o dignatário da pasta do extinto Ministério das Corporações e Previdência Social, Professor Doutor Gonçalves de Proença e, ainda, o Vice-Reitor da Universidade de Lisboa, em exercício nessa data, Professor Doutor Kurt Jacobsohn. Faziam também parte da Mesa de Honra os colegas Professor Doutor Nunes de Oliveira, Presidente da Assembleia Geral do S. N. F. e o Dr. Palla Carreiro, Presidente da Direcção do nosso Organismo Corporativo.

Após as palavras de abertura do Presidente do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos iniciaram-se os discursos que constiuíram como que uma evocação de alguns dos muitos factos que emolduram a vida da Farmácia Portuguesa.

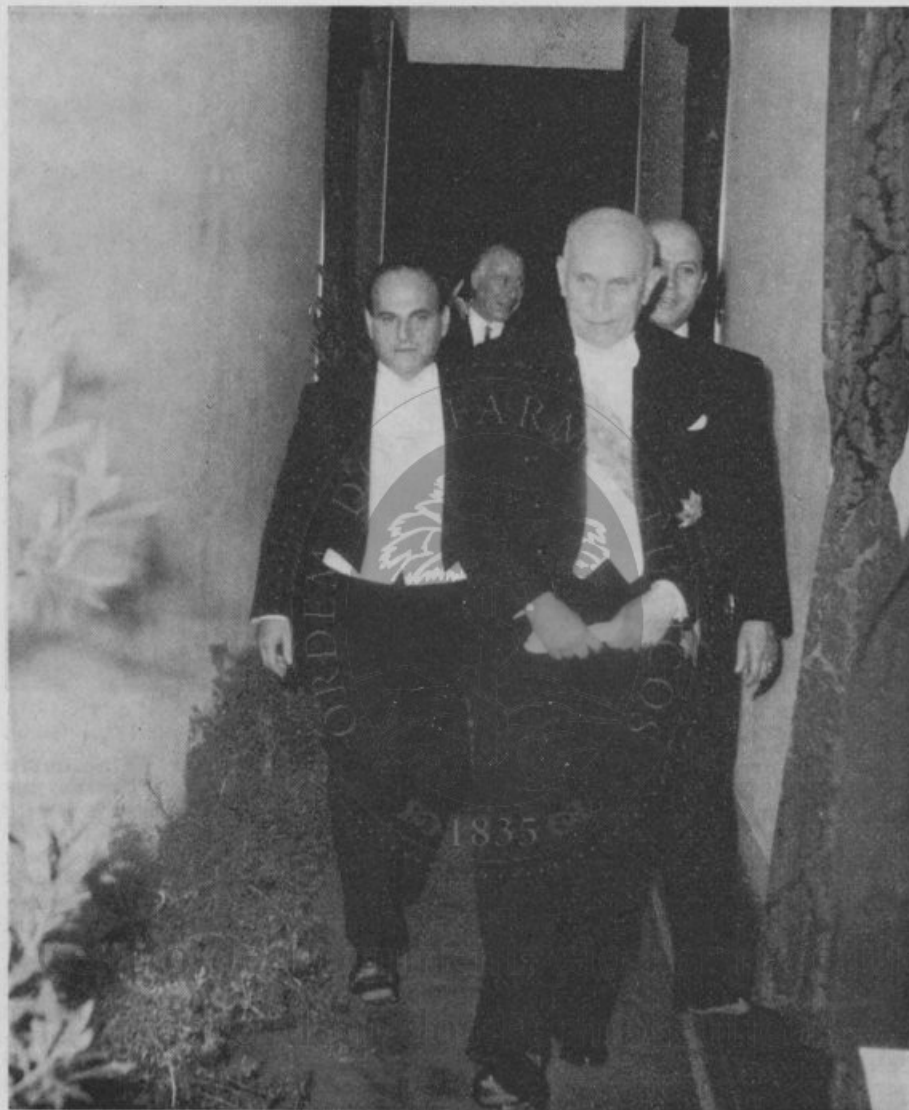
O primeiro orador foi o Professor António Pereira Forjaz que evocou a figura de Sousa Martins.

Eis as suas palavras:

*Esta benemérita Instituição, para exaltar a memória de Sousa Martins que nela trabalhava, há 100 anos (1864-1874) quis associar a vozes de grande timbre como a do erudito Prof. Correia da Silva, do Porto, e do Prof. Carlos Liberalli — a voz velada dum outro português, a minha. O Prof. Carlos Liberalli, mestre jubilado, de S. Paulo, membro titular das Academias de Medicina e Farmácia, foi contratado, depois do seu jubileu, para reger (!) na sua Faculdade a cadeira de História da Farmácia e da Bioquímica, numa hábil solução. A comunidade luso-brasileira, tão eloquentemente apregoada na triunfal viagem de Marcello Caetano ao Brasil, sem deixar de ser um fe-*

---

(\*) Nesta nova rubrica pretende-se apresentar ideias ou factos que contribuam para o esclarecimento da Verdade Farmacêutica. Assim, justifica-se, plenamente, que o primeiro texto a apresentar seja o relato da sessão comemorativa do quinquentenário da licenciatura em Farmácia, que tão brilhantemente se realizou em Julho de 1969.



*nomeno político é também um fenómeno natural. A última conferência que tive a honra de pronunciar aqui foi lida num conselho duma Faculdade de Farmácia brasileira e o seu director Prof. Ney de Albuquerque enviou-me o retrato dum português que Portugal não possuía e quando director da Faculdade de Ciências de Lisboa—17 anos quase perdidos!—foi-me concedida a graça de encontrar as primeiras relíquias de José de Anchieta, a sua jaqueta em que poisavam as avezinhas do céu.*

*Vamos, porém, a Sousa Martins.*

*Relevem-me considerar quase beato esse extraordinário Sousa Martins; assisiata ou vicentino era pouco ainda. Se não, vejamos:*

*Viu a luz em Allhandra (7-III-1843) e veio praticar em farmácia dum tio (Farmácia Ultramarina) em S. Paulo, dormindo num cubículo. Tinha 13*



anos. Estudava latim em S. João Nepomuceno, onde D. Pedro V lhe ouviu uma lição (sobre uma carta de Cícero). Deus explicações a 5 réis. Outras, nas Bernardas, um pouco mais caras a D. João da Câmara; num 3. andar em frente da Farmácia, dará inúmeras consultas de graça. Nos preparatórios da Politécnica teve 16 em Física e em Química, concorreu a prémios e as suas teses foram classificadas com 18. Na Escola Médico Cirúrgica também teve prémios em quase todas as cadeiras. Em Maio de 1868 começou o concurso para professor, com Silva Amado, o outro concorrente, mais antigo: acabou em Julho.

Os alunos, em turbilhão, desceram do Campo de Santana, correram à livraria Rodrigues a dar a boa-nova. Quando a bondosa mãe o soube, só comentou: «Coitada da mãe do Amado!...»

A sua dissertação deu brado quando ele a entregou nas mãos de Tomaz de Carvalho. Era boa demais e Carvalho sugeriu que fosse dividida em duas partes: só uma apareceria. A outra foi submetida ao juízo da Real Academia das Ciências, e classificada por Alvarenga e Barbosa como «precioso trabalho». Pela Academia publicado, ele era eleito académico quando tinha apenas 24 anos (23-II-1867). O trabalho intitulava-se «O pneumogástrico, os antimoniais e a pneumonia» (177 págs.). Fez, como académico, uma única proposta na sua vida. «Recusou passar a efectivo». O seu campo de batalha devia ser porém, doravante, a Sociedade de Ciências Médicas, então no Pátio Cadaval. Durante 30 anos, envolverá umas 150 intervenções.

Como era este mago da Medicina? Pessoalmente não o posso dizer pois fui seu cliente com 3 anos, embora com reminiscências da cabeleira estranha encostada ao meu peito. Minha avó perguntou-lhe se me podia dar uma gotinha de vinho. Ele, ríspido, respondeu-lhe que o vinho das crianças era o óleo de fígado de bacalhau.

Eu pergunto, maliciosamente: terá respondido assim por só gostar de champagne?

Fialho descreveu a figura de Sousa Martins «prognata, rugosa, em pergaminho, as descarnadas mãos aduncas de tísico, os joelhos rompendo as calças de magreza, o arco-boiço curvo para a terra, a grenha rápida, encarpinhada, creposa ...». O cérebro em ebulição, despejava ciência e espírito, com eloquência assombrosa e alegria infantil. E Fialho acrescentava com rara perfeição:

«Era para as catástrofes morais dos atribulados que ele tinha essas palavras lapidares, palavras redentoras palavras mundos, que salvam pelos cabelos e põem sol nas almas aflitas». É que Sousa Martins era um hipersensível a quem Sara Bernard e Camões faziam chorar!

Júlio Dantas descreve como ele falava:

«A fisionomia cerrava-se-lhe, e contraíam-se-lhe os músculos da glabella e da fronte (...). A princípio sem gestos, quase sem modulações da voz, depois, pouco a pouco, subindo de tom, variando de inflexões, ganhando em movimento, sobretudo o movimento das mãos». As celebradas, eloquentes mãos!

E Ricardo Jorge remata: «era o verbo feito homem». Efectivamente a palavra era fulgurante, rápida, atractiva, cheia de encanto e tomou, talvez, o máximo de expressão no elogio de Pasteur e na nosografia de Antero, seu cliente. Senhor dum opulento receituário, precursor dos vitaminólogos, era bom conhecedor das técnicas farmacognósticas.

Na sua enfermaria de S. Miguel (hoje de Sousa Martins) atingiu um nível sem igual. Entremos nela: temos de ser pontuais — ele era a pontualidade! — e vamos travar conhecimento com o seu sentido de humor. A um colega, velho João Semana que obstinadamente o chamava teorizador — como outros, poeta! — acabou por perguntar: «ó colega, antes de ser um prático, era só um tolo?»

Certo estudante cloroformisa, tremendo, um doente que vai ser operado. Sousa Martins bate-lhe no ombro e diz-lhe baixinho: «Não se atrapalhe: na pior das hipóteses não é o senhor quem morre!»

Adiante um doente — o 36, reumático e brônco, queixa-se que o vizinho o chamara estúpido. «Tranquilize-se» diz-lhe o mestre, «na minha enfermaria quem faz os diagnósticos sou eu».

Logo depois um outro doente mostra-lhe grande abcesso no pescoço, em evolução crescente: «Será uma nascida, sr. doutor?». «Não retorquiu-lhe o médico. «Então, o que é?» atreve-se ele a perguntar. «É uma crescida», responde Sousa Martins. A um doente que acaba de entrar, manda-o despir: uma larga cicatriz ocupa o braço e parte do peito. «Como isto?» pergunta Sousa Martins. «É com chá, quando era criança», responde-lhe o doente. — «Pois é cicatriz que faria honra a muitos fidalgos» disse o professor para os circunstantes. Sangrenta e justa ironia!

O espírito folgazão, descontraído, acompanhava-o sempre, na clínica particular e até em concursos, a começar pelo seu («Não me deixaram dizer tudo, vou dizê-lo em casa»).

A certo candidato, de apelido Redondo, que apresentava tese intitulada «Apertos largos» principiou argumentando assim: — Eu bem sei o que o senhor quer dizer por «apertos largos» mas dá-me vontade de lhe pedir para passar a chamar-se Redondo Bicudo.

A outro que elogiava a musicoterapia perguntou, com seriedade, que ária estava indicada para um doente com pedra na bexiga.

Subamos ao 3.º andar infecto de S. Paulo, como o fizeram Sabugosa e Maria Amália. A escada está cheia duma malta andrajosa. Ele chega às 5 horas num caleche ridículo — porque não era rico para andar a pé. Um dos primeiros clientes é uma pobre mulher com seu menino, franzino e macilento, pedindo a Sousa Martins que o salvasse. O mestre observa-o, sem a pressa habitual, receita uma poção tónica para abrir o apetite e diz-lhe: «Agora vá para casa: o menino não sai senão daqui a 15 dias, para vir aqui». Ora, passada uma semana, ei-los de novo. E a mulher explica: «Quando vi o menino assim doente prometi ao Senhor dos Passos dar-lhe, em cera, o seu peso. Somos



muito pobrezinhos e se ele continua a engordar assim não posso cumprir a promessa!»

Sousa Martins foi médico de Gonçalves Crespo, e a devoção com que fez o tratamento foi classificada por Maria Amália como sublime.

Ter entrada no salão de Santa Catarina abriu-lhe as portas da alta clientela. Certa viscondessa vamp idosa chamou-o para a tratar dum resfriamento. Tinha de a auscultar e as roupas saíam devagar. O médico que tinha fama de galanteador e de apressado, julgou dever ajudá-la. Logo a viscondessa puxou o cordão da campainha e ordenou a uma criada que trouzesse um jarro de água e um copo, e que permanecesse ali. Sousa Martins auscultou, diagnosticou, receitou — ia a retirar-se. Languidamente a viscondessa atalhou: «Quando volta, doutor?» E Sousa Martins disparou: «Quando tiver sede, minha senhora».

Sousa Martins tinha criado uma tertúlia, «Bromatologia prática», que se reunia na primeira 4.<sup>a</sup> feira do mês na Farmácia do Chiado e ia almoçar em restaurantes diferentes: cada conviva fazia um prato de cada vez. O de Sousa Martins era feijão preto e carne ensacada, à brasileira. Foi lá que contou ter ido à consulta um poderoso capitalista, «bem paramentado»: «se eu o curasse não precisaria trabalhar mais porque ele me faria rico». Pois quem quer vocês saber o que ele me disse ontem quando voltou a consultar-me? — «Eu estou um pouco melhor, sr. doutor; mas olhe que o tal remédio que me receitou não é nada barato. Custou-me 14 tostões e 70 réis!»

Como disse Fernando Emúdio da Silva faltava ao Mestre a possibilidade «para um homem pobre», de viver em Portugal na clausura da Ciência!

António Cândido considerava Sousa Martins o maior orador que tinha conhecido. Patriota, como os melhores, o «últimato» quase o endoideceu — e foi para ele a primeira mensagem do «Adamastor», quando vinha de Livorno a caminho de Lisboa, comprado por subscrição pública.

Para servir os semelhantes consumiu a sua vida. Só não aceitara a vida política, para ingressar nela várias vezes convidado: «nem sirvo para os nossos políticos nem eles servem para mim». A política chamava uma comédia pública e classificava os deputados em três classes: «os de língua dobrada, os de língua danada, e os de língua calada». Mas isso não o impedia de praticar intensamente, uma superpolítica, a da benemerência. Ele, que «não possuía ouro, nem prata, nem alforge para o caminho» como escreveu Teixeira de Queiroz, passou a vida a servir os outros com superior desprendimento!...

Exemplificou: suggestionou Amélia Biester, sua cliente, a construir o sanatório marítimo da Parede. A sua construção foi continuada por sua herdeira Claudina Chamiço e ele próprio seria continuado por Manuel Bento e por Gregório Fernandes. Justamente o da Guarda, — que receberia o seu nome! — foi em local escolhido por ele.

Concorreu para a fundação do Instituto Câmara Pestana, do primeiro posto médico permanente, na Rua do Ouro, — e até do nosso Jardim Zoológico, onde uma placa o recorda.

Se aqui, na Sociedade Farmacêutica Lusitana, desempenhou as funções de 2.<sup>o</sup> secretário, recusou a eleição para 1.<sup>o</sup>, foi feito benemerito em proposta de Dionísio Correia e deixou à Nação uma Farmacopeia, de que foi a alma, escrevendo a sua introdução, embora tivesse ao lado figuras como as de Lourenço e António Augusto de Aguiar.

Também na Academia Real das Ciências recusou a eleição para efectivo, como já se disse, corrigindo erros, e só fez uma sugestão a Latino, Secretário Geral; de que fosse eleito correspondente Lima e Castro, brasileiro.

As rijas pelepas oratórias, os elogios de Arantes Pedroso ou Brotero, as representações médicas internacionais essas reservou-as para a Sociedade de Ciências Médicas do Páteo Cadaval. Destas últimas há duas a destacar: a d'Áustria e a fatídica, de Veneza. Na primeira, a glória; na segunda, a glória sim, mas a morte seis meses depois.

Eis, em síntese a primeira de 1874: O Governo Austro-Húngaro convocou um Congresso Internacional Sanitário em Viena, aterrado com as invasões epidémicas, sobretudo do cólera.

Andrade Corvo, ministro dos estrangeiros, recebeu convite e Rodrigues Sampaio nomeou nosso delegado Sousa Martins, então com 31 anos. No anterior Congresso (Constantinopla, 1866) o delegado fora Bernardino António

# FOSFO-GLUTIRON

---

Ácido glutâmico (sal sódico)

Fósforo orgânico

Complexo vitamínico B



**AMPOLAS:** caixa de 24

**COMPRIMIDOS:** frascos de 100, 250, 500 e 1000

**GRANULADO:** frasco de 100 g.

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos



LABORATÓRIO SAÚDE, LDA.

RUA DE SANTO ANTÓNIO À ESTRELA, 44 - LISBOA

# Miele®

máquinas especialmente concebidas para  
laboratórios · hospitais



MARCA 70

Centro de Distribuição  
da Ordem dos Farmacêuticos

**G 19 LABOR** Máquina automática para lavagem de vidraria de laboratório. Absoluta eficácia para quaisquer utensílios.

**G 19** Máquina automática para lavagem de biberões. Lava, enxagua, neutraliza e seca 87 biberões de cada vez.

**G 18 TD** Máquina automática para lavagem e desinfecção de louças em clínicas e hospitais.

**G 18 OP** Máquina automática para lavagem de instrumentos cirúrgicos.

Distribuidor  
Exclusivo

**CON  
CESS  
SUS**

**CONCESSUS, S.A.R.L.**

Rua D. Francisco Manuel de Melo, 9, 9-A  
Tel. 65 24 06/7 — LISBOA 1

Gomes e o tema quarentenário estudado em Lisboa pelos dois: agora via regeitada a quarentena. Sousa Martins discursa e promove uma reviravolta, a tal ponto que os delegados que haviam votado contra foram os primeiros a regulamentar as quarentenas marítimas!

Mais tarde partiria para a Conferência de Veneza, em 1897, pois João Franco nomeara-o delegado.

Vai com sua devotada irmã Leonor e com Mello Breyner, — embora já se sentindo extenuado. Vê-se rodeado por médicos célebres como Bouchard, van Ermengen, Proust, Brouardel que o propõe como presidente da secção técnica — a comissão de profilaxia da Europa — e é votado por aclamação. A direcção dos trabalhos foi brilhante, durou de 20 de Fevereiro a 19 de Março e o delegado português alcançou um triunfo para si e para o país reconhecido por todos, até pelo delegado inglês (Thorne-Thorne). Mas aquelas águas mal cheirosas de Veneza, aqueles alicerces careados e aquele trabalho rude entre mosquitos e no jogo das convenções internacionais político-científicas tinham arruinado de todo a saúde precária de Sousa Martins!...

Na pequena casa de Alhandra, após breve estadia na Serra da Estrela (8 de Maio) passará os dias de Agosto — o seu último Agosto! — mês em que iria morrer numa noite calma. Os derradeiros dias passara-os no exiguo terraço, sombreado de eucaliptos e cercado da vinha que ele plantara, auto-diagnosticando-se, e vendo ao longe o túmulo em que se iria abrigar. Em 18, na Câmara, Moreira Júnior, lamentava a morte do mais lúcido e peregrino talento que tem esmaltado a medicina portuguesa — e que morrera às duas da madrugada.

Na Câmara dos Pares, Tomaz Ribeiro, dizia que ele não tivera rivais pois convertera a todos em admiradores. Alfredo da Cunha escrevia que ele passou a vida «crendo como Platão, rindo como Aretino!»

O seu testamento foi pobre e desembaraçado — «a mór dita que se pode desejar para a última hora» (Frei Luís de Sousa).

Os reis quebraram a etiqueta oficial. Chorava a Nação Portuguesa e os pobres sentiam mais a sua orfandade. É por isso que me atrevo a dizer que é bem-aventurada a sua memória e que são gloriosos os locais em que ele trabalhou.

Esta Sociedade orgulha-se de evocar o seu nome com a mais pungente saudade. O Mestre quis ser sepultado ao lado de sua mãe — por quem rezava todos os dias antes de sair de casa — ali mesmo, em frente do terraço histórico.

Administrou evangêlicamente os bens que recebera do Eterno. Recebia, emocionado, lembranças dos pobres que tinha tratado ...

Sousa Martins não conseguiu, porém, ser a única coisa que desejava ter sido no mundo: um cientista de laboratório, um precursor e um apóstolo. Mas vive ainda num panteão eterno que é o coração dos simples. É que não amou o próximo como a si mesmo; amou-o mais do que a si mesmo, com o heroísmo dos santos — com a santidade dos heróis.

Calou-se para sempre o seu esplendor verbal — poeira d'oiro que o vento acaba sempre por levar.

... A chama do benemérito Apostolado, alimentada pelo espirito crepitante dos eleitos, essa foi uma luz que não se apagará jamais!

Seguidamente teve a palavra o Professor Doutor Carlos Henrique Liberalli da Universidade de S. Paulo que nos transmitiu, eloquentemente, a influência da Sociedade Farmacêutica Lusitana na criação de Instituições congêneres no país irmão.

Transcrevemos, imediatamente, as palavras do cientista brasileiro:

Na festa com que o Sindicato Nacional de Farmacêuticos, legítimo continuador da Sociedade Farmacêutica Lusitana, comemora a dupla efeméride do aniversário da sua fundação e o da licenciatura universitária em Farmácia, ao júbilo que lhe causa a presença augusta e significativa do mais alto mandatário da Nação Portuguesa, outro igualmente relevante se junta! O Brasil



também está presente. Júbilo para vos, e nós, brasileiros, que assim, pela primeira vez entrelaçamos celebração conjunta da data magna da nossa Profissão. E que possa ser esse o prenúncio e augúrio de outras comuns evocações, com que a Farmácia d'Além-Mar levará seu quinhão ao fortalecimento da ideia da Comunidade Luso-Brasileira.

Em nosso campo de actividade, científica, cultural e profissional, como em todos os demais campos, se tudo impele Portugal e Brasil para maior conhecimento e colaboração recíprocos, levanta-se como barreira a esse desiderato uma mole imensa de rotina, inércia e timidez. Não que, por detrás dessas forças negativas, exista indiferença. Sempre que se consegue sobrepujar episódicamente esse impecilho, sente-se, de lado a lado, crescer a maré do entusiasmo cáldo e confortador. Passado, porém, o primeiro esto, de uma e outra parte acalma-se o momentâneo surto. E volte tudo a recair no mesmo anterior marasmo.

Cada vez, contudo, é uma esperança nova. E ainda que fique submersa com o passar da vaga, há-de contribuir para diminuir a profundidade do fósso. E um dia, quando menos se esperar, do trabalho anónimo de miríades de esforços individuais, surgirá à tona uma ponte coralínea de conexão espiritual, que a passagem dos séculos só fará robustecer.

Comunidade de língua, a mais forte de todas; comunidade de origens, a imprimir no carácter nacional, marcas que nenhum cosmopolitismo poderá jamais tornar obsoletas; comunidade de sentimento, de tal modo poderosa que, ao seu mágico influxo, não logram subsistir minorias raciais, enquistadas e provocadoras. Não permanece mais que uma geração de imigrantes o uso dos seus idiomas pátrios, logo caldeados e dissolvidos na água régia da língua portuguesa. E através dos seus clássicos imortais, e do pensar que veicular, ela, a língua, perpétua nos povos que brotaram da semente lusa, o respeito, a admiração e o orgulho pelas velhas raízes peninsulares.

Representando, por delegação expressa, sociedades científicas do Brasil, acorro ao convite de uma sociedade científica irmã, de Portugal.



Científicas, sim, pois nem por cultivarem ciências aplicadas, o serão menos. O antigo conceito do século XIX, de olhar com desdém as ciências aplicadas, para só qualificar de «cientistas» aos cultores das ditas «ciências puras», não resistiu ao impacto da civilização tecnológica que molda a sociedade contemporânea. Ombro a ombro, sem direitos de precedência, ciências básicas e ciências aplicadas, no mesmo nível de dignidade académica trocam entre si informações, em ritmo cada vez mais intenso, para forjar o mundo do futuro.

O Mundo que, aliás, já começou, desde que o homem, depois de libertar a energia da prisão da matéria, libertou-se a si próprio, da prisão do Planeta e pôs o pé no solo da Lua. E as ciências que cultivamos, as «nossas» ciências, que, a uma voz, todos os circulos sábios do mundo concordaram em chamar «ciências farmacêuticas», se pertencem elas, de um lado ao domínio frio e rígido das ciências exactas, de outro aderem a um domínio infinitamente mais complexo, mais profundo, mais intrincado, porque repleto do patros do eterno problema da Vida e da Morte: as ciências de Saúde.

Dentro delas, qual o escôpo final, a meta única para que convergem todos os caminhos? Defender a saúde, passiva e activamente, seja preservando-a dos inimigos, seja combatendo-os quando instalados. Quem a preserva? O higienista, o sanitarista. Quem dá combate aos seus adversários? O médico, o cirurgião. Com que armas, todos? Com aquelas que lhes fornecemos, nós, os armeiros da Higiene, da Medicina, da Cirurgia, através do alimento, do antisséptico, do imunoterápico, do medicamento, da diagnose laboratorial. Através da Farmácia, em suma.

De certo, a novos tempos, novas necessidades. Não será mais a Farmácia de antanho que irá valer à Medicina de hoje e de amanhã. Mas, se houve sector das ciências aplicadas, onde as exigências do progresso impuseram transformação radical, este foi o das Ciências farmacêuticas. Se num tratado clínico ou cirúrgico, numerosas descrições e técnicas sancionadas pelo tempo e pelo êxito, permanecem de pé, num tratado farmacotécnico ou farmacológico actual quase nenhuma página existe que possa reproduzir o que foi escrito há meio século!

No passar de uma única geração, a Farmácia, de modo radical, mudou seu conteúdo, com os reflexos inevitáveis sobre a parte profissional, em todos os países.

Por isso, a situação universal da profissão farmacêutica é de crise e conflito. Crise e conflito gerados por uma metamorfose que há-de ser aceite com realismo. Pois desapareceu uma Farmácia, de suave lembrança, mas cujo cadáver já não pode ser galvanizado para fingir aparência de vida. Deixá-la que passe à História, e cuidemos da Fênix da arte nova, que resurgiu das cinzas. A Farmácia morreu, viva a Farmácia!

Na adaptação progressiva e progressista da Farmácia aos reclamos da época, desempenharam as sociedades farmacêuticas de Portugal e Brasil positivo e relevante papel. Se os avanços científicos se forjam hoje nos arsenais das Universidades e dos Institutos de Pesquisa, leve-se em conta que os objectivos da investigação aplicada são fixados pelas necessidades da prática profissional. Sem as solicitações da profissão farmacêutica, que, por sua vez, deve satisfazer às exigências crescentes da Medicina e da Higiene, a pesquisa universitária logo se esterilizaria em academicismo puro. São os grandes problemas profissionais, agitados e difundidos no âmbito das sociedades de classe, que fornecem os melhores alvos em que se exercite a busca especializada das Universidades.

A sociedade profissional surge assim, não apenas qual tribuna imprescindível para os debates culturais e o esclarecimento recíproco dos seus membros, mas como o ambiente compulsório em que tomam corpo indagações, dúvidas e aspirações. É o ensino o que mais carece e se beneficia dessa triagem de ideias, pois ninguém melhor que a corporação profissional sabe o que lhe será útil conhecer, a fim de praticar.

Desde o início da sua vida gremial, foram as sociedades farmacêuticas de Portugal e do Brasil as responsáveis pelo advento de um ensino farmacêutico de nível universitário, tal como exigia o progresso das matérias pertinentes ao exercício da profissão. No decorrer das suas vidas, continuaram a

ser as molas impulsadoras de todo o avanço realizado nesse mesmo ensino, nas sucessivas etapas da sua actualização.

Ao se separarem politicamente, Brasil e Portugal, quando se malograra em 1822 o grande sonho de D. João VI, do Príncipe D. Pedro e de José Bonifácio de Andrade e Silva — O Reino Unido — era vigente, no que tange à profissão farmacêutica, o exame de habilitação perante a Junta do Proto-Medicato, que substituíra em 1782, a Fisicatura-Mor. A apuração dos conhecimentos indispensáveis à arte do boticário far-se-ia conforme a «Farmacopeia Geral», de Francisco Tavares, de 1794. Essa a única porta de entrada na profissão, mesmo para aqueles que assistissem a aulas universitárias, como as que ministrava em Coimbra o brasileiro, do Rio de Janeiro, José Francisco Leal, primeiro lente de Matéria Médica, e Farmácia, da Universidade e autor das «Instituições de Farmácia» publicadas postumamente em 1792.

Pois, para o ensino da Farmácia, pouca coisa significara a reforma pombalina de 1772.

No Brasil, continuava a Fisicatura-Mor, reforçada pelo acto do Príncipe Regente D. João, quando desembarcara na Bahia, aos 24 de Janeiro de 1808. E dois anos depois, extenso alvará real promulgava novo Regimento para os Delegados do Físico-Mor do Reino, de quem dependiam a prática da Farmácia e a fiscalização dos medicamentos no Estado do Brasil. Ali, aliás, a Medicina e a Cirurgia eram também assim exercidas, raríssimos como eram os doutores de Coimbra. A elevação do Brasil a Reino, em 1815, não melhorou a situação. Sòmente quatro anos após a Independência, é que, em 1826, passada a fase de consolidação do novo Império, que acabava de fundar, D. Pedro I concedeu à Academia Médico-Cirúrgica, fundada pelo seu real Pai em 1808, o direito de expedir diplomas de médico, e de cirurgião, libertando os alunos do exame de Estado, da Fisicatura-Mor. Quanto à Farmácia, porém, lá como aqui, continuava aguardando melhores dias. E esses só vieram quando sociedades de classe tomaram a peito consegui-lo.

Ao ser extinta no Brasil a Fisicatura-Mor em 1828, o deputado pela Bahia, Lino Coitinho, médico por Coimbra, propõe a reforma do ensino médico, mediante a criação de Escolas de Medicina em que se ensinasse nos três ramos da Arte de Curar, a saber a Medicina, a Cirurgia e a Farmácia. O grau final seria para todos os três, o de «doutor», correspondendo ao currículo de 6 anos para a Medicina, 4 para a Cirurgia, e 3 para a Farmácia.

Teve esse projecto o mérito, pelas discussões que suscitou, de arremeter os médicos da Capital do Império, os quais fundaram, em Junho de 1829, a Sociedade de Medicina do Rio de Janeiro. O debate do Projecto Coitinho forneceu farto material para as primeiras reuniões. E a discussão consumiu dois anos. Em Junho de 1831, a Sociedade — da qual, aliás, faziam parte vários farmacêuticos — enviou à Câmara dos Deputados um Substitutivo amplo. Os cursos a serem criados seriam os de Medicina, Farmácia e Obsterícia, conduzindo aos graus de «Doutor em Medicina», «farmacologista» e «parteira».

A mudança do título de «boticário» para «farmacologista» exprime eloquentemente uma transformação de mentalidade quanto ao Status da profissão. Esse nome, porém, não prevaleceu. Por indubitável influência francesa — desde 1795 existia a «Société libre des pharmaciens de Paris» — foi o nome de «farmacêutico» que vingou na redacção final. A 3 de Outubro de 1832, dies natalis do ensino farmacêutico no Brasil, a Regência Nina, em nome do Imperador — menino, sancionava a lei que, reformando as Faculdades de Medicina, nelas criava o Curso de Farmácia, cujo diploma daria exclusividade ao exercício da profissão de boticário. Na Faculdade de Bahia, começaria o Curso a funcionar já em 1833, mas no Rio de Janeiro, sòmente em 1837.

É improvável que essas gestões que tivessem repercutido na Pátria-Mãe. Em Julho de 1834, os farmacêuticos de Lisboa, que, reunidos na Botica do Hospital Nacional e Real de São José, redigiam uma representação à Rainha D. Maria II, empreenderam criar um ensino universitário de Farmácia. E logo, em Agosto de 1835, fundada já a Sociedade Farmacêutica Lusitana, apresentavam plano concreto, que provocando a reforma no ano seguinte, foi o marco da verdadeira criação do ensino farmacêutico em Portugal.

A acção da Sociedade Farmacêutica Lusitana conduzindo ao estabelecimento do ensino académico encontra, pois, simile no trabalho da Sociedade

de Medicina do Rio de Janeiro, Grémio médico-farmacêutico, como continuaria a ser depois da sua transformação em Academia Imperial de Medicina e mais tarde até hoje, Academia Nacional de Medicina, à qual me honro de pertencer.

Foram as entidades de classe, apontando aos Governos as necessidades da saúde pública e do progresso científico de suas pátrias, as responsáveis pela gênese do ensino farmacêutico em Portugal e no Brasil. E jamais abandonariam, de justo direito, o papel de fiscalizadoras e incentivadoras do contínuo envolver das instituições docentes. Cada reforma eficaz, cada passo à frente na estrutura e no ritmo do ensino e da pesquisa farmacêuticos, tem correspondido a um impulso inicial, a alguma ideia-força, nascida e robustecida no seio das entidades técnico-profissionais da Classe.

Nem sempre hão logrado continuidade e êxito. Cada tentativa, porém, deixou o solo adubado para novas conquistas. Assim, a «Sociedade Farmacêutica Brasileira», fundada em 1851 por Ezequiel Corrêa dos Santos, e o «Instituto Farmacêutico do Rio de Janeiro» que se lhe seguiu, em 1858, não conseguiram radicar no solo ainda pouco profundo a «Escola de Humanidade e Ciências Farmacêuticas», que pretenderam criar, com professores farmacêuticos, enquanto eram apenas médicos os dos Cursos de Farmácia das duas Faculdades de Medicina do Império. Moveu-as, sem dúvida, o exemplo português de 1844, em que, por campanha da Sociedade Farmacêutica Lusitana, lograram nomeação os primeiros farmacêuticos professores das Escolas do Porto e de Coimbra.

A luta, porém, seria longa, lá e aqui. E, se em 1915, a Sociedade Farmacêutica Lusitana, alcançava acabar com a asfixiante subordinação das Escolas de Farmácia às Faculdades de Medicina e instaurar, em 1919, a licenciatura universitária em Farmácia, e ainda, em 1920, a criação das Faculdades de Farmácia de Lisboa, Porto e Coimbra, somente em 1926, a Associação Brasileira de Farmacêuticos (fundada 9 anos antes, após um período de marasmo da classe) obteria reitoria semelhante, com a formação de Faculdades de Farmácia oficiais autónomas. Só então, se admitiu oficialmente o acesso do farmacêutico à cátedra universitária, pois antes apenas poderiam aspirar às funções de «preparadores». As únicas exceções eram as das escolas estaduais de Farmácia, reconhecidas por alguns Estados da Federação mas mantidas como entidades privadas, pelo esforço e dedicação de alguns profissionais. Dentre essas, justo é que se ressaltem: a Escola de Farmácia de Ouro Preto, fundada em 1839, pelo Governo da Província de Minas Gerais, e que foi o berço donde saíram os profissionais mais ilustres do século passado; e a Escola de Farmácia de São Paulo, fundada em 1898 pela Sociedade Farmacêutica (que se constituirá dois anos antes com essa única finalidade) e que seria mais tarde o núcleo da Faculdade de Farmácia e Bioquímica da Universidade de São Paulo.

Nessa similaridade de iniciativas e resultados entre entidades gremiais e docentes, de Portugal e Brasil, é certo que se haja processado intercâmbio de influência, de que rara vez se teve consciência. Somente o trabalho do historiador e do sociólogo da Profissão poderá aos poucos trazer à luz essa osmose de pensamento e acção. Ao processo instintivo é mister que façamos suceder o processo consciente, de colaboração activa em vez da assimilação passiva. No solo cambiante das instituições do mundo de hoje, imperativos sociais, económicos e políticos criam novas exigências, impõem novas directrizes e suscitam novas necessidades. As profissões devem adaptar-se e transformar-se, e a nossa bem mais que outras. Enrijecer na resistência àqueles influxos é condená-la à destruição. E o mais sério dos problemas é que se não deve planificar para o presente fugaz senão para o futuro iminente. Devem os líderes da profissão adestrar-se cada vez mais nas técnicas da previsão científica, com que possam, desatando-se dos liames emotivos, analisar — em face do interesse colectivo e não do espírito de classe — e à luz de estatísticas, inquéritos e pesquisas, as perspectivas vindouras do exercício profissional.

E é neste terreno, em que a voz do sentimento, apêgo à tradição, saudosismo de formas em vias de extinção, costuma falar mais alto que a fria perquirição socio-económica, é aqui que começam as discordâncias sobre quais rumos a apontar e seguir. Entretanto, é aí que, se apresenta vital a actuação

das sociedades de classe único forum em que todas as tendências e pontos-de-vista se poderão encontrar e mutuamente esclarecer, sob a égide de um ideal comum.

Sabemos que os problemas e angústias, assim como as aspirações e as qualificações da classe farmacêutica são compartilhados por todos os países, pois resultam das contingências supra-nacionais impostas pela civilização tecnológica. Porquê então não estudarmos e trabalharmos juntos, nós que não temos a vencer a barreira linguística, e, no mesmo idioma que falamos ambos, portugueses e brasileiros, damos molde idêntico a nossas ideias? Porquê não multiplicarmos pela casuística da outra parte a experiência de cada qual? Mais que economia de tempo e esforço nessa divisão do trabalho, é o enriquecimento do património cultural pelo intercâmbio fecundante. E nesse momento, sobretudo, em que Portugal e Brasil examinam profundas modificações a serem introduzidas na educação universitária, a ocasião é propícia para repensar o ensino farmacêutico, visando melhor integração com outros ramos de estudos superiores e maior adequação às necessidades do século vindouro.

Pois assim pensando, as duas mais tradicionais entidades da Farmácia no Brasil, a Associação Brasileira de Farmacêuticos, motriz do progresso profissional, e a Academia Nacional de Farmácia, senado cultural da profissão, enviaram, aos colegas de Portugal, a proposta que ora proclamo: a fundação da «Academia Luso-brasileira» de Farmácia:

Em seu seio muito haverá de caber: problemas científicos, como os que demanda a permanente actualização de nossas Farmacopeias, o que abrange todos os sectores de Farmácia; problemas profissionais, como os do exercício do comércio farmacêutico, do laboratório de análises clínicas e de Saúde Pública; problemas técnicos, como os da adequação do ensino ao desenvolvimento industrial e da colaboração da indústria ao aperfeiçoamento desse ensino. Problemas todos que o exame e a discussão livres, num organismo situado fora das limitações das entidades oficiais só poderão esclarecer melhor e quicá conduzir a programas de acção mais realista. Sem que isso implique, aliás, em qualquer unilateralidade, pois as condições regionais não são para desprezadas, nem mesmo nos limites de um único país, quanto mais nas dimensões supercontinentais do «mundo que o Português criou».

Senhores:

Vaidoso e agradecido de ter recebido em carácter pessoal o vosso convite para falar nesta festa; orgulhoso e feliz por ter podido, na oportunidade, ser porta-voz oficial da Classe Farmacêutica do meu país, que não se limitou a dizer «presente» mas exprimiu concretamente o anelo de que estejamos sempre unidos na preparação dos rumos da Farmácia de amanhã, desejo, ao terminar, formular mais um vez o ardente voto de que possam ter continuidade esses propósitos. E se consolidem, como um dos elos da Comunidade Luso-brasileira, cuja existência, apenas espiritual, já representa uma das mais sólidas defesas da Civilização Ocidental-Cristã em que nasceram, e querem prosseguir vivendo nossas duas pátrias.

Finalmente discursou um dos mais eminentes e entusiastas defensores da Carreira Farmacêutica. Mais uma vez a Revista Portuguesa de Farmácia tem a honra de transcrever as palavras do Ex.<sup>mo</sup> Senhor Professor Doutor Alberto Correia da Silva que tratou o aliciante e sempre actual tema: O «Ensino da Farmácia em Portugal».

Ex.<sup>mo</sup> Senhor Presidente da República:

São naturalmente para V. Ex.<sup>a</sup> as minhas primeiras palavras, não apenas pela elevada posição que V. Ex.<sup>a</sup> ocupa na hierarquia nacional — como o mais alto magistrado da Nação —, mas também pelo profundo respeito que consagramos a quem tem sabido desempenhar com singular distinção as elevadas funções em que, por mandato da Nação, foi investido, e que bem re-



centemente, num momento dos mais graves da nossa vida política, soube com as mãos firmes do timoneiro atento, guiar-nos para uma solução certa e segura, poupando à Nação aqueles sofrimentos e perturbações que muitos profetas da desgraça se compraziam em imaginar.

A presença de V. Ex.<sup>a</sup> nesta casa tão cheia de tradições e neste momento cujo alto significado foi já brilhantemente exaltado pelos ilustres oradores que nos antecederam, não nos é de nenhum modo indiferente, pois constitui elevada honra que nos cumpre assinalar e agradecer o acontecimento digno de registo que ficará inscrito nos factos deste Organismo como um dos mais felizes e honrosos da sua já longa história. Por todos esses motivos lhe rendemos publicamente, Senhor Presidente da República, as nossas mais respeitosas e sinceras homenagens.

#### Ex.<sup>mo</sup> Senhor Ministro da Educação Nacional

A presença do V. Ex.<sup>a</sup> nesta sessão comemorativa tem um significado que evidentemente não podia estar ausente do nosso espírito ao escrever as singelas considerações que irão seguir-se. Um dos factos que hoje comemoramos tem especial relação com o Departamento de Estado a que V. Ex.<sup>a</sup> preside e, ao evocá-lo, não podemos deixar de estabelecer certas relações entre as circunstâncias que, no passado, justificaram uma reforma do ensino e aquelas que presentemente se nos oferecem.

Ao apresentar a V. Ex.<sup>a</sup> os nossos respeitosos cumprimentos, seja-nos permitido manifestar a esperança de que uma nova época em breve se inicie para o Ensino farmacêutico.

#### Ex.<sup>mo</sup> Senhor Ministro das Corporações e Previdência Social

Permita-me V. Ex.<sup>a</sup> que neste momento lhe dirijamos também uma palavra que não é apenas muito respeitosa, mas cheia de gratidão pela maneira pronta, acolhedora e compreensiva com que tem correspondido aos anseios da nossa profissão, sem esquecer outro facto de particular significado a que julgamos dever aludir neste momento — a presença constante de V. Ex.<sup>a</sup> nas Jornadas Farmacêuticas Portuguesas desde que, há oito anos, elas tiveram lugar, pela primeira vez, no Porto. Verdadeiro incentivo que nunca poderemos esquecer, essa presença habitual é ao mesmo tempo uma prova de apreço que desvanecidamente lhe queremos agradecer.

Ao manifestar-lhe desta forma a nossa satisfação por mais uma vez o vemos entre nós, seja-nos permitido afirmar-lhe que depositamos na sua acção governativa as nossas melhores esperanças, polarizadas neste momento na expectativa da realização de uma grande aspiração da classe farmacêutica, ansiosamente esperada desde há muito.

#### Ex.<sup>mo</sup> Senhor Ministro da Saúde e Assistência

Creio ser esta a primeira vez que V. Ex.<sup>a</sup> participa num acto público organizado por farmacêuticos, razão pela qual é particularmente grato apresentar-lhe as nossas homenagens e os nossos respeitosos cumprimentos.

Tem o Ministério que V. Ex.<sup>a</sup> dirige tão íntimas relações com a nossa profissão que bem pode dizer-se que em grande parte o futuro da Farmácia no nosso país se encontra nas suas mãos. Isto é, tanto assim que não queremos esconder o sentimento de expectativa ansiosa que experimentamos ao pensar em alguns dos problemas farmacêuticos e na sua projecção no futuro. Confiantes porém na orientação que V. Ex.<sup>a</sup> saberá imprimir à sua resolução, desejamos significar-lhe neste momento o espírito de franca e leal colaboração que nos anima.



Ex.<sup>m</sup> Senhor Presidente da República  
 Ex.<sup>mos</sup> Senhores Ministros  
 Ex.<sup>mos</sup> Autoridades Civis e Militares  
 Presados Colegas  
 Minhas Senhoras e Meus Senhores

Quis o Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, em hora de feliz inspiração, que este ano se aproveitasse o dia em que anualmente se comemora a fundação da Sociedade Farmacêutica Lusitana para ao mesmo tempo se comemorar o cinquentenário da criação da licenciatura em Farmácia no nosso país. Foi com efeito em 1919, por decreto com data de 29 de Abril, que foi criada a licenciatura em Farmácia. A esta justa medida legislativa, que encheu de júbilo a classe farmacêutica da época, está ligado o nome de uma grande figura do pensamento e da cultura portuguesa que, por razões sentimentais, não desejaríamos deixar no esquecimento — o do Dr. Leonardo Coimbra. Personalidade eminente que ocupou um lugar de destaque na Sociedade portuguesa, filósofo e orador de extraordinários recursos que dominava pelo poder do seu verbo candente assembleias inteiras, entre as quais muitas vezes nos encontramos, é-nos particularmente grato invocar neste momento o nome do nosso saudoso mestre cuja morte trágica ainda hoje recordamos com um sentimento de angústia e de comoção. A ele ficamos devendo um facto que possui profundo significado na história do ensino farmacêutico no nosso país pois representa o termo de uma lenta mas segura evolução no ensino das ciências farmacêuticas que assim vinha atingir a categoria de licenciatura em Farmácia.

Parece que o ensino de Farmácia só aparece em Portugal numa época relativamente tardia, tendo sido precedido por um regime em que os boticários eram examinados com o fim de se saber se estavam ou não aptos para exercer a sua arte e ofício, segundo Pedro José da Silva, que foi o mais ilustre investigador de História da Farmácia do nosso país, deve ter sido no reinado de D. Manuel I que «se estatuiu lei para os farmacêuticos serem examinados» embora se saiba que já em data anterior se passavam cartas de farmacêutico ou de boticário aprovado.

Reza assim o regimento do Físico-Mór do Reino, que data de 1521 e se deve ao Rei Venturoso: «porque somos informados que muitos boticários e pessoas outras assentam boticas não tendo aquela sapiência que convém para tal officio, da qual coisa se segue à vida dos homens mui grandes inconvenientes por não saberem fazer as mezinhas como devem, defendemos e mandamos que daqui em diante nenhum boticário nem pessoa outra em todos os nossos reinos e senhorios não possa assentar botica nem usar do officio de boticário sem que primeiro seja examinado».

Este regime parece ter prevalecido durante largos anos, tendo sido modificado apenas no reinado de D. Sebastião, segundo o documento subscrito por Filipe II em 1585, ao serem criadas bolsas de estudo para vinte estudantes que quisessem frequentar a Faculdade de Botica. «Mando que a cada um, lê-se no referido documento, se dêem dezasseis mil reis por ano para sua sustentação, até espaço de seis anos, em que hão-de acabar o latim e a prática da Botica; e acabado o referido latim serão entregues pelo Reitor da Universidade aos boticários da cidade de Coimbra e doutras cidades e vilas do reino que houver mais insígnies, que sejam cristãos velhos, para em quatro anos, que é tempo bastante, os darem bem ensinados e dextros na arte». Terminado o tempo de aprendizagem, os estudantes venham requerer o seu exame, apresentando certidões dos boticários que os prepararam, sendo examinados pelos lentes de prima e de véspera da Faculdade de Medicina, assistidos por dois boticários de Coimbra que fossem julgados pelo Reitor mais competentes para semelhante missão.

Por aqui pode justamente concluir-se que o ensino de Farmácia era nesse época de carácter particular, ministrado na officina, só tendo carácter oficial os preparatórios de latim que todos os boticários, como os médicos, tinham obrigação de conhecer. Mas, a par dos boticários diplomados após o exame, havia aqueles a quem a fisciatura-mor do Reino passava os seus diplomas e que ficavam igualmente em condições de exercerem a arte da botica.

Mais ou menos se manteve este regime durante todo o século XVI e XVII e na segunda metade do século XVIII, em 1772, surge a reforma chamada do Marquês de Pombal que instituiu pela primeira vez um ensino farmacêutico oficial, integrado aliás na reforma dos estudos médicos da Universidade de Coimbra. No respectivo diploma dizia-se que sendo muito conveniente que os estudantes médicos se exercitassem nas operações de Farmácia e que na mesma Botica do Hospital da Universidade de Coimbra «se criem também boticários de profissão com a inteligência necessária para exercitarem a arte de um modo saudável à vida dos meus vassallos, hei por bem ordenar que no mesmo edificio do Hospital ou junto dele se estabeleça um Dispensatório Farmacêutico com a capacidade e requisitos necessários para satisfazer aos sobreditos objectos».

O curso era frequentado em dois ciclos cada um de dois anos, no primeiro dos quais os alunos frequentavam o Laboratório Químico, onde se matriculavam na «qualidade de operários», para depois, terminado o primeiro período, se matricularem no Dispensatório, trabalhando sob a ordens do boticário por mais dois anos, ao fim dos quais podiam requerer exames.

Não são muito elogiosas as raras impressões sobre o curso que até nós chegaram e por elas se vê que a sua fama não era grande. Julgamos porém que, embora rudimentar, o curso teve o mérito de ser a primeira tentativa de um ensino oficial de Farmácia no nosso país e como tal devemos apreciá-lo.

Decorrido pouco mais de meio século, surge uma nova reforma do ensino farmacêutico, limitada primeiro à Universidade de Coimbra, logo depois tornada extensiva às Escolas Médico-Cirúrgicas de Lisboa e Porto, onde passam a funcionar Escolas de Farmácia. Não foram grandes os progressos registados e o carácter elementar do curso que compreendia apenas quatro disciplinas — Botânica, História Natural dos Medicamentos, Químicos, Farmácia — pouco diferindo no seu conjunto da reforma pombalina, criou insatisfações, reclamações, protestos que a Sociedade Farmacêutica Lusitana, criada um ano antes da publicação do decreto de Passos Manuel, levou às instâncias superiores através de várias exposições, desde 1837 a 1863. Tais deligências parece terem sido pouco proficuas pois só em 1890 é nomeada uma comissão, constituída por algumas figuras mais representativas da Farmácia dessa época, encarregada de propor um projecto de reforma de ensino. A despeito do zelo da Comissão, cujos trabalhos ficaram concluídos em curto prazo, só em 1902 surge a almejada reforma, conhecida por reforma Hintze Ribeiro, ilustre estadista que foi presidente do Conselho e Ministro dos Negócios do Reino e a quem a classe farmacêutica dessa época prestou significativa homenagem e tributo de gratidão pela forma como soube corresponder às justas aspirações dos farmacêuticos cuja luta persistente pela elevação do ensino de Farmácia foi finalmente coroadada de êxito. A reforma de 1902 constituiu de facto um sensível progresso, reorganizando o ensino de Farmácia em moldes inteiramente novos, conferindo-lhe categoria de ensino superior e elevando o seu nível científico. Dois factos são de assinalar: o diploma abriu possibilidades especiais a todos os farmacêuticos que possuíam as anteriores habilitações e até os práticos, que não possuíam qualquer curso, foram aceites com um extremo de prodigalidade que excedeu todos os limites exigíveis; além disso a reforma foi tornada possível pela oferta que uma comissão de farmacêuticos fez ao Ministro Hintze Ribeiro e pela qual a classe farmacêutica se onerava voluntariamente com um imposto sobre especialidades farmacêuticas destinado a custear as despesas com o ensino de Farmácia, imposto que, logo no primeiro ano de execução, rendeu ao Estado uma verba muito superior às despesas feitas com as Escolas de Farmácia.

Com a mudança de regime operada em 1910, vai surgir uma nova reforma no Ensino, reforma essa que, apesar de seguida de um período de instabilidade durante o qual se sucederam várias alterações legislativas, por vezes mesmo contraditórias, representa um notável progresso no desenvolvimento do Ensino de Farmácia que se colocava então em plano de igualdade com o estrangeiro. É de justiça lembrar a tal propósito o nome de António José de Almeida, Ministro do Governo Provisório, impulsor da reforma universitária de 1911 que tão larga influência ia ter na evolução da Farmácia portuguesa e que, mesmo num bosquejo rápido como este, é dever nosso assinalar.

Novas cadeiras são introduzidas no plano de estudos, como a Bacteriologia, a Química Biológica, dando-se maior desenvolvimento a outras como a Química, a Física, a Botânica, a Zoologia, iniciando-se assim um período de progresso, embora as Escolas de Farmácia continuassem a estar anexas às Faculdades de Medicina. Decorridos sete anos, durante o Governo de Sidónio Pais, professor universitário distintíssimo que chegou a desempenhar as funções de vice-Reitor da Universidade de Coimbra, sendo Ministro da Instrução o Dr. Alfredo de Magalhães, nosso mestre na Faculdade de Medicina do Porto, nova reforma universitária é publicada pela qual as antigas Escolas passaram a denominar-se Escolas Superiores de Farmácia e foi finalmente estabelecida a sua independência e autonomia. Embora o plano de estudos não tivesse sofrido grande alteração em relação ao de 1911, a cadeira de Química farmacêutica foi desdobrada, os cursos de Toxicologia e Hidrologia foram transformados em cadeiras, foi criado o curso de Técnica Farmacêutica, ao mesmo tempo que as disciplinas foram ordenadas de acordo com os preceitos pedagógicos e os objectivos das três Escolas Superiores de Farmácia definidos logo no artigo 2.º do respectivo decreto — «educar profissionalmente os seus alunos e promover investigações científicas em todos os ramos da Farmácia».

Tão importantes foram as duas reformas — a de 1911 e a de 1918 — que se pode dizer constituírem verdadeiro ponto de partida para o moderno ensino de Farmácia no nosso país. A reforma de 1918 é completa e a partir dessa data nada houve que alterar. Quando, no ano seguinte, Leonardo Coimbra cria a licenciatura em Farmácia, limita-se a rectificar dois artigos do Decreto 4653, de 1918, estabelecendo unicamente que «a aprovação do último exame académico está inerente o grau de licenciado».

Chegava-se assim a um ponto particularmente significativo nessa longa caminhada que vinha desde o século XVI e que então atingia, com a criação da licenciatura, uma fase culminante da história da Farmácia no nosso país. Dois anos depois, em 1921, sendo Ministro da Instrução Pública o Dr. Augusto Nobre, também professor da Universidade do Porto, um decreto elevava as Escolas Superiores de Farmácia das nossas três Universidades à categoria de Faculdades.

Na luta pela elevação do ensino da Farmácia, durante o longo período que vai desde o curso criado por D. Sebastião até à instituição da licenciatura, os farmacêuticos portugueses dessas épocas souberam mostrar uma persistência, uma dedicação, uma dignidade que constituem eloquentes exemplos a assinalar àqueles que hoje despontam para a vida profissional. Mas por detrás de todos os esforços individuais, e muitos foram aqueles que para isso contribuíram, não devemos esquecer o papel relevante que a Sociedade Farmacêutica Lusitana desempenhou na coordenação de esforços, no estímulo e na iniciativa, como abundantemente se revela a quem folhear as páginas do seu Jornal, uma das mais antigas revistas de Farmácia do mundo.

Cinquenta anos decorreram sobre um dos factos que hoje comemoramos. Durante esse período relativamente longo, apenas uma verdadeira reforma foi levada a efeito, a de 1932.

Seria insinceridade da nossa parte dizer que essa reforma correspondeu aos desejos da maioria dos farmacêuticos e muito particularmente daqueles que, ligados ao ensino, mais directamente puderam apreciar e sofrer as suas consequências, como também seria faltar à verdade dizer que ela constituiu mais uma etape na marcha ascendente do ensino de Farmácia. Pelo diploma de 1932 foram transformadas duas Faculdades em Escolas e o curso, até então unitário, desdobrado em dois.

Não vou aqui referir os inconvenientes ou as vantagens que tais medidas tiveram, largamente evidenciadas e discutidas durante trinta e sete anos, que tantos são os que leva de vigência o decreto 21 853, aliás em parte corrigidos pela justíssima medida tomada pelo actual Governo ao restabelecer as duas extintas Faculdades de Farmácia, há quarenta e um anos, uma, há trinta e sete anos outra, pelo que mais uma vez são devidos a Sua Excelência o Ministro da Educação, aqui presente, os nossos cumprimentos de gratidão. Mas um facto subsiste: o plano de estudos de Farmácia tem trinta e sete anos, trinta e sete anos durante os quais a ciência e a técnica evoluíram de uma

forma extraordinária como evoluciona a vida e as suas exigências, as condições económicas e sociais, os conceitos pedagógicos, etc., etc..

Se nos limitássemos nesta oportunidade a fazer apenas o breve e desprezioso resumo histórico que atrás fica, parece que a nossa missão seria totalmente falha de sentido. Pelo contrário impõe-se que neste momento se faça um rápido balanço dos resultados destes cinquenta anos de licenciatura em Farmácia e que, analisando as circunstâncias presentes e olhando os horizontes da nossa profissão, façamos também algumas brevíssimas considerações sobre determinadas exigências a ter em linha de conta na futura preparação farmacêutica.

Pelo que se refere ao primeiro aspecto, creio que podemos em boa verdade concluir que a instituição da licenciatura em Farmácia imprimiu à preparação do farmacêutico e à profissão inegáveis progressos, a traduzirem-se de forma variada e das quais referiremos em primeiro lugar a criação de uma investigação científica farmacêutica, hoje a realizar-se em vários centros de estudo que funcionam nas Faculdades de Farmácia, nomeadamente o Centro de Estudos de Bioquímica do Instituto de Alta Cultura que funciona na Faculdade de Farmácia do Porto, o Agrupamento Científico de Farmacognosia da Junta de Investigações do Ultramar, que funciona na Faculdade de Farmácia do Porto tendo um Núcleo em Coimbra, o Centro de Estudos Farmacológicos do Instituto de Alta Cultura, que funciona na Faculdade de Farmácia do Porto, o Laboratório de Fitoquímica da Missão de Estudos Agronómicos do Ultramar que funciona na Faculdade de Farmácia de Lisboa, etc..

O volume de trabalho produzido por todos esses Centros e por alguns laboratórios dos estabelecimentos de ensino e da Indústria, é notável, podendo apreciar-se na consulta das várias revistas de Farmácia publicadas no nosso país e que são outro índice da actividade dos farmacêuticos no campo da investigação científica, como a «Revista Portuguesa de Farmácia» do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, os «Anais da Faculdade de Farmácia do Porto», os Boletins da Faculdade de Farmácia de Coimbra e Lisboa e em várias revistas científicas nacionais e estrangeiras. Os licenciados em Farmácia colaboram além disso em Centros de investigação científica de índole diversa como o Instituto Industrial, os Centros de Investigação da Fundação Gulbenkian, a Junta de Energia Nuclear, etc. Outro índice da actividade dos licenciados em Farmácia neste domínio encontra-se na participação dada à realização dos três Congressos Luso-Espanhóis de Farmácia levados a efeito em Madrid, no Porto e em Santiago de Compostela e às Jornadas Farmacêuticas Portuguesas, realizadas com notável regularidade desde há sete anos, durante as quais foram apresentados mais de quatrocentos trabalhos da autoria de farmacêuticos.

Deixo para o fim, abreviada resenha, a actividade do licenciado em Farmácia na indústria farmacêutica, uma realidade que hoje já significa uma produção anual de mais de um milhão e meio de contos, poupando ao país somas extremamente elevadas e concorrendo de uma maneira notável para o seu abastecimento em produtos farmacêuticos.

Também aqui há que reconhecer um incontestável serviço dos Licenciados em Farmácia, ainda que raramente citado, pois embora se deva reconhecer o mérito de certas iniciativas económico-financeiras que constituíram ponto de partida da indústria farmacêutica, não há dúvida que elas se tornaram realidade através de uma colaboração técnica, deixada em regra no esquecimento quando se fala nos progressos da indústria farmacêutica no nosso país. E no entanto o ignorado ou esquecido licenciado em Farmácia está na base desses progressos, quase só se falando dele, do seu papel, da sua influência, quando se diz que é necessário desenvolver o ensino para que o farmacêutico corresponda melhor às exigências de uma indústria farmacêutica modernizada e progressiva.

E já que aludimos a este problema, é tempo de passar à última parte das nossas considerações, dedicadas à preparação do farmacêutico, tema que hoje suscita grande interesse nos meios farmacêuticos e sanitários de todo o mundo civilizado e foi, há poucos meses ainda, tema central de um Congresso realizado em Itália, a que tivemos a honra de assistir.

Começemos por estabelecer que, em princípio, nada do que diz respeito ao medicamento deve ser alheio ao farmacêutico. Com efeito, tanto na pre-



paração como na verificação ou na distribuição do medicamento, o principal e por vezes único papel cabe ao farmacêutico. É sobretudo para isso que a Universidade, ou melhor o Estado, o prepara e não é de nenhum modo concessão especial assentar naquilo que se encontra mais ou menos universalmente estabelecido ou seja, que a Farmácia é o campo de actividade natural do farmacêutico.

Dizemos isto talvez para encontrar uma base firme, um ponto de apoio moral, pois temos sido ultimamente tão contestados que corremos o risco de acabar por não saber bem para que é que na verdade servimos. Isto, é claro, entre nós, porque lá fora desde há muito que se considera ocioso falar de assuntos como estes e ninguém contesta ao farmacêutico o seu lugar, as suas atribuições, as suas obrigações ou os seus direitos.

Mas se, em princípio, a farmácia e o medicamento são da indiscutível competência do farmacêutico, outras funções pode e deve confiar-lhe o Estado. Em certo sentido e dentro de um limitado âmbito, está bem de ver, o farmacêutico tem recebido desde há anos uma preparação politécnica e o facto de a Farmácia ser uma espécie de ponto de encontro entre a Química e a Biologia — conceito que várias vezes ouvimos ao grande e saudosos Professor Casares Gil, que foi presidente da Academia de Ciências Exactas de Espanha e cientista de grande prestígio, e que há três meses voltamos a ouvir em Itália, ao Eminentíssimo Professor Tappi, da Universidade de Turim — constitui razão para utilizar com proveito a sua preparação químico-biológica em favor da Saúde Pública.

Tanto assim é que na introdução a um volume de trezentas e tal páginas Directory of School of Pharmacy e que reúne circunstanciados elementos sobre a organização do curso de farmácia em oitenta e tal países do mundo, a respeito da possibilidade de especialização que hoje se oferece ao farmacêutico, diz-se que tal facto «aumenta consideravelmente a competência dos diplomados em Farmácia e permite-lhes trabalhar não apenas na oficina de farmácia, mas também na indústria farmacêutica, na farmácia hospitalar, nos laboratórios de análises biológicas, nos laboratórios das comissões das Farmacopeias nacionais, nos serviços de Saúde Pública e nos laboratórios nacionais de aferição de medicamentos».

Tais são por conseguinte, segundo a Organização Mundial de Saúde, as funções mais correntemente desempenhadas pelo diplomado em Farmácia, funções estas que, ao serem enumeradas, dão uma ideia sumária das modernas exigências a ter em vista na sua preparação universitária. A afirmação não constitui novidade e se a mencionamos aqui é apenas pela autoridade particular do organismo donde provém, devendo acrescentar-se que também entre nós se pensa assim.

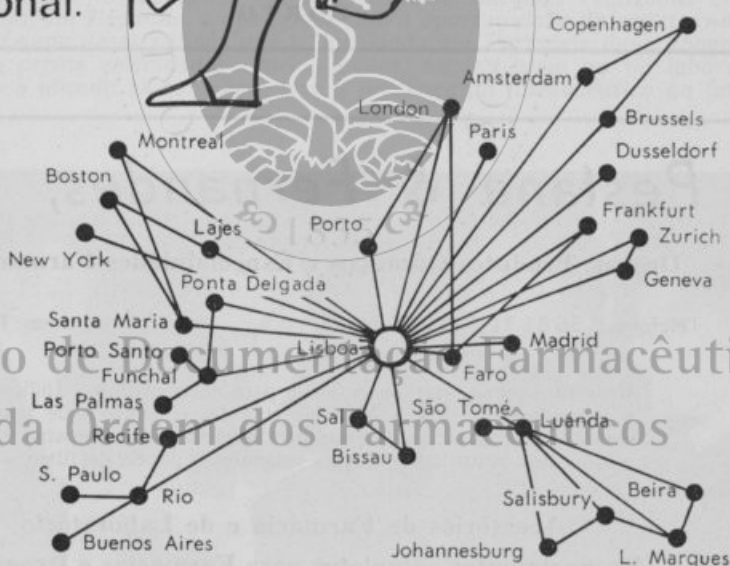
Sem desejarmos com isto impor qualquer opinião, acrescentaremos que na Faculdade a que temos a honra de pertencer se pensa que a preparação do farmacêutico deveria fazer-se através de um curso comum ou geral, compreendendo diversas matérias de base, umas que faziam já parte do plano de estudos, outras consideradas hoje da maior importância, que se lhes viriam juntar, como a matemática aplicada, a biologia geral, os elementos de Anatomia e Fisiologia, a higiene e educação sanitária, etc.. Terminada a parte comum do curso, os alunos frequentariam a parte complementar, especializada, prevendo-se cursos destinados pelo menos a três carreiras farmacêuticas: farmácia de oficina, indústria farmacêutica, análises químico-biológicas.

Na impossibilidade de nos referirmos às três carreiras farmacêuticas, seja-nos permitido fazer algumas breves considerações sobre aquela que prepararia o farmacêutico para a farmácia de oficina.

Sem dúvida a forma mais corrente e mais autêntica do exercício farmacêutico decorre na farmácia de oficina e, mesmo admitindo que ela se tenha modificado no decurso dos últimos cinquenta anos e que a industrialização do medicamento, bem ou mal, constitui uma realidade presente, continua a pensar-se em todo o mundo que o farmacêutico não é hoje menos necessário na farmácia do que ontem. A sua função de preparador, que continua a existir mesmo em países muito mais industrializados do que o nosso, veio juntar-se a de distribuidor consciente e consciencioso de medicamentos com a função de educador ou de consultor sanitário, ideia hoje dominante em muitos países do mundo como a França, a Itália, a Bélgica, a Holanda, a Espanha e os



The Sun warmly  
invites you  
for an  
unlimited  
visit to his  
permanent  
address:  
Portugal.  
Do come.  
You'll  
find it  
Sunsational.



**TAP** PORTUGUESE AIRWAYS  
TRANSPORTES AÉREOS PORTUGUESES

## **COLEOCLINOL — GRANULADO**

### **Estimulante Hepato-Biliar**

COMPOSIÇÃO: — Princípio activo das folhas da kinkeliba — Ácido dehidrocólico Hexametenatetramina — Peptona de Witte — Sulfato de magnésio.

*Colecistoquinético — Colagogo — Colofluidificante*

## **BELAGASTRINA — PÓ**

### **Hipercloridria — Gastralgias**

COMPOSIÇÃO: — Salicilato de bismuto — Carbonato de cálcio — Óxido de magnésio — Hidrato alumínio coloidal — Bicarbonato de sódio — Extracto de beladona.

*Perturbações gastro-intestinais*

## **FOSFOVITAM — INJECTÁVEL**

### **Complexo fosforado + Vitam. C**

COMPOSIÇÃO: — P-dimetilamino-O-toluil-fosfinato sódico — Ácido I-ascórbico puro

*Estimulante geral do metabolismo*

**LABORATÓRIOS DE QUIMIATRIA KEVEL**  
EDUARDO DE ALMEIDA & C.<sup>a</sup>  
**PORTO**

# **Pestana & Fernandes, Lda.**

## **Drogas, Produtos Químicos e Especialidades Farmacêuticas**

Telefones: 36 61 71 (PPC-5 linhas)

Telegramas: PEBRANDES

Centro de Documentação Farmacêutica

Reagentes puros, «pro-analysis», e para microanálises / Indicadores e indicadores de PH / Matérias corantes e soluções de matérias corantes / Preparações diversas para microscopia / Preparados para fins científicos / Papéis reagentes e papéis de filtro

### **Acessórios de Farmácia e de Laboratório**

### **Fornecimentos completos para Farmácias e Drogarias**

Fornecedores dos Hospitais e Laboratórios oficiais

Rua dos Sapateiros, 39 (Armazéns Gerais e Escritório)

Rua da Prata, 153 (Representações)

Rua da Madalena, 179 (Químicos)

LISBOA

*Estados Unidos, etc., lutando, não apenas contra o abuso, mas contra o mau uso dos medicamentos, o que exige um seguro conhecimento da química, da actividade farmacodinâmica dos medicamentos, dos seus efeitos secundários, da sua aplicação terapêutica, etc..*

*Trata-se, na verdade, de um problema gravíssimo no mundo de hoje, resultante tanto da extrema industrialização das preparações farmacêuticas como da intensa actividade de muitos medicamentos modernos, verdadeiras armas de dois gumes que tanto podem beneficiar como prejudicar, tanto podem curar como matar. Exemplos abundantíssimos (mesmo entre nós, onde tão frequentemente se proclama que a farmácia é um simples comércio de medicamentos) demonstram o aparecimento frequente de toxicomanias, farmacomanias, doenças medicamentosas, efeitos secundários, por vezes graves, de medicamentos que o vulgo erradamente considera inofensivos, tudo isso agravado hoje pelo consumo vicioso de drogas excitantes, alucinogénicas, hipnóticas que uma humanidade desequilibrada procura, numa ânsia de superação ou de evasão.*

*Estas e outras razões são suficientes para evidenciar o grave risco que representa a excessiva comercialização do medicamento e deviam ser argumentos poderosos para considerar «ab initio» que a farmácia não deve ser um simples comércio de medicamentos. Só o farmacêutico com a sua preparação, a sua formação científica e deontológica, a sua qualidade de verdadeiro técnico de farmácia, pode oferecer à Sociedade garantia suficiente para ser encarregado dessa missão delicada e complexa que não se limita à preparação mas também se estende à distribuição do medicamento.*

*Tal orientação tem sido defendida por numerosas personalidades em destaque no mundo farmacêutico, em congressos e reuniões realizadas em França, na Itália, em Espanha, a que temos tido a oportunidade de assistir nos últimos anos. Longe de se pensar que o licenciado em Farmácia deve apenas consagrar-se a certas actividades especializadas, na indústria ou no laboratório, por todo o mundo se considera que a presença do farmacêutico na far-*





mácia de oficina é a forma mais autêntica do seu exercício profissional pois a função de educador ou de conselheiro sanitário torna-se altamente importante tanto nos meios urbanos como rurais, especialmente quando em contacto com populações em que a educação não atingiu ainda aquele nível desejável. Por isso a preparação do farmacêutico que vai exercer a sua actividade na farmácia tem que ser cuidadosamente estudada, estando prevista a inclusão de várias matérias consideradas importantes e que vão desde a farmacologia aplicada aos socorros de urgência, educação sanitária, etc..

Temos que preparar o farmacêutico para esta forma de exercício que deve ser considerada verdadeiro serviço de interesse público, cujas existências só podem ser plenamente satisfeitas pelo diplomado em Farmácia. Não podemos porém esquecer que a situação económica da farmácia é extremamente difícil, sujeita a sacrifícios desproporcionados em relação às suas reais possi-

bilidades e que não são compatíveis com uma forma de actividade que convenha ao interesse da sociedade. Certos sintomas tristemente evidentes levam-nos a considerar que ou se tomam providências urgentes nas esferas respectivas e a situação da farmácia é regularizada, ou estaremos diante de deformações que terão a mais nefasta projecção no futuro, colocando-nos numa situação que, no campo da Farmácia, não tem paralelo na Europa onde tais problemas estão a ser objecto de especial cuidado.

Comemoramos hoje o cinquentenário da criação da licenciatura em Farmácia e pudemos felizmente comemorá-lo de uma forma que constitui um seguro estímulo para o futuro, sob a presidência honrosíssima do venerando Chefe do Estado, com a presença dos ilustres Ministros da Educação Nacional, das Corporações e da Saúde. Foram cinquenta anos não isentos de sacrifícios e canseiras, de desilusões e de desânimos, mas se voltamos para o passado os nossos olhos, vemos da curva da estrada, não apenas muito caminho percorrido, mas também algum progresso realizado, produto de muita dedicação, de muito espírito de sacrifício, de muito heroísmo ignorado e nem sempre reconhecido. Mas valeu a pena! Toda a construção humana é feita desta matéria — Não há vitória sem lágrimas, nem triunfo sem sacrifícios.

Muitos dos que foram nossos companheiros, ficaram pelo caminho e quando o sol, ao cair da tarde, desce no horizonte, quantas cruzes bordam a estrada por onde nós passamos!

Deus permitiu que chegassemos aqui com força de ânimo suficiente para podermos alimentar firmes esperanças numa profunda remodelação do ensino que abra novas perspectivas à profissão.

Pudessemos nós sentir as mesmas esperanças em relação aos problemas profissionais. Frequentam presentemente as três Faculdades do país mais de mil alunos que se preparam para a vida. Que futuro lhes reservamos? Que portas se lhes vão abrir na vida profissional ou pelo contrário, que portas se lhe vão fechar?

Como professor, não posso ficar indiferente a essa interrogação. Como professor, sinto que é a hora de lançar um apelo instantâneo e inquieto ao Governo da Nação em favor da causa desta modesta, sacrificada e incompreendida profissão que dedicadamente servimos e cujos destinos interessam à própria comunidade nacional a que pertencemos.

## Anotando... de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

Em 8 de Outubro de 1970 os nove países da EFTA e o Liechtenstein assinaram, em Genebra, um acordo tendente a normalizar as condições de fabrico e controlo analítico dos medicamentos, assim como o modo de conduzir essa fiscalização que incidirá sobre o pessoal, instalações, material, processo de fabricação e controlo.

A finalidade do acordo é a de suprimir obstáculos, de natureza não alfandegária, ao comércio de medicamentos. A entrada em vigor desta convenção está prevista para Maio próximo e incidirá sobre todos os medicamentos ou produtos similares destinados a uso humano.

O texto integral do acordo existe em quatro idiomas — inglês, francês, alemão e italiano — e pode ser obtido através dos Serviços de Secretaria da EFTA 9-11, Rue de Varembe, 1211, Genebra 20.



# BIBLIOGRAFIA

TOPICS IN MEDICINAL CHEMISTRY, por Joseph Rabinowitz e Ralph Nyerson, obra editada em três volumes pela Wiley-Interscience, Nova York, Londres, Toronto, Sidney.

Trata-se de uma obra em três volumes em que o primeiro foi editado no fim de 1967 e o último em Novembro de 1970.

Muito embora a obra seja apresentada sob a responsabilidade de dois vultos idóneos, incluem-se nela nomes de experimentadores responsáveis por departamentos oficiais de investigação e de consagradas firmas produtoras de medicamentos o que, por si só, garante um grau de actualização e grande interesse prático aos numerosos assuntos versados.

Esta colectânea de três volumes dá-nos a possibilidade de rapidamente nos situarmos, de uma maneira genérica mas bastante actualizada, dentro dos mais solicitados campos farmacodinâmicos. Assim, no primeiro volume são analisados, entre outros, os seguintes assuntos:

*Agentes anti-inflamatórios*, resenha de 41 páginas, com cerca de 200 citações bibliográficas, devida a T. Y. SHEN, técnico da «Merck Sharp & Dohme». *Quimioterapia do cancro*, capítulo de 25 páginas da responsabilidade de M. SHIMKIN, investigador do «Fels Research Institute» de Filadélfia. *Agentes Anti-virais*, súpula que engloba classificação, métodos de diagnóstico e agentes terapêuticos; assina este comentário T. S. OSDENE do Centro de Pesquisas da «Philip Morris, Incorporated». Outro capítulo de perfeita planificação refere-se ao problema das *drogas anti-hipertensivas*, onde as considerações do seu autor — A. DOUGLAS BENDER, investigador do Laboratório americano «Smith Kline & French» — são acompanhadas de meio milhar de citações bibliográficas. Os dois capítulos seguintes, da responsabilidade de SELENKOW e MARVIN S. WOOL da Escola Médica de Harvard, do Estado de Massachusetts, versam o campo das *Hormonais Tiroides e sua quimioterapia*. HARRY W. RUDEL da Universidade de Rockefeller e MARTINEZ-MANAUTOU (Departamento de investigação da Syntex) falam-nos do problema dos *Reguladores orais da ovulação*. Três especialistas do campo radiológico e de radioisótopos introduzem-nos não só no campo das *Preparações de diagnóstico radiológico* como ainda nos descrevem os principais meios de aplicação das *Drogas radioactivas*.

JAMES SPRAGUE cientista da «Merck Sharp & Dohme», falamos do mecanismo da diurese referindo-se ao modo de acção dos vários grupos químicos usados como *Diuréticos*. O campo das *Fenotiazinas* é tratado por MAXWELL GORDON do Departamento de Investigação da Organização Smith Kline & French Laboratórios. O problema dos *Anti-hemorrágicos* está incluído num capítulo da responsabilidade do Prof. RODMAN do Centro das Ciências Médicas de Filadélfia, onde se inclui noções de todo o processo fármaco-terapêutico de tal tipo de transtorno sanguíneo.

Também o tema dos *Antidiabéticos orais* tem o seu lugar no 2.º volume desta obra; assina-o RACHMEL CHERNER do Centro Médico Albert Einstein anexo à Faculdade de Medicina de Jefferson, Filadélfia.

A *aplicação clínica de drogas anti-inflamatórias* é subscrita por dois investigadores McCARTY, Jr. e G. McLAUGHLIN que se debruçam sobre a evolução terapêutica das doenças anti-reumáticas e drogas usadas no respectivo combate. O 2.º volume termina por dois interessantes e distintos artigos que versam o problema da *Valorização Clínica das drogas em relação à sua eficácia e Aplicação de computadores no campo médico*. São responsáveis por estas duas dissertações, respectivamente, BECHTOL da firma Lilly e Prof. NODINE do Departamento de Farmacologia Clínica do Hospital Escolar de Hahnemann, Filadélfia.

*Enzimas; Drogas hipocolesterémicas; Quimioterapia dos antituberculostáticos; Hiperuricemia e gota; Drogas anti-arritmicas; Aplicação de fármacos em dermatologia;* são a nosso ver, os artigos de maior interesse incluídos no último volume desta obra de carácter monográfico e para-enciclopédico.

Pensamos pois estar em presença de uma interessante e actualizada condensação dos problemas mais actuais, dentro do parâmetro quimioterapêutico.

A. Silva Santos

## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

# FACTOS E PROBLEMAS DA FARMÁCIA PORTUGUESA

Pelo Prof. A. C. CORREIA DA SILVA

EDIÇÃO DE CONJUNTO NUM ÚNICO VOLUME,  
COM PREFÁCIO DO

Prof. GUILHERME BRAGA DA CRUZ,

DOS SEGUINTE TRABALHOS:

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

Centro de Documentação Farmacêutica

da Ordem dos Farmacêuticos

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

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

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

## NOTAS DA SECRETARIA

### • Inscrição no Sindicato

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

### • Participações obrigatórias ao Sindicato

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

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

## REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

### ASSINATURAS:

Série de 4 Tomos (1 ano)

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

### ANÚNCIOS:

1 Pág. ....	600\$00
1/2 » .....	350\$00
1/4 » .....	200\$00
1/8 » .....	100\$00

Na capa: Exterior 900\$00; Interior 700\$00 e 600\$00

Há descontos para séries anuais e os preços líquidos são acrescidos 10% para o imposto do selo.

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



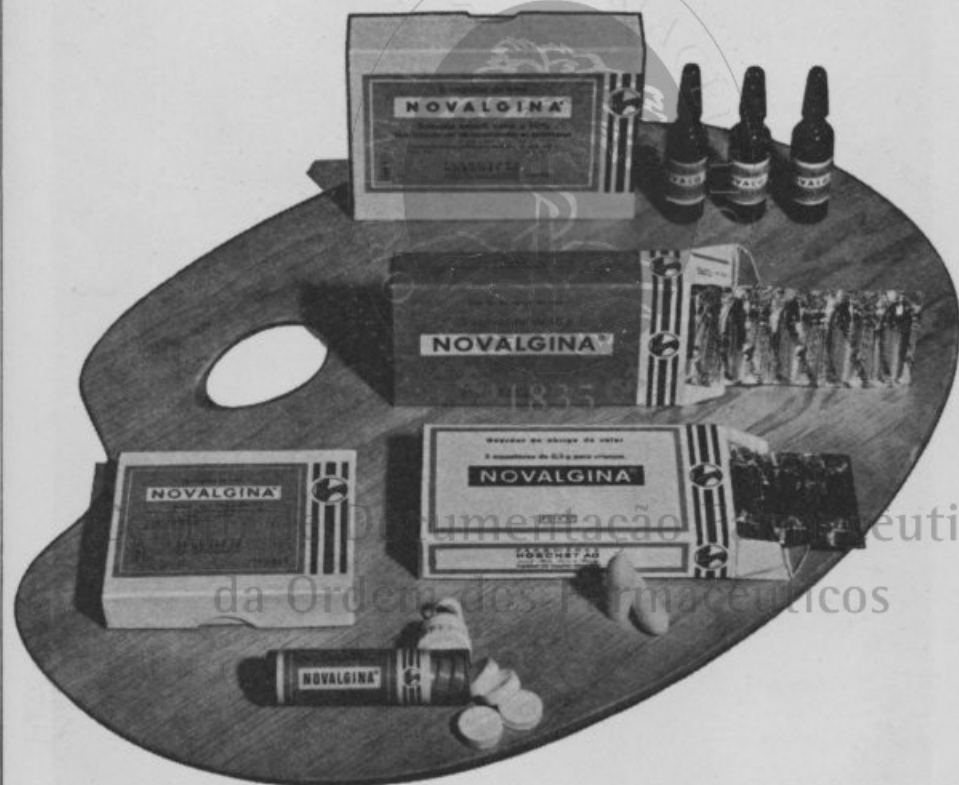
NOTAS DA SECRETARIA



Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

# NOVALGINA®

*analgésico  
antipirético  
antireumático*



**HOECHST PORTUGUESA, S.A.R.L.**

# TROPODERM

SUPOSITÓRIOS  
CREME

NEOMICINA  
DIFENILPIRALINA  
NILIDRINA  
HIDROCORTISONA



Excipiente  
dermatofílico

Inocuidade  
absoluta

Tolerabilidade  
perfeita

UMA CONSTELAÇÃO ÚNICA  
DE PROPRIEDADES TERAPÊUTICAS  
NO UNIVERSO DAS MEDICAÇÕES  
PROCTOLÓGICAS E DERMATOLÓGICAS

Anestesia  
local

Actividade  
antiflogística

Activação  
da  
circulação

Actividade  
antialérgica

Actividade  
bactericida

TROPODERM



é um produto apresentado em Portugal  
sob licença exclusiva de Troponwerke-Alemanha

Centro de Documentação Farmacéutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

---

# REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

---

VOL. XXI • 1971 • ABRIL-JUNHO • N.º 2

---



## SUMÁRIO

EDITORIAL ..... 49/53

### TRABALHOS ORIGINAIS

✦ *Estudos sobre fluorescência*, por Dâmaso José da Silva Gomes ..... 54/76

✦ *Absorção rectal da entromicina*, por Lídia F. Saraiva de Paiva, L. Silva Carvalho e Manuela A. Rego ..... 77/141

✦ *Pesquisa e identificação de cannabinóis mediante CCF*, por J. Ros Ginés S. Carvalho ... 142/146

### REVISÕES DE CONJUNTO

✦ *Cannabis sativa*, por J. Ros Ginés S. Carvalho ..... 147/196

### ECOS E FACTOS

✦ Relembrando... ..... 197/201

✦ Anunciando... ..... 201/204

### ADENDA DA FARMACOPEIA

✦ Goma Caraia ..... 205/206

✦ Goma Arábica ..... 207/208

BIBLIOGRAFIA ..... 209

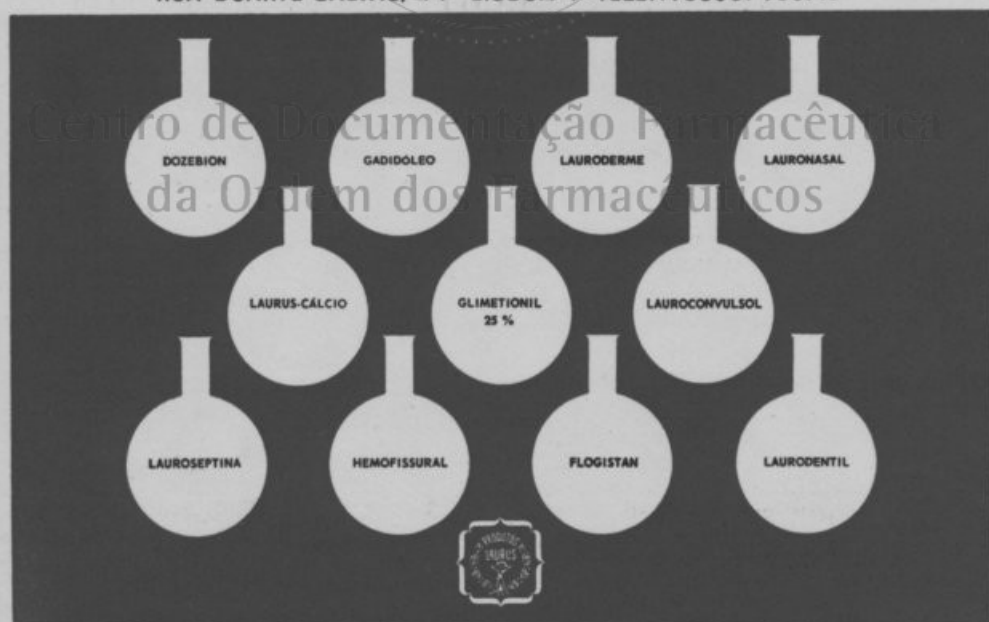
---



FARMOQUÍMICA BALDACCI, S.A.R.L.  
(FARBASA)



RUA DUARTE GALVÃO, 44 LISBOA 4 · TELEF. 783031 780719



# activarol



## AMPOLAS BEBÍVEIS

TÓNICO BIOLÓGICO ISENTO  
DE EXCITANTES ARTIFICIAIS

COMBATE A FADIGA E A ASTENIA  
DEPOIS DAS DOENÇAS  
INFECCIOSAS



### COMPOSIÇÃO

Hematoporfirina . . . . .	0,006 g	Glicerina . . . . .	1 g
Glycocola . . . . .	0,500 g	Açúcar . . . . .	1 g
Extracto concentrado de Fígado. . . . .	0,020 g	Álcool a 95° . . . . .	0,900 g
Extracto aminado de leveduras . . . . .	0,100 g	Tintura de essência de laranja . . . . .	0,100 g
Citrato de sódio. . . . .	0,300 g	Água destilada Q. S. para um tubo fechado de 10 ml	

## Centro de Documentação Farmacêutica

INDICAÇÕES:

ASTENIA — ANOREXIA — EMAGRECIMENTO  
ESFORÇOS E EXCESSOS DE TRABALHO (físico e intelectual)  
ESTADOS INFECCIOSOS — CONVALESCENÇAS  
ESTADOS DE DEPRESSÃO (física ou psíquica)  
ANEMIA CARENIAL

APRESENTAÇÃO: Caixa de 24 ampolas bebíveis de 10 ml

POSOLOGIA

**Adultos:** 2 a 3 ampolas por dia  
**Crianças de mais de 6 anos:** 1 a 2 ampolas por dia



LABORATÓRIOS AZEVEDOS

MEDICAMENTOS DESDE 1775

produto original LAB. A. ROLLAND



Paris — França



# Boehringer Ingelheim

Especialidades farmacêuticas

## Adumbran

Estabilizador psicovegetativo

## Aleudrin

Broncodilatador e  
Ritmicante cardíaco

## Alupent

Broncodilatador com efeito duradouro e  
Ritmicante cardíaco

## Bisolvon

Antidiscrínico brônquico

## Buscopan

Espasmolítico selectivo

## Buscopan compositum

Espasmo-analgésico potente e selectivo

## Cholipin

Colepolético e espasmolítico

## Cohortan

Dermotópico anti-inflamatório e  
antibacteriano

## Dulcolax

Laxante por contacto

## Effortil

Analéptico cardiovascular de acção  
intensa

## Finalgon

Hiperemiente cutâneo

## Persantin

## Persantin 75

Metabolizante do miocárdio e  
Activador da rede colateral coronária

## Preludin

Moderador do apetite

## Rhinospray

Descongestionante nasal

## Silomat

Antitússico específico

## Sympatol

Analéptico periférico normotensor

## Vasculat

Angiolítico cerebral e periférico geral

## Vilescon

Psico-estimulante

## Visadron

Colírio descongestionante

Representantes em Portugal:

## Unilfarma

União Internacional de  
Laboratórios Farmacêuticos, Lda.

Departamento fabril:  
Zona Industrial dos Olivais — Lisboa

Administração:  
Av. António Augusto de Aguiar, 104, 1.º — Lisboa

Delegação no Norte:  
Rua João das Regras, 120 — Porto

# REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

Publicação trimestral

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

Director-Adjunto: A. SILVA SANTOS

Edição e Propriedade de

**Sindicato Nacional dos Farmacêuticos — Sociedade Farmacêutica Lusitana**

(Membro efectivo da «Fédération Internationale Pharmaceutique»)

**Redacção e Administração: Rua Sociedade Farmacêutica, 18 - Tel. 4 14 33 - Lisboa, 1**

Composto e impresso nos Serviços Gráficos da LIGA DOS COMBATENTES — Lisboa

Corpo Redactorial

J. Almeida Baltazar; A. Correia Ralha; M. H. Dias Agudo; M. M. Ferreira Braga; M. A. Figueiredo; A. Marques Leal; A. Moz Teixeira; L. Nogueira Prista; A. Pereira; A. Perquilhas Teixeira; O. Pinto; M. B. Ramos-Lopes; H. Santos Silva; L. Silva Carvalho; Dâmaso Gomes; A. Silva Santos; C. Silveira; L. Sousa Dias; J. F. Vale Serrano; Roque da Silva; Proença da Cunha; L. Silveira Godinho; M. Vieira da Silva; L. Matias Torres; J. António Polónia; E. Simões Lopes; Dinis Rosa; Lobato da Fonseca

VOL. XXI \* 1971

ABRIL - JUNHO \* N.º 2



## EDITORIAL

### O «FORMULÁRIO GALÉNICO NACIONAL»

Não nos parece razoável que o aparecimento do Formulário não desperte a inclusão de uma apreciação crítica na R. P. F.

Nos tempos que correm, dois tipos de estruturas distintas se podem assinalar para os formulários.

Num dos grupos, incluem-se não só os livros que representam simples repositório de fórmulas (ditos «Formulários Terapêuticos»), como também os códigos que, fundamentalmente, não deixam de constituir uma colectânea de fórmulas, embora fazendo-se acompanhar da descrição do *modus faciendi* galénico (designados «Formulários Galénicos»).

Contraopondo a este agrupamento de livros, pode apresentar-se um outro tipo de formulário, que pretende servir mais evoluídas exigências do conhecimento farmacêutico.

Neste tipo de formulário — de que é lídimo representante o *U. S. National Formulary* — a preocupação primordial traduz-se em estabelecer dados de padronização, num esforço, actual, de manutenção de boa qualidade operatória, como é preocupação das melhores farmacopeias actualizadas.



(Neste último tipo de códigos, a sua semelhança com as farmacopeias é absoluta, podendo-se considerar, antes, como seus complementos regulamentares) (\*).

Manifesta a diferença de conceitos que preside à elaboração daqueles dois tipos de formulários, como é bem distinta a sua finalidade.

É certo que os formulários, mesmo como repositório das fórmulas clássicas, têm o seu lugar; precisamente, à medida que a feição moderna das farmacopeias evoluiu, excluindo das suas próprias páginas a descrição formulativa dos preparados galénicos (\*\*).

Veja-se que todas as farmacopeias modernas (citemos apenas, por mais representativas, a *U. S. P.*, a *B. P.*, a *P. I.* e *Pharmacopée Européenne*, mas muitas outras) não incluem propriamente formulação. Ora entre nós, tal não acontece. O Suplemento à Quarta Edição da *F. P.* continua a incluir descrições de formulação.

Por outro lado, não negamos o interesse, a vantagem ou, mesmo, a necessidade que pode representar um formulário terapêutico para uma instituição, ou mesmo para um conjunto de serviços (como os hospitalares).

Um formulário galénico está, porém, hoje ultrapassado e um «formulário nacional» é, presentemente, inaceitável.

É enquadrado neste panorama actual que o *Formulário Galénico Nacional* não pode deixar de ser apreciado.

Hoje, como se sabe, as noções de biofarmácia presidem à elaboração das farmacopeias e impõem o domínio do seu espírito ao critério da sua confecção.

A análise e o controle das preparações medicamentosas em moldes padronizados e de eficácia assegurada representam hoje a finalidade última das farmacopeias evoluídas e... amanhã ainda mais.

Sobre este ângulo e campo de acção, o esforço consagrado à melhoria dos métodos de análise (análise que, naturalmente, culmina nos estudos de eficácia terapêutica) representa o escopo maior.

Como é tão profunda a evolução tecnológica dos métodos de controle e é tão extensa e rápida a verdadeira evolução a operar-se no campo da avaliação fármaco-biológica das substâncias medicamento-

## da Ordem dos Farmacêuticos

(\*) O *U. S. N. F.*, fundamentalmente, dedica-se a incluir o descritivo de drogas que a *U. S. P.* deixou de incluir (ou não chegou a inserir), mas que, no entanto, são ainda usadas com relativa frequência.

A existência desta, designemos, dualidade de farmacopeia permite que a *U. S. P.* mantenha um cunho de modernidade das drogas que inclui, dando-se a Comissão de Revisão ao luxo de excluir, todos os cinco anos, drogas que, doutro modo, deveriam nela persistir.

Na Inglaterra, também se verifica idêntico dualismo entre a *B. P.* e o *B. P. C.*

(\*\*) As farmacopeias modernas «são mudadas nas fisionomias e nas funções, constituindo um código de especificações e métodos oficiais para o reconhecimento e o controle da qualidade dos medicamentos» — escreve o conhecido Prof. italiano ULISSE GALLO.

Acrescentaremos nós que para as farmacopeias serem valiosas têm de traduzir a evolução da cultura profissional.

sas, resulta que só uma elaboração permanente, constante e rápida, por parte das Comissões de Revisão, pode assegurar apenas o atraso aceitável entre o que a literatura científica vai informando e aquilo que os códigos vão oficializando.

Se este atraso, mesmo assim, é notado para farmacopeias progressivas e de actualização permanente (\*) (consideramos, com tais feições, apenas as farmacopeias norte-americana e britânica), para aquelas que se actualizam com o ritmo da F. P., todo o esforço da Comissão é inglòriamente inutilizado e desperdiçado!

Por isso, lastimamos o tempo perdido pela Comissão Permanente de Revisão da FP ao dedicar-se ao Formulário que, pela feição que apresenta, não pode complementar a Farmacopeia Portuguesa, como acontece com a entre-ajuda do U. S. N. F. e da U. S. P., do B. P. C. e da B. P.

Fundamental, é hoje a preocupação do aproveitamento fisiológico dos preparados galénicos.

O objectivo primeiro da Biofarmácia é representado pelo estudo da influência da formulação sobre a absorção medicamentosa.

No próprio prefácio do F. N. G. (que tem designação de Relatório) se esboça uma breve passagem em que se presente o problema que estamos, precisamente, a levantar.

«A Comissão Permanente da Farmacopeia Portuguesa, ao redigir o Formulário Galénico Nacional, fê-lo com a maior dedicação (que não pomos em dúvida) EMBORA CONSCIENTE DAS POSSÍVEIS CRÍTICAS que no momento presente possam ser levantadas a qualquer formulário galénico, em virtude dos PROBLEMAS DA FORMULAÇÃO e sua relação com a actividade terapêutica de certos medicamentos».

É evidente que, dado o cuidado e a idoneidade das pessoas colaborantes na experimentação das fórmulas do F. G. N., o *modus faciendi* será, na generalidade dos casos, o mais recomendável.

Como doutrina, porém, está errado.

Esquece-se e impossibilita-se o acesso ao constante acréscimo de recursos permitidos e facultados pela introdução, permanente, de novos agentes auxiliares da confecção galénica.

Mas há um ponto que nos parece ainda mais errado: o da Comissão de Revisão da Farmacopeia perder tempo com um Formulário intencionalmente terapêutico (embora se possa referenciar de galeno-terapêutico), em prejuízo da constante actualização da Farmacopeia Portuguesa que continua, atrasada, destituída, pois, do alto interesse de que podia dispor, da finalidade que devia desempenhar e... do prestígio de que poderia disfrutar.

---

(\*) É verificável, inevitavelmente (não só consequente da demora de elaboração das farmacopeias, mas, pela necessidade de um prolongado estudo de confirmação, como até por dada dose de recomendável prudência), um certo desfazamento entre a publicação dos novos conceitos e conhecimentos científicos e a sua consagração oficial nas farmacopeias.

Ao sacrificar-se o andamento da F. P. pela elaboração do F. N., cometeu-se um erro de cálculo, foi um desacerto mal pensado.

Se não se imprime um esforço pertinente, constante, a tempo, na actualização da F. P., todo o esforço da Comissão (sem dúvida idónea) se perde sem qualquer proveito!

Há um ponto onde a nossa discordância tem de ser total e formal. Escreve-se no Relatório do Formulário:

«Este *Formulário Galénico*, que se intitulou Nacional, não se destina à aplicação restrita nos hospitais portugueses, mas, antes procura, como o nome indica, ter uma expansão nacional e ser *utilizado por todas as oficinas farmacêuticas*, INCLUSIVAMENTE AS DA INDÚSTRIA que desejam dedicar-se a este tipo de preparações».

Dando força a esta doutrina expendida neste Relatório, a Portaria n.º 591/70 de 23 de Novembro de 1970, criou não só a obrigatoriedade da sua aquisição, para farmácias e laboratórios, como força neles a seguirem-se as suas determinações operatórias!!

Não compreendemos como se tenha podido chegar ao ponto de criar uma tal obrigatoriedade pela lei, tão discordante se encontra tal espírito doutrinário do que é recomendável.

É sobremaneira estranhável esta resolução!

Esqueceu-se muito ao tomá-la. Não se pode deixar de ter em conta este importante factor: *as novas possibilidades técnicas, as novas soluções de formulação, as novas apresentações* não surgido nos laboratórios da Indústria Farmacêutica, PRECISAMENTE, PELA LIBERDADE DE INICIATIVA e pelo campear da acção competitiva.

Cercando-se a iniciativa, inibir-se-ia o progresso.

Para além do mais, parece sentir-se, com uma tal medida, um receio de eventual incompetência dos profissionais!

A INDÚSTRIA NÃO PODE ESTAR CONDICIONADA (como não o está em parte nenhuma do mundo), A DADOS LIMITADORES DE FORMULÁRIOS!

O desenvolvimento actual das ciências farmacêuticas tem sido fruto, em grande parte, precisamente da actuação da Indústria.

Pode-se até ir mais longe: *as farmacopeias modernas não têm feito mais do que oficializar novos padrões de produção que a Indústria tem criado!*

Reagrupando o nosso ponto de vista, ao aparecimento do F. N. G., teremos de assinalar:

a) Compreendemos que aos serviços clínicos hospitalares seja útil dispor de um formulário de índole terapêutica, para uma conveniente sistematização funcional.

b) Dada a elevada formação profissional que deve assistir aos quadros farmacêuticos hospitalares, não só não nos parece desnecessário, como se nos mostra limitativo e inibidor a inclusão do *modus operandi*, mesmo num formulário hospitalar.

c) Fora das funções, restritas, de formulário hospitalar, negamos qualquer interesse a um formulário que pretenda adquirir foros de nacional. Mais, só lhe descortinamos prejuízo.

Não podemos deixar de lastimar que um livro, assim, destituído de assegurada validade, tenha vindo contribuir, necessariamente, para

o atraso da actualização da F. P., código que, verdadeiramente, também só tem utilidade e mérito se traduzir e explorar os conceitos de modernidade das ciências farmacêuticas.

e) Mostra-se-nos absolutamente estranhável a doutrina da portaria que pretende obrigar os laboratórios de especialidades farmacêuticas a seguir as indicações do N. F. G., atitude incompatível com a necessária independência operatória para a pesquisa permanente de técnicas, por parte dos laboratórios, de acordo com as últimas aquisições das ciências farmacêuticas, ou seja, de harmonia com as normas da melhor manufactura biofarmacêutica.

L. SILVA CARVALHO



## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos



# TRABALHOS ORIGINAIS

---

## ESTUDOS SOBRE FLUORESCÊNCIA

### I. VARIAÇÃO DA INTENSIDADE DE FLUORESCÊNCIA DAS SOLUÇÕES DE METIL-UMBELIFERONA COM A CONCENTRAÇÃO E O pH DO MEIO

DAMASO José da Silva GOMES (\*)

*Licenciado em Ciências Físico-Químicas e em Farmácia  
Professor do 3.º Grupo de Cadeiras da Escola Naval  
Equiparado a Investigador do INII*

1. Certas substâncias possuem a propriedade de, quando expostas previamente à acção de radiações electromagnéticas, nomeadamente no domínio do ultra-violeta, emitirem luz visível cuja origem não reside em fenómenos puramente térmicos, nem no *efeito-Cerenkov* ou no *efeito-Raman*.

Conforme a emissão luminosa se processa imediatamente à excitação (dentro de um intervalo de tempo da ordem de  $10^{-8}$  s), ou é retardada em relação à causa que a determina, o fenómeno é respectivamente denominado *fluorescência* ou *fosforescência*.

Para explicar esta diferença de comportamentos admite-se que, no primeiro caso, a molécula excitada reverte directamente ao estado fundamental, emitindo radiação com a frequência prevista pela *Lei de Stokes*, enquanto que, no segundo caso, o electrão receptor da energia de excitação cai num estado metastável intermediário, como que uma espécie de armadilha, onde se conserva mais ou menos tempo, até que uma causa externa, como seja uma variação de temperatura ou outra, lhe forneça a energia necessária para sair do estado de equilíbrio precário em que caíu, e reverter então ao estado fundamental.

O tempo que o electrão excitado permanece no estado metastável intermediário pode variar de fracções de segundo a minutos, ou mesmo dias, motivo que leva alguns autores a considerarem a *fosforescência* como uma *fluorescência retardada*.

---

(\*) *Endereço actual:* Instituto Nacional de Investigação Industrial, Rua Garcia de Orta 68-1.º, LISBOA-2, PORTUGAL.

2. Presume-se que os fenómenos de fluorescência já fossem conhecidos na China antes da era de Cristo, mas só verdadeiramente a partir do Século XIX foram sistematicamente estudados. São notáveis os trabalhos que então lhe foram consagrados por BREWSTER (1), HERSCHELL (2) e STOKES (3), mas só a partir do início deste Século, com o advento da Teoria dos Quanta de PLANCK, da Teoria Fotónica de EINSTEIN e da Teoria do Átomo de Hidrogénio de BOHR, foi possível dar aos fenómenos de fluorescência uma interpretação racional, ainda que, mesmo assim, confinada ao domínio da fluorescência atómica.

A fluorescência dos compostos, nomeadamente das moléculas orgânicas, só mais próximo de nós, com o advento da Mecânica Ondulatória e a consideração das orbitais moleculares, fenómenos de ressonância e fenómenos de rotação e de vibração intramoleculares, veio a encontrar explicação.

O estudo dos fenómenos de fluorescência, quer sob o ponto de vista teórico, quer sob o ponto de vista prático, tem prendido a atenção de numerosos investigadores desde FRANCIS PERRIN (4), a JABLONSKI (5), VAVILOV (6), SVESHNIKOV (7) e GALANIN (8), entre muitos outros de que se pode tomar conhecimento através das revisões anuais publicadas por CHARLES WHITE (9, 10, 11 e 12) e EMIL WHITE (13 e 14) em *Analytical Chemistry*.

Os livros de PASSWATER (15 e 16), repositório de todos os trabalhos publicados sobre este assunto desde 1950, ou os trabalhos de HERCULES (17), BOWEN (18), PARKER (19), BECKER (20) e WAYNE (21), dão clara ideia da importância que vem assumindo o estudo da Química sob Radiação no panorama científico internacional, e da atenção com que os correspondentes fenómenos vêm sendo encarados.

Os aspectos sob os quais se orientam os estudos realizados podem, sem preocupações de rigorismo, classificar-se nos grupos seguintes:

- a) determinação da concentração de substâncias naturalmente fluorescentes, ou tornadas fluorescentes por reacções químicas adequadas, mediante confronto com curvas padrão resultantes de medidas efectuadas em soluções convenientes de concentração conhecida (22);
- b) determinação do teor em certas substâncias — nomeadamente elementos metálicos — por formação de quelatos fluorescentes, e comparação com curvas construídas a partir de concentrações conhecidas (23);
- c) determinação da concentração de fluorogénios por medida da inibição produzida por inibidores convenientes e confronto com curvas padrão pertinentes (24);
- d) estudo cinético de reacções fotoquímicas que levem à formação ou desaparecimento de fluorogénios, por medida da intensidade de fluorescência do meio, a intervalos de tempo convenientes (25);

- e) determinação de estruturas de compostos orgânicos (análise orgânica funcional) por técnicas decorrentes de medidas da intensidade de fluorescência do meio (26);
- f) utilização de substâncias fluorescentes como indicadores de acidez na titulimetria de ácidos e bases, especialmente quando o meio for turvo, opaco ou corado (27).

3. A utilização de fluorogénios como indicadores de acidez vem referida em TOMICEK (28), KOLTHOFF (29), DÉRIBÉRE (30), UDENFRIEND (31) e KONSTANTINOVA-SHLEZINGER (32), entre outros, e foi ensaiada com sucesso na determinação da acidez de vinhos tintos por VOLMAR e CLAVERA (33), mas parece-nos poder afirmar que a sua aplicação carece de estudos prévios orientados no sentido do conhecimento exacto do comportamento dessas substâncias em função do pH do meio, que não encontramos referidos na literatura.

Os autores a que nos reportámos apresentam tabelas com indicação dos limites de pH dentro dos quais se processa a variação, aparecimento ou desaparecimento da cor das radiações de fluorescência, mas não encontramos referência ao modo como foram obtidos esses valores, sucedendo até que KONSTANTINOVA-SHLEZINGER (34), reportando-se aos que ela própria apresenta, esclarece: *The information in the table should be regarded as approximate; it summarizes the observations made by different workers who used them for certain practical purposes and cannot pretend accuracy, as will be clear from discussion which follows. This explains the wide color change intervals given for some of the indicators.*

RADLEY and GRANT (35), que fornecem a lista de possíveis indicadores de fluorescência mais extensa que se nos deparou, deixam de igual modo, embora de forma menos cominativa, pairar dúvidas sobre a confiança que se deve atribuir à exactidão dos valores apresentados.

4. As dúvidas postas ou entrevistas nos autores referidos, sugeriram-nos a conveniência de proceder a uma investigação sistemática com o fim de vir a conhecer de modo preciso o comportamento do poder fluorescente das soluções de diversos fluorogénios em função do pH do meio.

O estudo a que procedemos foi complementado por uma investigação paralela com o objectivo de obter informações pertinentes sobre três outros aspectos do fenómeno que nos pareceu de interesse esclarecer, pelo que, no conjunto, nos orientámos no sentido de:

- a) verificar o comportamento do poder fluorescente da solução de cada fluorogénio estudado em relação à Lei de Perrin: *a intensidade de fluorescência das soluções de um dado fluorogénio varia exponencialmente com a concentração* (36);
- b) determinar a concentração do fluorogénio para a qual a intensidade da fluorescência emitida é máxima;

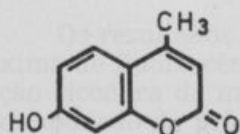
- c) estudar a estabilidade das soluções do fluorogénio com o tempo;
- d) estudar o modo de variação da intensidade de fluorescência emitida com o pH do meio.

Utilizámos no nosso estudo um fotofluorímetro de filtros, usando como filtro primário vidro Corning n.º 5874, permeável a radiações de 365 nm com a transmitância de 50%, e como filtro secundário vidro Corning n.º 3060 permeável a radiações de comprimentos de onda compreendidos entre 405 e 750 nm e transmitância de 40%, segundo o fabricante (37).

A escolha do filtro primário utilizado justifica-se por ser nossa intenção estudar, numa fase posterior do trabalho, a possibilidade da utilização dos fluorogénios como indicadores de acidez na titulometria de substâncias alimentares ou industriais turvas, opacas ou coradas, utilizando como fonte de excitação a luz de Wood, a que corresponde a emissão de radiações de 365 nm.

O filtro secundário escolhido destina-se a eliminar as radiações de Rayleigh ou de Raman que falseariam os resultados, e também nos competia eliminar, uma vez que consideramos que as observações a realizar na fase posterior do trabalho serão feitas com a vista protegida por óculos impermeáveis às radiações ultravioleta, como é de necessidade evidente.

5. O nosso estudo incidiu sobre a metil-umbeliferona; 7-hidroxi-4-metil-cumarina; 4-metil-umbeliferona ou  $\beta$ -metil-7-hidroxi-cumarina que tem por fórmula  $C_{10}H_8O_3$  e é uma substância fracamente solúvel na água, solúvel no álcool e fracamente solúvel no éter ordinário, cujas soluções fluorescem em meio alcalino (38).



Utilizámos nas experiências metil-umbeliferona Schuchardt (referência de catálogo HY 106).

6. Para verificar o comportamento do poder fluorescente das soluções de metil-umbeliferona em relação à lei de Perrin e determinar a concentração de eficiência máxima:

- a) Preparámos soluções-tampão de valores inteiros de pH compreendidos entre pH=2,0 e pH=13,0 a partir das ampolas com concentrado que para esse fim existem no mercado;
- b) Preparámos uma solução de metil-umbeliferona em álcool com concentração conhecida e adicionámos um mesmo número de gotas da solução obtida a 8 ml de cada um dos tampões contidos em tubos do fotofluorímetro;
- c) Examinámos os tubos sob a acção da luz de uma lanterna portátil de luz de Wood, para detectar o pH do tampão em que se observa maior intensidade de fluorescência;
- d) Tomámos para cada um de 12 tubos de fotofluorímetro 8 ml do tampão seleccionado e adicionámos a cada tubo, e por or-



- dem, I a XII gotas da solução de *metil-umbeliferona* que havíamos preparado;
- e) regulámos a iluminação do fotofluorímetro de modo a que a agulha do galvanómetro marcasse 20,0 com o tubo que contém 1 gota da solução de *metil-umbeliferona*, e determinámos as intensidades de fluorescência nos restantes tubos, tomando este como referência;
- f) modificámos a concentração da solução e repetimos as operações descritas, até que o máximo de fluorescência se localizasse num dos tubos a que adicionámos II a V gotas da solução do fluorigénio, o que se verificou para a concentração de 2,5‰ p/v de *metil-umbeliferona* em álcool etílico;
- g) repetimos as leituras cinco vezes, calculámos as médias dos valores obtidos, e representámos gráficamente os resultados.

Os resultados experimentais e correspondente representação gráfica constam do Quadro e Fig. 1, e a sua análise mostra que, o fenómeno se comporta de acordo com as previsões da Lei de Perrin, como aliás era de esperar.

### METIL-UMBELIFERONA

Solvente: álcool etílico Concentração: 2,5‰ p/v

Número de gotas da solução por ml: 47

Peso de 100 ml de solução: 78,5458 g

Tampão de Sörensen pH do tampão: 8,0

Volume de tampão em cada tubo de fotofluorímetro: 8 ml

Número de gotas na concentração de eficiência máxima: III

Concentração do fluorigénio no tampão:

a: — EM grammas por litro  $0,0156$

b: — EM moles por litro  $0,8 \times 10^{-4}$

Gotas	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1ª série	20,0	25,5	26,8	24,4	21,8	19,0	17,3	15,0	13,6	12,1	11,0	10,1
2ª série	20,0	25,7	27,2	24,6	22,2	19,3	17,0	14,8	13,7	12,2	11,3	10,4
3ª série	20,0	26,0	27,0	24,3	21,9	19,0	17,1	14,9	13,5	12,2	11,0	10,2
4ª série	20,0	25,6	26,8	24,4	21,9	18,8	17,3	15,3	13,6	12,2	10,9	10,0
5ª série	20,0	25,5	26,8	24,3	21,9	18,9	17,0	15,1	13,5	12,0	11,0	10,1
médias	20,0	25,6	26,9	24,4	21,9	19,0	17,1	15,0	13,5	12,1	11,0	10,1

Quadro 1



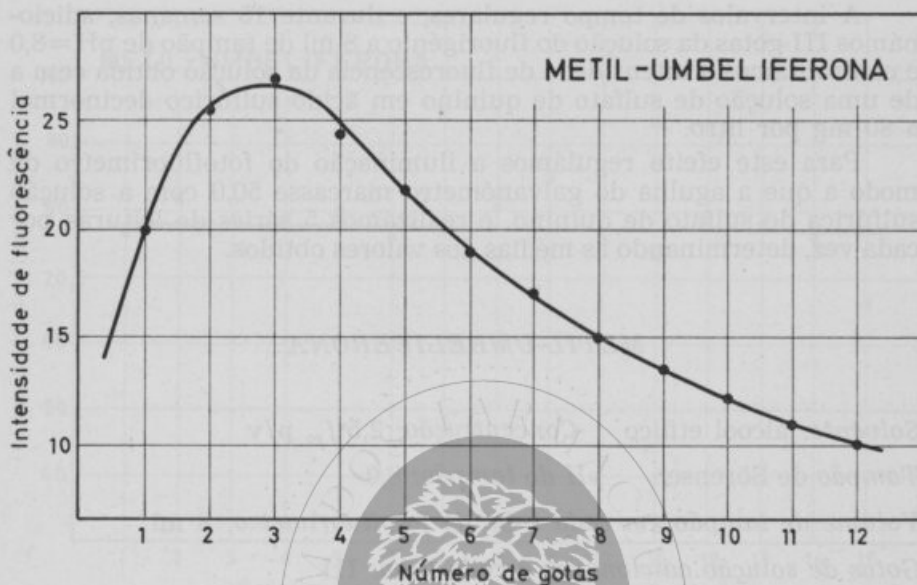


Fig. 1

Variação da intensidade de fluorescência das soluções de metil-umbeliferona com a concentração

Os resultados colhidos mostram-nos ainda que a intensidade máxima de fluorescência se obtém pela adição de III gotas de uma solução alcoólica de metil-umbeliferona a 2,5‰ p/v, a 8 ml de um meio tamponado de pH=8,0.

Determinámos o peso de 100 ml da solução do fluorigénio que foi utilizada, e o número de gotas fornecidas por ml pela chupeta com que realizámos os ensaios, encontrando respectivamente 78,5458 gramas e 47 gotas.

Considerando que o peso molecular da metil-umbeliferona é 176,17, o cálculo, desprezando o volume representado pelas III gotas, mostrou que esta substância em meio tamponado de pH=8,0 produz a máxima intensidade de fluorescência na concentração de 0,0156 g/l, ou  $0,8 \times 10^{-4}$  M.l<sup>-1</sup>.

De acordo com as indicações do fabricante das ampolas o tampão usado nas experiências foi um tampão segundo Sörensen.

7. Para estudar a estabilidade das soluções de metil-umbeliferona com o tempo, preparámos uma solução alcoólica desta substância a 2,5‰ p/v — solvente e concentração com que havíamos trabalhado na série de experiências anterior — que guardámos num frasco de vidro âmbar com rolha esmerilhada, ao longo do tempo que duraram os ensaios.

A intervalos de tempo regulares, e durante 15 semanas, adicionámos III gotas da solução do fluorigénio a 8 ml de tampão de pH=8,0 e confrontámos a intensidade de fluorescência da solução obtida com a de uma solução de sulfato de quinino em ácido sulfúrico decinormal a 80 mg por litro.

Para este efeito regulámos a iluminação do fotofluorímetro de modo a que a agulha do galvanómetro marcasse 50,0 com a solução sulfúrica de sulfato de quinino, e realizámos 5 séries de leituras por cada vez, determinando as médias dos valores obtidos.

### METIL-UMBELIFERONA

*Solvente:* álcool etílico      *Concentração:* 2,5‰ p/v

*Tampão de Sörensen*      *pH do tampão:* 8,0

*Volume de tampão em cada tubo de fotofluorímetro:* 8 ml

*Gotas de solução adicionadas a cada tubo:* III

*Padrão:* Solução de sulfato de quinino a 80 mg/l em H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> N/10

*Acertou-se o ponto 50,0 da escala do fotofluorímetro com o padrão*

*Determinações realizadas semanalmente durante 15 semanas*

Representámos gráficamente os resultados, e, no Quadro 2 e na Fig. 2 apresentamos os resultados obtidos e respectiva variação.

O exame do gráfico mostra que, ao longo do tempo que duraram os ensaios, a solução de *metil-umbeliferona* em álcool etílico não sofreu quebra do seu poder fluorescente.

A concentração da solução de sulfato de quinino foi escolhida na sequência de ensaios realizados com soluções desta substância a concentrações diversas, para determinar a que nos pareceu mais conveniente aos fins em vista.

Semana	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1ª série	77,0	81,2	78,2	81,3	80,0	75,8	77,8	80,5	84,5	76,8	73,5	78,6	77,3	76,2	66,0
2ª série	76,8	81,1	78,0	78,1	80,0	76,2	78,0	80,8	84,8	76,3	73,5	78,3	78,0	76,2	66,2
3ª série	77,0	81,0	78,0	78,5	80,0	76,2	77,6	80,4	85,1	76,0	73,8	79,5	78,0	76,3	66,0
4ª série	76,8	81,2	78,0	79,0	80,1	76,0	76,8	80,3	85,5	76,0	73,0	79,8	79,2	76,2	66,0
5ª série	76,6	81,0	77,8	79,0	80,0	75,4	76,8	80,8	84,8	76,2	73,5	77,8	79,0	76,6	66,5
médias	76,8	81,1	78,0	79,1	80,0	75,9	77,4	80,5	84,9	76,2	73,4	78,8	78,3	76,3	66,1

Quadro 2

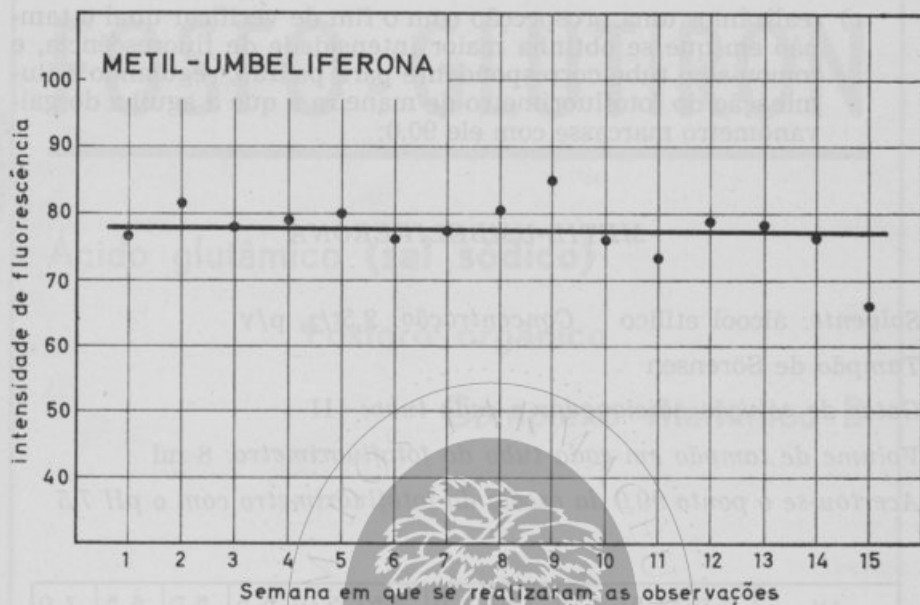


Fig. 2

Estabilidade das soluções de *metil-umbeliferona* com o tempo

8. Para estudar a variação da intensidade de fluorescência das soluções de *metil-umbeliferona* com o pH do meio, preparámos soluções-tampão de valores de pH escalonados de meia em meia unidade, e compreendidos entre pH=2,0 e pH=13,0.

Os tampões correspondentes a valores inteiros de pH foram preparados por diluição do conteúdo de ampolas de concentrados convenientes, e os correspondentes a meias unidades, de acordo com as fórmulas fornecidas na literatura (39).

Para proceder às determinações:

- Tomámos para 23 tubos de fotofluorímetro 8 ml de cada um dos tampões, dispondo-os num suporte por ordem crescente do seu valor de pH;
- preparámos uma solução de *metil-umbeliferona* na concentração e solvente referenciados na primeira parte do trabalho e adicionámos a cada tubo III gotas de solução (número de gotas com que se obtém, de acordo com as experiências anteriores a fluorescência de intensidade máxima);

c) realizámos uma prospecção com o fim de verificar qual o tampão em que se obtinha maior intensidade de fluorescência, e tomou-se o tubo correspondente para padrão, regulando a iluminação do fotofluorímetro de maneira a que a agulha do galvanómetro marcasse com ele 90,0;

### METIL-UMBELIFERONA

*Solvente:* álcool etílico    *Concentração:* 2,5‰ p/v

*Tampão de Sörensen*

*Gotas de solução adicionadas a cada tubo:* III

*Volume de tampão em cada tubo do fotofluorímetro:* 8 ml

*Acertou-se o ponto 90,0 da escala do fotofluorímetro com o pH 7,5*

pH	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0
1ª determ.	2,9	3,1	3,7	3,9	4,1	4,5	5,5	9,2	15,9	35,3	67,3
2ª determ.	2,8	2,9	3,7	4,0	4,2	4,9	5,9	9,4	18,0	39,6	70,5
3ª determ.	2,8	3,2	3,5	3,9	4,0	4,4	5,5	9,1	17,2	40,1	71,4
4ª determ.	2,7	3,0	3,5	3,8	3,9	4,2	5,2	7,6	16,0	31,2	68,7
5ª determ.	2,9	3,5	3,8	3,9	4,1	4,8	5,8	8,3	16,8	32,7	67,2
6ª determ.	3,0	3,1	3,7	3,9	4,0	4,4	5,0	7,2	14,0	29,2	60,6
7ª determ.	2,6	3,0	3,2	3,5	3,7	4,1	5,0	7,1	14,8	31,6	62,5
8ª determ.	3,0	3,4	4,0	4,0	4,2	4,8	5,5	8,3	16,5	35,1	68,4
médias	2,8	3,1	3,2	3,8	4,0	4,5	5,4	18,2	16,1	34,3	61,0

Centro de Documentação Farmacéutica

pH	7,5	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0	10,5	11,0	11,5	12,0	12,5	13,0
1ª	90,0	85,5	75,1	63,8	61,2	58,0	58,8	58,6	59,7	55,8	60,5	61,4
2ª	90,0	80,1	66,0	61,2	56,9	57,0	52,4	52,0	51,2	48,8	58,4	51,1
3ª	90,0	80,3	66,6	60,9	54,2	55,4	51,6	54,1	63,4	51,9	54,3	61,5
4ª	90,0	82,6	65,9	57,2	54,2	49,6	49,2	50,0	50,0	49,0	49,1	59,0
5ª	90,0	78,5	61,3	55,1	49,2	49,3	46,0	49,5	46,8	46,4	48,5	54,1
6ª	90,0	83,1	69,3	64,8	60,5	59,4	55,6	57,0	55,6	52,3	50,6	57,2
7ª	90,0	82,1	70,4	58,4	57,0	53,7	53,5	53,9	51,9	50,4	50,9	56,2
8ª	90,0	81,4	65,4	55,1	56,1	54,3	52,1	51,4	48,1	52,0	52,6	57,9
m.	90,0	81,7	67,5	59,5	56,1	54,6	52,4	53,3	53,3	50,8	53,1	57,3

Quadro 3

# FOSFO-GLUTIRON

Ácido glutâmico (sal sódico)

Fósforo orgânico

Complexo vitamínico B



AMPOLAS: caixa de 24

COMPRIMIDOS: frascos de 100, 250, 500 e 1000

GRANULADO: frasco de 100 g.

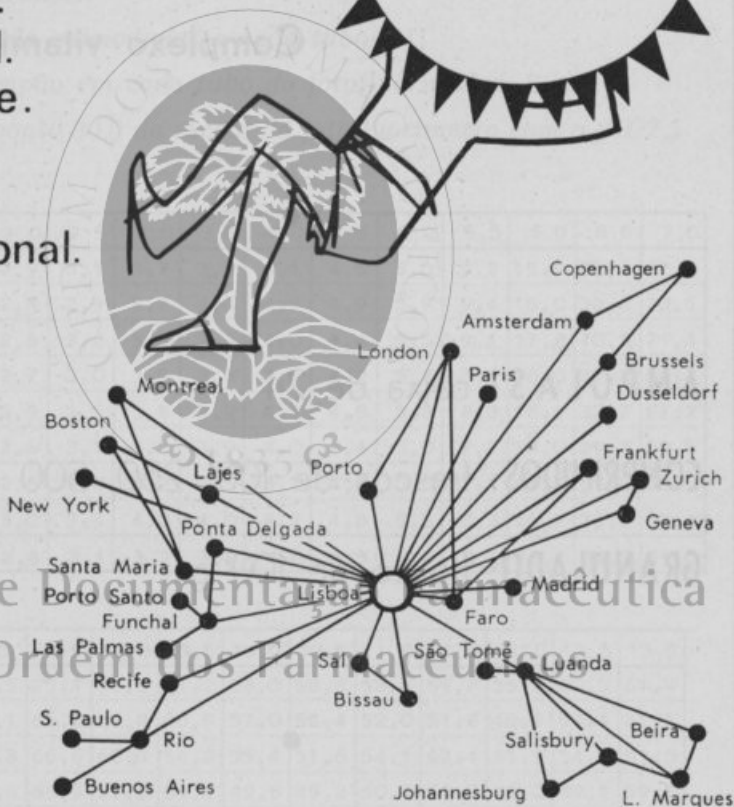
Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

LABORATÓRIO SAÚDE, LDA.

RUA DE SANTO ANTÓNIO A ESTRELA, 44 - LISBOA



The Sun warmly  
invites you  
for an  
unlimited  
visit to his  
permanent  
address:  
Portugal.  
Do come.  
You'll  
find it  
Sunsational.



**TAP**

**PORTUGUESE AIRWAYS**  
**TRANSPORTES AÉREOS PORTUGUESES**

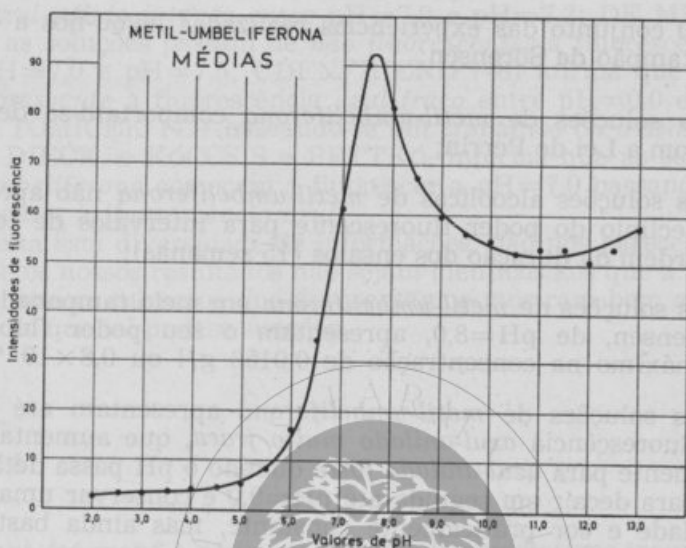


Fig. 3

Variação da intensidade de fluorescência das soluções de metil-umbeliferona com o pH do meio

- d) determinámos as intensidades de fluorescência nos restantes tubos em relação à do anteriormente referido, e repetimos 5 vezes todas as determinações, calculando as médias dos valores obtidos e procedendo à respectiva representação gráfica;
- e) repetimos todas as operações descritas, num total de 8 vezes, a intervalos de tempo variáveis e apresentamos os resultados em apêndice;
- f) calculámos as médias dos valores obtidos nas 8 séries de experiências, e representámos graficamente os resultados, que constam do Quadro 3 e Fig. 3.

O exame do gráfico finalmente obtido mostra que a fluorescência das soluções de metil-umbeliferona aumenta bruscamente de intensidade entre pH=5,5 e pH=7,5 para decair acentuadamente até pH=9,0 e conservar um valor praticamente constante até pH=13,0.

As radiações de fluorescência apresentam cor azul-anilado, muito fraca até pH=5,5 e muito forte para pH=7,5, com abaixamento de intensidade, mas sem mudança de cor, até pH=9,0, valor a partir do qual conserva intensidade praticamente constante.

9. O conjunto das experiências realizadas levou-nos a concluir que, em tampão de Sørensen:

- a) as soluções de *metil-umbeliferona* comportam-se de acordo com a Lei de Perrin;
- b) as soluções alcoólicas de *metil-umbeliferona* não apresentam declínio do poder fluorescente para intervalos de tempo da ordem da duração dos ensaios (15 semanas);
- c) as soluções de *metil-umbeliferona* em meio tamponado de Sørensen, de pH=8,0, apresentam o seu poder fluorescente máximo na concentração de 0,0156 g/l ou  $0,8 \times 10^{-4}$  M. l<sup>-1</sup>;
- d) as soluções de *metil-umbeliferona* apresentam até pH=5,5 fluorescência azul-anilado muito fraca, que aumenta bruscamente para azul-anilado forte quando o pH passa de 5,5 a 7,5, para decair em seguida até pH=9,0 e conservar uma intensidade e cor praticamente constante, mas ainda bastante intensa, a partir deste valor;
- e) a *metil-umbeliferona* poderá ser usada como indicador fluorescente na titulimetria de um ácido forte por uma base forte, sem prejuízo da necessidade de um estudo prévio conduzido com a finalidade de conhecer se, entre o indicador e os componentes do sistema se processam interacções capazes de influenciar os resultados da dosagem.

O laboratório onde foram realizadas as experiências situa-se em zona muito industrializada, e não possui estabilizador geral de tensão, o que nos deixou na dependência do estabilizador próprio do fotofluorímetro, que consideramos insuficiente para absorver por completo as flutuações da tensão da corrente de alimentação.

A este facto e às variações de temperatura, presumimos que são de atribuir a variabilidade observada nos valores lidos, hipótese que encontra perfeita justificação nos trabalhos de KOWALSKI (40) sobre o assunto.

10. O comportamento das soluções de *metil-umbeliferona* em função do pH do meio mereceu as atenções de numerosos autores, mas, se as referências que se lhe encontram na literatura são abundantes, não é menos verdade que as afirmações feitas a propósito são pouco concordantes.

Assim, KONSTANTINOVA-SHLEZINGER (41) refere que as suas soluções passam de não fluorescentes à fluorescência amarelo-dourado entre pH=7,0 e pH=7,2; RADLEY and GRANT (42), abo-nando-se em PUKIREV e MASLOVA, dizem que passa de não fluorescente à fluorescência azul entre pH=6,5 e pH=7,5; DÉRIBÉRÉ (43) diz que, com início em pH=7,0 a fluorescência passa de anil fraco a

azul forte; ainda DÉRIBÉRÉ (44) afirma que a fluorescência passa de anil a azul pálido intenso entre  $\text{pH}=7,0$  e  $\text{pH}=7,2$ ; DE MENT (45) diz que as soluções passam de não fluorescentes à fluorescência azul entre  $\text{pH}=7,0$  e  $\text{pH}=7,5$ ; UDENFRIEND (46) afirma que passa de não fluorescente à fluorescência azul fraco entre  $\text{pH}=0,0$  e  $\text{pH}=2,0$  e ainda TOMICEK (47) baseando-se em trabalhos de JENSEN, BÜLOW e DIECK, e KÓCCSIS e PETTKÓ, informa que as soluções de metil-umbeliferona começam a fluorescer a  $\text{pH}=7,0$  passando de não fluorescentes à fluorescência azul.

Atenta esta diversidade de informações, não nos parece de estranhar que os nossos resultados não sejam idênticos aos que a literatura fornece, pois os números que apresentamos mostram bem a impossibilidade de que tal pudese suceder.

## RÉSUMÉ

Ayant été mené à conclure, d'après les indications trouvées dans la bibliographie, que les renseignements fournis par les divers auteurs sur la conduite de la puissance fluorescente des solutions de certaines substances en fonction du pH du milieu doivent être envisagés sous une prudente réserve, l'auteur a entrepris une étude systématique dans le but de connaître avec exactitude, pour divers fluorigènes:

- a) la conduite par rapport aux prédictions de la Loi de Perrin;
- b) la concentration à laquelle correspond, pour chacun d'eux, la puissance fluorescente maximum;
- c) la stabilité de leurs solutions en fonction du temps;
- d) la façon dont varie l'intensité de fluorescence de chaque fluorigène en étude, avec le pH du milieu.

C'est l'intention de l'auteur d'étudier postérieurement les possibilités d'application de chaque fluorigène comme indicateur fluorescent dans le titrage de substances alimentaires ou industrielles, troubles, opaques ou colorées, en employant comme excitateur la lumière de Wood.

Les déterminations, en milieu tamponné de Sørensen de pH connu, ont été réalisées avec un photofluorimètre à filtres en utilisant comme filtre primaire du verre Corning n.º 5847 perméable à 365 nm avec transmittance supérieure à 50% et comme filtre secondaire du verre Corning n.º 3060 perméable pour longueurs d'onde comprises entre 405 et 750 nm, avec transmittance supérieure à 40%, selon les indications du fabricant.

Le fluorigène essayé cette fois-ci a été la *méthyl-ombélliférone*, et les essais réalisés ont mené à conclure que leurs solutions:

- a) se comportent d'accord avec la Loi de Perrin;
- b) en tampon de Sörensen de pH=8,0 elles présentent la puissance fluorescente maximum dans la concentration de 0,0156 g/litre ou  $0,8 \times 10^{-4}$  M. l<sup>-1</sup>;
- c) en alcool éthylique, elles ont présenté au long de 15 semaines, pendant lesquelles les essais ont été réalisés, une stabilité parfaite, sans diminution d'activité;
- d) elles présentent un saut brusque de l'intensité de fluorescence, passant du *bleu indigo très faible* au *bleu indigo fort*, quand on passe de la valeur de pH=5,5 à celle de pH=7,5, décroissant ensuite jusqu'à pH=9,0, mais maintenant toutefois une valeur élevée, qui se conserve jusqu'à pH=13,0.

L'auteur est d'opinion que les fluctuations vérifiées dans les lectures sont dues à des fluctuations dans la tension du courant du secteur, en admettant que le stabilisateur de tension du photofluorimètre est insuffisant pour remplir parfaitement son rôle, ou encore à des variations de la température du milieu environnant.

L'auteur est d'avis que la méthyl-ombélliférone pourra être employée comme indicateur fluorescent pour le titrage d'une base forte par un acide fort, ce qui permettra d'utiliser comme indication du terme de la réaction la chute brusque dans l'intensité de fluorescence vérifiée dans la transition de pH=7,5 à pH=5,5.

Quelle que soit l'hypothèse, l'auteur suggère que, pour chaque cas, des expériences appropriées soient effectuées afin de vérifier si, entre la méthyl-ombélliférone et les composants du système, il se produit des interactions qui affectent la conduite du phénomène.

## Centro de Documentação Farmaceutica da Ordem dos Farmacêuticos

### APÊNDICE

#### METIL-UMBELIFERONA

*Solvente:* álcool etílico      *Concentração:* 2,5‰ p/v

*Tampão de Sörensen*

*Gotas de solução adicionadas a cada tubo:* III

*Volume de tampão em cada tubo do fotofluorímetro:* 8 ml

*Acertou-se o ponto 90,0 da escala do fotofluorímetro com o pH 7,5*



## 1.ª determinação

pH	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5
1ª série	2,8	3,0	3,8	3,8	4,0	4,3	5,6	8,8	15,2	34,0	66,0	90,0
2ª série	3,0	3,2	3,7	4,0	4,2	4,7	5,1	9,0	15,3	34,1	66,1	90,0
3ª série	2,8	3,3	3,7	3,9	4,1	4,5	5,5	9,5	15,0	35,0	66,7	90,0
4ª série	3,0	3,2	3,8	4,0	4,2	4,7	5,7	9,5	16,5	36,5	68,8	90,0
5ª série	2,9	3,2	3,8	4,0	4,2	4,7	5,8	9,5	16,5	37,2	69,5	90,0
médias	2,9	3,1	3,7	3,9	4,1	4,5	5,5	9,2	15,9	35,3	67,3	90,0

pH	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0	10,5	11,0	11,5	12,0	12,5	13,0
1ª	85,5	76,0	64,5	62,2	59,2	59,8	59,0	61,0	56,8	60,3	61,2
2ª	85,5	75,3	64,0	61,8	58,8	59,5	58,5	60,0	56,0	60,5	62,0
3ª	86,3	76,5	64,5	62,1	58,9	60,0	59,8	61,5	57,2	62,3	61,6
4ª	86,0	75,0	64,0	62,1	58,5	58,7	59,8	58,8	55,3	61,0	61,0
5ª	84,6	73,0	62,0	59,0	55,0	56,2	56,0	57,2	54,0	58,5	61,5
m.	85,5	75,1	63,8	61,2	58,0	58,8	58,6	59,7	55,8	60,5	61,4

Quadro 4

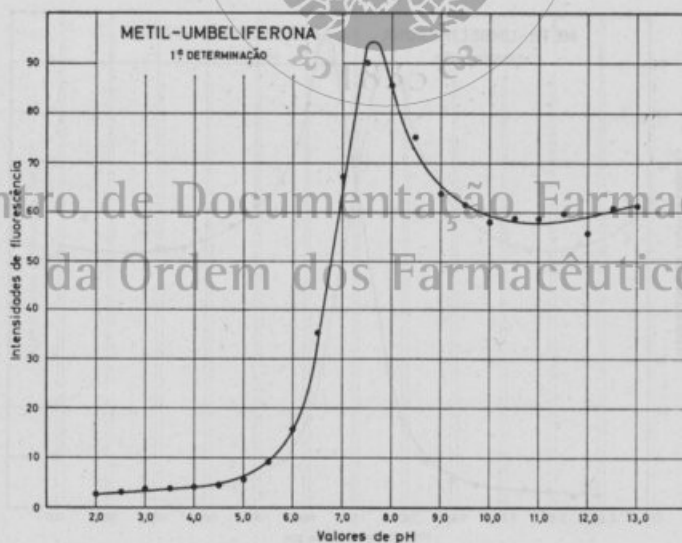


Fig. 4

Variação do poder fluorescente das soluções de *metil-umbeliferona* com o pH do meio (1.ª determinação)

2.<sup>a</sup> determinação

pH	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5
1. <sup>a</sup> série	2,5	2,8	3,6	4,0	4,0	4,8	5,8	9,2	18,0	39,4	71,0	90,0
2. <sup>a</sup> série	3,0	3,0	4,0	4,0	4,2	5,0	6,2	9,9	17,6	40,0	71,2	90,0
3. <sup>a</sup> série	3,0	3,0	3,8	4,1	4,5	5,0	6,0	9,5	18,4	40,1	71,5	90,0
4. <sup>a</sup> série	2,8	3,0	3,8	4,0	4,2	4,9	5,8	9,5	18,2	39,9	71,0	90,0
5. <sup>a</sup> série	2,8	3,0	3,5	4,0	4,1	4,8	6,0	9,2	17,8	38,8	69,9	90,0
médias	2,8	2,9	3,7	4,0	4,2	4,9	5,9	9,4	18,0	39,6	70,5	90,0

pH	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0	10,5	11,0	11,5	12,0	12,5	13,0
1. <sup>a</sup>	81,5	66,0	62,0	57,4	57,0	52,5	52,5	51,2	49,6	59,0	51,6
2. <sup>a</sup>	81,2	65,5	61,3	56,6	57,0	52,3	51,8	51,2	49,0	58,3	52,8
3. <sup>a</sup>	81,8	66,5	59,5	57,1	58,0	53,3	53,0	52,0	50,1	59,3	52,0
4. <sup>a</sup>	81,2	66,0	62,0	57,0	57,0	52,2	51,8	50,9	47,6	58,0	49,8
5. <sup>a</sup>	80,0	65,3	61,3	56,4	56,0	51,8	51,0	50,8	48,0	57,5	50,0
m.	80,1	66,0	61,2	56,9	57,0	52,4	52,0	51,2	48,8	58,4	51,1

Quadro 5

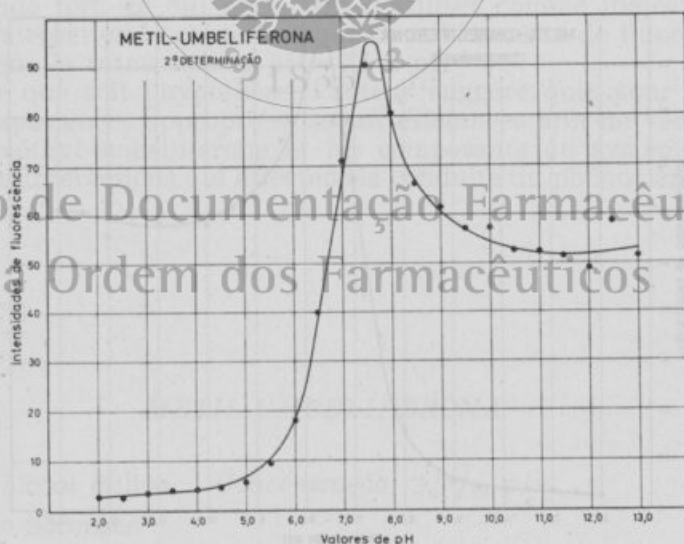


Fig. 5

Variação do poder fluorescente das soluções de *metil-umbeliferona* com o pH do meio (2.<sup>a</sup> determinação)

3.<sup>a</sup> determinação

pH	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5
1. <sup>o</sup> série	3,0	3,5	3,8	4,0	4,0	4,7	5,7	9,3	17,0	39,1	71,0	90,0
2. <sup>o</sup> série	2,8	3,0	3,1	3,5	3,8	4,0	5,1	8,9	16,8	38,0	71,4	90,0
3. <sup>o</sup> série	2,8	3,0	3,5	4,0	4,0	4,6	5,6	9,2	17,8	40,8	72,3	90,0
4. <sup>o</sup> série	2,8	3,1	3,3	3,9	4,0	4,2	5,3	9,2	17,2	41,3	72,0	90,0
5. <sup>o</sup> série	3,0	3,4	3,8	4,1	4,2	4,7	5,8	9,2	17,2	40,6	70,6	90,0
médias	2,8	3,2	3,5	3,9	4,0	4,4	5,5	9,1	17,2	40,1	71,4	90,0

pH	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0	10,5	11,0	11,5	12,0	12,5	13,0
1. <sup>o</sup>	81,0	67,0	61,0	55,0	56,0	52,0	55,0	55,1	53,0	54,8	61,8
2. <sup>o</sup>	80,2	67,2	60,9	53,6	55,8	51,9	54,0	53,0	52,0	55,0	62,4
3. <sup>o</sup>	81,4	67,3	61,3	54,8	57,0	51,3	54,1	53,5	51,8	53,8	61,2
4. <sup>o</sup>	80,0	66,0	60,1	54,0	54,3	51,0	53,9	52,5	51,0	53,2	61,0
5. <sup>o</sup>	79,9	65,5	61,3	53,6	54,0	52,0	53,6	53,0	51,7	54,8	61,3
m.	80,3	66,6	60,9	54,2	55,4	51,6	54,1	53,4	51,9	54,3	61,5

Quadro 6

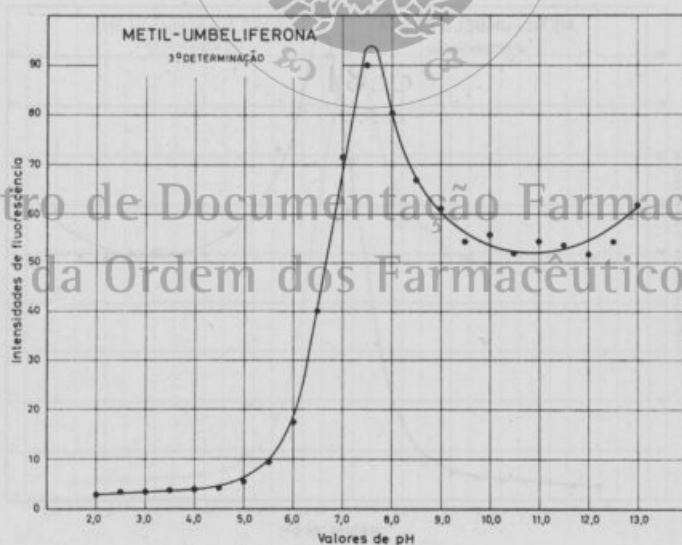


Fig. 6

Variação do poder fluorescente das soluções de metil-umbeliferona com o pH do meio (3.<sup>a</sup> determinação)

## 4.ª determinação

pH	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5
1ª série	2,5	3,0	3,5	3,8	4,0	4,2	5,2	7,8	16,0	31,2	68,5	90,0
2ª série	3,0	3,3	3,7	3,8	4,0	4,2	5,3	7,7	15,9	30,8	69,0	90,0
3ª série	2,6	3,0	3,3	3,8	3,8	4,1	5,1	7,3	16,0	31,2	68,0	90,0
4ª série	2,6	3,0	3,3	3,8	3,8	4,2	5,3	7,5	16,0	31,0	68,2	90,0
5ª série	2,8	3,0	3,8	3,8	4,0	4,3	5,3	7,8	16,1	31,9	69,8	90,0
médias	2,7	3,0	3,5	3,8	3,9	4,2	5,2	7,6	16,0	31,2	68,7	90,0

pH	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0	10,5	11,0	11,5	12,0	12,5	13,0
1ª	83,5	66,0	57,5	54,0	49,9	48,9	49,1	49,0	47,9	48,5	58,3
2ª	82,5	66,3	57,7	54,0	49,8	49,6	51,0	50,0	49,4	49,3	59,0
3ª	82,2	65,5	57,0	55,0	49,3	49,2	50,1	50,1	49,8	49,3	59,8
4ª	82,0	66,9	56,8	54,0	49,6	49,2	50,0	50,1	49,0	49,1	59,0
5ª	82,8	65,0	57,3	54,3	49,7	49,2	49,9	50,0	49,0	49,3	59,2
m.	82,6	65,9	57,2	54,2	49,6	49,2	50,0	50,0	49,0	49,1	59,0

Quadro 7

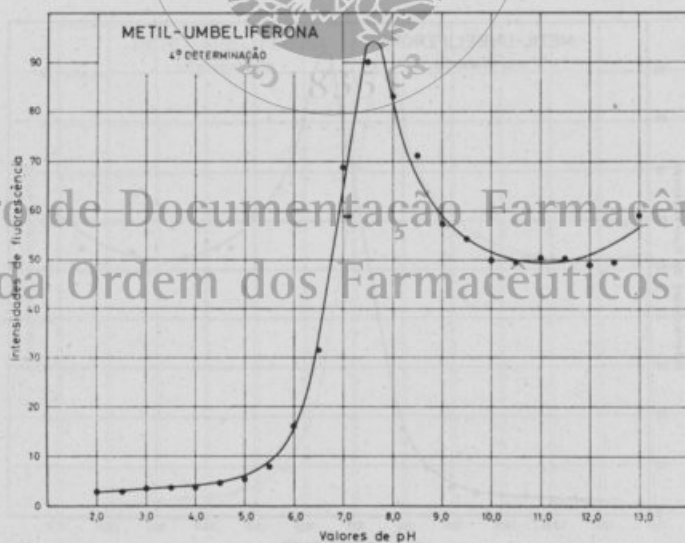


Fig. 7

Variação do poder fluorescente das soluções de *metil-umbeliferona* com o pH do meio (4.ª determinação)

5.<sup>a</sup> determinação

pH	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5
1. <sup>a</sup> série	3,0	3,5	3,8	4,0	4,1	4,8	5,8	8,5	17,0	33,0	67,0	90,0
2. <sup>a</sup> série	2,8	3,2	3,8	3,9	4,0	4,9	5,8	8,2	17,2	33,0	67,3	90,0
3. <sup>a</sup> série	2,9	3,3	3,9	3,9	4,1	4,9	5,9	8,3	16,8	32,8	67,3	90,0
4. <sup>a</sup> série	3,0	3,3	3,7	3,8	4,2	4,8	5,8	8,3	16,8	32,6	67,0	90,0
5. <sup>a</sup> série	3,0	3,5	3,9	3,9	4,2	4,7	5,8	8,2	16,5	32,4	67,5	90,0
médias	2,9	3,5	3,8	3,9	4,1	4,8	5,8	8,3	16,8	32,7	67,2	90,0

pH	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0	10,5	11,0	11,5	12,0	12,5	13,0
1. <sup>a</sup>	78,8	62,5	55,6	49,1	49,2	46,5	48,8	46,8	47,0	48,7	54,0
2. <sup>a</sup>	78,3	61,3	54,6	49,3	48,7	44,8	48,2	46,9	46,2	48,0	53,6
3. <sup>a</sup>	78,8	61,0	54,3	48,6	50,0	46,5	50,2	46,6	46,1	48,0	53,6
4. <sup>a</sup>	77,8	60,0	55,8	49,6	49,5	46,3	50,6	47,0	46,6	49,0	54,8
5. <sup>a</sup>	79,0	61,8	55,2	49,4	49,3	46,2	49,9	46,8	46,1	49,0	54,6
m.	78,5	61,3	55,1	49,2	49,3	46,0	49,5	46,8	46,4	48,5	54,1

Quadro 8



Fig. 8

Variação do poder fluorescente das soluções de *metil-umbeliferona* com o pH do meio (5.<sup>a</sup> determinação)



6.<sup>a</sup> determinação

pH	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5
1. <sup>a</sup> série	3,0	3,2	3,8	4,0	4,2	4,6	5,2	6,0	14,0	29,0	60,2	90,0
2. <sup>a</sup> série	3,0	3,2	4,0	4,0	3,8	4,5	5,0	7,5	14,0	29,0	60,6	90,0
3. <sup>a</sup> série	3,0	3,0	3,5	3,8	4,0	4,2	5,0	5,8	14,0	29,2	60,8	90,0
4. <sup>a</sup> série	3,0	3,2	3,6	3,8	4,0	4,4	5,0	7,5	14,2	29,8	60,0	90,0
5. <sup>a</sup> série	3,0	3,2	3,6	3,9	4,0	4,3	5,0	7,5	14,0	29,0	61,5	90,0
médias	3,0	3,1	3,7	3,9	4,0	4,4	5,0	7,2	14,0	29,2	60,6	90,0

pH	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0	10,5	11,0	11,5	12,0	12,5	13,0
1. <sup>a</sup>	83,2	69,9	65,8	59,0	59,3	55,5	57,0	55,2	51,8	50,5	56,0
2. <sup>a</sup>	82,5	70,4	65,0	61,1	60,2	56,5	57,3	56,0	53,2	51,5	58,6
3. <sup>a</sup>	84,0	69,0	65,0	62,0	60,6	55,2	58,0	55,0	52,0	51,5	58,8
4. <sup>a</sup>	83,0	68,5	64,3	61,0	59,0	56,0	56,3	55,5	52,0	50,4	57,3
5. <sup>a</sup>	82,8	69,0	64,0	59,5	58,0	55,0	56,5	56,5	52,7	49,6	57,5
m.	83,1	69,3	64,8	60,5	59,4	55,6	57,0	55,6	52,3	50,6	57,2

Quadro 9

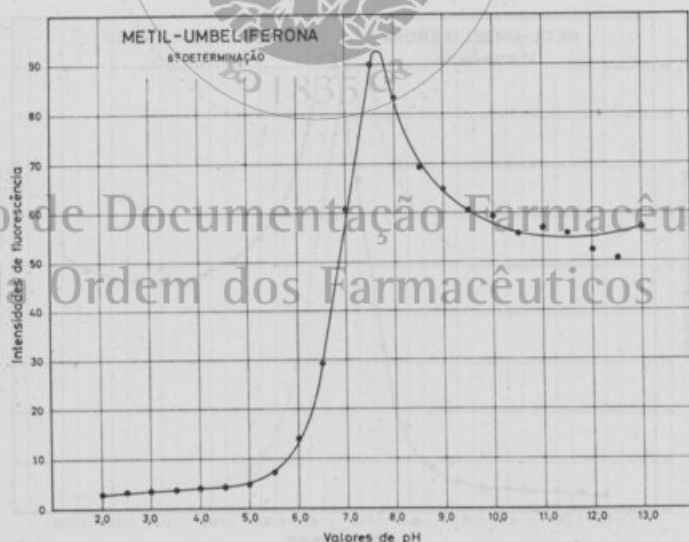


Fig. 9

Variação do poder fluorescente das soluções de *metil-umbeliferona* com o pH do meio (6.<sup>a</sup> determinação)

7.<sup>a</sup> determinação

pH	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5
1. <sup>o</sup> série	2,3	2,8	3,0	3,2	3,8	4,0	5,0	7,0	15,1	31,6	63,2	90,0
2. <sup>o</sup> série	2,8	3,0	3,3	3,8	3,8	4,2	5,0	7,0	14,6	30,8	62,2	90,0
3. <sup>o</sup> série	2,8	3,2	3,5	3,8	3,9	4,2	5,2	7,6	15,0	32,2	63,0	90,0
4. <sup>o</sup> série	2,6	3,0	3,2	3,3	3,3	4,0	4,8	6,8	14,8	31,8	62,3	90,0
5. <sup>o</sup> série	2,8	3,1	3,3	3,7	3,8	4,2	5,0	7,1	14,8	31,7	62,0	90,0
médias	2,6	3,0	3,2	3,5	3,7	4,1	5,0	7,1	14,8	31,6	62,5	90,0

pH	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0	10,5	11,0	11,5	12,0	12,5	13,0
1. <sup>o</sup>	82,0	71,2	59,0	56,9	53,0	53,5	54,5	52,8	50,5	51,0	55,2
2. <sup>o</sup>	82,0	70,6	59,0	57,2	54,2	53,2	55,0	52,2	51,0	50,5	56,2
3. <sup>o</sup>	82,7	70,8	58,0	57,0	54,6	53,8	53,4	51,8	51,4	51,0	56,0
4. <sup>o</sup>	82,0	70,4	58,3	57,7	54,0	53,7	53,6	51,8	49,3	51,0	56,8
5. <sup>o</sup>	82,0	69,2	57,8	56,4	53,0	53,4	53,3	51,0	49,8	51,0	57,0
m.	82,1	70,4	58,4	57,0	53,7	53,5	53,9	51,9	50,4	50,9	56,2

Quadro 10

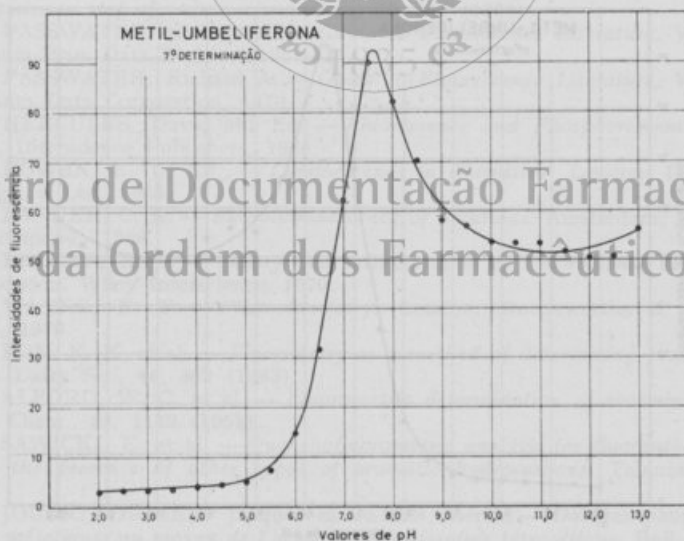


Fig. 10

Variação do poder fluorescente das soluções de *metil-umbeliferona* com o pH do meio (7.<sup>a</sup> determinação)

8.<sup>a</sup> determinação

pH	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5
1. <sup>o</sup> série	3,0	3,2	3,8	3,8	4,0	4,6	5,2	8,0	15,8	34,5	67,0	90,0
2. <sup>o</sup> série	3,0	3,5	4,0	4,1	4,3	4,9	5,7	8,3	16,3	35,3	68,3	90,0
3. <sup>o</sup> série	2,8	3,3	4,0	4,0	4,0	4,8	5,4	8,3	16,3	35,6	68,2	90,0
4. <sup>o</sup> série	3,2	3,8	4,3	4,3	4,5	5,0	6,0	8,7	17,1	35,9	69,7	90,0
5. <sup>o</sup> série	3,0	3,4	4,0	4,0	4,3	4,8	5,3	8,4	17,0	35,3	69,0	90,0
médias	3,0	3,4	4,0	4,0	4,2	4,8	5,5	8,3	16,5	35,1	68,4	90,0

pH	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0	10,5	11,0	11,5	12,0	12,5	13,0
1. <sup>o</sup>	81,0	65,2	55,1	56,3	54,0	52,0	51,8	48,4	51,2	51,9	57,6
2. <sup>o</sup>	81,5	65,3	55,1	56,1	53,0	52,4	51,5	48,0	51,4	53,7	57,7
3. <sup>o</sup>	80,6	65,3	55,2	56,3	52,8	50,6	51,3	47,7	52,5	53,0	58,0
4. <sup>o</sup>	82,0	66,0	55,2	56,4	55,2	51,3	52,0	48,8	51,8	52,3	58,5
5. <sup>o</sup>	81,9	65,4	54,9	55,5	52,5	49,8	50,5	47,8	53,2	52,2	57,7
m.	81,4	65,4	55,1	56,1	54,3	51,2	51,4	48,1	52,0	52,6	57,9

Quadro 11

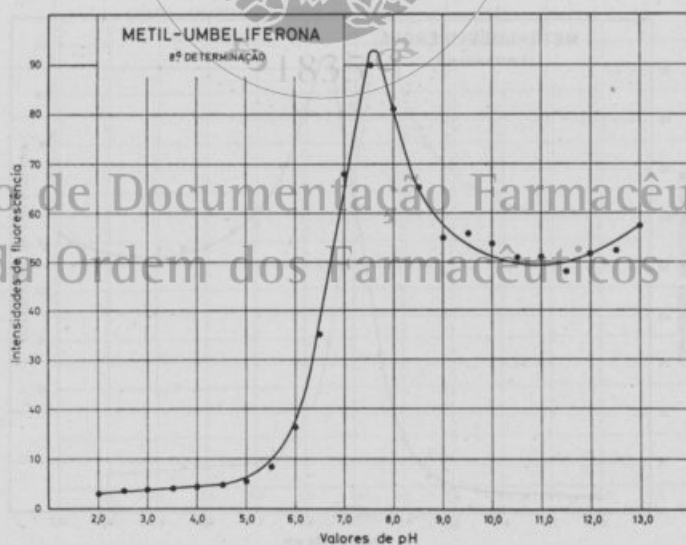


Fig. 11

Variação do poder fluorescente das soluções de *metil-umbeliferona* com o pH do meio (8.<sup>a</sup> determinação)

## BIBLIOGRAFIA

- (1) BREWSTER, Sir David — *On the colours of natural bodies*. Trans. roy. Soc. (Edinburgh), **12**, 542 (1833).
- (2) HERSCHELL, Sir J. F. W. — *On the epipolic dispersion of light*. Phil. Trans. roy. Soc. (London), **135**, 147 (1845).
- (3) STOKES, George C. — *On the Change of Refrangibility of light*. Phil. Trans. roy. Soc. (London), **142**, 463 (1852).
- (4) PERRIN, Francis — *Loi de décroissement du pouvoir fluorescent en fonction de la concentration*. C. R. Acad. Sci. (Paris), **178**, 1978 (1924).
- (5) JABLONSKI, A. — *Efficiency of anti-stokes fluorescence in dyes*. Nature, **131**, 839 (1933).
- (6) VAVILOV, S. I. — *Photoluminescence and Thermodynamics*. J. Phys. USSR, **10**, 499 (1946).
- (7) SVESHNIKOV, B. — *The quenching of fluorescence of dyes by foreign substances*. Acta Physicochim. USSR, **4**, 453 (1936).
- (8) GALANIN, M. D. — *Quenching by absorbing means and sensitized fluorescence in solutions*. Izv. Akad. Nauk SSSR, sec. Fiz., **15**, 543 (1951).
- (9) WHITE, Charles E. — *Fluorometric Analysis*. Anal. Chem., **22**, 69 (1950).
- (10) WHITE, Charles E. — *Fluorometric Analysis*. Anal. Chem., **28**, 621 (1956).
- (11) WHITE, Charles E. — *Fluorometric Analysis*. Anal. Chem., **30**, 729 (1958).
- (12) WHITE, Charles E. — *Fluorometric Analysis*. Anal. Chem., **32**, 47R (1960).
- (13) WHITE, E. H. et al. — *Chemiluminescence of luminol: the chemical reaction*. J. Amer. Chem. Soc., **86**, 940 (1964).
- (14) WHITE, Emil H. — *Chemiluminescence of luminol and related hydrazides: The light emission step*. J. Amer. Chem. Soc., **86**, 941 (1964).
- (15) PASSWATER, Richard A. — *Guide to Fluorescence Literature*, Vol. 1. New York, Plenum Press Data Division, 1967.
- (16) PASSWATER, Richard A. — *Guide to Fluorescence Literature*, Vol. 2. New York, Plenum Data Corporation, 1970.
- (17) HERCULES, David M., Ed. — *Fluorescence and Phosphorescence Analysis*. New York, Interscience Publishers, 1966.
- (18) BOWEN, E. J., Ed. — *Luminescence in Chemistry*. London, D. Van Nostrand Company Ltd, 1968.
- (19) PARKER, C. A. — *Photoluminescence of Solutions*. Amsterdam, Elsevier Publishing Company, 1968.
- (20) BECKER, R. S. — *Theory and interpretation of Fluorescence and Phosphorescence*. London, Wiley Interscience, 1970.
- (21) WAYNE, R. P. — *Photochemistry*. London, Butterworths & Co (Publishers) Ltd, 1970.
- (22) FOX, K. K. et al. — *Fluorimetry as a method of determining protein content of milk*. J. Dairy Sci., **46**, 302 (1963).
- (23) ALFORD, W. C. et al. — *Fluorometric determination of zirconium in minerals*. Anal. Chem., **23**, 1149 (1951).
- (24) SAWICKI, E. et al. — *Quenchofluorometric analysis for fluoranthenic hydrocarbons in the presence of other types of aromatic hydrocarbons*. Talanta, **11**, 1433 (1964).
- (25) JOUSSOT-DUBIEN, Jacques et OSTER, Gérald — *Dosages photochimiques des cations métalliques au moyen de l'acide éthylènediamine tétracétique*. Bull. Soc. chim. France, **27**, 343 (1960).
- (26) PESEZ, M. et BARTOS, J. — *Elements de fluorimetrie organique fonctionelle*. Talanta, **16**, 331 (1969).
- (27) DÉRIBÈRE, Maurice — *Dispositifs simples pour les analyses au moyen d'indicateurs fluorescents*. Ann. Chim. anal. Chim. appl., **23**, 123 (1941).

- (28) TOMICEK, O. — *Chemical Indicators* (Transl. A. R. Weier). London, Butterworths Scientific Publications, 1951.
- (29) KOLTHOFF, I. M. SANDELL, E. B. et al. — *Quantitative Chemical Analysis*, 4 th edn. London, The Macmillan Company, 1969.
- (30) DÉRIBÈRE, Maurice — *Les applications pratiques de la luminescence*, 3 ème ed.. Paris, Dunod, 1955.
- (31) UDENFRIEND, Sidney — *Fluorescence Assay in Biology and Medicine*, 3th Print.. New York, Academic Press, 1964.
- (32) KONSTANTINOVA-SHLEZINGER, M. A., Ed. — *Fluorimetric Analysis* (Transl. N. Kaner). Jerusalem, Israel Program for Scientific Translations, 1965.
- (33) VOLMAR, Y. et CLAVERA, J. M. — *Mésure de l'acidité des vins rouges au moyen des indicateurs fluorescents*. J. Pharm. Chim., 13, 561 (1931).
- (34) KONSTANTINOVA-SHLEZINGER, M. A., Ed. — *Fluorimetric Analysis*. (Transl. N. Kaner). Jerusalem, Israel Program for Scientific Translations, 1965. p. 108.
- (35) RADLEY, J. A. and GRANT, Julius — *Fluorescence analysis in ultra-violet light*, 4th edn. London, Chapman & Hall Ltd, 1954, p. 421.
- (36) PERRIN, Francis — *La fluorescence des solutions*. Ann. Phys. (Paris), 12, 169 (1929).
- (37) CORNING GLASS WORKS — *Glass Color Filters*. New York, Corning, 1965.
- (38) STECHER, Paul G., Ed. — *The Merck Index of Chemicals and Drugs*. 8th edn. Rahway, New Jersey, U. S. A., Merck & Co, 1968.
- (39) CHASE, Merrill W. — *Buffers*. Meth. Immun. Immunochem., Vol. 2, Williams Chase, Ed., New York, Academic Press, 1968, p. 365.
- (40) KOWALSKI, J. de — *Influence de la température sur la Loi de Stokes*. Radium, 7, 56 (1910).
- (41) KONSTANTINOVA-SHLEZINGER, M. A., Ed. — *Fluorimetric Analysis* (Transl. N. Kaner). Jerusalem, Israel Program for Scientific Translations, 1965, p. 109.
- (42) RADLEY, J. A. and GRANT, Julius — *Fluorescence analysis in ultra-violet light*, 4th edn. London, Chapman & Hall Ltd, 1954, p. 420.
- (43) DÉRIBÈRE, Maurice — *Tableau des principaux indicateurs fluorescents et leurs zone de virage*. Ind. chim., 21, 163 (1937).
- (44) DÉRIBÈRE, Maurice — *Les indicateurs fluorescents. Leur emploi. L'importance du pH en fluorescence*. Tiba, 1937, 349 (1937).
- (45) DE MENT, Jack — *Fluorescent indicators in «Handbook of Chemistry and Physics»*, 49th edn. Robert C. Weast Ed., Cleveland, Ohio, The Chemical Rubber Co, 1968, p. 119.
- (46) UDENFRIEND, Sidney — *Fluorescence Assay in Biology and Medicine*, 3th Print., New York, Academic Press, 1964, p. 472.
- (47) TOMICEK, O. — *Chemical Indicators* (Transl. A. R. Weier). London, Butterworths Scientific Publications, 1951, p. 211.

Centro de Documentação Farmacêutica  
 Este trabalho foi realizado nos Laboratórios do Instituto Nacional de  
 Investigação Industrial, e constituiu encargo exclusivo desta Instituição.  
 da Ordem dos Farmacêuticos



## ABSORÇÃO RECTAL DA ERITROMICINA

### EFEITO DA NATUREZA DO EXCIPIENTE E DA PRESENÇA DE TENSIOACTIVOS

Lídia F. Saraiva de Paiva, L. Silva Carvalho e Manuela A. Rego

*Laboratórios ATRAL — Lisboa*

#### INTRODUÇÃO

A eritromicina, agente antimicrobiano do grupo macrolide, tornou-se, de há muito, um antibiótico com lugar assegurado na terapêutica.

Tem sido administrado oralmente (\*) e utilizados diversos ésteres e sais, os quais são susceptíveis de diferentes graus de inactivação pela acidez do meio gástrico.

A administração das drogas por via rectal tem-se revelado, com o decorrer dos tempos, de crescente interesse. Particularmente, na medicação de certos fármacos às crianças, esta via de administração tem-se tornado de muita utilidade. Com a eritromicina, como a droga pode originar náuseas, está-se em presença de uma das circunstâncias em que se recomenda a administração por supositórios.

Pareceu-nos lógico apreciar como ocorre a absorção rectal deste antibiótico, considerando que a alteração pela passagem no meio gástrico é superada por esta via de administração e pode tornar-se valiosa, particularmente, em pediatria.

Naturalmente, num caso destes, o primeiro problema que se põe é a avaliação da absorção rectal, quando este estudo não tenha sido levado a cabo para a substância medicamentosa em estudo.

Em 1954, LEE e outros (1), estudando o local da absorção da eritromicina, no rato, verificaram que é facilmente absorvida de todas as porções do intestino delgado, do ceco e do intestino grosso.

KELENTEI e STENSZKY (2), em 1960, fizeram um estudo geral da absorção rectal, no coelho, de vários antibióticos, em número de 12, incluindo-se entre eles a eritromicina.

Tal trabalho, no fundo, destinava-se a avaliar o efeito sobre a absorção pela administração simultânea de hialuronidase (que, em geral, se revelou reforçar aquela absorção).

---

(\*) A administração intramuscular é irritante e dolorosa, sendo utilizado o etilsuccinato (em polietilenoglicol) para o efeito.

Quase até há altura da finalização deste trabalho, não tínhamos conhecimento de quaisquer ensaios válidos sobre a absorção da eritromicina pela via rectal.

Só, então, encontrámos a seguinte referência que transcrevemos textual e completamente, respeitante à administração rectal deste antibiótico, inserida na conceituada revista, pelas suas criteriosas apreciações, *Medical Letter on Drugs and Therapeutics* (3): «Supositórios — Ainda que não hajam estudos publicados de doentes tratados com supositórios de eritromicina, dados fornecidos a *Medical Letter* pelo fabricante indicam que são obtidos adequados níveis sanguíneos, permanecendo, pelo menos, oito horas, e que são satisfatórios os resultados clínicos. A formulação de supositórios é especialmente vantajosa nas crianças que vomitam durante infecções agudas».

Entretanto, apareceu um trabalho estudando a eficácia terapêutica da administração rectal, em pediatria (4).

Este escrito, porém, não veio reduzir em nada o interesse da publicação do nosso trabalho, dado que apenas, indirectamente, pelos resultados terapêuticos, confirma a absorção rectal deste antibiótico, sem fazer qualquer descrição de concentrações sanguíneas.

Presentemente, os próprios Regulamentos analíticos da *F. D. A.* (5) incluem supositórios de eritromicina a 125 mg. (Como se sabe, é corrente estes regulamentos inscreverem os dados de formulação de substâncias activas apresentados pelo primeiro ou único *Applicant*).

## ESQUEMA EXPERIMENTAL

Destacadas importância e aceitação se dispensam à determinação das concentrações sanguíneas como parâmetro no estudo da actividade terapêutica de um antibiótico.

Foi este o elemento de avaliação que explorámos neste nosso trabalho.

Este foi orientado segundo o seguinte esquema:

1 — Embora, como rotina, se aconselhe anteceder, à experimentação humana, a investigação biofarmacêutica no animal, no caso da absorção rectal podem deixar de ser suficientemente válidos os resultados, quando se pretenda não apenas avaliar a viabilidade da absorção para esta via, mas sim a sua taxa, dadas as eventuais diferenças do meio, no local da aplicação, entre o animal e o homem.

Por isso, não avaliámos as concentrações atingidas no animal, fazendo-o logo no humano.

Dado que não se tornava fácil nem recomendável usar crianças para este estudo, o ensaio foi executado no adulto. Reconhecendo-se a absorção em termos terapêuticamente válidos no adulto, mostrou-se aceitável poder-se concluir que na criança (até máximo de 20 kg para as quais é destinável esta medicação), igualmente o era, com doses iguais a metade das administradas aos adultos utilizados como pacientes (com pesos muito além do dobro das crianças a que se destina a preparação).

2 — Verificando, em ensaio preliminar, que ocorria absorção, utilizando como excipiente aquele que neste momento se mostra mais divulgado no nosso país — as massas Estarinum — orientou-se a pesquisa no sentido de denunciar eventuais diferenças significativas entre as absorções promovidas por supositórios preparados com diferentes excipientes utilizados na elaboração desta forma galénica.

Por outro lado, procurou-se apreciar o efeito da inclusão no excipiente de certas percentagens de agentes promotores da absorção.

Neste sentido, praticaram-se ensaios de avaliação de concentrações sanguíneas com os diversos excipientes que adiante se descreminam.

## JUSTIFICAÇÕES DE ALGUMAS PARTICULARIDADES TÉCNICAS

### Substância activa

Dada a circunstância de, por esta forma de administração, se isentar a passagem pelo meio gástrico, os supositórios são logicamente preparados com a base (e não com um éster).

Por outro lado, embora tenha sido reconhecido que certos derivados, particularmente, o éster propionílico e o sal estolato levam à obtenção, após administração *oral*, de níveis séricos de eritromicina mais elevados, em todos os tempos horários das colheitas, que os obtidos com a base (6-14), deixa do facto ser válido para a administração rectal.

### Excipiente dos supositórios

A selecção dos excipientes experimentados foi determinada por duas ordens de factores: *a*) avaliar eventuais diferenças de concentrações obtidas com os diferentes excipientes; *b*) apreciar eventuais divergências no comportamento de tolerância local consequente ao emprego de diversos supositórios resultantes da utilização de diferentes excipientes.

Antes do início do trabalho, não pensávamos experimentar tão elevado número de excipientes e, sobretudo, não usar massas que não correm comercialmente no nosso mercado. A conjugação de duas circunstâncias ulteriores levou-nos a apreciar o comportamento de massas americanas. Foram elas o facto de reconhecermos que, paralelamente, com o aumento da absorção do antibiótico se desenvolvia uma acção secundária local: ardência por parte do antibiótico e, por último, o conhecimento de que supositórios de eritromicina tinham aparecido no mercado norte-americano. Isto levou-nos a apreciar o comportamento de supositórios preparados com massas do comércio da América do Norte.

Com esta sorte de propósitos, experimentámos a utilização de tipos correntes entre nós de massas usadas para a preparação de supositórios (como massas Estarinum, Suppocires, Massa G e Carbowax),

massas do mercado norte-americano (adiante especificadas) e experimentámos, também, o emprego de excipientes adicionados de adequados adjuvantes reforçadores da acção medicamentosa.

Está, largamente, reconhecido que a absorção não só gastrointestinal, mas também rectal é, muitas vezes, significativamente reforçada por inclusão, em determinadas quantidades, de um agente tensoactivo.

Ultimamente, um de nós teve ocasião de publicar uma revisão de conjunto sobre o assunto (15).

Embora pelas considerações que adiante desenvolvemos, nos pareça de aceitar, segundo os nossos resultados, que a absorção rectal da eritromicina se processa em quantidades terapêuticamente eficazes, mesmo usando excipientes comuns, julgámos interessante e certamente explorável, estudar o efeito sobre a absorção da junção de um surfactante adequado.

Seleccionámos três destes agentes: o *laurilsulfato de sódio*, o *deoxicolato de sódio*, o «*Labrafil M 2130 CS*» (\*) e a *hialuronidase*.

Tem sido bem reconhecido o efeito do laurilsulfato de sódio sobre a hidrofilição medicamentosa (16), a solubilização de medicamentos (17), a absorção intestinal (18, 19), a permeabilização dérmica (20).

Foi, expressamente, experimentado para reforçar a absorção rectal medicamentosa por KAKEMI e associados (21).

Especificamente em casos de absorção rectal, a incorporação do laurilsulfato de sódio foi, por exemplo, experimentada para acentuar a absorção de supositórios (de óleo de cacau) de penicilina (22) (\*\*).

O deoxicolato de sódio tem, nitidamente, revelado como é capaz de aumentar a permeabilidade das membranas gastrointestinais (23, 24), o grau de solubilidade de certas drogas hidrossolúveis (25).

«*Labrafil*» foi aditivo experimentado por BERTRAND (26) junto ao excipiente de supositórios Suppocire, em supositórios de oxitetraciclina.

É de assinalar que tendo-se reconhecido, anteriormente, a praticamente nula absorção rectal daquele antibiótico (27, 28), PAUL BERTRAND demonstrou que, usando supositórios com este tipo de adjuvante, esta via de administração se mostrou exequível para o citado antibiótico (avaliações por meio de medidas de eliminação urinária, no coelho, e pela oxitetraciclínemia, no cão).

A hialuronidase, enzima mucolítica que, como se sabe, acentua a permeabilidade tissidular, tem sido usada, em diferentes condições, para aumentar a absorção medicamentosa. Com a indicação expressa de ampliar a absorção rectal de antibióticos, foi ensaiada por KELENTSI e STENSZKY (2).

---

(\*) «*Labrafil M 2130 CS*» é o óleo de palma hidrogenado, inter-esterificado (gliceridos lauropalmitoesteáricos polioxietilenados) de *Gattefossé Établissements*. França.

(\*\*) Aceitou-se que, neste caso, o reforçamento podia ser interpretado não só por aquele agente promover o aumento da quantidade absorvida da penicilina, como pela acção favorável sobre a conservação do antibiótico, dada a acção inibidora do tensoactivo sobre a formação de penicilinase.



Foram experimentados os seguintes excipientes de supositórios, sob um aspecto ou outro, absorção e tolerância local:

*Massa Estarinum (C+BB)*

Misturas de tri-, di- e monogliceridos de ácidos gordos saturados. Edelfettwerke, Werner Schlüter. Hamburg-Eidelstedt — Alemanha.

*Suppocire C*

Gliceridos hidrogenados e interesterificados obtidos a partir de óleos vegetais.

Gattefossé Établissements. Paris — França.

*Massa G 37/39 (M)*

Produtos de condensação de álcoois gordos (de 10 a 18 átomos de C) e contendo uma pequena quantidade de cera branca como emulsionante não iónico.

Henkel International GmbH — Düsseldorf — Alemanha.

*Polietilenoglicol (1500+6000)*

Union Carbide Corporation. New York N. Y. — U. S. A.

*Kaomel*

Óleo vegetal hidrogenado.

Durkee Famous Foods, Cleveland. Ohio, SCM Corporation — U. S. A.

*Paramound B*

Óleo vegetal hidrogenado com lecitina.

Durkee Famous Foods, Cleveland. Ohio, SCM Corporation — U. S. A.

*Wecobee W*

Trigliceridos sintéticos derivados do óleo de coco e do óleo de palma, designados por «óleo de cacau sintético» (Wecobee W tem apenas um índice de iodo máximo de 4, enquanto o óleo de cacau entre 33 a 39).

Drew Chemical Corporation — Boonton. New Jersey — U. S. A.

*Supoweiss KM e Supoweiss M*

Glyco Ibérica, S. A. S. A. Gava, Barcelona — Espanha.



## Supositórios de Eritromicina

Usaram-se titulados a 250 mg de eritromicina (+5% de suplemento) (utilizando-se a própria base) com o peso de 2,9 g (supositórios destinados a adultos).

Ensaaiaram-se os seguintes diferentes supositórios:

*Supositórios E*: preparados com massa Estarinum C+BB (2 p: 1 p).

*Supositórios S*: elaborados com Suppocire C.

*Supositórios C*: usando Carbowax 1500 + Carbowax 6000 (1 p: 2 p).

*Supositórios P*: resultantes do emprego de Paramount B.

*Supositórios S-laur*: obtidos com Suppocire C + 0,5% de laurilsulfato de sódio (em relação à totalidade do supositório).

*Supositórios S-deox*: executados com Suppocire C + 0,02% de desoxicolato de sódio (em relação à totalidade do supositório).

*Supositórios S Labr. 50*: preparados com Suppocire C + Labrafil M 2130 CS, em partes iguais.

*Supositórios S-Labr. 40*: resultados do uso de Suppocire C + 40% de Labrafil M 2130 CS.

*Supositórios S-Labr. 35*: obtidos com o Suppocire C + 35% de Labrafil M 2130 CS.

*Supositórios S-Labr. 27,5*: preparados com Suppocire C + 27,5% de Labrafil M 2130 CS.

*Supositórios S-Labr. 22,5*: resultantes do emprego de Suppocire C + 22,5% de Labrafil M 2130 CS.

*Supositórios S-Labr. 20*: Elaborados com Suppocire C + 20% de Labrafil M 2130 CS.

*Supositórios E-Labr. 50*: preparados com massa Estarinum C + BB (2 p: 1 p) + 50% de Labrafil M 2130 CS.

*Supositórios K-Labr. 50*: resultantes de Kaomel + 50% de Labrafil M 2130 CS.

*Supositórios Sw KM-Labr. 50*: resultantes de Supoweiss KM + 50% de Labrafil M 2130 CS.

*Supositórios Sw M-Labr. 50*: obtidos de Supoweiss M + 50% de Labrafil M 2130 CS.

*Supositórios S-Labr. 50-Est*: preparados com o excipiente Suppocire C + Labrafil M 2130 CS, mas em que a substância activa era estolato de eritromicina em quantidade correspondente a 250 mg de base (+5% de suplemento).

*Supositórios WW-Labr. 27,5*: obtidos com Wecobee W + 27,5% de Labrafil M 2130 CS.

*Supositórios S-Labr. 50 lid. 2*: preparados com Suppocire C + 50% de Labrafil M 2130 CS + 2% de lidocaína.

*Supositórios S-Labr. 30 lid. 2*: preparados com Suppocire C + 30% de Labrafil M 2130 CS + 2% de lidocaína.

*Supositórios S-Labr. 27,5 lid. 3*: preparados com Suppocire C + 27,5% de Labrafil M 2130 CS + 3% de lidocaína.

*Supositórios S-Labr. 27,5 lid. 4:* preparados com Suppocire C+27,5% de Labrafil M 2130 CS+4% de lidocaína.

*Supositórios S-Labr. 27,5 amil. 2:* preparados com Suppocire C+27,5% de Labrafil M 2130 CS+2% de amilocaína.

*Supositórios S-Labr. 27,5 benz. 4:* preparados com Suppocire C+27,5% de Labrafil M 2130 CS+4% de benzocaína.

Todos estes supositórios foram previamente doseados, antes da sua utilização, bem como analisada havia sido, como é óbvio, a matéria prima utilizada para as suas elaborações.

## TÉCNICA DO DOSEAMENTO

O ensaio foi praticado utilizando um método biológico de difusão em placas com cilindros, técnica descrita em 1969 por STANLEY BELL *et al.* (29), muito ligeiramente modificada. Utiliza-se como organismo de ensaio a *Sarcina lutea*, estirpe ATCC 9341.

## PROTOCOLO DO ENSAIO

Neste caso de administração rectal, não é neste momento, usável um método de análise cruzado com padrões, visto não haver nenhum padrão aceite para o efeito, nem nenhum esquema de trabalho.

É bem evidente, por óbvias razões, que o protocolo estabelecido pela F. D. A. para as cápsulas de eritromicina não têm qualquer utilidade ou validade para o ensaio que nos ocupa (\*).

Não existindo nenhuma preparação que se recomendasse poder ser tomada como um padrão, e não podendo praticar-se, numa extensão tão numerosa de provas, um ensaio cruzado, os pacientes usados com um preparado não o foram, necessariamente, com os outros.

Não se impôs qualquer regra de jejum antes da aplicação do supositório, medida que teria de ser tomada, se se tratasse da administração oral.

Particaram-se ensaios seguindo dois tipos de protocolos.

Num deles, avaliou-se as concentrações sanguíneas obtíveis, por administração de um único supositório, após períodos determinados de tempos (1/2 hora, 1, 3 e 5 horas depois da aplicação).

No outro, apreciou-se o efeito acumulativo (ou de manutenção terapêutica) resultante de administração multidose: aplicação de um supositório de 6 em 6 horas, tendo se iniciado a administração do antibiótico pela tomada de duas cápsulas espaçadas entre si de 6 horas (cápsulas tituladas a 250 mg de eritromicina, sob a forma de estolato).

---

(\*) Para a avaliação após administração *per os*, a F. D. A. estabeleceu um protocolo, seguindo um método cruzado duplo (*Two-way crossover study*), usando os mesmos pacientes para as cápsulas em prova e para um padrão. Ora para a administração rectal, nem existe padrão nem critério para interpretação dos resultados.

Em esquema, os dois tipos de protocolo resumem-se assim:

### PROTOCOLO DE UMA ÚNICA ADMINISTRAÇÃO

Colheita do sangue antes da aplicação	Administração do supositório	Horário das colheitas de sangue			
		1/2 h. depois	1 h. depois	3 h. depois	5 h. depois

### PROTOCOLO DE ADMINISTRAÇÃO MÚLTIPLA

Horário das administrações e das colheitas							
1.º Dia				2.º Dia			
0 h.	6 h.	12 h.	18 h.	0 h.	6 h.	12 h.	18 h.
Cáp. de 250 mg.	Cáp. de 250 mg.	Colheita de sangue e aplicação de 1 supositório	Colheita de sangue e aplicação de 1 supositório	Aplicação de 1 supositório	Aplicação de 1 supositório	Colheita de sangue e aplicação de 1 supositório	Colheita de sangue

### da Ordem dos Farmacêuticos

Todos os ensaios foram praticados num número de pacientes nunca inferior a 10 (os mais significativos, pelo menos, em 20 indivíduos).

Utilizaram-se pacientes saudáveis, do sexo feminino, com pesos variando de 37,5 kg a 82 kg.

Estes indivíduos estavam isentos de administração medicamentosa susceptível de conferir actividade antimicrobiana no soro, pelo menos durante uma semana anterior, bem como durante o decorrer da prova.

### RESULTADOS

Os valores obtidos constam dos números dos quadros juntos.



# PROPAX

**NORMALIZADOR EMOCIONAL**

Centro de Documentação Farmacéutica

*agora apresentado em*

**COMPRIMIDOS MASTIGÁVEIS**

**DE 10**

**15**

**50 mg**



SUPPOSITÓRIOS E

Nomes	Sexos	Idades (anos)	Pesos (Kg)	Controle <i>Colheta de sangue (seguida da aplicação do supositório)</i>	1/2 h. depois ug/mg	2 h. depois ug/mg	3 h. depois ug/mg	5 h. depois ug/mg
M. O. S. M.	F.	17	52	sem inibição	0,625	0,350	0,300	0,185
M. L. S.	F.	19	48	»	0,275	0,325	0,100	0,095
M. S.	F.	19	51	»	—	0,500	0,325	0,220
P. O. M.	F.	19	57,5	»	0,275	—	—	—
A. M.	F.	40	56	»	0,475	0,475	1,200	0,300
M. L.	F.	18	52,5	»	0,450	0,450	1,250	0,120
A. J. O. T.	F.	18	66	»	0,350	0,350	1,200	0,120
M. G. S. S.	F.	21	55	»	0,370	0,370	1,760	0,100
M. G. F. C.	F.	25	55	»	0,475	0,170	0,120	0,075
L. M. S. R.	F.	32	57,5	»	0,275	0,375	0,165	0,063



M. L. M.	F.	15	58	»	»	0,225	0,375	0,275	0,225
C. N.	F.	25	52	»	»	0,130	0,228	0,280	0,130
N. S. A.	F.	15	56	»	»	0,225	0,350	0,325	0,225
F. C.	F.	15	56	»	»	0,280	0,250	0,275	0,235
M. A. O.	F.	21	50	»	»	0,460	0,230	0,280	0,170
M. A. P.	F.	38	60	»	»	0,20	0,145	0,130	0,135
M. L. D.	F.	23	63	»	»	0,324	0,170	0	0
M. L. S.	F.	19	63	»	»	0,325	0,450	0,500	0,475
A. R. B. M.	F.	23	67	»	»	0,340	0,320	0,320	0,250
T. M.	F.	20	53	»	»	0,325	0,340	0,225	0,155
<i>Médias</i>						0,336	0,327	0,476	0,182
<i>N.º de ensaios</i>						(19)	(19)	(19)	(19)

QUADRO I

SUPPOSITÓRIOS

Nome	Sexos	Idades (anos)	Pesos (Kg)	Controle	1/2 h. depois ug/mg	1 h. depois ug/mg	3 h. depois ug/mg	5 h. depois ug/mg
M. L.	F.	18	52.5	sem inibição	0,080	0,175	0,180	0,145
E. C. G.	F.	15	50	»	0,113	0,113	0,450	0,325
M. F. R. C.	F.	18	57	»	0,085	0,130	0,260	0,170
M. M. S. D.	F.	19	51	»	0,105	0,205	0,310	0,130
M. J. S. F.	F.	21	48	»	0,095	0,113	0,325	0,325
M. A. J. O.	F.	21	50	»	0,113	0,225	0,395	0,350
M. A. F. G.	F.	30	68	»	0,085	0,095	0,350	0,425
M. E. S. S.	F.	16	80	»	0,060	0,085	—	—
M. A. M.	F.	33	67	»	0,030	0,095	0,125	—
M. M. Q.	F.	18	63	»	0,125	0,260	0,100	0
J. S. R.	F.	26	71	»	0	0,145	0,065	0
Médias					0,081	0,149	0,256	0,207
N.º de ensaios					(11)	(11)	(10)	(9)

SUPPOSITÓRIOS C

Names	Sexos	Pesos (kg)	Idades (anos)	Controle	1/2 h. depois ug/ml	1 h. depois ug/ml	3 h. depois ug/ml	5 h. depois ug/ml
M. E. S. S.	F.	77	17	sem inibição	0,070	—	0,060	0,050
A. M. V. C.	F.	60	16	»	0,130	0,180	0,140	0,060
R. C. P.	F.	49	18	»	0,060	0,070	0,060	0,050
M. H. S. S.	F.	54	26	»	0,060	0,050	0	0
M. L. C. L.	F.	64	19	»	0,113	0,125	0,150	0,170
M. C. S.	F.	89	20	»	0,090	0,090	0,190	0,170
J. M. S.	F.	64	33	»	0,113	0,113	0,200	0,300
A. T.	F.	75	19	»	0,150	0,110	0,040	0
M. I. C. M.	F.	72	30	»	0,160	0,160	0,225	0,223
J. C. F.	F.	59	16	»	0,115	0,140	0,300	0,290
M. M. S. M.	F.	61	21	»	0,145	0,220	0,230	0,275
M. C. B.	F.	58	19	»	—	0,1	0,235	—
Médias					0,110	0,123	0,144	0,144
N.º de ensaios					(11)	(11)	(12)	(11)

SUPPOSITÓRIOS C — Benz.

Nomes	Sexos	Pesos (Kg)	Controle	Idades (anos)	1/2 h. depois ug/ml	1 h. depois ug/ml	3 h. depois ug/ml	5 h. depois ug/ml
M. T. F.	F.	50	sem inibição	20	0,145	0,325	0,340	0,075
M. E. S. S.	F.	77	»	17	—	0,095	—	—
A. M. V. C.	F.	59,5	»	16	0,25	0,263	0,150	0,0475
M. H. S. C.	F.	63	»	27	0,175	0,225	0,375	0,360
J. M. P. S.	F.	64	»	33	0,25	—	0,260	0,275
A. T.	F.	77,5	»	19	0,180	0,400	0,500	0,275
G. G. F.	F.	79	»	24	0,245	0,350	0,375	0,310
M. L. C. L. N.	F.	64	»	19	0,375	0,300	0,400	0,325
M. R. C. C.	F.	59	»	26	0,300	0,300	0,425	0,425
M. C. P. A.	F.	50	»	19	0,200	0,175	0,425	0,375
V. J. C.	F.	51	»	17	0,500	0,350	0,550	0,260
M. R. S. C.	F.	65,5	»	22	0,275	0,210	0,150	—
<i>Médias</i>					0,263	0,272	0,359	0,272
<i>N.º de ensaios</i>					(11)	(11)	(11)	(10)

SUPÓSITÓRIOS S — laur.

Nomes	Sexos	Idades (anos)	Pesos (Kg)	Controle	1/2 h. depois ug/mg	1 h. depois ug/mg	3 h. depois ug/mg	5 h. depois ug/mg
M. C. G. F.	F.	35	62	sem inibição	0,100	0,100	0,125	0
M. C. O. T. S.	F.	22	58	»	0,063	0,063	0,063	0,125
M. M. V. M.	F.	24	49	»	0,080	0,085	0,068	0,043
M. L. A. S.	F.	16	52	»	0,112	0,040	0,090	0
S. A. D. M.	F.	23	50	»	0,100	0,075	0,095	0,085
A. C. R. R.	F.	29	50	»	0,085	0,112	0,170	0,225
M. L. S. M.	F.	15	58	»	0,058	0,060	0,170	0,140
M. I. L. C. M.	F.	28	73,5	»	0,075	0,075	0,080	0,190
V. M. F. J.	F.	15	37,5	»	0,120	0,100	0,112	0,100
J. C. C. F.	F.	14	47	»	0,055	0,058	0,105	0,117
<i>Médias</i>					0,084	0,076	0,107	0,102
<i>N.º de ensaios</i>					(10)	(10)	(10)	(10)



SUPPOSITÓRIOS S — deox.

Nomes	Sexos	Idades (anos)	Pesos (Kg)	Controle	1/2 h. depois ug/mg	1 h. depois ug/mg	3 h. depois ug/mg	5 h. depois ug/mg
R. M. F. B.	F.	16	53,4	sem inibição	0,530	0,475	0,250	0,075
I. C.	M.	24	56	»	0,180	0,125	0,425	0,067
N. R. S. P.	M.	16	42	»	0,275	0,300	0,210	0,065
M. I. C. M.	F.	28	73	»	0,275	0,375	0,500	0,450
M. C. C. N.	F.	25	52	»	0,125	0,113	0,085	0,145
M. L. G. N. L.	F.	25 <sup>2</sup>	67,8	»	0,155	0,227	0,225	0,060
M. L. C. P.	F.	21	44,4	»	0,100	0,090	0,035	0
A. A.	F.	36	82	»	0	0,030	0,130	0,100
M. G. L.	F.	28	65	»	0,085	0,145	0,145	0,250
C. A. A.	F.	20	63	»	0,310	0,230	0,230	0,360
Médias					0,203	0,211	0,223	0,157
N.º de ensaios					(10)	(10)	(10)	(10)

SUPOSITÓRIOS S — hial.

Nomes	Sexos	Pesos (Kg)	Idades (anos)	Controle	1/2 h. depois ug/ml	1 h. depois ug/ml	3 h. depois ug/ml	5 h. depois ug/ml
M. L. P.	F.	63	19	sem inibição	0,105	0,260	0,250	0,15
V. J. C.	F.	52	17	» » »	0,140	0,240	—	0,225
B. P.	F.	47,8	19	» » »	0,260	0,750	0,550	0,130
M. M.	F.	64	29	» » »	0,050	0,050	0,180	0,112
E. S.	F.	76	17	» » »	0,150	0,700	0,300	0,140
M. T.	F.	50	20	» » »	0,140	0,225	—	0,170
A. B.	F.	53	27	» » »	0,070	0,320	0,250	0,170
M. H. S.	F.	54,1	26	» » »	0,225	0,600	0,090	0,050
A. R. R.	F.	51 <sup>51</sup>	30	» » »	—	0,225	0,325	—
L. D.	F.	51	24	» » »	0,075	0,230	0,350	0,320
J. F.	F.	58	15	» » »	0,140	0,225	0,320	0,220
C. B.	F.	57,5	19	» » »	0,075	0,215	0,230	0,030
I. E.	F.	77	31	» » »	0,100	0,375	0,140	0,070
Médias					0,127	0,339	0,271	0,148
N.º de ensaios					(12)	(13)	(11)	(12)

QUADRO VI

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

SUPOSITÓRIOS S — Labr. 50

Nomes	Sexos	Idades (anos)	Pesos (Kg)	Controle	1/2 h. depois ug/mg	1 h. depois ug/mg	3 h. depois ug/mg	5 h. depois ug/mg
M. C. G. F.	F.	35	62	sem inibição	0,825	2,100	4,00	1,050
M. C. O. T. S.	F.	22	58	»	0,825	0,975	0,500	4,000
D. C.	F.	23	55	»	0,270	0,325	—	—
M. L. A. S.	F.	16	52	»	0,675	0,625	0,250	0,275
L. A. D. M.	F.	23	50	»	0,825	0,750	0,240	0,250
A. C. R. R.	F.	29	50	»	0,925	0,875	0,475	0,098
L. M. C.	F.	20	43	»	0,350	0,560	4,000	0,925
M. I. L. C. M.	F.	28	73,5	»	1,050	1,625	3,300	0,050
V. M. F. J.	F.	15	37,5	»	1,100	1,250	0,200	0,113
J. C. C. F.	F.	14	47	»	0,700	1,000	1,500	0,875
L. D.	F.	24	51	»	0,275	0,310	0,625	0,360
A. R. R.	F.	30	51	»	0,200	0,325	2,050	0,260

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

R. C. P.	F	18	48,5	»	»	0,400	0,425	0,700	0,525
M. H. S.	F.	26	54,3	»	»	0,475	0,750	0,125	0,030
I. C. E.	F.	31	77	»	»	0,230	0,285	0,625	0,190
M. S. A. R.	F.	21	67,5	»	»	0,250	0,310	0,380	0,400
M. F.	F.	20	49	»	»	0,235	0,420	0,290	0,150
M. M.	F.	29	62	»	»	0,425	0,500	0,260	0,117
R. M. F. B.	F.	17	63	»	»	0,550	0,700	0,250	0,060
M. N. C. S.	F.	20	89	»	»	0,310	0,320	0,225	0,145
A. O. T.	F.	19	74	»	»	0,370	0,370	0,700	0,325
J. S.	F.	33	64	»	»	0,225	0,325	0,360	0,275
G. F.	F.	24	79	»	»	0,290	0,300	0,290	—
Médias						0,512	0,670	0,974	0,489
N.º de ensaios						(23)	(23)	(22)	(21)

QUADRO VII

Laboratoire  
Lyocentre

*Pela primeira vez*

fermentos lácticos vivos, liofilizados, resistentes, às concentrações mais elevadas de antibióticos que se encontrem no aparelho digestivo, nomeadamente de

*penicilina, estreptomicina, neomicina, cloranfenicol, tetraciclina, bacitracina e eritromicina*

Prevenção e tratamento dos  
acidentes da antibioterapia



**antibiophilus**

Caixa de 10 ampolas com 1,50 g. de pó, para solução bebível, titulando um bilião de germes por grama

Registo N.º 786 na Direcção-Geral de Saúde  
(Decreto N.º 41 448)

CENTRO DE LIOFILIZAÇÃO  
FARMACÉUTICA

MALAKOFF (FRANÇA)

REPRESENTANTES:

GIMENEZ-SALINAS & C.ª

Av. dos Estados Unidos da América, 10

LISBOA-5



# Rectofenicol

S U P O S I T Ó R I O S

ADULTOS

INFANTIL

NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO  
DAS COMPLICAÇÕES DOS ESTADOS GRIPAIS



Centro de Documentação Farmacêutica

Associação de cloranfenicol com acção antibacteriana polivalente, sulfadiazina e canfocarbonato de bismuto.

LABORATÓRIO ÚNITAS, LDA.

C. Correio Velho, 8 — LISBOA

SUPPOSITÓRIOS S — Labr. 20

Nome	Sexos	Peços (Kg)	Idades (anos)	Controle	1/2 h. depois ug/ml	1 h. depois ug/ml	3 h. depois ug/ml	5 h. depois ug/ml
A. M. V. C.	F.	58	15	sem inibição	0,100	0,145	0,280	0,060
M. R. S.	F.	63	22	»	0,145	0,155	0,330	0,180
I. C.	F.	73	29	»	0,160	0,210	0,200	0,090
I. S.	F.	55	15	»	0,190	0,375	0,090	0,325
A. S. D.	F.	55	19	»	0,100	0,145	0,375	0,225
J. F.	F.	59,5	15	»	0,117	0,275	0,230	0,125
F. C.	F.	56	19	»	0,190	0,250	0,175	0,180
C. T.	F.	58	22	»	0,100	0,112	0,230	0,170
M. A. F.	F.	69,5	30	»	0,155	0,175	0,425	0,625
R. C.	F.	59,5	26	»	0,210	0,350	0,650	0,600
M. E. S. S.	F.	76	16	»	0,025	0,025	0,055	0,125
C. F.	F.	67	35	»	0,160	0,325	0,500	0,190

M. L. C. L.	F.	66	19	»	»	0,060	0,129	0,325	0,260
N. R. S. P.	F.	45	16	»	»	0,125	0,225	0,280	0,060
C. R. M.	F.	59	22	»	»	0,038	0,060	0,350	0,360
A. R. M.	F.	68	23	»	»	0,025	0,075	0,125	0,085
E. P. P.	F.	59	19	»	»	0,140	0,375	0,400	0,250
A. R. R.	F.	51	29	»	»	0,113	0,140	0,225	0,113
L. D.	F.	51	24	»	»	0,085	0,165	0,140	0,100
M. S. D.	F.	57	20	»	»	0,045	0,063	0,145	0,500
I. C. M.	F.	76	29	»	»	0,062	0,113	0,275	0,450
J. F.	F.	59	15	»	»	0,044	0,190	0,045	0,045
C. B.	F.	58	18	»	»	0,100	0,100	0,025	0
<i>Médias</i>						0,108	0,181	0,255	0,222
<i>N.º de ensaios</i>						(23)	(23)	(23)	(22)

QUADRO VIII

SUPOSITÓRIOS S — Labr. 27,5

Nome	Sexos	Pesos (Kg)	Idades (anos)	Controle	1/2 h. depois ug/ml	1 h. depois ug/ml	3 h. depois ug/ml	5 h. depois ug/ml
M. L. S.	F.	50	19	sem inibição	0,750	0,350	0,057	0
M. M. S.	F.	59	15	»	0,163	0,175	0,475	0,175
L. A. D.	F.	51	24	»	—	0,300	0,025	0
A. C. R. R.	F.	50	29	»	0,425	0,480	0,315	0,250
M. I. C. M.	F.	75	29	»	0,500	0,375	0,325	0,280
M. F. R. C.	F.	57	19	»	0,550	0,625	0,145	0,025
M. O. B. M.	F.	70	21	»	0,625	0,260	0,060	0
M. R. S. C.	F.	63	22	»	0,650	0,350	0,375	0,325
M. A. F. G.	F.	68	30	»	0,290	0,425	0,500	0,625
M. C. P. A.	F.	47	18	»	0,400	0,375	0,040	0
M. T. F.	F.	50	20	»	0,225	0,825	0,350	0,075
A. M. V. C.	F.	61	15	»	0,350	—	0,325	0,225

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

P. M.	F.	46	33	»	»	0,050	0,080	0,225	0,275
C. R.	F.	56	21	»	»	0,060	0,160	—	—
M. F. V. C.	F.	53	18	»	»	0,060	0,180	0,224	0,250
M. M.	F.	62	29	»	»	0,055	0,070	0,235	0,070
M. M. S. S.	F.	76	17	»	»	0,030	0,040	0,350	0,425
M. T. F.	F.	49	20	»	»	0,105	0,145	0,425	0,225
J. M. P. S.	F.	64	33	»	»	0,045	0,045	0,080	0,125
A. J. O. T.	F.	74	19	»	»	0,060	0,170	0,400	0,425
M. H. S. C. Q.	F.	64	27	»	»	0,070	0,260	0,875	0,650
G. G. P. F.	F.	76	24	»	»	0,040	0,060	0,275	0,400
M. M. S. D. M.	F.	61	21	»	»	0,060	0,113	0,145	—
M. L. S.	F.	52	20	»	»	0,070	0,080	0,312	0,290
M. R. S. C.	F.	61	23	»	»	0,045	0,060	0,235	0,060
A. P.	F.	56	27	»	»	0,090	0,090	0,325	0,290
P. B. M.	F.	46	33	»	»	0,090	0,143	—	0,500
C. R.	F.	56	21	»	»	0,110	0,110	0,250	0,315

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos



Nomes	Sexos	Peços (Kg)	Idades (anos)	Controle	1/2 h. depois ug/ml	5 h. depois ug/ml	3 h. depois ug/ml	5 h. depois ug/ml
M. P. M. C.	F.	52	22	sem inibição	0,055	0,090	0,200	0,100
A. M. M.	F.	61,2	29	»	0,066	0,090	0,160	0,880
L. C. P.	F.	45,5	20	»	0,470	0,280	0,150	—
F. V.	F.	53	18	»	0,128	0,187	0,255	0,325
M. Q.	F.	67	19	»	0,143	0,390	0,450	0,360
A. M.	F.	70	34	»	0,090	0,090	0,300	0,100
M. L. L.	F.	70	26	»	0,033	0,090	0,280	0,400
O. M. V. C.	F.	80	21	»	0,090	0,100	0,400	0,310
C. R.	F.	52	18	»	0,077	0,110	0,275	0,310
A. S. M.	F.	63	21	»	0,550	0,360	0,100	0,077
Médias					0,161	0,172	0,255	0,221
N.º de ensaios					(37)	(37)	(36)	(35)

QUADRO IX

Nome	Sexos	Pesos (Kg)	Idades (anos)	Controle	1/2 h. depois ug/ml	1 h. depois ug/ml	3 h. depois ug/ml	5 h. depois ug/ml
L. C.	F.	64	19	sem inibição	0,15	0,200	0,275	0,180
M. H. S.	F.	54	26	»	0,230	1,000	0,400	0,165
A. R. R.	F.	51	30	»	0,295	—	0,350	0,190
L. D.	F.	51	24	»	0,375	0,525	0,300	0,060
M. R. S. C.	F.	64	22	»	0,225	0,375	0,725	0,325
H. C.	F.	63	27	»	0,300	0,350	0,625	0,475
J. S.	F.	63	33	»	0,170	—	0,280	0,260
G. C.	F.	58	22	»	0,180	0,230	0,375	0,350
G. C. F.	F.	81,5	24	»	0,050	0,100	0,225	0,225
A. T.	F.	77	19	»	0,350	0,290	0,190	0,070
M. J. S.	F.	80	17	»	0,375	0,625	0,700	0,400
Médias					0,229	0,310	0,404	0,234
N.º de ensaios					(11)	(9)	(11)	(11)

SUPPOSITÓRIOS S — EST

Nome	Sexos	Pesos (Kg)	Idades (anos)	Controle	1/2 h. depois ug/ml	1 h. depois ug/ml	3 h. depois ug/ml	5 h. depois ug/ml
M. C. T.	F.	64	35	sem inibição	0,025	0,125	0,225	0,155
G. M. R.	F.	77	45	»	0,025	0,130	0,190	0,200
M. M. M.	F.	63	28	»	0,025	0,170	0,130	0,085
N. R. S. P.	F.	44	16	»	0,025	0,050	0,085	0,975
A. C. R. R.	F.	50	29	»	0,025	0,130	0,225	0,135
M. C. M.	F.	51	19	»	0,025	0,050	0,275	0,235
M. M. S. L.	F.	53	23	»	0,050	0,145	0,100	0,030
M. C. B.	F.	56	18	»	0,025	0,350	0,075	0,117
M. M. S. A.	F.	59	15	»	0,025	0,050	0,100	0,075
M. R. C.	F.	64	22	»	0,025	0,050	0,145	0,190
I. S. D.	F.	56	15	»	0,025	0,125	0,180	1,725
M. I. C. M.	F.	73	28	»	0,025	0,087	0,112	0,117
Médias					0,064	0,121	0,153	0,336
N.º de ensaios					(12)	(12)	(12)	(12)

## **COLEOCLINOL — GRANULADO**

### **Estimulante Hepato-Biliar**

COMPOSIÇÃO: — Princípio activo das folhas da kinkeliba — Ácido dehidrocólico Hexametilenatetramina — Peptona de Witte — Sulfato de magnésio.

*Colecistoquinético — Colagogo — Colofluidificante*

## **BELAGASTRINA — PÓ**

### **Hipercloridria — Gastralgias**

COMPOSIÇÃO: — Salicilato de bismuto — Carbonato de cálcio — Óxido de magnésio — Hidrato alumínio coloidal — Bicarbonato de sódio — Extracto de beladona.

*Perturbações gastro-intestinais*

## **FOSFOVITAM — INJECTÁVEL**

### **Complexo fosforado + Vitam. C**

COMPOSIÇÃO: — P-dimetilamino-O-toluil-fosfinato sódico — Ácido I-ascórbico puro

*Estimulante geral do metabolismo*

**LABORATÓRIOS DE QUIMIATRIA KEVEL**  
EDUARDO DE ALMEIDA & C.<sup>ª</sup>  
**PORTO**

# **Pestana & Fernandes, Lda.**

**Drogas, Produtos Químicos e Especialidades Farmacêuticas**

Telefones: 36 61 71 (PPC-5 linhas)

Telegramas: PEBRANDES

Reagentes puros, «pro-analysis», e para microanálises / Indicadores e indicadores de PH / Matérias corantes e soluções de matérias corantes / Preparações diversas para microscopia / Preparados para fins científicos / Papéis reagentes e papéis de filtro

**Acessórios de Farmácia e de Laboratório**  
**Fornecimentos completos para Farmácias e Drogarias**

Fornecedores dos Hospitais e Laboratórios oficiais

Rua dos Sapateiros, 39 (Armazéns Gerais e Escritório)

Rua da Prata, 153 (Representações)

Rua da Madalena, 179 (Químicos)

LISBOA

SUPOSITÓRIOS ERYT.

Nomes	Sexos	Pesos (Kg)	Idades (anos)	Controle	1/2 h. depois ug/ml	1 h. depois ug/ml	3 h. depois ug/ml	5 h. depois ug/ml
M. I. L. C. M.	F.	74,2	30	sem inibição	0,410	0,500	0,450	0,375
J. C. F.	F.	58	15	»	0,150	0,320	0,460	0,200
L. A. D.	F.	51	24	»	0,130	0,360	0,260	0,140
A. C. I. R.	F.	51	29	»	0,140	0,205	0,605	0,400
M. J. S. R.	F.	58	19	»	0	0	0	0
M. O. V.	F.	54	27	»	0,325	0,600	0,250	0,090
M. L. C. L.	F.	64	19	»	0,0675	0,225	0,431	0,350
M. N. S.	F.	89	20	»	0,550	—	0,500	0,350
M. R. C. C.	F.	53	26	»	0,230	0,603	0,550	0,380
M. M.	F.	65	29	»	0,609	0,450	0,190	0,058
M. E. S. S.	F.	80	17	»	0,250	0,350	0,075	0
M. T. F.	F.	50	20	»	0,165	0,290	0,070	0

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos



A. M. V. C.	F.	58	15	»	»	0,105	0,275	0,525	0,600
M. M.	F.	63	19	»	»	0,400	0,450	0,425	0,210
M. C. O. T.	F.	57	22	»	»	0,132	0,155	0	0
I. S.	F.	57	15	»	»	0,100	0,525	0,190	0,075
M. A. F. G.	F.	68	30	»	»	0,245	0,775	0,825	0,875
M. R. C. C.	F.	59	26	»	»	0,200	0,500	0,325	0,350
M. L. C. L. N.	F.	65	18	»	»	0,145	0,325	0,625	0,200
M. N. C. S.	F.	89	19	»	»	0,310	0,555	0,425	0,200
M. H. S. S.	F.	53	26	»	»	0,475	0,875	0,175	0,075
L. D.	F.	51	24	»	»	0,160	0,275	0,250	0,075
A. R. R.	F.	50	29	»	»	0,100	0,350	0,500	0,190
I. C.	F.	73,5	29	»	»	0,725	0,450	0,325	0,700
Médias						0,259	0,409	0,351	0,249
N.º de ensaios						(24)	(24)	(24)	(24)

SUPOSITÓRIOS P — Labr. 27.5

Nomes	Sexos	Pesos (Kg)	Idades (anos)	Controle	1/2 h. depois ug/ml	1 h. depois ug/ml	3 h. depois ug/ml	5 h. depois ug/ml
M. L. S.	F.	52	20	sem inibição	0,550	0,550	0,380	0,365
M. I. L. C. M.	F.	76	30	»	0,425	0,190	0,027	—
A. C. R. R.	F.	51	29	»	1,300	0,642	0,375	0,145
L. A. D.	F.	51	24	»	0,747	0,684	0,190	0,045
M. C. J. B.	F.	58,5	19	»	0,053	0	0	0
R. C. P.	F.	48	18	»	1,510	0,400	0,100	0,035
M. M.	F.	63	29	»	1,300	0,831	0,170	0,014
M. M. F. F.	F.	55,3	18	»	1,100	0,684	0,150	0,052
A. T.	F.	77	19	»	0,642	0,550	0,621	0,350
M. H. S. C.	F.	63	27	»	1,750	1,750	0,060	0
J. M. P. S.	F.	64	33	»	0,550	0,260	0,165	0,070
Médias					0,759	0,594	0,203	0,107
N.º de ensaios					(11)	(11)	(11)	(10)

um velho problema da medicina ...  
...que resolve

# ACNIL

## A TERAPÊUTICA DO ACNE JUVENIL

Lave-se o rosto com água quente.

Aplique-se ACNIL.

Não mancha, e a sua preparação em forma de gel permite um contacto prolongado dos medicamentos com a cútis.

ACNIL contém Hexaclorofeno e Tioxolona, novo derivado de síntese que desinfecta, elimina a inflamação e activa as defesas naturais da pele.

ACNIL regula a secreção sebácea, tem acção queratolítica, antibacteriana e antimicótica.

EM BISNAGAS DE 50 G.



Centro de Desenvolvimento Farmacêutica  
dos Laboratórios Vitória

# ACNIL

LABORATÓRIOS VITÓRIA  
VENDA NOVA - AMADORA

SUPPOSITÓRIOS E — Acumulativo

Nomes	Sexos	Idades (anos)	Pesos (Kg)	COLHEITA DE SANGUE 1.º Dia		COLHEITA DE SANGUE 2.º Dia	
				12 horas ug/mg	18 horas ug/mg	12 horas ug/mg	18 horas ug/mg
M. M.	F.	28	68,3	1,050	0,280	0,135	0,170
L. O.	F.	19	46	2,750	0,750	0,1125	0,030
R. G. S. R.	F.	19	68,9	0,425	0,380	0,075	—
M. A. R.	F.	27	69	0,950	0,350	0,235	0,175
L. S.	F.	19	59	1,250	0,300	0,265	0,025
J. S.	F.	32	62,5	1,450	0,560	0,190	0,100
G. F.	F.	23	75	0,875	0,600	0,180	0,265
N. A.	F.	23	69	2,250	0,925	0,100	0,100
O. S.	F.	37	56,5	1,050	0,325	0,095	0,155

A. S.	F.	20	54,5	1,050	0,375	0,725	0,400
S. D.	F.	24	51	0,225	0,140	0,130	0,050
L. P.	F.	18	52	0,030	0,225	0,080	0
L. B.	F.	17	56	0,055	0,185	0,065	0,160
M. S. A.	F.	24	57	0,130	0,0625	0,055	0,325
E. C. G.	F.	16	49	0,130	0,425	0,130	0,200
M. L.	F.	19	52	0,345	0,200	0,315	0,275
J. F.	F.	15	59	0,100	0,250	0,155	0,225
I. C.	F.	27	73	0,0725	—	0,130	0,170
<i>Médias</i>				0,788	0,3725	0,176	0,166
<i>N.º de ensaios</i>				(18)	(17)	(18)	(17)

QUADRO XIII

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos



SUPPOSITÓRIOS S — Labr. 50 — Acumulativo

Nomes	Sexos	Idades (anos)	Pesos (Kg)	COLHEITA DE SANGUE 1.º Dia		COLHEITA DE SANGUE 2.º Dia	
				12 horas ug/mg	18 horas ug/mg	12 horas ug/mg	18 horas ug/mg
A. G. O. T.	F.	18	66	1,200	0,625	0,350	0,125
N. A. G. G.	F.	23	68	1,700	1,350	0,250	0,500
J. M. P. S.	F.	32	61	2,000	0,625	0,130	—
F. A. P.	F.	28	59	2,950	0,655	—	0,100
A. C. R. R.	F.	29	50	0,805	0,675	0,260	0,500
M. F. S.	F.	17	46	1,500	1,255	0,117	0,085
C. B.	F.	18	56	1,200	0,355	—	—
M. L. M.	F.	15	58	1,200	0,350	—	—
M. A. F.	F.	30	68	1,250	0,325	0,675	—
M. E. S.	F.	16	76	1,500	0,500	0,600	0,130
M. R. C.	F.	25	58	1,200	0,350	—	—
G. L.	F.	34	62	2,500	0,725	0,160	0,190

M. L. A. S.	F.	16	52	0,925	0,450	0,280	0,525
M. J. C. S.	F.	16	74	0,475	0,470	0,325	0,100
A. S.	F.	17	57	0,655	0,325	0,210	0,600
M. M. Q.	F.	18	63	0,975	0,430	0,115	0,160
C. E. S.	F.	32	83	1,50	0,675	0,225	0,300
G. G. F.	F.	23	76	1,60	0,875	—	—
A. C. S.	F.	16	57	1,75	0,675	0,200	0,750
M. L.	F.	18	54	1,50	0,675	—	0,300
M. M. B.	F.	37	60	1,00	0,925	0,230	0,425
M. L. S. P.	F.	18	54	0,750	0,300	—	0,350
E. C. G.	F.	15	53	1,60	1,025	0,250	0,400
M. A. O.	F.	21	53	0,325	0,975	0,123	0,113
M. L. B. C.	F.	16	56	1,00	0,475	0,375	0,230
<i>Médias</i>				1,286	0,630	0,270	0,309
<i>N.º de ensaios</i>				(25)	(25)	(18)	(19)

QUADRO XIV

## DISCUSSÃO

Um dos problemas com que deparamos foi de conhecer qual a concentração no soro sanguíneo tida como terapêuticamente eficaz. Uma pesquisa bibliográfica sobre os trabalhos de eritromicina (e derivados) permitiu-nos apreciar a seguinte situação.

Não encontramos, propriamente, referência a um valor tido como o nível terapêutico.

Pudemos, no entanto, deparar com dados que salientamos e que, até certo ponto, permitem a dedução de uma estimativa para o efeito.

Embora os resultados não sejam precisamente concordantes, pode-se aceitar que vários organismos apresentam uma sensibilidade à eritromicina francamente abaixo de 1 mcg/ml.

Estudos de avaliação do número de vezes que o soro pode ser diluído antes de perder o poder de inibir organismos patogénicos mostraram que as concentrações por nós obtidas com os supositórios em estudo são muito superiores às concentrações bacteriológicamente activas.

Numa determinação laboratorial dessa sensibilidade à eritromicina, GRIFFITH refere (30) várias estirpes de *Staphylococcus aureus*, o *Diplococcus pneumoniae* e o *Streptococcus pyogenes* C203 como inibidos por concentrações inferiores a 1 ug/ml de eritromicina.

Segundo o mesmo A. e associados (31), o laurilsulfato de propionil-eritromicina conferia a média no máximo de concentração, quando em jejum, por administração de comprimidos correspondentes a 250 mg de eritromicina (à 1 h., em 12 indivíduos) 43 mcg/l. Ora, este soro só ao fim de diluído cerca de 42 vezes perdeu a acção inibidora para os agentes patogénicos.

Sendo assim, a concentração bacteriológicamente eficaz andava à volta de 1 mcg/ml.

Mas vários outros trabalhos revelam que esse valor deve ser bastante inferior, para um grande número de organismos patogénicos.

A sensibilidade à eritromicina conforme os organismos ensaiados sensíveis ao antibiótico (retirando o *Cl. perfringens*, que exige uma maior concentração) processa-se de 0,9 a 0,02 micogramas por ml (33).

Aliás, segundo BLOUGH e associados (13), a média dos níveis do antibiótico no soro em mcg/ml, ao fim de 2 e 4 horas, após a administração de 1 dose de 250 mg, é sempre inferior a 1 mcg, mesmo para os compostos que conferem mais elevadas concentrações.

Estes AA. estabeleceram, usando como organismo de ensaio o *Staphylococcus 209 P*, como concentração inibidora, em mcg/ml, em < 0,10, 0,15, 0,3, 0,3, 0,4 e 0,4, consoante o valor de pH, respectivamente para valores de 7,4, 6,7, 6,5, 6,4, 6,0 e 5,9.

Em ensaios *in vitro*, de avaliação das concentrações mínimas inibidoras, estreptococos sensíveis, grupos A, B, C e G (\*), em 393 es-

---

(\*) O grupo D (enterococo) é menos sensível.

tirpes, até 0,4 mcg/ml de eritromicina, 90 por cento dos organismos foram inibidos e até à concentração de 0,1 mcg/ml ainda foram inibidos um pouco mais de 60 por cento dos organismos.

A concentração mínima inibidora para o *M. aureus* pela eritromicina (exceptuando 8 estirpes em 34) não se mostrou superior a 0,2 mcg/ml (32). Segundo os estudos em *Boston City Hospital*, em 1955, a sensibilidade *in vitro* do *M. aureus* à eritromicina, em 103 estirpes, até 0,8 mcg/ml, foi tal que 80 por cento das estirpes foram inibidas (32).

Segundo os estudos de HIRSCH e associados (34), uma dose singular, oral, de propionato de eritromicina (500 mg) leva à obtenção de uma actividade antibacteriana no soro, no homem normal, tal que, permite uma diluição de 256 vezes do soro com o máximo de pico na concentração (às 2 horas após a administração) para o *Streptococcus* 98. Ao cabo de 8 horas após a administração, ainda era permitida uma diluição de 64 vezes. Para o *Staphylococcus* 209 P, ao fim de 4 horas após a administração de igual dose oral, o plasma poderia ser diluído umas 24 vezes, e 8 vezes decorridas 8 horas.

Nos resultados de STEPHENS e outros (35), o soro após a administração de cápsulas de 1 dose de 250 mg, pode ser diluído antes de perder o poder inibidor (10 indivíduos em jejum) 60 vezes, ao atingir-se a concentração pico, ao fim de 2 horas e ainda vinte e tal vezes, após 6 horas.

Por tudo o que acabamos de desenvolver, é fácil depreender que se mostram terapêuticamente eficazes as concentrações obtidas pela administração rectal de supositórios de eritromicina a 250 mg, no homem adulto, e isto para qualquer dos excipientes experimentados.

Em todo o caso, as concentrações no soro são susceptíveis de atingirem médias significativamente mais elevadas, desde que se incorpore no excipiente dos supositórios um adjuvante adequado.

Entre os adjuvantes experimentados para reforçamento da absorção, nas concentrações ensaiadas, apenas um se mostrou, excepcionalmente, vantajoso: o «Labrafil M 2130 CS».

Não se nos tornava cómodo multiplicar o número de ensaios para avaliar a eventual divergência de resultados consequentes à variação da concentração dos tensioactivos experimentados. Na realidade, para a ilacção de uma conclusão segura a tal respeito, tornava-se necessário variar, dentro de uma certa gama, as concentrações do tensioactivo a experimentar.

Por razões óbvias, o ensaio no homem é sempre embaraçoso atingir uma enorme extensão, como então teria de suceder.

Não podemos, no entanto, perder de vista que o efeito da presença de um dado tensioactivo, em certa quantidade, em determinada formulação, tem de ser avaliado em cada caso, pois pode ser, pelo menos, inesperado o resultado colhido.

Como se sabe, a quantidade e o tipo de surfactante têm grande influência (e até o método de o incorporar) no efeito que exercem na solubilidade das substâncias medicamentosas.

Como está demonstrado, em variadíssimos trabalhos experimentais, e foi largamente documentado numa revisão de conjunto por um de nós elaborada (15), o pormenor da concentração do tensioactivo utilizado pode determinar consequências muito distintas, invertendo-se mesmo os resultados, do efeito sobre a absorção das substâncias medicamentosas a que se associe.

É, pois, curioso assinalar que a presença do laurilsulfato de sódio, na concentração por nós experimentada, ocasionou nítida redução da absorção da eritromicina, como quem diz uma diminuição da sua actividade farmacológica.

É de aceitar, porém, que noutras concentrações se verificasse uma inversão deste efeito, e, ao invés, ocasionasse um acréscimo de absorção.

Como tivemos ocasião de destacar nas conclusões que resumimos nessa revisão de conjunto, não é, de modo algum, previsível o comportamento de um tensioactivo sob o aspecto de efeito sobre a absorção, pelo que, em cada caso, se torna necessário uma prévia experimentação.

Por outro lado, se se mostraria recomendável apreciar o efeito de administração de multidoses, em qualquer avaliação deste tipo, dado que a administração deste antibiótico se faz utilizando-o em regime de multidosagem, devemos acrescentar que se nos apresentou como necessário no caso de incluído um agente tensioactivo.

Por um determinado surfactante ter revelado uma certa acção sobre a absorção de dada droga medicamentosa, quando ensaiada numa dose única, não é lícito deduzir que essa acção será a mesma, quando a administração se fizer em multidose. Por exemplo, com a griseofulvina, enquanto se verificou reforço de absorção por inclusão de um agente de tal natureza na formulação de unidose, esse efeito deixou de ser observado em regimen de multidosagem (36).

A avaliação do eventual efeito acumulativo foi apreciado com dois tipos de supositórios: com os supositórios E (preparados com um dos tipos de excipientes, sem qualquer adjuvante de absorção) e com o supositórios S-Labr. 50 (obtidos com um dos excipientes associado ao adjuvante da absorção que revelou particular efeito reforçativo da actividade antibiótica).

Há um pormenor para que se deve chamar a atenção: embora não se verifique, mesmo com a administração dos supositórios S-Labr. 50, um verdadeiro efeito acumulativo ou seja, subida progressiva dos teores antibióticos sanguíneos, a manutenção dos dois valores tem de fazer-se, para as diferentes horas entre duas administrações medicamentosas, em termos de valores superiores aos encontrados nas colheitas de sangue, dado que estas foram, precisamente, sempre, praticadas no final do período administrativo, ou seja, imediatamente antes da aplicação do novo supositório.

A este respeito, é curioso assinalar o que acidentalmente ocorreu com um dos pacientes e como a irregularidade de administração se veio a revelar nas concentrações sanguíneas encontradas.



No estudo do efeito por multidosagem, a paciente A. S. (10.<sup>a</sup> do quadro n.º XIV) revelou (\*) que o supositório que deveria ser aplicado às 0 horas do 2.º dia o tenha sido apenas às 3 horas e 40 minutos e o supositório seguinte, que deveria ser aplicado às 6 h., o foi às 9 h. e 40 min. (manteve o lapso de 6 horas).

Por outras palavras, a colheita das 12 horas do 2.º dia foi praticada quando decorriam apenas duas horas e vinte minutos depois, o que determinou a obtenção de uma concentração antibiótica completamente destacada, para mais alto, em relação aos valores encontrados para todas as outras pacientes do grupo.

Ficou bem demonstrado o efeito reforçador da absorção da eritromicina administrada rectalmente, pela inclusão de Labrafil M 2130 CS na proporção de 50 por cento, no excipiente dos supositórios.

Contrariando a vantajosa utilização deste reforçador de absorção, a quase totalidade de pacientes queixou-se de ardor local, no momento da aplicação do supositório, em grau suficientemente intenso para se tornar incómoda a aplicação.

Esta circunstância levou-nos a proceder a experimentação esclarecedora dos seguintes problemas:

- a) Poder-se-á reduzir a percentagem de Labrafil M 2130 CS, encontrando-se um teor que permita o desaparecimento do ardor local, sem prejuízo do efeito acentuado da absorção?

Ou será antes o acréscimo, muito sensível, de absorção de eritromicina que é a causa de aquele efeito molesto e não, propriamente, a presença em quantidade elevada do Labrafil M 2130 CS nos supositórios?

Pôs-se, portanto, também, o problema:

- b) É a simples presença de 50 por cento de Labrafil M 2130 CS nos supositórios que ocasiona a citada inconveniência?

Para esclarecer a preposição a), prepararam-se supositórios com o mesmo teor de eritromicina, mas contendo apenas 20 por cento de Labrafil M 2130 CS (Supositórios S-Labr. 20).

Pelos resultados obtidos, concentrações sanguíneas consequentes à sua administração rectal, referidos no Quadro VIII, reconhece-se que o Labrafil M 2130 CS incluído na percentagem de 20 por cento é incapaz de beneficiar a absorção, uma vez que não se verificou significativa diferença em relação aos valores encontrados pela administração de supositórios de excipiente simples Suppocire S (sem inclusão alguma, pois, de agente reforçador da absorção).

Com estes supositórios incluindo 20 por cento de Labrafil M 2130 CS deixou de se verificar a ardência local.

Tomou, portanto, vulto a dúvida: é o simples teor de Labrafil M 2130 CS que condiciona a ardência?

---

(\*) Durante a noite, os supositórios eram aplicados na residência dos pacientes.

Procurou-se, pois, esclarecer esta questão.

Prepararam-se supositórios isentos de substância activa, apenas de excipiente constituído, em partes iguais em peso, de Supocire C e de Labrafil M 2130 CS.

A aplicação rectal destes supositórios em 15 pacientes revelou que não ocorria a ardência.

Estava, pois, demonstrado que a queixa observada pela aplicação de supositórios de eritromicina a 250 mg contendo 50 por cento de Labrafil M 2130 CS, não era devida, propriamente, à presença deste reforçador de absorção, mas tão somente à maior quantidade de eritromicina libertada num dado momento.

Chegados a estes esclarecimentos, pôs-se outra interrogação:

- c) Não seriam localmente irritantes supositórios com 250 mg de eritromicina em excipiente Supocire C contendo 35 por cento de Labrafil M 2130 CS? A não se verificar neste caso ardência, aconteceria que, também, não ocorreria significativo acréscimo de absorção do antibiótico?

Começou por se esclarecer a primeira dúvida, guardando o esclarecimento da segunda questão para o caso de não ocorrer ardência.

Esta acção, porém, foi revelada pelos pacientes a que se aplicaram os supositórios de eritromicina a 250 mg contendo 35 por cento de Labrafil M 2130 CS.

Não se chegaram, pois, a avaliar concentrações sanguíneas do antibiótico promovidas pela administração destes supositórios, dado o comportamento de intolerância dos mesmos.

Pôs-se-nos, então, uma outra via a explorar, embora nos fosse fácil, agora, aceitar que todas as vezes que ocorresse acentuada absorção, também, concomitantemente, deveria observar-se ardência.

O outro caminho que fomos explorar foi o de usar um derivado da eritromicina, em vez de base.

Por este modo, suspeitávamos que, eventualmente, a ardência por aplicação dos supositórios poderia desaparecer, mas certamente com a concomitante queda dos níveis sanguíneos de antibióticos atingidos.

Foi o que ainda procurámos esclarecer. Como ponto de partida, aplicaram-se a 15 pacientes supositórios contendo 250 mg de eritromicina, sob a forma de estolato (portanto, providos da mesma actividade antibiótica dos supositórios anteriormente experimentados).

Não se verificou a menor queixa por esta aplicação.

Procedeu-se, então, à avaliação das concentrações obtidas pela administração destes supositórios. Os resultados obtidos constam do Quadro X.

A sua observação revela que, também, neste caso, como receávamos, o desaparecimento do ardor era correspondente a uma descida, marcada, das concentrações sanguíneas antibióticas atingidas (idênticas às consequentes à aplicação de supositórios sem a presença de Labrafil M 2130 CS).

Não deixa de ser curioso assinalar que no caso da administração dos supositórios de eritromicina em que se usou o sal estolato as concentrações vão subindo, nos diferentes tempos de colheitas do sangue, como que em degraus de uma escada (pormenor mais evidente no Gráfico n.º 8), o que certamente se deve a sucessivas libertações, após diferentes graus de hidrólise.

Um outro caminho nos propuzemos explorar:

Embora com uma certa improbabilidade (visto a persistência de irritação acompanhar a subida de absorção da eritromicina), procurou-se ver se o emprego de alguma massa de supositórios disponível (diferente de Suppocire) permitiria suprimir ou atenuar aquela acção indesejável.

Nesta ordem de sentido, aplicaram-se, a grupos de 10 pacientes, supositórios, não só simplesmente dos excipientes anteriormente apontados, como de supositórios incorporando 250 mg de eritromicina e 50% de Labrafil M 2130 CS nos mesmos excipientes.

Em todos os casos, embora os supositórios (com igual peso) de quaisquer das massas excipientes se revelassem destituídos de efeito irritativo, os supositórios de eritromicina com elas preparados e 50% de Labrafil M 2130 CS mostraram desenvolver, sempre, em todos os casos, aquele efeito.

Enveredou-se, então, por um outro caminho: reduzir a quantidade de agente facultador da absorção do antibiótico, procurando-se um compromisso entre a eficácia do acréscimo de absorção explorável sem chegar a produzir efeito irritativo, ou seja, subir a concentração daquele agente acima de 20% (concentração em que se verificou não resultar reforçamento dos níveis antibióticos).

Nessa ordem de ideias, experimentaram-se supositórios de eritromicina contendo quantidades variáveis de Labrafil M 2130 CS (tendo-se optado pelo excipiente Suppocire, embora, naturalmente, de um modo geral, qualquer outro pudesse igualmente resolver o problema). (Os supositórios de eritromicina com uma das massas excipientes, quando com 50 por cento de Labrafil M 2130 CS, provocaram além da irritação local habitual, cólicas intestinais na maior parte dos pacientes).

Fixámo-nos nos supositórios contendo 27,5% de Labrafil M 2130 CS (Supositórios S-Labr. 27,5) que já revelaram o benefício da presença do agente reforçador da absorção e ofereciam uma intolerância nitidamente menos acentuada do que no caso dos supositórios contendo 50% de Labrafil M 2130 CS (Supositórios S-Labr. 50).

Chegados os nossos ensaios a estes termos, entretanto, um facto novo ocorreu e que nos permitiria alicerçar a nossa suposição de que os valores obtidos pela administração de supositórios de 250 mg de eritromicina em excipiente isento de reforçador da absorção teriam níveis terapêuticamente eficazes.

O facto a que queremos aludir foi o conhecimento que, entretanto, tivemos de que uma firma norte-americana havia colocado no seu mer-

cado, precisamente, supositórios de eritromicina. Seduziu-nos a ideia de administrá-los e dosear as concentrações sanguíneas resultantes.

Estes supositórios destinam-se à administração infantil e doseiam a 125 mg. Para, evidentemente, o ensaio ser praticado nas mesmas condições daquelas em que vínhamos procedendo, em cada paciente aplicou-se simultaneamente 2 supositórios, os quais perfaziam, precisamente, os 250 mg de antibióticos que estávamos utilizando.

Os resultados obtidos constam do Quadro XI.

Os valores colhidos (não se verificou queixa de acção local) mostraram-se inferiores aos obtidos pela aplicação dos supositórios de Suppocire C+50% de Labrafil M 2130 CS e idênticos aos resultados da administração de supositórios de Suppocire C+ 27,5% de Labrafil M 2130 CS.

Estudou-se o benefício da inclusão de um anestésico local para efeito de melhorar a tolerância local e, nessa ordem de ideias, prepararam-se os supositórios com 2, 3 e 4% de lidocaína (em excipiente Suppocire C incluindo 50, 30 e 27,5% de Labrafil M 2130 CS) (vide lista de supositórios preparados, anteriormente discriminada).

O benefício da inclusão deste anestésico local não foi total, tanto menos completo quanto mais elevada era a percentagem de Labrafil M 2130 CS usada.

Começamo-nos, pois, a fixar na utilização de 27,5 % deste agente promotor da absorção.

Preparam-se também supositórios com 2% de amilocaína (cloridrato de benzoato de 1-dimetilaminometil-1 metilpropil) e 4% de benzocaína (aminobenzoato de etilo) em excipiente Suppocire C incluindo 27,5 de Labrafil M 2130 CS (vide lista citada).

Os efeitos das diferentes substâncias anestésicas foram, praticamente, idênticos.

Ainda se procurou apreciar o efeito (e sua tolerância local) de supositórios com 27,5% de Labrafil M 2130 CS incorporado numa das massas americanas que num primeiro ensaio pareceu mostrar melhor tolerância local. Avaliaram-se, assim, os níveis circulantes dos Supositórios de eritromicina em Paramount B contendo 27,5% de Labrafil M 2130 CS (Supositórios P—Labr. 27,5).

Os resultados desta prova constam do Quadro XII.

Por eles se vê que, se na colheita da 1/2 h., se observa diferença estatística, para mais, em relação aos supositórios S-Labr. 27,5, nas outras tomadas de sangue a outras horas tal não aconteceu.

Uma outra prova que praticámos teve em vista observar se a administração, de 6 em 6 horas, de um supositório de 250 mg de eritromicina, no adulto, determinaria efeito acumulativo dos níveis circulantes.

Nessa ordem de ideias, procederam-se a dois ensaios segundo o esquema anteriormente descrito.

Inicialmente, experimentou-se este efeito usando supositórios com o excipiente Massa Estarinum (BB+C; 1:3).



Não se verificou efeito acumulativo, ou seja, progressivo acréscimo dos valores das concentrações sanguíneas. O valor da última colheita de sangue (18 horas do 2.º dia) (Quadro n.º XIII) não se mostrou superior ao obtido à 5.ª hora após a administração de um único supositório (Quadro I).

Procedeu-se a uma prova idêntica, ou seja, segundo o mesmo esquema, com os supositórios em que o excipiente foi Suppocire com 50% de Labrafil (Quadro XIV).

Ainda, neste caso, não se observou efeito acumulativo. (Deve notar-se que o horário das colheitas dos sangues corresponde a 6 horas após a aplicação dos supositórios, ou seja, apanha-se o valor limite mínimo).

### APRECIÇÃO ESTATÍSTICA

A avaliação estatística dos vários resultados obtidos procurou responder a várias questões postas:

1) Verificam-se diferenças entre os supositórios E, S e C, que são preparados com simples excipientes diferentes?

Pretendeu-se, assim, saber se são nitidamente consequentes as diferenças entre os vários excipientes simples, estudados.

2) São observáveis diferenças entre os supositórios obtidos com um mesmo excipiente (supositórios S, tomados como padrão) e outros diversos resultantes de incorporação, na mesma massa, de distintos agentes promotores da absorção (Supositórios S-laur., S-deox., S-Labr. e S-hial.)?

Procurou-se, aqui, denunciar se são significativas as divergências obtidas pela inclusão dos diferentes agentes emulsificadores nas concentrações usadas.

3) Desejou-se, ainda, esclarecer se as diversas concentrações experimentadas de um agente emulsificador promotor da absorção, num mesmo excipiente, determinam, em todos os casos, variações significativas (diferenças de resultados de concentrações sanguíneas entre os supositórios S-Labr. 50, S-Labr. 27,5, S-Labr. 20).

4) Pretendeu-se conhecer se a administração de 6 em 6 horas de um supositório de eritromicina num excipiente simples (Massa Estarinum), (após uma tomada, inicial, de duas cápsulas espaçadas de 6 horas) vinha a determinar efeito acumulativo dos níveis circulantes (diferenças de resultados entre a colheita ao cabo de 5 horas após a administração de um único supositório e a colheita das 18 horas do 2.º dia de administração).

5) Determinou-se se a administração de 6 em 6 horas de um supositório de eritromicina num dado excipiente (Suppocire) com 50% de Labrafil M 2130 CS (Supositório S. Labr. 50%) (após uma tomada,



inicial, de duas cápsulas espaçadas de 6 horas) promovia efeito acumulativo das concentrações sanguíneas (diferenças de resultados entre a colheita ao fim de 5 horas após a administração de um único supositório e a colheita das 18 horas do 2.º dia de administração).

6) Desejou-se confirmar que para uma dada formulação escolhida (Suppocire C + 27,5% de Labrafil M 2130 CS), a inclusão de um anestésico local (4% de lidocaína) não determinava variações de absorção (cotejo entre os supositórios S-Labr. 27,5 e S-Labr. 27,5 — lid. 4).

7) Procurou-se reconhecer se, usando duas massas diferentes de supositórios (Suppocire C e Paramount B) e incorporada igual quantidade do agente promotor da absorção escolhido (27,5 de Labrafil M 2130 CS), se verificavam resultados diferentes nas concentrações sanguíneas (confronto dos supositórios S-Labr. 27,5 e P-Labr. 27,5).

8) Pretendeu-se esclarecer se, usando uma mesma massa de supositórios (Suppocire C) mas, num caso, a eritromicina base e, noutra o estolato de eritromicina se verificariam, como seria de esperar, resultados diferentes nos níveis circulantes (comparação dos supositórios S e S-Est.).

9) Avaliou-se se entre os supositórios do mercado americano supositórios Eryt. e os preparados com o excipiente Suppocire C e incluindo 27,5% de Labrafil M 2130 CS se verificam diferenças significativas (cotejo dos supositórios Eryt. e S-Labr. 27,5).

## RESULTADOS ESTATÍSTICOS

### 1) Comparação dos supositórios S com E e C

Os níveis circulantes obtidos pelos supositórios E à 1/2 h e à 1 h são mais elevados do que os verificados com os supositórios S ( $P < 0,07$ ). As 3 h, embora os níveis circulantes correspondentes aos supositórios E sejam muito mais elevados do que os observados com os supositórios S, a diferença não é significativa. Deve-se este facto a 4 valores muito mais elevados do que os restantes do grupo (Nomes A. M.; M. L.; A. J. O. T.; M. G. S. S. do Quadro I) que aumentam consideravelmente a média e, ao mesmo tempo a dispersão dos valores com o consequente aumento no valor do erro padrão (tabela 1). Os níveis circulantes dos supositórios C não se revelaram, significativamente, diferentes dos proporcionados pelos supositórios S, a qualquer hora.

### 2) Comparação dos supositórios S com S-laur.; S-deox.; S-Labr. 50 e S-hial.

A 1/2 hora, tanto os supositórios S-deox. como os supositórios S-hial. dão níveis circulantes significativamente mais elevados do que

os supositórios S ( $0,01 < P < 0,05$ ) e os S-Labr. 50 dão valores extraordinariamente mais altos e altamente significantes ( $P < 0,01$ ). Os supositórios S-laur. dão um valor praticamente igual ao de S.

A 1 h, não há diferença entre os níveis dados por S-deox. e S, sendo o de S-hial. altamente significante e mais elevado do que o de S e o nível dado por S-laur. altamente significante e menor do que o de S. As 3 horas, não se verificam diferenças entre S e S-hial. e S-deox. Só o nível dado por S-laur. é menor do que o de S com um alto grau de significância. As 5 horas, não se observam diferenças significativas nos níveis circulantes de eritromicina obtidos pela administração dos diversos tipos de supositórios.

2a) *Comparação dos supositórios S-hial. com S-laur. e S-deox.*

Não se observam diferenças significantes entre S-hial. e S-deox. Os valores de S-laur. são, com excepção das 5 h, significativamente inferiores.

3) *Comparação dos supositórios S-Labr. 27,5 com S-Labr. 20*

Só se observam diferenças significantes à 1/2 h, em que os supositórios S-Labr. 27,5 dão valores mais elevados.

4) *Comparação dos supositórios E com os E-efeitos cumulativos*

Não se verifica diferença significante entre os níveis circulantes 5 h. após a administração de uma dose única e às 18 h. do 2.º dia da administração.

5) *Comparação dos supositórios S-Labr. 50 com os S-Labr. 50-efeitos cumulativos*

Não se nota diferença significante entre os níveis circulantes 5 h. após a administração de uma dose única e às 18 h. do 2.º dia da administração.

6) *Comparação dos supositórios S-Labr. 27,5 e S-Labr. 27,5-lid. 4*

Foi curioso verificar diferença significativa entre estes dois tipos de supositórios. Observa-se maior absorção do supositório com o anestésico local, diferença significativa à 1 e às 3 horas.

Tudo se passa como a presença do anestésico retardasse a absorção, pelo que, de início, a absorção dos supositórios sem anestésico é mais acentuada, enquanto, posteriormente, é significativamente mais elevada para o caso dos supositórios com anestésico.

7) *Comparação dos supositórios S-Labr. 27,5 com os P-Labr. 27,5*

Só há uma diferença altamente significativa à 1/2 hora e à 1 hora. Todos os outros valores não diferem significativamente.

8) *Comparação dos supositórios S com os S est.*

Os supositórios S-est. até às 3 h. dão valores mais baixos, significantes à 1/2 h. e às 3 h. Às 5 h. os valores dados por S-est. são mais elevados mas esta elevação é devida a 2 determinações muito superiores às restantes do grupo.

9) *Comparação dos supositórios Eryt. com os restantes*

As concentrações obtidas com a totalidade dos outros supositórios em confronto com os resultados dos supositórios Eryt. são diferentes, consoante os casos, já que, como se tem visto, eles foram variáveis entre si.

Assim, se alguns originam níveis iniciais significativamente mais baixos (*v. g.* Sup. S, Sup. S-Labr. 20, Sup. S-hial), outros determinam níveis iniciais significativamente mais altos (*v. g.* Sup. P-Labr. 27,5 e Sup. S-Labr. 50). Às 5 h., não se verificaram diferenças significativas entre os Sup Eryt. e os restantes supositórios.

Outros, como os Sup S-laur. dão sempre níveis significativamente mais baixos (caso especial do agente incorporado reduzir a absorção, na quantidade experimental), assim como os S-Labr. 50 conferem sempre níveis significativamente mais altos.

Em resumo, poder-se-á referir que, embora as curvas sejam todas do mesmo tipo, alguns excipientes permitem níveis iniciais mais altos do que outros, mas, passada esta altura, as curvas quase que se confundem, não havendo diferenças estatísticas apreciáveis às 3 h. e 5 h., exceptuando naturalmente os casos extremos.

## TABELAS E GRÁFICOS

*Tabelas* — Nas tabelas que se seguem, incluem-se as médias e os respectivos erros padrões. Entre parentesis, referem-se os números de determinações executadas para cada ensaio.

*Gráficos* — Representaram-se, gráficamente, os resultados que se nos mostraram de maior interesse — valores médios com os respectivos limites fiduciários ( $\bar{x} \pm t s \bar{x}$ ).

TABELA 1

Comparação de supositórios S com supositórios E e supositórios C

Tempo	Sup. S	Sup. E	P	Sup. C	P
1/2 h	0,081 ± 0,011 (11)	0,337 ± 0,027 (19)	P < 0,001	0,110 ± 0,010 (11)	P < 0,05
1 h	0,149 ± 0,017 (11)	0,328 ± 0,023 (19)	P < 0,001	0,123 ± 0,011 (11)	P < 0,2
3 h	0,256 ± 0,041 (10)	0,477 ± 0,112 (19)	P > 0,1	0,152 ± 0,011 (12)	P < 0,05
5 h	0,208 ± 0,051 (9)	0,163 ± 0,024 (20)	P > 0,1	0,144 ± 0,035 (11)	P > 0,2

Comparação de Sup. S com Sup. C



GRAFICO N.º 1

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

TABELA 2

## Comparação de supositórios E com supositórios C

Tempo	Sup. E	Sup. C	P
1/2 h	0,337±0,027(19)	0,110±0,010(11)	P > 0,001
1 h	0,328±0,023(19)	0,123±0,011(11)	P > 0,001
3 h	0,477±0,112(19)	0,152±0,011(12)	P > 0,05
5 h	0,163±0,024(20)	0,144±0,035(11)	P > 0,4

TABELA 3

## Comparação entre supositórios S e supositórios S-Labr. 20

Tempo	Sup. S	Sup. S-Labr. 20	P
1/2 h	0,081±0,011(11)	0,108±0,011(12)	P > 0,1
1 h	0,149±0,017(11)	0,182±0,021(23)	P > 0,1
3 h	0,256±0,041(10)	0,256±0,031(23)	P = 0
5 h	0,208±0,051(9)	0,223±0,036(23)	P > 0,1



Comparação de Sup. S com Sup. S-laur.



GRÁFICO N.º 2

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

TABELA 4

Comparação de supositórios S com supositórios S-Laur., S-deox., S-Tabr. 50 e S-hial.

Tempo	Sup. S	Sup. S-laur.	P	Sup. S-deox.	P	Sup. S-Tabr. 50	P	Sup. S-hial.	P
1/2 h	0,081 ± 0,011 (11)	0,085 ± 0,007 (10)	P > 0,7	0,204 ± 0,047 (10)	P < 0,02	0,512 ± 0,060 (23)	P < 0,001	0,128 ± 0,018 (12)	P < 0,05
1 h	0,149 ± 0,017 (11)	0,077 ± 0,007 (10)	P < 0,01	0,211 ± 0,043 (10)	P > 0,1	0,670 ± 0,099 (23)	P < 0,001	0,340 ± 0,063 (13)	P < 0,01
3 h	0,256 ± 0,041 (10)	0,108 ± 0,011 (10)	P < 0,01	0,224 ± 0,045 (10)	P > 0,6	0,970 ± 0,261 (22)	P > 0,05	0,271 ± 0,037 (11)	P > 0,7
5 h	0,208 ± 0,051 (9)	0,102 ± 0,023 (10)	P > 0,05	0,157 ± 0,046 (10)	P > 0,4	0,499 ± 0,186 (21)	P > 0,3	0,149 ± 0,023 (12)	P > 0,2

TABELA 5

Comparação de Supositórios S-hial. com S-laur., S-deox. e S-Tabr. 50

Tempo	Sup. S-hial.	Sup. S-Laur.	P	Sup. S-deox.	P	Sup. S-Tabr. 50	P
1/2 h	0,128 ± 0,018 (12)	0,085 ± 0,007 (10)	P < 0,05	0,204 ± 0,047 (10)	P > 0,1	0,512 ± 0,060 (23)	P < 0,001
1 h	0,340 ± 0,063 (13)	0,077 ± 0,007 (10)	P < 0,001	0,211 ± 0,043 (10)	P > 0,1	0,670 ± 0,099 (23)	P < 0,05
3 h	0,271 ± 0,037 (11)	0,108 ± 0,011 (10)	P < 0,001	0,224 ± 0,045 (10)	P > 0,4	0,970 ± 0,261 (22)	P > 0,05
5 h	0,149 ± 0,023 (12)	0,102 ± 0,023 (10)	P > 0,1	0,157 ± 0,046 (10)	P > 0,8	0,499 ± 0,186 (21)	P > 0,1

Comparação de Sup. S com Sup. S-deox.



GRÁFICO N.º 3

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

TABELA 6

Comparação de supositórios S-Labr. 27,5 com P-Labr. 27,5

Tempo	Sup. S-Labr. 27,5	Sup. P-Labr. 27,5	P
1/2 h	0,207±0,035(37)	0,987±0,146(10)	P < 0,001
1 h	0,220±0,029(37)	0,654±0,137(10)	P < 0,001
3 h	0,268±0,027(37)	0,224±0,057(10)	P > 0,4
5 h	0,261±0,034(35)	0,120±0,046( 9)	P > 0,5

TABELA 7

Comparação de supositórios S-Labr. 27,5 com S-Labr. 20

Tempo	Sup. S-Labr. 27,5	Sup. S- Labr.20	P
1/2 h	0,207±0,035(37)	0,108±0,011(23)	P < 0,05
1 h	0,220±0,029(37)	0,182±0,021(23)	P > 0,3
3 h	0,268±0,027(37)	0,256±0,031(23)	P > 0,6
5 h	0,261±0,034(35)	0,223±0,036(23)	P > 0,4

Comparação de Sup. S com Sup. S-Labr. 50

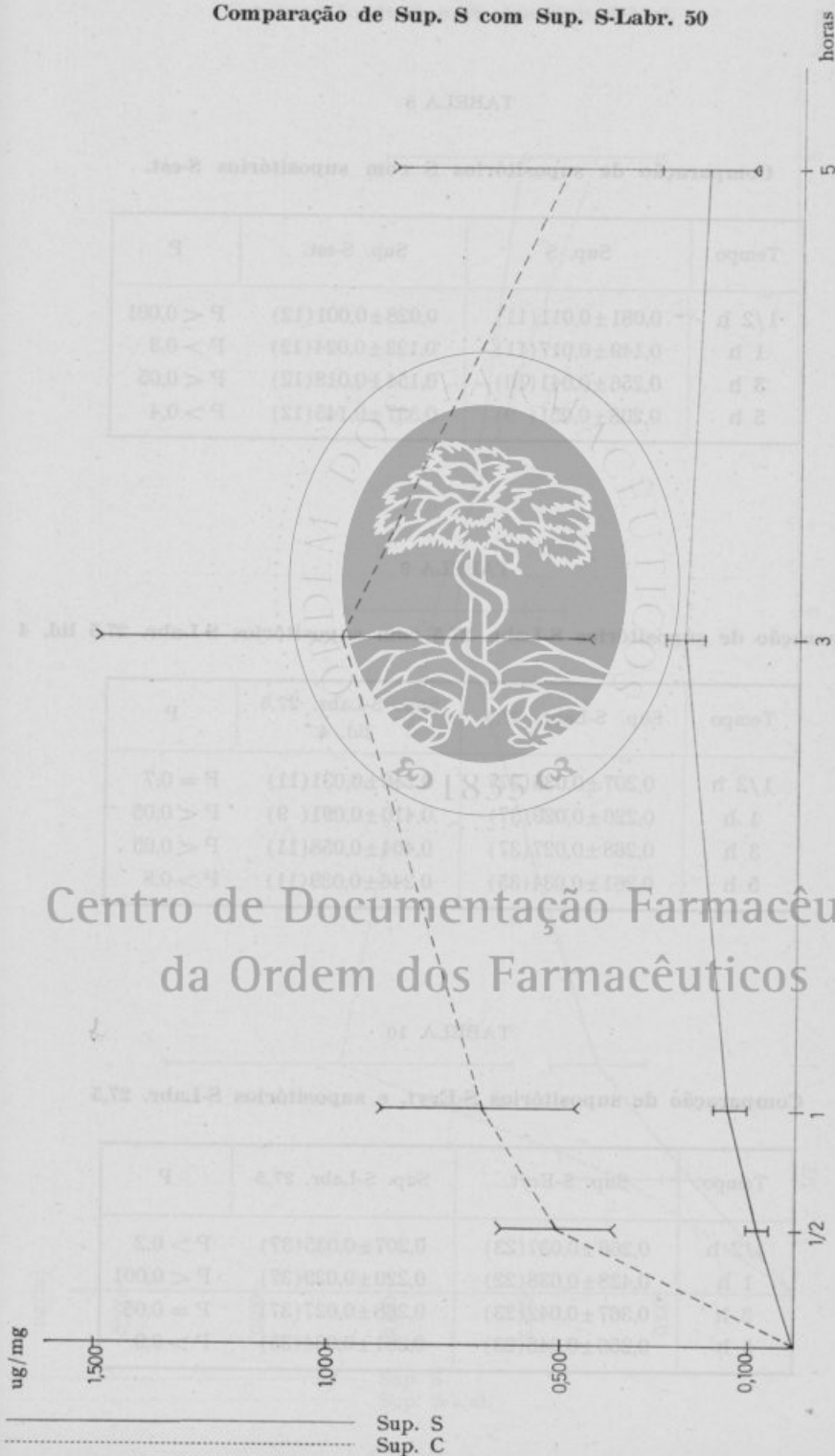


GRÁFICO N.º 4

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos





TABELA 8

Comparação de supositórios S com supositórios S-est.

Tempo	Sup. S	Sup. S-est.	P
1/2 h	0,081±0,011(11)	0,028±0,001(12)	P < 0,001
1 h	0,149±0,017(11)	0,122±0,024(12)	P > 0,3
3 h	0,256±0,041(10)	0,154±0,018(12)	P < 0,05
5 h	0,208±0,051( 9)	0,337±0,145(12)	P > 0,4

TABELA 9

Comparação de supositórios S-Labr. 27,5 com supositórios S-Labr. 27,5 lid. 4

Tempo	Sup. S-Labr. 27,5	Sup. S-Labr. 27,5 lid. 4	P
1/2 h	0,207±0,035(37)	0,246±0,031(11)	P = 0,7
1 h	0,220±0,029(37)	0,410±0,091( 9)	P < 0,05
3 h	0,268±0,027(37)	0,404±0,058(11)	P < 0,05
5 h	0,261±0,034(35)	0,246±0,039(11)	P > 0,8

TABELA 10

Comparação de supositórios S-Eryt. e supositórios S-Labr. 27,5

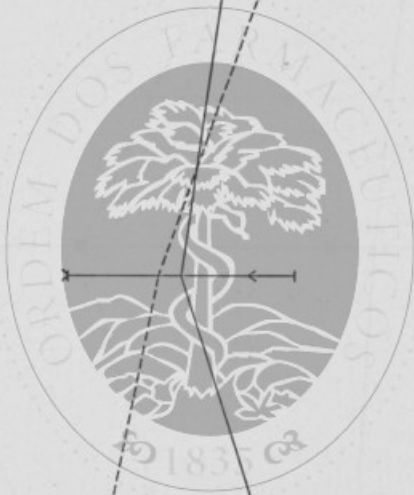
Tempo	Sup. S-Eryt.	Sup. S-Labr. 27,5	P
1/2 h	0,266±0,037(23)	0,207±0,035(37)	P > 0,2
1 h	0,428±0,038(22)	0,220±0,029(37)	P < 0,001
3 h	0,367±0,042(23)	0,268±0,027(37)	P = 0,05
5 h	0,256±0,048(23)	0,261±0,034(35)	P > 0,9

Comparação de Sup. S com Sup. S-hial.

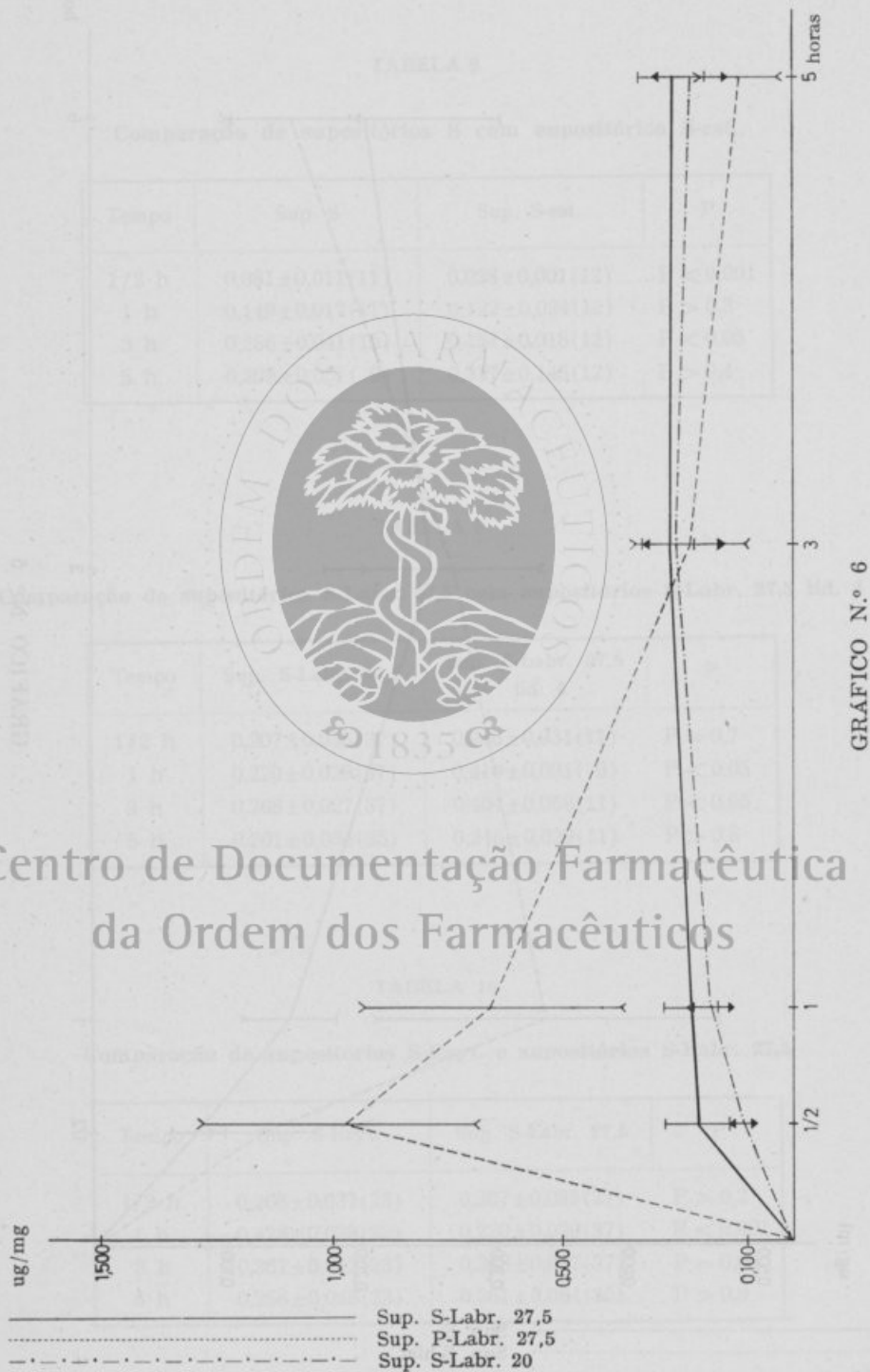


GRÁFICO N.º 5

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos



Comparação de Sup. S-Labr. 27,5 com Sup. S-Labr. 20 e Sup. P-Labr. 27,5



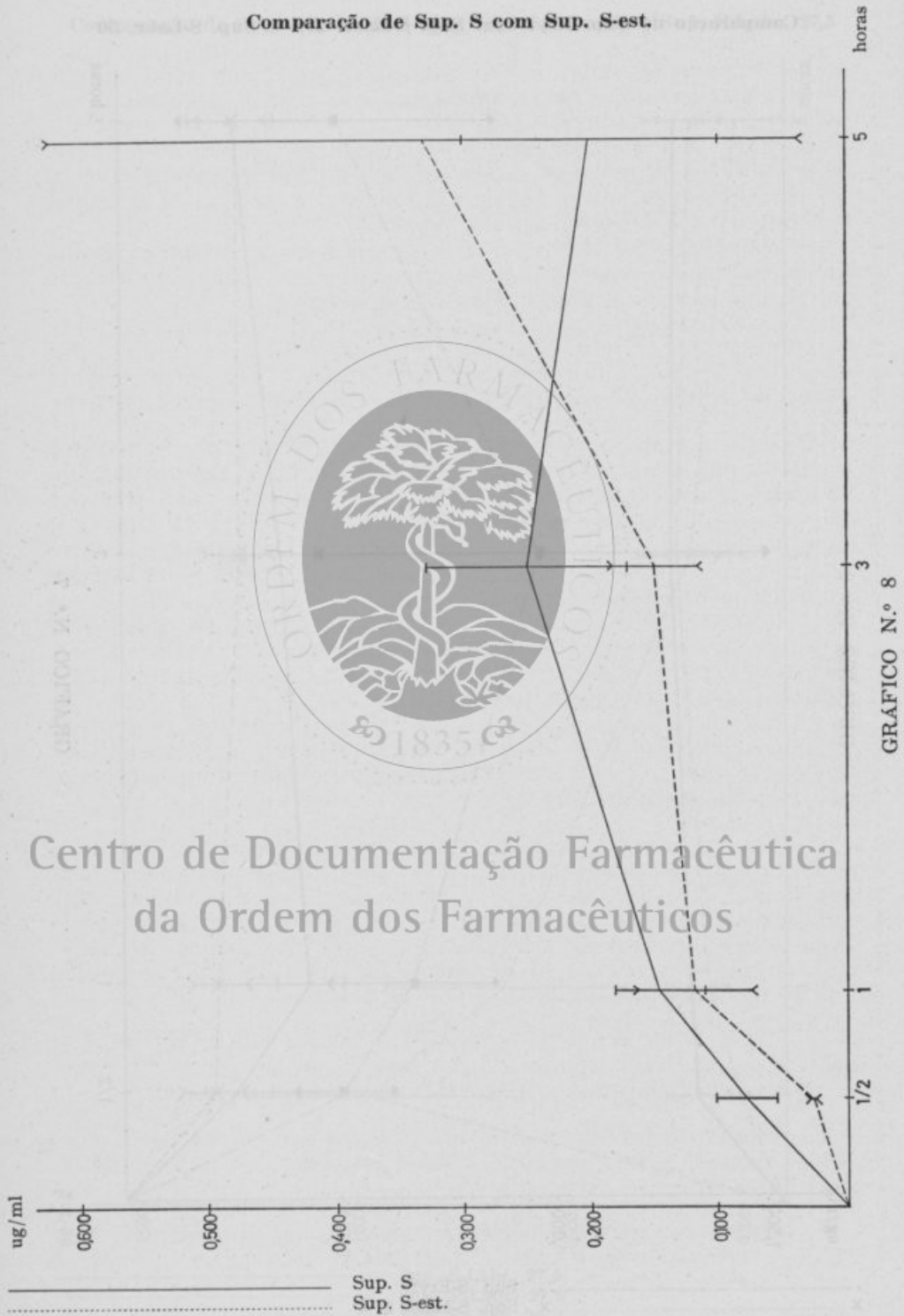
Comparação de Sup. Eryt com Sup. S-Labr. 27,5 e Sup. S-Labr. 50



GRÁFICO N.º 7

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

Comparação de Sup. S com Sup. S-est.



Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos



## CONCLUSÕES

— A absorção rectal da eritromicina foi verificada para os diferentes tipos de excipientes, simples, experimentados. Algumas variações, no entanto, foram observadas.

Foram obtidas concentrações sanguíneas, significativamente, mais elevadas de início (colheitas ao fim de 1/2 e 1 hora) com os supositórios preparados com Massas Estarinum, do que as atingidas por supositórios preparados com Suppocire.

A concentrações obtidas com os supositórios do excipiente polietilenoglicol não se revelaram diferentemente significantes, em relação às resultantes com os supositórios de Suppocire.

O confronto dos supositórios preparados com a Massa Estarinum e os obtidos com polietilenoglicóis mostraram diferenças significativas às 1/2, 1 e 3 horas (altamente significantes para as duas primeiras colheitas de sangue). Às 5 horas, não se observou diferença significativa.

— Incorporando numa mesma massa de supositórios (Suppocire) agentes promotores da absorção, verificou-se acção reforçadora da absorção, significativa para a colheita da 1/2 hora para três dos agentes (deoxicolato de sódio, hialuronidase e Labrafil M 2130 CS); para a colheita da 1 hora, continua a ser significativa a diferença entre os níveis consequentes à aplicação dos supositórios com os dois últimos daqueles agentes reforçadores de absorção.

A diferença dos níveis (em relação à simples massa Suppocire) obtidos com os supositórios incluindo o Labrafil M 2130 CS, na proporção de 50%, é altamente significativa para as colheitas de 1/2 e 1 hora, e ainda significativa para a das 3 horas.

Observou-se acção depressora das concentrações com o emprego de laurilsulfato de sódio (na concentração experimentada), significativa em relação aos valores obtidos com o excipiente simples (Suppocire) para os sangues colhidos à 1 hora.

— Embora a incorporação da hialuronidase na massa Suppocire determinasse significativa elevação das concentrações sanguíneas para as colheitas da 1/2 e 1 hora após a administração (a última altamente significativa), origina valores significativamente superiores a incorporação de 50% de Labrafil M 2130 CS, em confronto com os resultados obtidos pelo emprego da hialuronidase, às 1/2, 1 e 3 horas (nestas 2 primeiras colheitas altamente significantes).

— O confronto dos níveis antibióticos obtidos com os supositórios em que se inclui hialuronidase e aqueles em que se incorporou dexocolato de sódio mostra não serem significativamente diferentes.

— Entre os supositórios de eritromicina em Suppocire C com 50% e com 27,5 de Labrafil M 2130 CS verificam-se diferenças significantes entre os níveis circulantes à 1/2 hora, 1 e 3 horas.

— Entre os supositórios de eritromicina em Suppocire C com 27,5% e com 20% de Labrafil M 2130 CS observam-se diferenças

significantes para mais, nos primeiros supositórios, apenas na colheita à 1/2 hora após a administração.

A inclusão de 4% de lidocaína, em supositórios de eritromicina em Suppocire com 27,5% de Labrafil M 2130 CS, determinou diferenças significativas de níveis circulantes, quando comparados com os obtidos com iguais supositórios sem o anestésico local, às 1 e 3 horas após a administração.

— A comparação de supositórios de eritromicina em Suppocire C e de estolato de eritromicina mostrou que estes últimos levam à obtenção de valores mais baixos até às 3 horas, significantes à 1/2 hora e às 3 horas, após a administração.

Em resumo, as observações básicas podem sumariar-se: ficou reconhecida a absorção rectal da eritromicina, que como em tantos outros casos, pode ser aumentada por inclusão, no excipiente dos supositórios, de conveniente agente reforçador, em adequada concentração. A absorção rectal da eritromicina é acompanhada, em muitos casos, de irritação local (ardência) média cujo grau é proporcional à intensidade da absorção verificada, em todo o caso duradoira apenas durante alguns escassos minutos.

#### SUMMARY

Blood levels of erythromycin were carried out in healthy women after the rectal administration of one suppository of 250 mg of erythromycin (base). The microbiological method used was the cup-plate described by STANLEY BELL *et al.* using *Sarcina lutea* ATCC 9341 with slight modifications.

The blood levels were determined after 30 minutes, one, two, and five hours after the rectal administration.

Tests were also carried out to evaluate the cumulative effect according to the following schedule: administration of two capsules of erythromycin estolate (equivalent to 250 mg of erythromycin) one at the zero and one at the sixth hour, followed by one suppository every six hours at the 12th, 18th, and 24th hour of the first day and the 6th and 12th hour of the second day. Blood was collected immediately before the introduction of the suppository at the 12th and 18th hours of the first and second day.

In the tests where only one suppository was used several suppository bases were tested for local tolerance (rectal irritation observed in some cases).

The results with massa Estarinum, Suppocire, and polyethyleneglycol were compared.

The levels in the blood were significantly higher at the beginning (samples taken at 30 and 60 minutes) with the suppositories prepared with Massa Estarinum than with those obtained with Suppocire.

The blood levels were significantly higher at 1/2, 1 and 3 hours with the suppositories prepared with polyethyleneglycol than those obtained with Massa Estarinum.

The suppositories made with polyethyleneglycol did not give antibiotic blood levels significantly different from those obtained with Suppocire at all times.

Tests were also carried out including in the Suppocire C base agents known to improve absorption: sodium laurylsulfate (0,5%), sodium deoxycholate (0,02%), hyaluronidase (500 U. per suppository) and «Labrafil M 2130 CS» (20%, 27,5% and 50%).

Three of the substances (deoxycholate, hyaluronidase, and Labrafil) improved the absorption significantly after 30 minutes. The difference is still significant after one hour with the last two substances.

When Labrafil M 2130 CS was used at a concentration of 50% of the total suppository base, the difference of blood levels was highly significant at 30 and 60 minutes and was still significant after 3 hours when compared with suppositories prepared only with Suppocire C.

The improvement of absorption promoted by the use of 50% of Labrafil is significantly higher than the improvement with hyaluronidase and sodium deoxycholate.

The antibiotic levels obtained when hyaluronidase is incorporated in the suppositories is not significantly different from those obtained with sodium deoxycholate.

The use of 27,5% and 20% of Labrafil gives a result proportionally lower than that obtained with 50% of the same product.

There were significant differences of antibiotic levels produced at 30 minutes, 1 and 3 hours using erythromycin suppositories made of Suppocire C with 50% and with 27,5% of Labrafil.

Using the Suppocire base with 27,5% and with 20% of Labrafil, the significant advantage of the former only after 30 minutes.

There is no significant difference between the results obtained with suppositories using only Suppocire C or this base with 20% of Labrafil.

Sodium laurylsulfate, in the concentration used, depressed the levels obtained after one hour.

The use of 250 mg erythromycin suppositories does not produce rectal irritation. However, the absorption promoters, that alone do not cause local intolerance, produce irritation in proportion to the antibiotic levels obtained.

There was close association between the local burning feeling and the antibiotic levels. This burning feeling, occasionally associated with brief pain, is of short duration (5-10 minutes).

The inclusion of a local anesthetic (lidocaine, benzocaine, amylocaine) reduces, without eliminating completely the complaint, even when used in the proportion of 4%, whenever the erythromycin blood levels are higher.

The inclusion of lidocaine (4%) in suppositories of erythromycin made with Suppocire with Labrafil M 2130 CS (27,5%) gave significant differences in the blood levels when compared with suppositories without local anesthetic, on and three hours after administration.

The evaluation of the cumulative effect, according to the schedule referred above, showed that there were no significant differences between the levels obtained 5 hours after the introduction of a single suppository made with massa Estarinum or with Suppocire C+Lafrafil base or at the 18th hour of the second day when using a multidose schedule.

The comparison of erythromycin suppositories made with Suppocire C with those of erythromycin estolate showed that the later gave lower results up to three hours after administration. These differences were significant after 30 minutes and 3 hours of the application.

Depois deste trabalho em provas, deparou-se-nos uma referência de um trabalho japonês (37) em que se indica obtenção de eficácia da eritromicina, administrada por via rectal (1.2 g/dia), em 68% de 22 doentes com infecções dos tractos respiratórios e urinário, mastite puerperal e pioderma do recém-nascido, sem efeitos secundários, excepto uma irritação rectal média. Refere-se terem sido atingidas concentrações de 0,3 e 0,45 mcg/ml em pesquisas à 1 hora e às 4 horas, depois da administração rectal de supositórios de 250 mg, a mulheres saudáveis.

(Não se indica, nesta referência, a natureza do excipiente).

Agradecemos, reconhecidamente, ao Senhor Doutor J. M. GIÃO TOSCANO RICO, do Instituto de Farmacologia da Universidade de Lisboa, a gentileza de avaliar, estatisticamente, os nossos resultados.

#### BIBLIOGRAFIA

- (1) C. C. LEE, R. C. ANDERSON and K. K. CHEN, Site of absorption erythromycin in rats, *Antibiot. Chémother.*, 4, 926 (1954).
- (2) B. KELENTEI and S. STENSZKY, Rectal absorption of antibiotics, *Pharmazie* 15, 158-61 (1960), Apud *C. A.*, 54, 15 690b (1960).
- (3) AN., The choice and uses of the erythromycin drugs, *Med. Lett. Drugs Ther.*, 12 (8), 35 (1970).
- (4) J. ALBAN, Antibiotic suppositories in childhood infections, *Curr. Therap. Res.*, 12, 556 (1970).
- (5) 35 Federal Register 18513; § 148 e. 35. Erythromycin suppositories, *Compilation of regulations for tests and methods of assay and certification of antibiotic drugs.* Food and Drug Administration, Department of Health, Education, and Welfare.
- (6) C. M. KUNIN, H. A. HIRSCH and M. FINLAND, Absorption of erythromycin propionate and triactyloleandomycin, *Antibiot. Ann.*, 1958-1959, p. 382.
- (7) R. S. GRIFFITH, Laboratory and clinical studies with erythromycin propionate, *Antibiot. Ann.*, 1958-1959, p. 364.
- (8) D. M. PERRY, G. A. HALL and W. M. M. KIRBY, Triactyloleandomycin and erythromycin: A comparison of in vitro activity and of blood levels obtained after oral administration, *Antibiotic Med. Clin. Therapy* 6, 347 (1959).
- (9) D. M. PERRY, G. A. HALL and W. M. M. KIRBY, Clinical and laboratory studies of erythromycin propionate, *Antibiot. Ann.*, 1958-1959, p. 375.
- (10) H. A. HIRSCH and M. FINLAND, Effect of food on the absorption of erythromycin propionate, erythromycin stearate and triactyloleandomycin, *Amer. J. Med. Sci.*, 237, 639 (1959).
- (11) V. C. STEPHENS, J. W. CONINE and H. W. MURPHY, Esters of erythromycin IV. Alkyl sulfate salts, *J. Amer. Pharm. Assoc. (Sc. Ed.)*, 48, 620 (1959).
- (12) G. A. HALL, C. E. ROBERTS, D. M. PERRY and W. M. M. KIRBY, Erythromycin stearate and erythromycin propionate: A comparison of blood levels obtained after oral administration, *Antibiotic Med. Clin. Therapy* 7, 231 (1960).



- (13) H. A. BLOUGH, W. H. HALL and L. HONG, Serum levels and clinical results with erythromycin propionate, *Amer. J. Med. Sci.*, **239**, 539 (1960).
- (14) C. C. LEE, R. C. ANDERSON, F. G. HENDERSON, H. M. WORTH and P. N. HARRIS, Pharmacology and toxicology of erythromycin propionate, *Antibiot. Ann.*, 1958-1959 p. 354.
- (15) L. SILVA CARVALHO, Os agentes tensioactivos na formulação farmacéutica, *Rev. Port. Farm.*, **19**, 86 (1969).
- (16) B. CHODKOWSKA-GRANICKA and L. KROWCZYNSKY, Influence of tensides on some properties of tablets II. Tablets containing hydrophilic substances, *Acta Polom. Pharm.* **25**, 447 (1968), apud *Int. Pharm. Abst.*, **6** (5), 6 0760 (1969).
- (17) P. EKWALL and L. SJOBLÖM, Aqueous solutions of steroid hormones, *Acta Endocrinol.*, **4**, 179 (1950).
- (18) W. APPEL, H. SCHIEVELBEIN and E. WERLE, Der einfluß von natriumlauryl auf die durchlässigkeit von membranen und die resorption aus dem verdauungstrakt, *Arzn. Forsch.*, **7**, 742 (1957).
- (19) R. H. ENGEL, and S. J. RIGGI, Effect of sulfated and sulfonated surfactants on the intestinal absorption of heparin (33 678), *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **130**, 879 (1969).
- (20) W. W. DUEMLING, Wetting agents. New synthetic chemicals of use in finer and more efficient topical dermatologic therapy, *Arch. Dermatol. Syphil.*, **43**, 264 (1941).
- (21) K. KAKEMI, H. EZAKI, S. MURANISHI and Y. TSUJIMURA, Absorption and excretion of drugs. XL. Enhancement of the rectal absorption of pharmaceutical amines with lauryl sulfate and saccharinate anions, *Chem. Pharm. Bull.*, **17**, 1641 (1969).
- (22) I. V. CAYRE e E. SELLES, Formas farmacéuticas de penicilina, *Galénica Acta*, **3**, 189 (1950).
- (23) S. FELDMAN and M. GIBALDI, Effect of bile salts on gastric emptying and intestinal transit in the rat, *Gastroenterology*, **54**, 918 (1968).
- (24) S. FELDMAN, R. J. WYNN and M. GIBALDI, Effect of sodium deoxycholate on gastric emptying in the rat, *J. Pharm. Sci.*, **57**, 1493 (1968).
- (25) P. EKWALL and L. SJOBLÖM, Aqueous solutions of steroid hormones, *Acta Endocrinol.*, **4**, 179 (1950).
- (26) P. BERTRAND, L'absorption de la terramycine par la voie rectale. (Étude expérimentale).
- (27) M. S. HOFFMAN, W. E. WELLMAN, W. E. HERRELL, Failure of absorption of aureomycin and terramycin administered as a retention enema, *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.*, **25**, 463 (1950).
- (28) J. ROUX et D. BRUNEL, Diffusion de la terramycin dans l'organisme selon la voie d'introduction. Soc. des Sciences Médicales et Biologiques de Montpellier et du Languedoc Méditerranéen (10 février 1956).
- (29) S. C. BELL, J. W. HAMMAN and W. E. GRUNDY, Micromethod for assaying serum levels of erythromycin, *Appl. Microbiol.*, **17** (1), 88 (1969).
- (30) R. S. GRIFFITH, Laboratory and clinical studies with erythromycin propionate, *Antibiot. Ann.*, 1958-1959, p. 364.
- (31) R. S. GRIFFITH, M. JOINER and H. KOTTELOWSKY, Comparison of antibacterial activity in the sera of subjects ingesting propionyl erythromycin lauryl sulfate and erythromycin ethyl carbonate, *Antib. Med. Clin. Therap.*, **7**, 320 (1960).
- (32) W. F. JONES Jr., M. FINLAND, Antibiotic combinations, tetracycline, erythromycin, oleandomycin and spiramycin and combinations of tetracycline with each of the other three agents — comparisons of activity in vitro and antibacterial action of blood after oral administration, *New England J. Med.* **257**, 481 (1957).
- (33) F. R. HEILMAN, W. E. HERRELL, W. E. WELLMAN and J. E. GERASI, Some laboratory and clinical observations on a new antibiotic, erythromycin (Ilotycin) *Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic*, **27**, 285 (1952).
- (34) H. A. HIRSCH, C. M. KUNIN and M. FINLAND, Antibacterial activity of serum of normal after oral doses of erythromycin propionate and triacetyloleandomycin, *New England J. Med.*, **260**, 408 (1959).
- (35) V. C. STEPHENS, J. W. CONINE and H. W. MURPHY, Esters of erythromycin IV. Alkyl sulfate salts, *J. Amer. Pharm. Assoc.*, **48**, 620 (1959).
- (36) J. R. MARVEL, D. A. SCHLICHTING, C. DENTON, E. J. LEVY and M. M. CAHN, *J. Invest. Dermatol.*, **42**, 197 (1964).
- (37) K. SEIGA, K. YAMAJI, Rectal administration of antibiotics, *Kagaku Ryohogakukai Zasshi*, 1970, **18** (6), 917-21 (Japan), apud *C. A.*, **74**, 74 598c (1971).



## PESQUISA E IDENTIFICAÇÃO DE CANABINÓIS MEDIANTE CCF

J. Ros Ginés S. Carvalho

*Licenciada em Farmácia*

O estudo, sob os mais variados aspectos, dos produtos derivados da *Cannabis Sativa*, bem como dos compostos químicos que nela se têm identificado, tem assumido, nos últimos anos, um relevo muito particular.

Bastará ter em conta o elevado número de publicações e trabalhos tratando deste assunto.

Por outro lado, assumiu uma particular acuidade e importância, dadas as suas implicações sociológicas e policiais, o problema analítico dos produtos derivados desta tão conhecida planta.

Integrados numa revisão de conjunto que publicamos noutro lugar, figuram, com pormenor, o esquema de diversas reacções coradas de identificação e os métodos analíticos actualmente empregados <sup>(1)</sup>.

Conicionados pela dificuldade de obtenção de amostras e limitados pelas pequenas quantidades das que se dispôs, pesquisámos e identificámos canabinóis, mediante C. C. F., nas amostras cuja identidade e características se especificam em seguida.

O método cromatográfico escolhido foi o de *Korte-Sieper* <sup>(2)</sup>, dada a nítida separação que com ele se obtém para cada um dos canabinóis, não obstante a morosidade que o método implica (impregnação prévia das placas).

As amostras ensaiadas foram:

*Amostra A:* Hashish, massa de pó compacta, pardo verdosa. Proveniência desconhecida.

Prova de Duquenois positiva; prova de Faubert Maunder positiva.

*Amostra B:* Sumidade florida acompanhada de sementes e ramos; origem: Moçambique.

Prova de Duquenois positiva; prova de F. Maunder positiva.

*Amostra C:* Sumidade florida triturada, liberta de ramos, com algumas sementes presentes. Amostra confiscada

pela Polícia; origem provável: Angola.

Prova de Duquenois positiva; prova de F. Maunder positiva.

*Amostra D:* Sumidade florida triturada, liberta de ramos, com algumas sementes presentes. Amostra confiscada pela Polícia; origem provável: Angola.

Prova de Duquenois positiva; prova de F. Maunder positiva.

*Amostra E:* Sumidade florida triturada, liberta de ramos, com algumas sementes presentes. Amostra confiscada pela Polícia; origem provável: Angola.

Prova de Duquenois positiva; prova de F. Maunder positiva.

Pelo seu aspecto aparente, as amostras citadas pareciam de origem recente e, possivelmente, activas pela nítida presença de resina conglomerando folhas, flores, brácteas, etc.

*Amostra F:* Folhas recentes de *Cannabis Sativa*, cultivada a partir de sementes fornecidas pelo Jardim Botânico da Universidade de Coimbra.

A existência de sementes no comércio e a frequência com que elas acompanham e adulteram os cigarros de Marihuana, levou-nos a pesquisar canabinóis nas mesmas, ainda que, tradicionalmente, se aceite serem inactivas.

A justificar esta pesquisa encontramos a referência de trabalhos de autores japoneses afirmando a presença de 0,5% de THC em sementes.

Os ensaios realizaram-se sobre 4 amostras de sementes:

*Amostra a:* adquirida no comércio de floricultura de Lisboa.

Prova de Duquenois negativa. Prova de Faubert Maunder negativa.

*Amostra b:* fornecida pelo jardim botânico da Universidade de Coimbra (data da colheita: 16-X-69).

Prova de Duquenois negativa; Prova de Faubert Maunder negativa.

*Amostra c:* procedente de Lobito (Angola).

Prova de Duquenois negativa; Prova de Faubert Maunder negativa.

*Amostra d:* pertencente à colecção do Laboratório da Polícia Científica de Lisboa.

Prova de Duquenois negativa; Prova de Faubert Maunder negativa.

## TÉCNICA

Usaram-se placas preparadas (20 x 20 cm) de sílica gele F 254, Merck; com uma espessura de camada 0,25 mm.

Preparação das amostras: 50 mg de cada uma das amostras vegetais (prèviamente seleccionadas, eliminando sementes e fragmentos de troncos) foram extraídas num pequeno tubo de ensaio, com 3 x 1 ml de éter de petróleo de baixo ponto de ebulição (40°—60° C).

Filtrados os extractos e reunidos, evaporou-se até um terço do volume inicial; destes extractos, aplicaram-se nas placas 15  $\mu$ l, procurando-se que a gota aplicada em 3 ou mais fracções não ultrapassasse um diâmetro de 3 mm.

Da amostra de Haschisch, presumivelmente mais rica em canabinóis, pesaram-se sòmente 8 mg, seguindo-se um processo extractivo análogo ao citado.

Preparação das placas de acordo com a técnica de Korte:

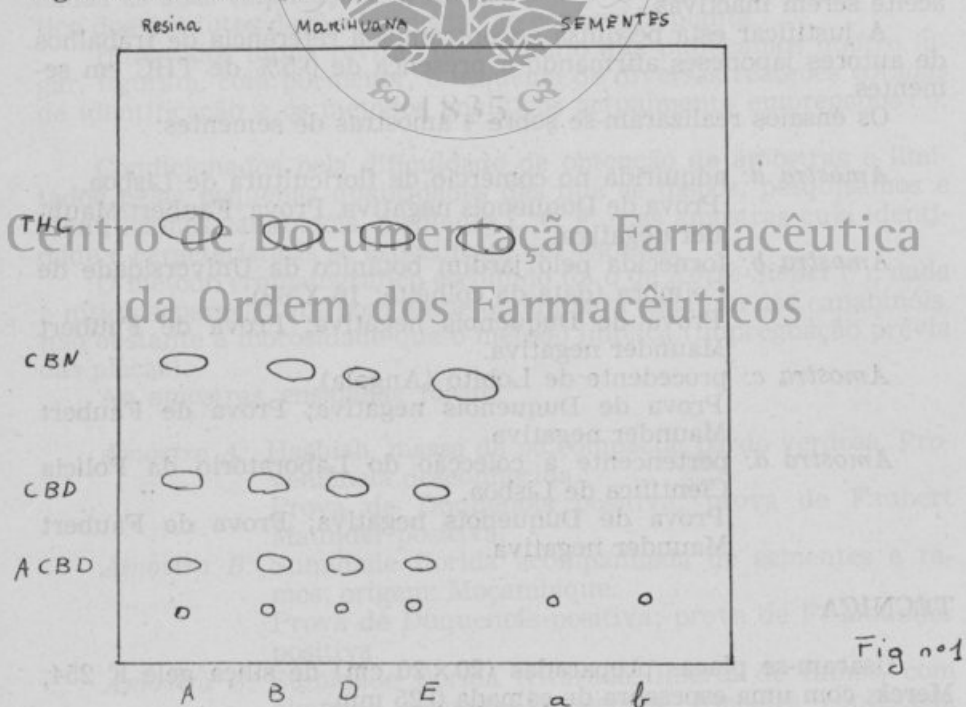
Uma tina cromatográfica de dimensões adequadas foi saturada com a mistura de N, N-dimetilformamida e tetracloreto de carbono na proporção de 60 : 40, em volume; para permitir e assegurar a saturação uniforme da câmara, recobriram-se as paredes laterais com papel de filtro.

A impregnação da placa é lenta. 85 minutos foi a média observada até a frente alcançar 14,5 cm.

Nestas placas, assim impregnadas e posteriormente secas ao ar, aplicaram-se 15  $\mu$ l das soluções extractivas.

Desconhecendo, inicialmente, a riqueza das amostras, foram depositados: 10, 15, 20 e 25  $\mu$ l em ensaios prévios de orientação.

Das amostras de que se dispunha, uma aplicação de 15  $\mu$ l deu lugar a uma boa separação (Fig. 1).



As placas foram colocadas a desenvolver numa tina saturada de cicloexano e, posteriormente, borrifadas com uma solução a 1% de «Echtblau salz B» em água-metanol (1:3), obtendo-se 4 manchas bem diferenciadas, tanto pelo seu Rf como pela sua cor, vermelha, laranja, violeta e vermelho tijolo que, de acordo com Korte, identificámos como sendo, respectivamente: ACBD, CBD, CBN e THC.

As amostras ensaiadas tinham, de acordo com os resultados da cromatografia, composição similar, o que confirma a presumível origem comum (a amostra E apresentou-se como ligeiramente mais madura, antiga, pois a mancha correspondente ao CBN era mais intensa, e mais diluída a correspondente ao ACBD).

Também a origem recente das amostras foi confirmada pela presença de manchas de ACBD nos cromatogramas.

Com os extractos correspondentes às folhas da *Cannabis Sativa* cultivada, não obtivemos mancha alguma. As condições de desenvolvimento destas plantas foram muito precárias, não se observando, mesmo na altura da floração, exsudação de resina.

A cor das manchas obtidas não se altera, conservando o mesmo aspecto passadas algumas semanas.

Na pesquisa de canabinóis nas sementes, o processo extractivo seguido foi o seguinte:

Os frutos foram cuidadosamente escolhidos, de modo a não se apresentarem sujos com restos aderentes de resina, e totalmente desprovidos de restos de brácteas. Com efeito, a presença de tais resíduos poderia induzir em erro de interpretação os resultados obtidos.

3 gramas de frutos foram extraídos com  $n \times 20$  ml de éter de petróleo, evaporando cada extracto até peso constante. O resíduo foi retomado com clorofórmio e extraído com  $6 \times 2$  ml de solução de carbonato de sódio 2N.

Ao fim das extracções, neutralizaram-se as fases aquosas com HCl 2N e extraíram-se com clorofórmio ( $2 \times 10$  ml). Evaporado o extracto a pressão reduzida e pesado o resíduo, repetiu-se a operação até peso constante. Este resíduo, redissolvido em éter de petróleo, foi aplicado nas placas em quantidades crescentes 10, 20, 25 e 30  $\mu$ l, cromatografando segundo a técnica descrita. Nenhuma mancha se evidenciou.

Parece, pois, possível afirmar que, nas amostras de frutos de *Cannabis Sativa* ensaiadas, não se encontrava presente nenhum composto de tipo canabinólico ou, pelo menos, não estava presente em quantidades susceptíveis de serem detectadas, nas condições de trabalho descritas.

Simultaneamente em outro ensaio, 3 g de sementes não escolhidas foram lavadas com 10 ml de éter de petróleo, o líquido de lavagem foi filtrado e evaporado a um terço do volume e aplicado numa placa. Cromatografada esta, deu lugar à formação de uma ténue mancha vermelha no ponto de partida, a qual interpretámos como vestígios de canabinóis, consequência dos possíveis restos de resina aderente às sementes não escolhidas.

## SUMÁRIO

Várias Amostras de Marihuana, presumivelmente de origem africana, foram analisadas por CCF, seguindo a técnica de *Korte e Sieper*. Identificaram-se THC, CBN, CBD e ACBD.

Também algumas amostras de sementes foram analisadas, sem assinalar-se a presença de qualquer canabinol.

## SUMMARY

Some Marihuana samples from presumable African origin were tested by TLC according to *Korte and Sieper's* method. ACBD, CBD, CBN and THC spots were identified.

Also some seed samples were assayed, but no Cannabinoid was present.

## BIBLIOGRAFIA

Trabalho realizado nos Laboratórios da Polícia Científica (Lisboa).

(1) J. Ros Ginés S. Carvalho, Cannabis Sativa, História, Farmacologia e Química, *Rev. Port. Farm.*, 21, 147 (1971).

(2) F. Korte; N. Sieper. Zur Chemischen Klassifizierung von planzen XXIV Untersuchung von haschisch — inhaltsstoffen durch dünnshicht chromatographie, *J. Chromatog.* 13, 90-98 (1964).

## Centro de Documentação Farmacêutica

Agradece-se ao seu Director Prof. Dr. A. C. Ralha as facilidades concedidas para a realização deste trabalho. Agradecemos também ao Ex.<sup>mo</sup> Prof. Dr. A. Fernandes, Director do Instituto Botânico de Coimbra, a gentil oferta de sementes de *C. Sativa*.



# REVISÃO DE CONJUNTO

## CANNABIS SATIVA

J. Ros Ginés S. Carvalho

Licenciada em Farmácia

### INTRODUÇÃO E HISTÓRIA

O cânhamo indiano, *Cannabis sativa*, conhecido desde a antiguidade (a droga vem descrita num herbário chinês datado 2700 anos A. C. (1)), tem sido usado sob diferentes formas (fumado, ingerido ou inalado) e designado sob diferentes denominações vernáculas, por diversos povos.

Foi tradicionalmente usado como anestésico, na cirurgia, pela medicina chinesa, sem que se assinale neste país o emprego como estupefaciente.

Na Índia, é consumido sob os nomes de *Bhang* (preparações a partir de folhas e sumidades floridas femininas de plantas silvestres), formando parte de bebidas açucaradas e decoctos, com água ou leite; *Ganja*, massas resinosas e sumidades floridas de plantas cultivadas, geralmente destinadas a ser fumadas ou ingeridas como bebida do tipo *Bhang* (o conteúdo, em princípios activos é superior ao de estoutro); *Charras* ou *Chiras*, resina bruta, obtida ao recolher o exsudado das sumidades, e, logo, amassada e conglomerada em massas que se destinam a ser fumadas ou ingeridas com o nome de *Manja* em preparações muito complexas (doces contendo canela, mel, ópio, manteiga, etc). Preparada com gordura, é a *Monea*, tradicional no Tibet.

A resina, muito activa e quase pura, constitui o *Hachish*, forma em que a droga é fumada no Médio Oriente e no Egipto, frequentemente moldada em finos bastões que se introduzem no interior dos cigarros comuns (2).

*Kif* é o nome usual no Norte de África. Na África do Sul (3), é conhecida pelo nome de *Dagga*, tendo nas tribus indígenas as mais diversas aplicações: os *Mfengu* usam as folhas como remédio contra a malária, antrax, disenteria. Os *Shoto*, misturam as sementes nas papas para as crianças, no desmame. Os *Hotentotes* usam-na, não só como remédio contra as mordeduras, mas também, como intoxicante.

(*Dagga* é também o nome dado à espécie *Leonotis leonourus*, espécie que os indígenas acreditam poder substituir ou confundir-se

com a *Cannabis sativa* — suposição infundada, já que se as folhas daquela espécie se assemelham com os folíolos isolados da *Cannabis*, nem os caracteres histológicos nem a composição química justificam tal confusão).

Se na África Austral o uso da *C. sativa* se mostra tradicional, na costa oeste africana parece de recente introdução. ASUNI (4), no seu estudo sociológico sobre o abuso do cânhamo na Nigéria, cita, a confirmar esta hipótese, a não existência dum nome vernáculo para designar a droga. Provavelmente, a penetração foi devida ao regresso das tropas da Segunda Guerra Mundial, e o consumo seria dependente de culturas locais muito reduzidas mas amplamente distribuídas, localizando-se nos portos da costa ocidental (Acra, Lagos, etc), os pontos de maior tráfego e dos quais partiria, possivelmente, para Inglaterra.

Em Angola o cânhamo é conhecido com o nome de *Liamba*.

O cânhamo foi introduzido na América do Norte pelos colonizadores, com a finalidade de aproveitamento das fibras textéis (cordas, tecidos, sacos).

Dessas primitivas plantações, deriva o cânhamo espontâneo de Kentucky, Minnesota e Arkansas.

Na América central e Brasil, penetrou provavelmente mediante sementes trazidas durante o comércio de escravos. Hoje a *Cannabis* é extensamente fumada no Brasil (5), sob o nome de *Maconha*; inicialmente, nas classes sociais pobres do norte e nordeste e, actualmente, em todas as regiões do país e noutras camadas sociais. A droga é quase totalmente procedente do estado de Alagoas, concentrando-se no porto de Santos um dos pontos de tráfego ilícito mais importante da América do Sul. (A procedência será provavelmente do estado de Alagoas, já que o clima do estado de São Paulo não favorece a sua cultura). É provável que o consumo da maconha forme parte dos rituais afro-brasileiros da Baía.

No México, desenvolve-se com grande facilidade, em especial nos estados de Sinaloa, Sonora e Durango, donde, através de 2400 km de fronteira, penetra clandestinamente nos Estados Unidos.

A droga fumada nos E. U. A. (23), na sua maior parte de origem mexicana, sob os nomes de «*Marihuana*», «*Pot*», «*Grass*» etc, é em regra, de baixa actividade, pela frequente adulteração, com folhas e caules, não só de plantas femininas, como também de masculinas, cujo conteúdo em tetraidrocannabinol é notavelmente menor. A droga apresenta-se, correntemente, como cigarros de confecção manual: «*Reefers*», «*Joints*», a miúdo com papel castanho («*Brownies*»).

Um novo método de obtenção da resina foi recentemente citado pelo *Bureau of Drug Abuse Control*, assinalando a aparição no mercado clandestino duma nova concocção de *Cannabis* sob o nome de *Smash*. O traficante aquece a marihuana em presença de acetona para a obtenção do óleo de cânhamo; a seguir este óleo é junto ao hachish, para formar uma massa de aspecto parecido com o alcatrão, a qual se divide em pequenas esféculas que são fumadas (6).

A introdução da droga na Europa é relativamente recente (7), provavelmente da altura do regresso do Egipto do corpo de exército expedicionário de Napoleão. (Com efeito, uma ordem do dia 17 Vendi-

miário do ano IX, do Comandante Geral do Exército, proíbia aos soldados o uso do hachish, uso que se propagava rapidamente entre eles).

No fim do século XIX, núcleos de artistas e escritores (Baudelaire, Gautier, Lautrec) mantiveram o culto do haschish, sob a pretença influência criadora artística que a droga lhes proporcionava (Club dos fumadores de Haschish).

Fora isso, raro ou nenhum uso da *Cannabis* como estupefaciente se assinala na Europa até anos recentes.

Do Norte de África, a droga tem-se introduzido, nos últimos tempos, pela costa mediterrânea de Espanha. O tráfico, sob o nome de *Grija*, parece recentemente incrementado, facto ao qual não deve ser estranha a afluência do turismo (Comunidades Hippias na ilha de Formentera, onde no verão de 1969, se desenvolveram rapidamente culturas de cânhamo), bem como a fixação de «pieds noirs» (30 000 só na zona de Alicante) e, em especial, a mão-de obra imigrante norte-africana (\*).

O emprego tradicional como narcótico nas medicinas orientais prespôs a sua utilização como analgésico e calmante, e como tal passou a figurar nas farmacopeias, sob a forma de extractos e tinturas. A F. P. de 1870 descreve a sumidade florida e os frutos

#### Extracto de cânhamo, alcoólico

Cânhamo indiano em pó grosso .....	1000 gramas
Alcool a 90° .....	6000 gramas

«Macere por 2 dias em metade do álcool,coe espremendo, submeta o resíduo a igual maceração com o álcool restante, repita a coadura, misture os dois líquidos, destile até obter dois terços do álcool empregado; evapore o resíduo a banho de água até a consistência de extracto mole.»

A tintura correspondente (alcoólito) é obtida pela solução de 50 g do anterior extracto em 950 g de álcool de 85°, seguida de filtração.

Embora extractos e tinturas tenham sido os preparados galénicos mais correntes, o cânhamo figurou também na formulação de preparados complexos, como poções, gotas, pílulas, etc.. Assim, transcrevemos, a título de curiosidade, do formulário magistral de O. MARTIN (8), as duas seguintes fórmulas:

#### Pílulas

Extracto de Cannabis Indica .....	} aa 0 gr. 01 cent.
Pó de belladona .....	

(\*) É interessante assinalar a importância económica que o cultivo e as indústrias de transformação do cânhamo, em competência com o esparto, tiveram num passado recente no Levante Espanhol, (cordoaria e derivados, solas de sapatos, a típica «espartenya»). Lembre-se a importante fábrica «El Cànem del Poble Nou», em Barcelona, etc..

Pó de coca .....	0 gr. 05 —
Cloridrato de morfina .....	0 gr. 001 mill.
Pó de alcaçuz .....	q. s.

Para uma pilula: F. n.º 40

### Poção

Extracto fluido de <i>Cannabis indica</i> .....	1 gr.
Álcool de 90° .....	} ãa 10 gr.
Glicerina officinal .....	
Xarope de flor de laranjeira .....	60 gr.
Água destilada de meliissa q. s. p. ....	150 cent. cúb.

De 2 a 4 colheres cheias, por dia.

Os preparados de *Cannabis* foram empregados no tratamento de gastralgias, enchaquecas, dores menstruais, como sedativo em pruridos, etc.

A revisão das suas propriedades, frente a constante aparição de novos analgésicos de síntese, a inconstância dos seus efeitos, dada a dificuldade de doseamento dos princípios activos, o temor em criar habituação e toxicomanias, tornou obsoleto o seu uso, e originou a supressão nas distintas farmacopeias.

Não foi nunca inscrito na Farmacopeia Internacional.

A USP X descreveu, pela primeira vez, um extracto padronizado, mediante o método de ataxia no cão (método que ainda hoje é usado para a valoração da actividade fisiológica da droga), mas suprimiu-o, logo, na USP XII (1942).

Só mais tardiamente é excluído das farmacopeias mais tradicionalistas. Assim, ainda inscrito no Codex francês de 1949, é eliminado na VIII edição (1965). Figura no C. U. Italiano de 1952, mas já não na edição actual, permanecendo ainda na FP de 1946 e na IX edição de Farmacopeia Espanhola.

O cânhamo indiano está sujeito, segundo a legislação portuguesa, ao regime dos estupefacientes, ao ser incluído no decreto 12 210 de 24-8-1926 e ratificado pelo Decreto n.º 30 142 de 16-12-1939 que, curiosamente, faz a discriminação de exceptuar as preparações de uso externo. Esta discriminação é assaz curiosa, já que na múltipla bibliografia consultada não encontramos nenhuma referência ao uso externo.

Nova legislação foi publicada, Decreto-Lei n.º 420/70 (no Diário do Governo de 3 de Setembro de 1970), na qual a lista anexa das drogas consideradas estupefacientes inclui:

n.º 18: «*Cannabis* — sumidades floridas ou com fruto, da planta *Cannabis sativa* L. (à excepção das sementes (\*)) e das

(\*) Dado que o Artigo 2.º, no seu parágrafo 1, proíbe o cultivo das plantas das quais se possam extrair estupefacientes, parece um contra-senso a aceitação da existência das sementes.



folhas não unidas às sumidades), das quais não se tenha extraído a resina, qualquer que seja a designação que se lhe dê.»

n.º 19: «Resina de cannabis — (resina separada, em bruto ou purificada obtida a partir da planta de cannabis)».

Nos E. U. A. (12), desde 1937, uma regulamentação, O Tax Act, permitia o seu uso, dispensação e posse só a médicos e comerciantes registados (sendo a taxa correspondente de \$1 por onça, enquanto para os não registados a taxa era de \$100 a onça).

Pouco depois, apareceu o primeiro estudo sociológico e científico sobre a Marihuana, o «Relatório La Guardia» efectuado pela New York Academic of Sciences, em 1939, a pedido do Mayor de Nova York, o qual se mantem ainda como fonte de consulta.

Esta legislação não restringiu, de modo algum, o progresso do consumo da droga que atinge, hoje em dia, 10% da população americana.

O Tax Act foi contestado como anticonstitucional em 1969 e nova legislação foi proposta (14, 15), enquanto correntes de opinião advogam a liberalização do seu uso.

Opiniões de investigadores, médicos e sociológicos, recolhidas em inquéritos, e expostas em múltiplas publicações, são unânimes em reconhecer que, se a liberalização não é lógica e seria arriscada, as severas penas legais decretadas actualmente tem sido inúteis e contra-productivas (148).

Acompanhando a generalização do consumo, uma volumosa literatura (13, 10) tem aparecido. Literatura científica e pseudocientífica, diversa, confusa e contraditória.

Um intento de revisão é apresentado a seguir, sem abordar a problemática social e legal que o problema *Cannabis* envolve: motivação, proselitismo, escalada para outras toxicomanias, etc.

Certo é que, com honesta e imparcial objectividade, se torna difícil conciliar o coro de vozes escandalizadas pelo seu uso com a normal aceitação do consumo sem controle do álcool e a sua promoção como riqueza nacional nas nações ocidentais, como é difícil aceitar, nas mesmas páginas da imprensa e nos mesmos ecrãs de T. V., a propaganda duma marca A ou B de tabaco e a divulgação de um peditório contra o cancro.

Dos efeitos a distância da *C. sativa* nada se conhece, enquanto a cirrose hepática é um válido testemunho dos efeitos do álcool.

A despeito dos numerosos trabalhos publicados e do avanço no conhecimento da composição química, a farmacologia da *Cannabis* e os seus efeitos são ainda muito limitadamente conhecidos.

Um completo programa de investigação foi iniciado pelo NIMH (National Institute of Mental Health) (11), e é lógico esperar no futuro o esclarecimento de muitas questões e incógnitas que a *Cannabis* suscita, bem como o reconhecimento das suas múltiplas potencialidades, como sedante, analgésico, orexigénico (149) etc., e, paralelamente, a queda dos preconceitos, lugares comuns e mitos que a têm acompanhado no decurso da História.



## DESCRICÃO BOTÂNICA

Angiosperma dicotiledónea, pertencente à ordem das *Urticales*, incluída por uns autores na família das Moráceas, enquanto para outros forma, junto com o género *Humulus*, uma família independente: a das Canabináceas (16, 17).

Planta herbácea, anual, vigorosa, de porte erecto (o caule tem secção angulosa), alta, que atinge de 1 a 2 metros. Unixexual dióica; polinização anemógama.

Folhas opostas, palmissectas, com 5 ou 7 folíolos, divididos até o pecíolo; peninervadas. As inferiores, com pecíolo de 5 a 6 cm. As folhas superiores alternadas, sésseis, e com menor número de folíolos (três). Folhas com os bordos serrados, recobertas de pêlos, ásperas ao tacto.

Flores verdes. As masculinas, (Fig. 1) dispostas em panículas, com 5 tépalas livres e 5 estames pendentes (Fig. 1-b). As femininas (Fig. 2), agrupadas em espigas de glomérulos, estão dispostas na axila duma bráctea, persistente, que envolve o fruto. Perianto singelo, indiviso, estreitamente aplicado contra o ovário. Dois estigmas. Flor hipogínea (ovário súpero; unilocular e uniovular). Óvulo campilotropo.

Fruto em aquénio (monospermo), medindo 5 mm de comprimento por 2 ou 3 mm de largura. Observa-se um fino reticulado na superfície.

A semente sem albúmen, com o embrião curvo, é muito rica em óleos secantes (linoleico e linolénico), chegando a representar o ácido linolénico 20 ou 30% do conteúdo total dos ácidos gordos (18).

Originária dos planaltos da Ásia Central, encostas do Himalaia, Nepal, a espécie tem-se disseminado através de culturas para a beneficiação das fibras texteis, das sementes e da resina, por todas as latitudes e climas. (Só os climas extremamente frios e os equatoriais ser-lhe-iam adversos). Cresce espontânea, sem exigências de terreno, ainda quando muitas das plantas supostas espontâneas são restos de antigas culturas. É típica a plantação clandestina em pequenas clareiras no meio de outras culturas (por ex. milho, cana do açúcar, etc.) que escondem a visão da plantação da *Cannabis* do exterior.

Tão extensa distribuição geográfica dá lugar a diferentes tipos ecológicos, sem, não obstante, conduzir a uma nítida diferenciação morfológica.

Assim, actualmente, aceita-se a existência duma só espécie monotípica: sativa, sem se considerar as variedades: indica, chinensis, silvatica, americana, ruderalis, erratica, etc. para as quais CANDOLE, em 1869, chegou a dar descrições correspondentes à diferenciação taxonomónica.

Na época da floração, as sumidades floridas dos pés femininos (brácteas) recobrem-se duma resina cuja função, não perfeitamente estabelecida, seria, ao que parece, para defesa da planta contra a secura do ambiente, protegendo os grãos na altura da maturação (7, 2).



Fig. 1-a



Fig. 1-b



Fig. 2



Centro de Documentação Farmacéutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

A dos quantidades de fibra e a quantidade de resina secretada dependem das condições de clima e solo. Em regiões úmidas ou temperadas, em solos ricos em teor de húmidade eleva-se o conteúdo de fibra e diminui a planta produz fibra menos desenvolvida do que a produzida em solos secos. Em regiões áridas, a planta produz fibra mais desenvolvida e a resina é mais abundante. A fibra é mais desenvolvida em plantas jovens e a resina é mais desenvolvida em plantas adultas. A fibra é mais desenvolvida em plantas jovens e a resina é mais desenvolvida em plantas adultas. A fibra é mais desenvolvida em plantas jovens e a resina é mais desenvolvida em plantas adultas.

As plantas são utilizadas tanto para a obtenção de resina quanto para a obtenção de fibra. A resina é utilizada para a fabricação de medicamentos e a fibra é utilizada para a fabricação de tecidos. A resina é utilizada para a fabricação de medicamentos e a fibra é utilizada para a fabricação de tecidos. A resina é utilizada para a fabricação de medicamentos e a fibra é utilizada para a fabricação de tecidos.

A boa qualidade da fibra e a quantidade da resina secretada dependem das condições de clima e solo. Em regiões frias ou temperadas, em solos retendo um teor de humidade elevado ou com precipitações regulares, a planta produz fibras longas e a secreção da resina é reduzida. Em solos secos, climas quentes ou com regime de chuva escassa, a fibra é curta, enquanto aumenta a secreção da resina, assim como varia a sua composição (3).

Para beneficiar as fibras, prefere-se as plantas masculinas, mas nas culturas destinadas à obtenção de resina, uma vez polinizadas as plantas femininas, eliminam-se os pés masculinos para permitir um melhor desenvolvimento daquelas (\*).

## HISTOLOGIA E EXAME MICROSCÓPICO

### Estrutura do caule

O cortex está formado por um colênquima e vários estratos de parênquima. Nos caules largos o floema apresenta zonas de fibras mais ou menos lignificadas e o xilema com forte lignificação. Raios medulares com a largura duma célula.

A medula é, com frequência, oca. Observam-se grande número de rosetas de oxalato de cálcio.

### Estrutura da folha

O corte histológico das folhas e brácteas da *Cannabis* apresenta um mesófilo assimétrico (3, 7, 19, 21) compostos por um parênquima em palissada (Fig. 3), contendo numerosas rosetas de oxalato de cálcio e um tecido lacunar formado por várias filas de células. Na epiderme superior, observam-se pêlos cystolíticos; na inferior, pêlos tec-toriaes, unicelulares, muito compridos, ambos encurvados na direcção do ápice da folha. Estomas (nas brácteas, os estomas estão em ambas as epidermes) e pêlos glandulosos de pedicelo comprido, multicelular (tipo labiadas) (Fig. 4).

### Microscopia do pó

No reconhecimento do pó de *Cannabis* (20), destacam-se como elementos de identificação:

- a) Os cystolitos (Fig. 5).

Tricomas unicelulares muito alargados na base, contendo um depósito bem definido de carbonato de cálcio, na porção basal. (A presença do carbonato de cálcio nos pêlos é confir-

---

(\*) DÂMASO GOMES cita (147) a cultura no Ribatejo de plantas utilizadas pela indústria têxtil, destinadas a uma fábrica de Torres Novas.

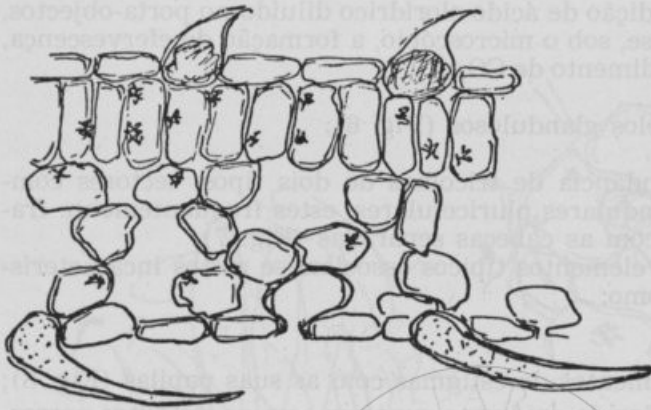


Fig. 3



Fig. 4



Fig. 5



Centro de Documentação Farmacéutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

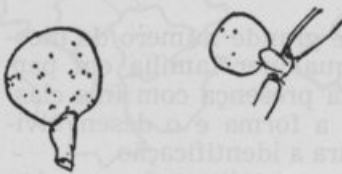


Fig. 6



Fig. 7

mada pela adição de ácido clorídrico diluído no porta-objectos, observando-se, sob o microscópio, a formação de efervescença, por desprendimento de CO<sub>2</sub>).

b) Pequenos pêlos glandulosos (Fig. 6);

c) Grande abundância de tricomas de dois tipos: tectores compridos e glandulares pluricelulares, estes frequentemente fragmentados com as cabeças separadas (Fig. 7).

A estes elementos típicos associam-se restos incharacterísticos, tais como:

- Fragmentos de estigmas com as suas papilas (Fig. 8);
- Porções da epiderme superior com os cistolitos correspondentes;
- Porções da epiderme superior duma bráctea com estomas (Fig. 9);
- Secções mostrando restos da palissada e os cristais de oxalato;
- Restos do parênquima do perigónio com células poligonais e células sinuosas (Fig. 10);
- Fragmentos de tecido esclarenquimatoso do pericarpo (Fig. 11), secções de vasos em espiral e do tecido latífero (Fig. 12).

Não obstante a presença dos elementos dados como característicos — cistolitos e tricomas glandulares pluricelulares — a frequência dos primeiros nas Borragináceas e noutras plantas da família das Moráceas (17), não permite dar como positiva uma amostra, sem a conjunta positividade dum ensaio químico. Por outro lado, o exame microscópico só interessa no caso da droga se apresentar sob a forma de restos vegetais (cigarros de Marihuana), dado que na resina (Haschish) são escassos elementos histológicos se poderão encontrar.

Num recente trabalho, NAKAMURA (22) revê mais de 600 espécies, confirmando a presença de cistolitos em 82 espécies distribuídas pelas seguintes famílias: Urticáceas (*Parietaria officinalis*, *Urtica urens*, *U. dioica*) Moráceas (*Ficus elastica*), Cannabináceas (*Humulus Lupulus*) Acantáceas, Ulmáceas, Borragináceas, Cucurbitáceas, Losáceas, Verbenáceas (*Lantana camara*, *Verbena officinalis*), Escrofulariáceas, Campanuláceas, Gesneriáceas.

Os cistolitos encontram-se nas folhas de grande número de dicotiledóneas, sem incidência marcada para qualquer família em particular, não se considerando, portanto, a sua presença com fins classificativos. Não obstante, em alguns casos, a forma e o desenvolvimento dos cistolitos representam critérios para a identificação.

Enquanto na *Cannabis* e no *Humulus* os cistolitos são protuberâncias rugosas com um depósito na porção basal, outros são punti-





Fig. 8

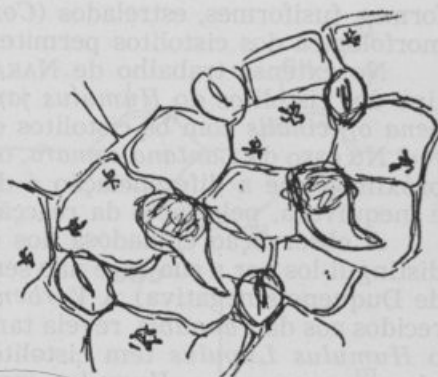
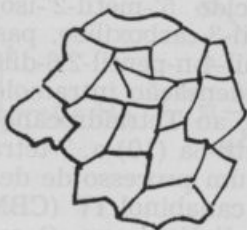


Fig. 9



Fig. 11

# Centro de Documentação Farmacéutica da Ordem dos Farmacêuticos



Figs. 10



Fig. 12

formes, fusiformes, estrelados (*Cordia gerascanthus*). A diferenciação morfológica dos cristolitos permite, pois, a identificação da *Cannabis*.

No extenso trabalho de NAKAMURA, destaca-se a semelhança do tipo dos cristolitos do *Humulus japonica* e da *Lantana camara* e *Verbena officinalis* com os cristolitos do cânhamo.

No caso da *Lantana camara*, o tamanho e a forma são de tal modo próximos que a diferenciação é difícil; não obstante, a identificação é inequívoca, pelo facto da reacção de Duquenois ser negativa.

A observação cuidadosa dos cristolitos do género *Urtica* permite distingui-los por a sua base não ser alargada como na *Cannabis* (Prova de Duquenois negativa) A *Verbena officinalis*, de cristolitos muito parecidos aos da *Cannabis*, revela também prova de Duquenois negativa; o *Humulus Lupulus* tem cristolitos algo mais curtos que os do cânhamo, enquanto o *Humulus japonica*, ao contrário, de maior comprimento. As folhas do *H. Lupulus* não dão positiva a prova de Duquenois, mas as flores dão intensa coloração púrpura com o reagente de Duquenois, cor que, não obstante, não passa à fase clorofórmica. Enquanto se observam diferenças morfológicas entre cristolitos do *H. Lupulus* e os do *H. japonica* (este originário do Japão e da China), os cristolitos da *Cannabis* não mostram diferenças estruturais significativas em relação à origem geográfica (espécies colhidas na Europa ou Ásia são comparáveis com as colhidas na América).

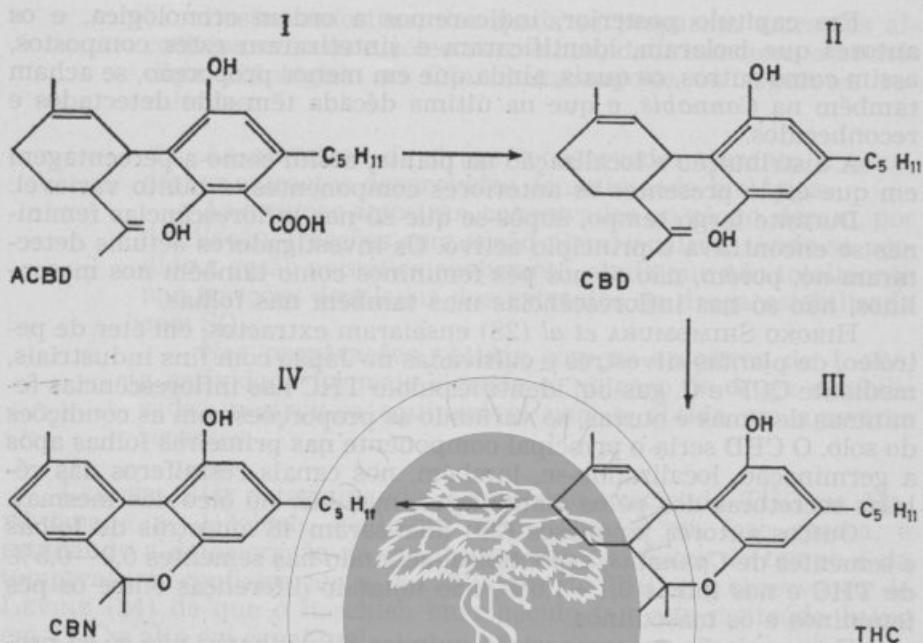
## TRANSFORMAÇÕES FITOQUÍMICAS DOS CONSTITUENTES DA RESINA DE CANNABIS

Na resina que, na época da floração, recobre as inflorescências, assinalaram-se, desde a antiguidade, os princípios que, pelas suas propriedades analgésicas e psicotrópicas, constituem a droga activa.

Está já hoje assente que essa resina é constituída por um conjunto de substâncias fenólicas, derivadas do difenilo e do dibenzopirano, as quais, genericamente, se hão denominado canabinóis.

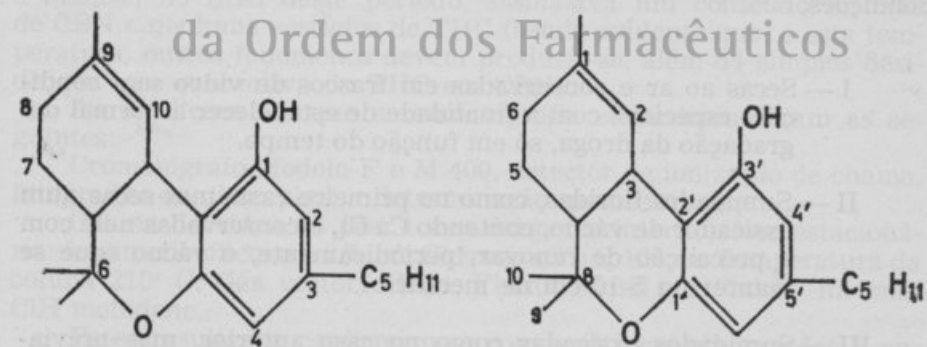
Estas substâncias sofrem um processo de biotransformação fitoquímica, progressivo (24, 25, 26 e 27). O ritmo e a natureza deste processo, gradual, é afectado por vários factores, notoriamente de tipo ecológico e climático.

A primeira fase desse processo seria a descarboxilação do Ácido canabidiólico I (ACBD), ácido 5'-metil-2'-isopropenil-4-n-pentil-2,6-diidroxi-1', 3'-tetraidrodifenil-3-carboxílico, passando a Canabidiol II (CBD), 5'-metil-2'-isopropenil-4-n-pentil-2,6-diidroxi-1' 3' tetraidrodifenilo, o qual, por uma condensação intramolecular, daria lugar, fechando-se o anel do pirano, ao Tetraidrocannabinol III (THC), 1 hidroxi-3n-pentil-6, 6, 9, trimetil-6a (10) a, 7-tetraidro-6H dibenzo [bd]-pirano. Este composto, por um processo de desidrogenação, dá lugar ao termo final da série ou cannabinol IV (CBN), 1-hidroxi-3-n-pentil 6, 6, 9 trimetil-6H dibenzo [bd] pirano. O esquema desta transformação fitoquímica é indicado a seguir:

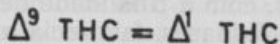


Dois sistemas de numeração se têm seguido até agora na nomenclatura dos canabinóis (11, 12, 24). Um deles segue as regras da nomenclatura dos compostos de tipo «pirano». Não obstante, naqueles canabinóis que não são piranos não é possível manter esta numeração, o que obriga que, nestas séries, átomos de carbono tenham n.º diferente. Uma segunda numeração, baseia-se na origem biogenética, considerando os canabinóis como monoterpênos substituídos; neste caso, a numeração adoptada é comum para todos os tipos de canabinóis, mantendo os átomos de carbono sempre o mesmo número.

A correspondência entre ambas as numerações é a seguir indicada:



Numeração  
tipo «pirano»



Numeração  
tipo «monoterpêno»

Em capítulo posterior, indicaremos a ordem cronológica, e os autores que isolaram, identificaram e sintetizaram estes compostos, assim como outros, os quais, ainda que em menor proporção, se acham também na *Cannabis*, e que na última década têm sido detectados e reconhecidos.

A distribuição e localização na planta, assim como a percentagem em que estão presentes os anteriores componentes, é muito variável.

Durante largo tempo, supôs-se que só nas inflorescências femininas se encontrava o princípio activo. Os investigadores actuais detectaram-no, porém, não só nos pés femininos como também nos masculinos, não só nas inflorescências mas também nas folhas.

HIROKO SHIMOMURA *et al* (28) ensaiaram extractos, em éter de petróleo, de plantas silvestres e cultivadas no Japão com fins industriais, mediante CCF e C. gas-liq, identificando o THC nas inflorescências femininas de umas e outras, só variando as proporções com as condições do solo. O CBD seria o principal componente nas primeiras folhas após a germinação, localizando-se, também, nos canais resiníferos das células secretoras dos pêlos glandulares, mas não no óleo das mesmas.

Outros autores japoneses (29) analisaram 46 amostras de folhas e sementes de *Cannabis*, espontânea, achando nas sementes 0,0—0,5% de THC e nas folhas 0,1—1,6%, não notando diferenças entre os pés femininos e os masculinos.

Esta variação na composição química do cânhamo não só se processa no transcurso da vida vegetativa da planta, mas também, uma vez já colhidas, como consequência dum processo de envelhecimento, durante o período de conservação e armazenagem. Por isto, insere-se a indicação de reposição anual nas farmacopeias e é de citar que o consumidor habitual na Índia, em Marrocos, etc., rejeita a droga que tem mais de um ano.

COVELLO, em 1948 (30), estudou a degradação da actividade farmacológica da *Cannabis*, em relação ao envelhecimento das amostras e ao tipo de conservação.

De plantas cultivadas no Jardim Botânico da Universidade de Nápoles, conservaram-se amostras durante 1 e 2 anos, nas seguintes condições:

## da Ordem dos Farmacêuticos

- I — Secas ao ar e conservadas em frascos de vidro sem condições especiais; com a finalidade de estabelecer a normal degradação da droga, só em função do tempo.
- II — Sumidades floridas, como no primeiro caso, mas secas num exsiccador de vácuo, contendo  $\text{Ca Cl}_2$  e conservadas nele com a precaução de renovar, periodicamente, o vácuo (que se manteve a 5-10 cm de mercúrio).
- III — Sumidades exsicadas como no caso anterior, mas previamente submetidas a um ambiente com 1—1,5% de  $\text{SO}_2$ , durante 48 horas, com a finalidade de apreciar, se a inactivação prévia das oxidases, favorecia uma melhor conservação.

Destas amostras, das quais se preparam extractos alcoólicos, etéreos e «óleo vermelho», determinou-se a actividade fisiológica no Cão, destacando-se os seguintes resultados:

As amostras de droga, conservadas durante 2 anos, deram extractos desprovidos de actividade biológica.

As mesmas amostras, conservadas no vácuo, deram, por destilação, fracções com acção neurosedativa, tendo-se perdido a acção narcótica enebriante, ainda que não totalmente nas fracções destiladas dos extractos de droga estabilizada com  $\text{SO}_2$ .

Nas preparações obtidas com as amostras de 1 ano, a actividade foi mais elevada e, no caso de droga estabilizada, mostrou-se equiparável com a obtida em amostras recentes.

LERNER (31), determinando o conteúdo exacto de THC na Marihuana e no Hachish, mediante cromatografia em fase gasosa, e estudando a deterioração da marihuana sob os efeitos do tempo e da temperatura, confirmaram a instabilidade do THC e a observação de LEVINE (34) de que o haschish envelhecido tem um conteúdo baixo em THC e alto em canabinol.

Assim, conservaram-se 3 amostras de marihuana à temperatura ambiente ( $24^\circ \text{C}$ ), durante um mês e analisando, quantitativamente, o THC no início e no fim desse tempo, acharam-se os seguintes valores:

	Início	1 mês	Diferença
Amostra A	2,41	2,29	-0,12
Amostra B	2,07	1,99	-0,08
Amostra C	2,20	2,14	-0,06

Uma amostra com um teor em THC de 2,32% e de CBN de 0,1% foi conservada a uma temperatura de  $100^\circ \text{C}$ , durante um mês, a análise, no final deste período, assinalava um conteúdo de 0,40 de CBN e nenhuns vestígios de THC (sendo evidente que, a esta temperatura, outros fenómenos devem produzir-se, além da simples desidrogenação quantitativa do THC em CBN).

As condições em que a cromatografia se realizou foram as seguintes:

Cromatógrafo Modelo F e M 400, detector de ionização de chama, integrador de disco para a determinação quantitativa.

Coluna de vidro, (6 pés, 4 mm diâmetro interno) fase estacionária: fenilmetil silica a 2% em Chromo sorb Q 100 m. Temperatura da coluna  $210^\circ \text{C}$ . Gás vector: Hélio. Fluxo: 80 ml/m. Padrão interno: CIH metadone.

Estes resultados confirmam-se com múltiplas observações e ensaios de diversos autores. Assim, OKAMOTO (32) observou a formação espontânea do CBN em extractos de *Cannabis* guardados, aproximadamente, durante três meses à temperatura do laboratório.



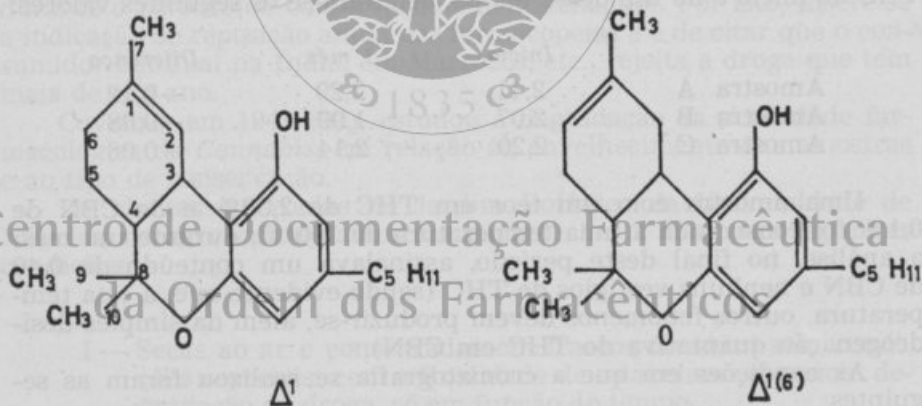
Também BETTS (33), analisando amostras várias por cromatografia gasosa, não encontra vestígios de THC, em amostras dum museu de farmácia e noutra, também exemplar de museu, datada de 1907).

Em realidade, só o THC seria responsável pela actividade psicotrópica da droga. A concentração destes canabinóis varia, consideravelmente, nas diversas amostras examinadas; de acordo com GAONI, citado por FARNSWORTH (23), uma amostra de marihuana com bons efeitos psicotomiméticos contém de 1,0 a 1,5% de THC.

Uma análise de uma amostra típica de Haschish daria os resultados seguintes, para os principais canabinóis:

ácido canabidiólico	3,25%
canabidiol	4%
ácido canabigerólico	0,5%
tetraidrocanabinol	0,4%
canabigerol	0,3%
ácido canabinólico	0,25%
canabiciclol	0,1%

Enquanto o CBD e o CBN foram isolados sob forma cristalina, já inicialmente, o THC obtinha-se na forma dum óleo viscoso, ópticamente activo, supondo-se ser uma mistura duma série de isómeros. Com efeito, na observação da estrutura do THC:



nota-se, em primeiro lugar, a existência duma isomeria de posição, devida a localização da dupla ligação.

A existência duma isomeria «cis-trans» no anel ciclohexano e, dada a presença de carbonos assimétricos, a possibilidade de numerosos estereoisómeros. Isómeros com distinta acção farmacológica e diferente grau de actividade.

No momento actual, graças aos trabalhos de KORTE, na Universidade de Bonn, e de GAONI no Instituto Weizman de Israel, muito se tem esclarecido sobre a estrutura química do THC.

KORTE et al (26) lograram uma separação, mediante o método de Graig.

GAONI e MECHOULAM (35), pela cromatografia em florasil e re-cromatografando em coluna de alumina, conseguiram isolar o trans THC, fixando a estrutura com NMR e a posterior síntese parcial.

O  $\Delta^1$  THC é o componente mais activo do Hachish ou marihuana. O  $\Delta^6$  THC, aparentemente, acha-se em menor quantidade.

Uma interessante separação, mediante cromatografia em fase gasosa, foi publicada por LERNER e ZEFFERT (36, 37), nas condições já indicadas anteriormente (31). Os picos do  $\Delta^1$  e do  $\Delta^6$  são separados num intervalo de  $2\frac{1}{2}$  mm com um agudo e marcado regresso à linha de base entre ambos os picos.

Nas amostras ensaiadas (confiscadas pelos serviços da Alfândega de Nova Orleans e presumivelmente de origem mexicana), o isómero  $\Delta^6$  representava 0,4% do total de THC (1,2%), variando nalgumas amostras até 9%.

A variação nas percentagens do isómero  $\Delta^6$ , nos diferentes lotes, parece corresponder ao esquema: a percentagem de isómeros  $\Delta^6$  tende a aumentar com a idade do produto, ou, pelo menos, com a sua idade aparente. O «óleo vermelho» antigo contém uma percentagem mais elevada de  $\Delta^6$  do que o recente. Numa massa de Haschish, a superfície externa tinha um teor de isómero  $\Delta^6$  mais elevado que a massa interna.

As amostras de marihuana fresca foram as de mais baixa percentagem de isómero  $\Delta^6$ .

Esta verificação coincide com as observações e ensaios de HIVELEY (44), segundo os quais o  $\Delta^6$  THC se isomeriza, à temperatura ambiente, passando a  $\Delta^1$  THC. TAYLOR (55) afirma que, se tal isomerização é devida ao calor (280° C, numa coluna de CG), seria possível que a acção fisiológica provocada pela marihuana fumada fora, na realidade, atribuível a isómero  $\Delta^6$  e não ao  $\Delta^1$ , como hoje é atribuída. Para GAONI (38), ao contrário, esta isomerização, que é catalisada pelos ácidos, só teria lugar acima dos 300° C, sendo de duvidar que na combustão da droga, ao ser fumada, tenha lugar a isomerização de  $\Delta^1$  a  $\Delta^6$ .

Alguns trabalhos se publicaram já (39, 40) sobre a constituição, transformação e actividade farmacológica do fumo, e dos produtos de pirólise da *Cannabis*, trabalhos não concludentes ainda e que prosseguem. Uma das equipas do programa do NIMH tem este objectivo por finalidade (11).

Um facto é de destacar: a transformação, pelo calor, do ácido canabinólico (descarboxilação) nos seus respectivos compostos neutros; assim, os ácidos THC, inactivos, ao descarboxilarem-se, durante a combustão do cigarro, passariam a THC, activo, o que explica a maior actividade da droga quando fumada do que quando ingerida.

## VARIAÇÕES DA COMPOSIÇÃO QUÍMICA SEGUNDO A ORIGEM GEOGRÁFICA

Variações na quantidade de resina produzida e na actividade fisiológica da droga foram observadas já muito antes de se iniciarem os estudos experimentais sobre o cânhamo. Assim, era bem conhecido que a *Cannabis* originária de países tropicais era mais rica e de maior potência fisiológica que a das regiões temperadas. Considerou-se sempre que as variedades crescidas na Ásia eram as melhores produtoras de resina. A *Cannabis* desenvolvida no Brasil é considerada mais activa que a crescida nos U. S. A. (A marihuana mais apreciada nos Estados Unidos seria a de origem mexicana, conhecida sob o nome *Gold of Acapulco*).

A partir dos trabalhos de ADAMS e TODD (41), nos quais foi elucidada a estrutura química de alguns componentes do cânhamo, evidenciou-se que a composição química da droga variava de acordo com a procedência geográfica da mesma.

Assim, ADAMS encontra 45-50% de CBD em fracções de resina purificada extraída da Marihuana americana, enquanto TODD no *Charas* indiano assinala a presença de CBD e no *Hashish* egípcio encontra quantidades aproximadas de CBN e CBD. SCHUTZ e HAFNER encontram valores inferiores de ácido canabidiólico no cânhamo indiano em relação ao cânhamo cultivado na Europa.

A estas diferenças de composição química, correspondem diferenças na actividade. LOWE, pelo método da ataxia no Cão, encontra, contra um padrão de THC sintético (racémico), uma potência  $p=1,0$  para um cânhamo tunisino e só  $P=0,003$  para uma Marihuana americana.

Estas diferenças na composição química dos diversos tipos de *Cannabis* poder-se-ão explicar por um estado, mais ou menos, avançado do processo de transformação fitoquímica, anteriormente citado (ao qual GRLIC (27) chama «maturação»): transformação progressiva do ACBD em CBD, THC e, finalmente, em CBN.

A resina de cânhamo com grande predomínio de ACBD é considerada de tipo «verde», sendo a droga com teor elevado de THC considerada «madura», a com elevada proporção de CBD de «tipo intermédio» e as de alta proporção de CBN «maduras» em excesso.

Este processo de «maturação», influenciado por diversos factores, é, não obstante, marcadamente, condicionado pelo clima. Dum modo geral, poder-se-á dizer que as plantas provenientes de zonas temperadas são de tipo «maduro» e as de regiões mais frias de tipo «verde». A confirmar esta suposição, os trabalhos de DAVIES e FARMILLO (42) referem uma correlação do conteúdo em THC com o número de horas de insolação e inversamente com as de nebulosidade.

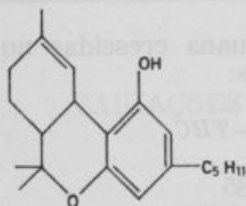
Dos estudos do programa de investigação do NIMH, outros autores afirmam (11, 12) que a diferença de composição não seria devida ao solo em que a planta cresce, mas à sua estirpe originária.

Conteúdo em  $\Delta^1$  THC de plantas de marihuana crescidas no Mississipi, a partir de sementes de diversas origens:

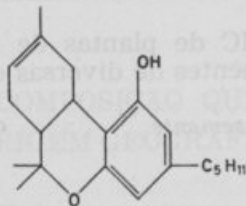
<i>Origem da semente</i>	<i>% <math>\Delta^1</math>-THC</i>
França	0,085
Itália	0,041—0,068
México:	
plantas femininas	1,31
plantas masculinas	1,47
Suécia	0,021
Turquia	0,05—0,40



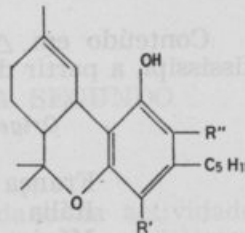
## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos



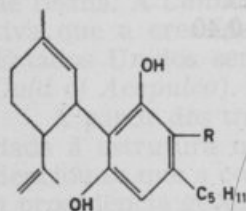
$\Delta^9$  THC



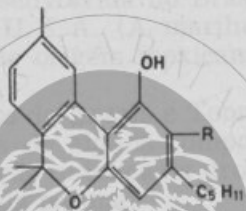
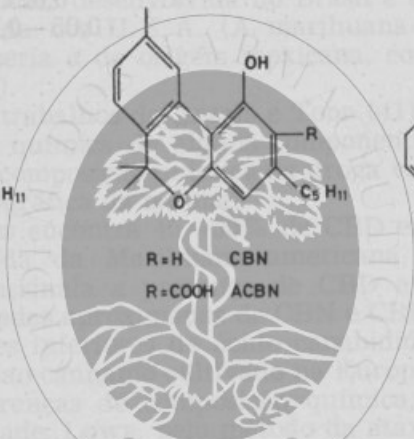
$\Delta^8$  THC



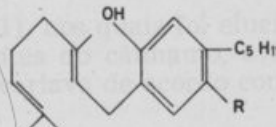
$R' = H$   $R'' = COOH$   $\Delta^9$  ATHCA  
 $R' = COOH$   $R'' = H$   $\Delta^9$  ATHCB



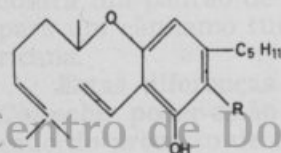
$R = H$  CBD  
 $R = COOH$  ACBD



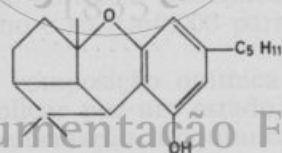
$R = H$  CBN  
 $R = COOH$  ACBN



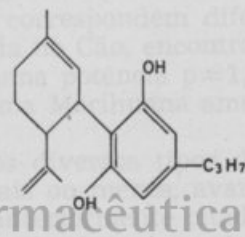
$R = H$  CANABIGEROL  
 $R = COOH$  AC.CANABIGERÓLICO



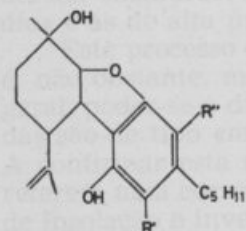
$R = H$  CANABICROMENE



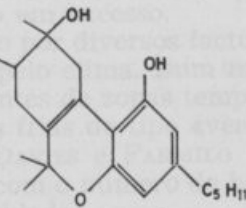
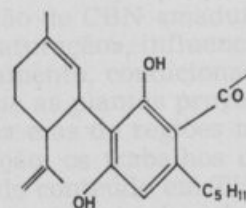
CANABICICOL



CANABIDIVARINA



$R' = COOH$   $R'' = H$  AC. CANABIELSÓICO A  
 $R' = COOH$   $R'' = H$  AC. CANABIELSÓICO B



CANABITRIOL  
 ESTER DO AC.CANABIDIÓLICO

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos



## COMPOSIÇÃO QUÍMICA

Com o termo Canabinóis, conhecem-se os compostos de  $C_{21}$  típicos e presentes na *Cannabis sativa* (na resina, folhas, flores, etc), os seus ácidos carboxílicos e os produtos análogos e de transformação reunidos no quadro anexo.

A separação e isolamento dos canabinóis naturais é operação lenta e delicada.

Quase todos eles são solúveis em éter de petróleo. Mediante repetidas extracções com este solvente, os princípios activos da resina podem ser extraídos. O resíduo inactivo contém, principalmente, polímeros fenólicos, pequenas quantidades de ácidos canabielsóicos, que podem ser extraídos com benzeno, bem como outros compostos não identificados. O extracto de éter de petróleo pode ser separado em fracções neutras e ácidas, das quais, mediante cromatografia em coluna, se obtém variados canabinóis e alguns sesquiterpenos não identificados.

Este extracto de éter de petróleo pode, também, ser separado mediante repetidas extracções contra-corrente. Um inconveniente desta técnica é representado pelo facto de que a dietilformamida, usada no sistema de solventes, é dificilmente eliminada, dado o seu elevado ponto de ebulição, e pode contaminar alguns dos constituintes oleosos (24).

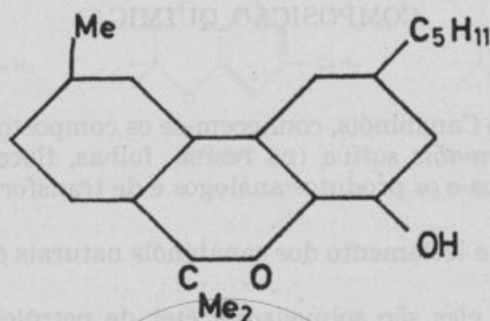
Os estudos sobre a composição química da *Cannabis* desenvolveram-se, esporadicamente e com discontínuidade, durante um século, permanecendo a complexa química dos seus princípios activos totalmente desconhecida até recentemente. Os autores ingleses trabalharam sobre o Haschish e os americanos a partir do «óleo vermelho» do cânhamo silvestre ou da marihuana.

É em 1857, que os irmãos SMITH (2) descobrem que o princípio activo do cânhamo se acha na fracção de resina, com o ponto de ebulição elevado e insolúvel nos álcalis e que esta fracção não contém azoto.

O facto surpreendeu, já que, na época, supunha-se que o princípio activo do cânhamo era um alcalóide, como no caso do ópio e do tabaco.

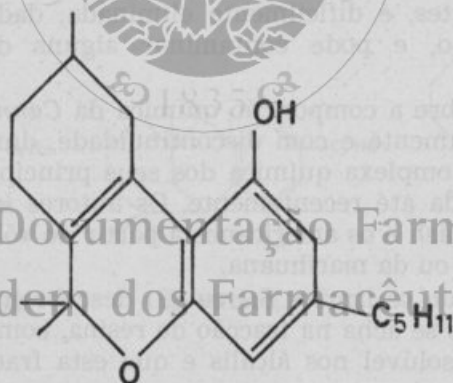
Mais tarde, entre 1895 e 1899, WOOD, SPIVEY e EASTERFIELD (2, 27) isolam da fracção activa da resina, mediante destilação no vácuo, um óleo viscoso, do qual se obtém um acetato cristalino que denominam Canabinol e que, erróneamente, durante muitos anos, foi considerado o princípio activo do cânhamo. Só em 1930, os estudos são retomados com CAHM (41) que determina o esqueleto carbonado da molécula

do canabinol e a natureza dos grupos substituintes, propondo a estrutura:



na qual só a posição dos grupos hidroxilo e amilo fica por fixar. Posições que seriam, posteriormente, estabelecidas por TOBB (41) e ADAMS a quem se deve, também, a primeira síntese dum composto canabinólico, o CBN.

A ADAMS e colaboradores deve-se, também, o primeiro intento de síntese do THC (por condensação da pulegona e do olivetol) (47), intento que conduziu à obtenção do isómero  $\Delta^3$  THC, com actividade fisiológica, e que serviu, durante anos, como padrão para a aferição da actividade fisiológica de amostras de Marihuana.



$\Delta^3$  THC

A síntese de  $\Delta^3$  THC motivou o estudo de uma série de homólogos de síntese, variando o número de átomos de carbono da cadeia lateral, correspondendo a maior actividade ao *n*-hexyl.

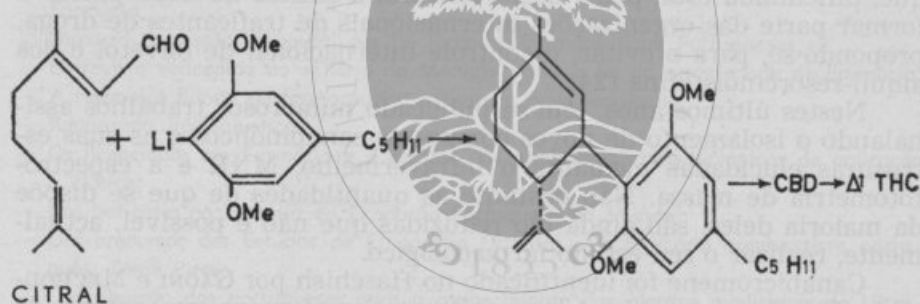
O estudo dos isómeros e análogos e da actividade correspondente às modificações da estrutura tem progredido até hoje (48, 49). Assim, a substituição dum hidrogénio aromático por um grupo metílico no

THC não altera a actividade, enquanto desaparece com um grupo carboximético ou hidroxilo na mesma posição (24); a acetilação do hidroxilo livre reduz, aparentemente, a actividade.

Poucas modificações no anel terpénico têm sido estudadas e experimentadas.

O THC, que já fora isolado em forma impura por WOLLNER e col. (43), sob a forma de acetato, como um óleo viscoso, activo fisiologicamente (método da ataxia no Cão) e ópticamente activo, foi definitivamente elucidado na sua estrutura quando, em 1964 (35), um derivado cristalino ( $\Delta^1$  3,4 trans-THC) foi obtido no *Weizman Institute of Science* de Israel, por GAONI e MECHOULAM, cromatografando, em florissil, um extracto em hexano de Haschisch e recromatografando em alumina. O espectro infravermelho e o MNR permitiram definir a fórmula e a fixação definitiva da dupla ligação. O seu isómero  $\Delta^6$ , que em menor quantidade o acompanha, foi posteriormente isolado por HIVELEY, em 1966 (44).

Estabelecida a estrutura do THC, várias sínteses foram tentadas. A primeira delas, devida a GAONI (24), datada de 1965,



revelou-se síntese de pouco interesse prático, pelo seu baixo rendimento e dando lugar, por não ser estereoespecífica, a uma mistura racémica.

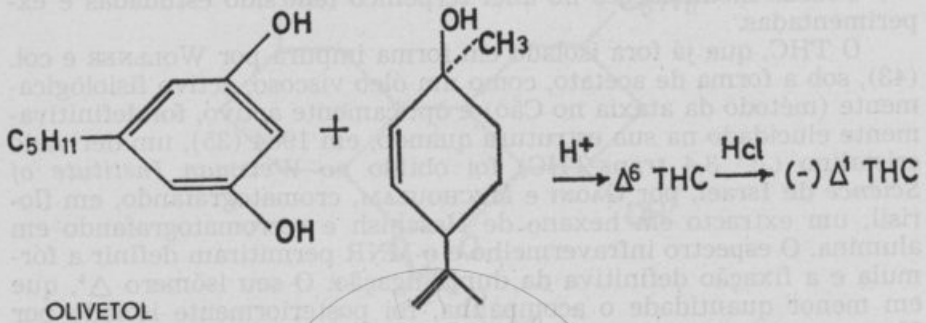
Diferentes grupos de investigadores (45) intentaram novas sínteses, sendo a conseguida por PETRIZILKA (46) o método de eleição, tanto pelo seu rendimento, simplicidade de processo, como pela pureza com que são obtidos os produtos da série «levo».

Com efeito, este autor parte do olivetol e do trans-p-mentadien-(2,8)-ol-(1), sintetizando o CBD pela acção catalítica da N,N-dimetilformamida, dineopentilacetal ou dos ácidos fracos, tais como o oxálico, o pícrico ou o málico.

Dado conhecer a configuração espacial do (+)-trans-p-mentadien-(2,8)-ol-(1), a síntese constitui uma prova da configuração absoluta do CBD e dos isómeros THC.

Se, como mediador da reacção, se usam ácidos fortes, obtém-se, como produto principal, o  $\Delta^6$  THC, termodinamicamente mais estável; a transformação no seu isómero  $\Delta^1$  THC, menos estável, é conse-

guida, quase quantitativamente, pela adição de HCl e a sua posterior eliminação com t-amilato potássico.

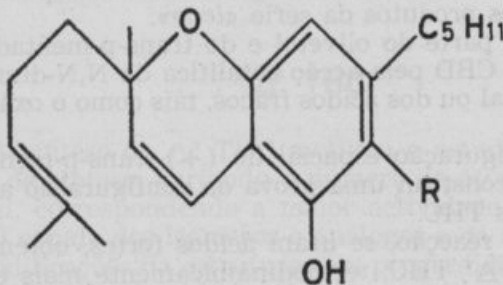


Até agora, o THC sintético não tem sido usado com fins ilegais, dada a facilidade de obtenção da droga vegetal, mas deve prever-se que, dificultada esta, poderia, porventura, a síntese do THC passar a formar parte das organizações internacionais de traficantes de droga, propondo-se, para o evitar, o controle internacional de olivetol e dos alquil-resorcinóis afins (24).

Nestes últimos anos, têm-se publicado numerosos trabalhos assinalando o isolamento de novos compostos canabinólicos e as suas estruturas elucidadas mediante o infravermelho, MNR e a espectrofotometria de massa. Não obstante as quantidades de que se dispõe da maioria deles, são ainda tão reduzidas que não é possível, actualmente, realizar o seu estudo farmacológico.

Canabicromene foi identificado no Haschish por GAONI e MECHOU-LAM (50) Cromatografando um extracto em hexano em coluna de florissil, obtiveram, em ordem crescente de polaridade, os seguintes compostos: CBD, THC, CBN e canabicromene, (este representando 0,5% do extracto total) e canbigerol. Recromatografaram e destilaram a fracção que continha o novo composto até este ser totalmente puro (dar mancha única em CCF).

Este composto produz sedação e ataxia no Cão, mas não tem acção psicotrópica.



# FACTOS E PROBLEMAS DA FARMÁCIA PORTUGUESA

Pelo Prof. A. C. CORREIA DA SILVA

EDIÇÃO DE CONJUNTO NUM ÚNICO VOLUME,  
COM PREFÁCIO DO

**Prof. GUILHERME BRAGA DA CRUZ,**

DOS SEGUINTES TRABALHOS:

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

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

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

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

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



# Miele®

máquinas especialmente concebidas para  
laboratórios · hospitais



MARCA 70

Centro de Doenças Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

**G 19 LABOR** Máquina automática para lavagem de vidraria de laboratório. Absoluta eficácia para quaisquer utensílios.

**G 19** Máquina automática para lavagem de biberões. Lava, enxagua, neutraliza e seca 87 biberões de cada vez.

**G 18 TD** Máquina automática para lavagem e desinfecção de louças em clínicas e hospitais.

**G 18 OP** Máquina automática para lavagem de instrumentos cirúrgicos.

Distribuidor  
Exclusivo

**CON  
CESSUS**

**CONCESSUS, S.A.R.L.**

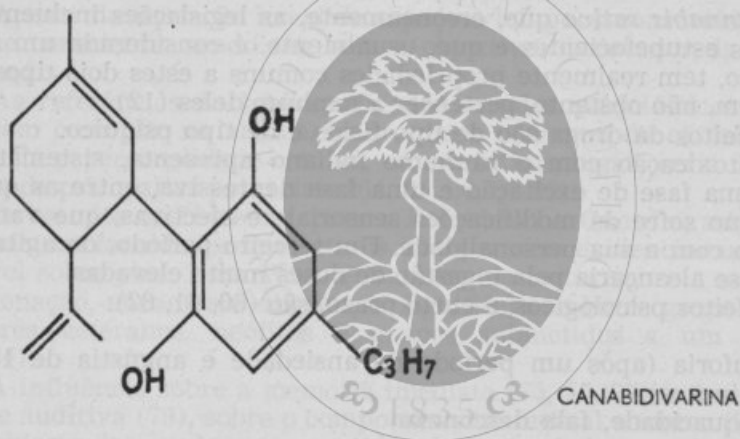
Rua D. Francisco Manuel de Melo, 9, 9-A  
Tel. 65 24 06/7 — LISBOA 1

Posteriormente, KANE e RAZDMAN (51) publicam a síntese total do canabiciclol e do canabicromene, quando o citral e o olivetol reagem em presença de piridina como catalisador.

A possível transformação, fotoquímica, natural, do canabicromene a canabiciclol foi assinalada por CROMBIE e LESBIE (52). Com efeito, estes autores, irradiando, durante 4 horas e meia, 750 mg de canabicrome, obtiveram 340 mg de canabiciclol.

Com o isolamento e a elucidação da respectiva estrutura do éster do tetraidrocanabitriol e do ácido canabidiol carboxílico, por parte da equipa da Universidade de Bona, KORTE e colaboradores (53) põem em evidência a presença de um novo tipo de compostos fenólicos constituintes do haschish, desconhecido até à altura.

Um novo ácido tetraidrocanabinólico foi identificado por ME-CHOUAM e col. (54).



A KORTE e aos seus colaboradores se deve, também, a comunicação (56) do isolamento, num extracto de Haschish, do primeiro composto contendo um monoterpene bicyclico (o canabipinol).

Igualmente, foi a escola de Bona que identificou a Canabidivarina, (57), primeiro composto contendo um resto propílico em lugar da cadeia de 5 átomos de carbono do carbono 5' (Divarin 5-propilresorcinol). O composto foi, também, sintetizado a partir da divarina e do p-menta-2,8-dien-1-ol, obtendo-se um produto idêntico ao diol isolado natural.

Os autores supõem que este composto deve ser um elemento de uma série de canabifenóis com um resto divarinílico.

Obtido por SANTAVY e SCHUTZ (27), respectivamente em 1956 e 1958, o ACBD é o canabinol mais abundante na natureza, sendo o principal componente do cânhamo cultivado para aproveitamento das fibras têxteis (58). Os ácidos canabinólicos são fisiologicamente inactivos, e são rapidamente convertidos nos seus compostos neutros pela acção da temperatura — processo que tem também lugar, lentamente, quando armazenados.

Um grupo de investigadores japoneses (59), estudando a variação de percentagem de componentes na *Cannabis* armazenada, estudaram a possibilidade da conversão do THCA a CBNA, irradiando a primeira substância com uma lâmpada UV.

É ainda motivo de controvérsia se os canabinóis neutros são produtos naturais ou derivam da descarboxilação dos respectivos ácidos.

De facto, se se estabeleceram já algumas hipóteses e interpretações (24) da biogénese dos canabinóis, é este um capítulo da química da *Cannabis* ainda nos seus começos. As experiências com corpos marcados, realizada em vários laboratórios, foram decepcionantes, dada a baixa incorporação de radioactividade nos canabinóis isolados (24).

### ACÇÃO FARMACOLÓGICA

A *Cannabis sativa* que, erròneamente, as legislações incluem no grupo dos estupefacientes e que, usualmente, é considerada um alucinogénico, tem realmente propriedades comuns a estes dois tipos de drogas sem, não obstante, pertencer a nenhum deles (12).

Os efeitos da droga são de tipo físico e de tipo psíquico.

A intoxicação com o cânhamo indiano apresenta, sistematicamente, uma fase de excitação e uma fase depressiva, entre as quais o indivíduo sofre de modificações sensoriais e afectivas, que variam de acordo com a sua personalidade. Um terceiro período, de agitação geral, só se alcançaria pela ingestão de doses muito elevadas.

Os efeitos psicológicos, a curto prazo, são (60, 61, 62):

- euforia (após um período de ansiedade e angústia de 15-20 minutos),
- loquacidade, fala desconexa,
- riso incontrolado,
- diminuição de atenção, dificuldade na concentração mental,
- aumento de acuidade auditiva,
- alterações da percepção e da consciéncia do tempo,
- perda do sentido do espaço (a sala em que se encontra o indivíduo parece enorme e o seu relevo alterado),
- perda do sentido de posição,
- sensação de ligeireza,
- imaginação estimulada,
- visão de cores, luzes e reflexos (um intento de reprodução destas alucinações visuais acham-se nas iluminações e pinturas psicodélicas).

Esta fase é seguida por uma apatia e lassitude, que pode chegar ao sono profundo, de acordo com a dose e a potência da droga empregada, sono do qual se acorda com marcada sensação de sede.

O fumador ou consumidor habitual adquire apatia e letargia; tenha-se, porém, em conta que muitos dos efeitos imputados à droga são, na realidade, causados por outras drogas (ópio, afrodisíacos) que, normalmente, formam parte das preparações complexas sob as quais

se consome a resina no Oriente e Norte de África, bem como às condições físicas do próprio consumidor (desnutrição, subdesenvolvimento), ou a drogas alucinogénicas diversas (mescalina, LDS) que adulteram, às vezes, os cigarros consumidos nas zonas urbanas dos USA e Europa Ocidental.

Os efeitos a longo prazo, não são bem conhecidos (61-63).

A agressividade e violência é menos frequente que nos alcoólicos (raros casos de agressividade referem-se a fumadores neófitos atarrados com as sensações experimentadas) (68, 69, 70-72).

Reacções adversas (toxicidade aguda) são raras e se, actualmente, aparecem mais frequentemente na literatura médica, é devido ao incremento espectacular do consumo. A estas reacções adversas não é alheio, como causa desencadeante, o meio ambiente; assim, a percentagem observada entre os soldados americanos no Vietnam (71) (onde de 35% a 60% do exército fuma) seria superior.

Apesar da sensação irreal de espaço e tempo, o consumidor mantém-se consciente, sendo um bom e objectivo observador da sua intoxicação.

As referências da bibliografia dos estudos psiquiátricos actuais parecem coincidir na afirmação de que o consumo de cânhamo não afectaria a personalidade estável; só em último lugar, seria desencadeante de psicopatias potenciais (64, 65, 66, 67-80).

Os estudos de HALPERN, para o Relatório La Guardia, sobre a influência nas faculdades intelectuais, não parecem evidenciar um efeito notável sobre elas. Nem WEIL e NELSEN, em testes sobre a atenção e coordenação, encontram diferenças significativas entre grupos de fumadores veteranos, neófitos e grupos submetidos a um placebo (73, 74).

A influência sobre a memória imediata (75, 76, 77), sobre a capacidade auditiva (79), sobre o comportamento mental e motor (78), tem sido objecto de estudos comparativos, baseados na execução de testes por fumadores sob o efeito da droga ou dum placebo. Os resultados não são concludentes.

Por outro lado, ao contrário do que sucede com o consumo do álcool, não aumentaram os acidentes de viação imputáveis ao uso da droga (74).

Se o fumador de *Cannabis* pode adquirir o hábito psicológico, não há, porém, dados evidentes de que o seu consumo crie dependência física; com efeito, não existem sintomas de privação nem tendência a aumentar a dose (1, 67, 80), ainda que alguns autores (81) descrevam uma entidade sintomática típica do fumador habitual.

O efeito procurado pelos consumidores é a acção euforizante e não a narcótica: o fumador equilibra a dose para obter as sensações de bem estar (e raramente esta dose é ultrapassada); as primeiras experiências são, em regra, decepcionantes e, se o neófito não é encorajado a continuar, facilmente renuncia a tal prática.

Assim se explica que o fumador de *Cannabis* raramente é um indivíduo isolado, como no caso do morfinómano, se não que procura no seio duma comunidade a participação e comunicação de sensações e experiências.



Os efeitos da droga fumada ou inalada são mais rápidos que por ingestão, facto que as experiências de ISBELL com THC puro confirmaram (82).

Fumada, os efeitos manifestam-se dentro de poucos minutos e a duração dos mesmos é relativamente curta; pelo contrário, na ingestão de resina purificada, o início dos sintomas pode demorar de meia a uma hora, e a sua influência persistir 3 ou 4 horas. Os efeitos fisiológicos são ligeiros, há um aumento do ritmo das pulsações, uma ligeira subida da tensão e congestão vascular na conjuntiva, ligeira dilatação pupilar (mas reagindo à luz), a glicémia algo mais elevada (e, segundo alguns autores (83), ingerida em grande quantidade poderia ser causa de coma diabético), e a frequência da emissão urinária aumentada (sem, não obstante, diurese marcada), segura na boca, acentuado apetite para doces e, ocasionalmente, náuseas, vômitos, diarreia e dores articulares.

Recentes comunicações indicam casos de injeção intravenosa (84-85). Em todos eles, os pacientes foram hospitalizados com a constância deste quadro sintomático: intensos tremores corporais, taquicardia, náusea, vômitos, diarreia, dores difusas, hipotensão, trombocitopenia seguida de leucopenia. Todos estes sintomas foram reversíveis, sem que a terapêutica fosse um factor significativo desta reversibilidade.

Os efeitos do cânhamo indiano, até há pouco só conhecidos por observações clínicas ocasionais e autoexperiências, dispõem já, na literatura médica, de relatórios de experiências adequadamente conduzidas. As já anteriormente citadas, acrescentem-se as de HOLLISTER e col. (86) que compararam, num grupo de voluntários, os efeitos do THC e o Synhexyl, e em animais de laboratório, SCHECKEL (87) o comportamento de macacos *rhesus* sob efeito dos THC racémicos  $\Delta^1$  e  $\Delta^1$  (6) e ABEL e WALTERS (88) os efeitos do homólogo Pyrahexyl.

O diagnóstico clínico da intoxicação por Cânhamo é difícil. Um dado, constante e característico, é as conjuntivas vermelhas e a exalação dum cheiro característico. Actualmente, alguns autores iniciaram a identificação dos canabinóis em líquidos orgânicos, nem sempre com resultados satisfatórios.

Destacam-se, neste campo, os trabalhos de BONZANI DA SILVA (89) da Faculdade de Farmácia e Bioquímica da Universidade de S. Paulo, na pesquisa no sangue, urina e saliva de fumadores habituais e de indivíduos não fumadores, mas expostos, acidentalmente, ao fumo da *Cannabis*.

O método analítico empregado foi a cromatografia em camada fina (lâminas microscópicas 7,5 cm por 2,5 cm, recobertas de sílica-gel G 200 m $\mu$ , activadas a 105° C 30 minutos; percurso da fase móvel: 5 cm; volume de Extracto colocado: 10 microlitos; fase móvel: clorofórmio-éter de petróleo [adicionado de metanol (4:1)]; revelador: benzidina tetraazotada.

Obtiveram-se resultados positivos, após 20 minutos de inalação.

No sangue, assinalou-se a presença nítida, até 3 horas após haver-se fumado e vestígios até 4 horas. Na urina, detectou-se francamente positiva até 6 horas e vestígios até 7 horas. Na urina de indivíduos



expostos a ambiente contaminado, detectou-se também a presença de canabinol.

Cromatogramas de provas em branco com sangue, urina e saliva normal de fumadores de *Nicotina tabacum* não demonstraram a presença de interferências.

No interesse forense de identificar os fumadores, a detecção dos constituintes da *Cannabis* na boca e nos dedos dos fumadores tem sido publicada no *Forensic Sci. Soc. J.* (90): os dedos são lavados com  $\text{CHCl}_3$ , esta solução clorofórmica é evaporada à secura e o resíduo dissolvido numa mistura de benzeno e éter de petróleo, purificado em coluna de alumina.

O eluído (com  $\text{CHCl}_3$  — éter de petróleo (1:1) foi cromatografado em placas de sílica-gel, e por cromatografia gasosa (detectando-se canabinóis 3 horas após fumar). Recomenda-se lavagem da boca com álcool etílico para a identificação de compostos canabinólicos nos fumadores.

Têm sido estabelecidas as doses letais para alguns animais (74). Por via oral, para o gato seria: 3 gramas de *Charras*, 8 de *Ganja*, 10 de *Bhang* por kg de peso corporal. Altas doses têm sido administradas a cães sem causar a morte, e parece não estar relatado caso algum de morte motivada pela droga no homem (91). Incluso, casos de voluntários que, por engano, ingeriram 8 g, recuperaram-se, passados alguns dias, depois de perturbações fisiológicas e dum período de alterações psicológicas.

Os efeitos fisiológicos parecem confinados ao SNC (1, 92) e o sistema autónomo periférico não parece estar envolvido. Nos animais, aos quais são administradas altas doses, produzem-se sintomas tais como vômitos, diarreia, tremores fibrilares característicos e ataxia, devida à falta de coordenação motora. A pressão arterial e a respiração, em regra, deprimem-se, e o ritmo cardíaco é, pelo contrário, algo aumentado.

Os efeitos nas funções cerebrais têm sido estudados por RODIN e col. (93), registando os EEG antes e depois de fumar. A diferença entre ambos é mínima, observando-se apenas uma muito ligeira redução das funções corticais superiores, coincidindo com a fase de euforia subjectiva («high»).

DARGIRMAMJIAN e BOYD (94) observaram que compostos análogos de síntese DMHP e MOP aumentam, no rato, a actividade provocada pela amfetamina, prolongam o sono barbitúrico, relaxam o intestino e deprimem certos reflexos polissinápticos, marcadamente o reflexo da rótula e o linguomandibular.

O sinergismo do  $\Delta^1$  THC sintético com os barbitúricos foi, recentemente, comprovado por KUBENA (95).

O ponto de acção dos efeitos da queda de tensão e dos reflexos parece subscrito na área entre o mesencéfalo e a nível da primeira vértebra cervical, possivelmente na formação reticular da medula.

O estudo sobre o mecanismo da acção e localização da mesma foi prosseguido por BOYD e MERITT (96) e por LAPA e col. (97). Estes últimos, estudaram o efeito da acção bloqueadora do THC sobre a transmissão no sistema trigémeo do Gato. 9 gatos, adultos, pesando 2,5 a

3,5 kg, anestesiados com anestesia superficial com pentobarbital sódico, intraperitonealmente, foram estimulados nas vias aferentes do trigêmeo, mediante eléctrodos implantados na conjuntiva da pálpebra inferior, e por via intravenosa injectados, muito lentamente, com uma suspensão da solução etanólica de THC (10 mg/ml) em polissorbato 80, em doses de 0,4, 0,8 e 1,0 mg/kg; como controle, foi injectado apenas o veículo.

Os potenciais foram registados e dos resultados obtidos os autores afirmam que a diminuição sensorial dos núcleos do trigêmeo, após administração de THC, deve atribuir-se, se não exclusivamente, em grande parte, à acção bloqueadora, por parte da droga, da condução do impulso através das fibras pressinápticas. Pode-se pensar que ambos, o nervo conductor e a transmissão sináptica, estão bloqueados, e, de acordo com BOYD e MERITT, afirmar que o sistema nervoso é influenciado a vários níveis pela droga. Este ponto de vista explicaria outros efeitos neurológicos do THC, tais como o analgésico e a depressão respiratória.

Ainda que o Haschisch tenha sido usado como lenitivo da dor por povos antigos (chineses, sírios e babilónios), ainda hoje não tem sido elucidado a qual dos seus componentes corresponde a acção analgésica. BICHER e MECHOULAM (98) experimentaram, no rato e no coelho, a actividade analgésica do  $\Delta^6$  THC e  $\Delta^1$  THC, nos quais determinaram, também, a DL 50 (DL 50 rato  $\Delta^6$  THC=1500 mg/kg p. o.; e 1200 mg/kg i. p.).

Ambos os compostos mostraram, tanto no coelho como no rato, uma forte actividade analgésica, em doses não tóxicas, e os seus efeitos persistentes durante 2 horas.

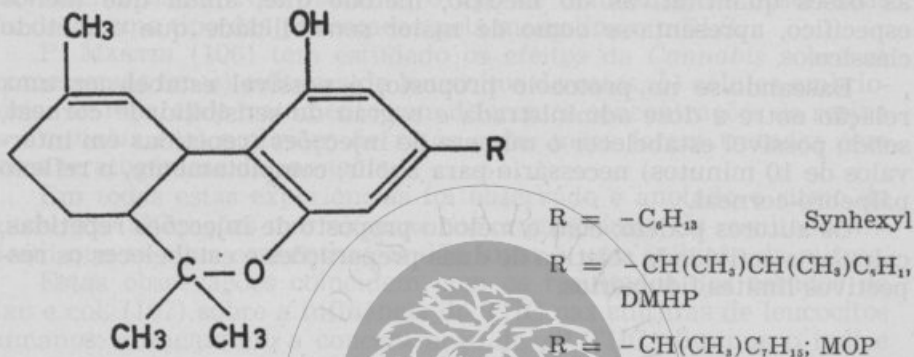
Esta actividade é comparável à do sulfato de morfina, mas o seu mecanismo de acção no cérebro parece ser diferente do das outras drogas narcóticas, tais como a morfina. Estes autores assinalam a potencialidade do THC como analgésico sem habituação.

#### APERIÇÕES BIOLÓGICAS E PADRÃO DE REFERENCIA DA ONU

Se na última década muito se tem esclarecido sobre a química dos princípios activos da *Cannabis sativa*, notavelmente no que diz respeito aos isómeros de posição, ainda hoje não é possível atribuir uma actividade farmacológica definida a cada um dos constituintes, nem valorar a actividade da droga a partir da sua composição química.

Ensaio e estudos publicados por diversos autores conduziram, por vezes, a uma disparidade de resultados que dificultam ou não permitem a comparação dos mesmos. O facto é motivado pela carência da possibilidade de medir a acção psicotrópica ou alucinogénica do cânhamo indiano, não se dispondo dum método que meça a modificação duma situação fisiológica que represente ou traduza, quantitativamente, a acção psicomimética. Aceitam-se os métodos de avaliação biológica adoptados (ataxia no cão, inibição do reflexo corneal), como indicadores duma actividade farmacológica, mas realmente não correspondem à medida da mesma.

Outro condicionalismo da disparidade de resultados é o distinto teor e composição das amostras ensaiadas. Para obviar a esta situação, muitos autores tem recorrido aos compostos análogos de síntese: Synhexyl, Abbott) ao DMHP (dimetileptil pirano) e ao MOP (metiloctilpirano).



Por outro lado, o laboratório das Nações Unidas, por sugestão do Prof. JOACHIMOGLU, prepara e fornece um padrão de referência (99).

Este padrão é uma preparação estável (acondicionada em atmosfera de azoto e conservada no frigorífico (31), obtida a partir duma mistura homogénea de diversas amostras de *Cannabis*, cuja DL 50 é fixada em 23,3 mg por g de peso corpóreo (calculada pela injeção i. p. duma solução em azeite dum extracto de éter de petróleo, em ratos (250 g).

O extracto etéreo representa 12% do peso do padrão de referência e a concentração no azeite é de 250 mg/ml. Os ratos são mantidos numa sala climatizada a 25° C, dispondo de água *ad libitum*, mas privados de alimentos e a leitura dos resultados é efectuada 24 horas após a administração da dose.

O teor em THC do padrão de referência é de 0,21% (determinado por cromatografia em camada fina quantitativa, segundo o método de Korte e Sieper).

O espectro no ultravioleta do padrão de referência dá para as relações de extinção:  $E_{260}/E_{280}$  e  $E_{300}/E_{310}$  os valores de 0,85 e 1,6, respectivamente.

O espectro infravermelho dá para T 890-T 1130 o valor de +28, o que, de acordo com os estudos de GRIC (27, 100), classifica o padrão de referência como droga de tipo «maduro».

Os métodos de aferição biológica são, como já atrás foi referido:

- 1 — O método proposto pela USP X, no qual, se compara a actividade (provocação de ataxia muscular no cão) dum extracto frente a outro de actividade conhecida.
- 2 — A prova de Gayer, fundamentada na inibição do reflexo pálpbro-corneal, nos coelhos submetidos ao estímulo, e que,

prêviamente, foram injectados com extracto de resina de cânhamo.

Esta prova, proposta há uns 40 anos, por HERMAN GAYER (Arch. exp. Path. u. Pharmkol., 129, 312-318, 1928) tem sido estudada recentemente por VALLE, SOUZA e HYPPÓLITO (101), os quais estabeleceram as bases quantitativas do método, método que, ainda que menos específico, apresenta-se como de maior sensibilidade que o método clássico.

Baseando-se no protocolo proposto, é possível estabelecer uma relação entre a dose administrada e o grau de sensibilidade corneal, sendo possível estabelecer o número de injecções (repetidas em intervalos de 10 minutos) necessário para abolir, completamente, o reflexo pálpebro-corneal.

Os autores podem, com o método proposto de injecções repetidas, calcular a actividade relativa de duas preparações e estabelecer os respectivos limites fiduciários.

#### ACÇÃO TERATOGENICA DA RESINA DE CANNABIS

As referências na literatura médica (102-103) de possíveis acções teratogénicas no homem imputáveis ao consumo de *Cannabis* e a norma usual, actual, de realizar estudos de despistagem de drogas teratogénicas, levou a MARTIM, PERSAUD e GERBER a estudar a *Cannabis* sob este aspecto.

PERSAUD (104) achou que a incidência de deformações fetais, de reabsorção de fetos e de atraso no desenvolvimento, nos animais tratados, era significativamente mais alta que nos grupos controle.

A incidência de anormalidades congénitas foi de:

Fetos subdesenvolvidos (100%), sindactilia (72%), encefalocele (57%), focomélia (15%) e esventração das vísceras abdominais (30%).

Estes resultados indicam que a resina de *Cannabis* é teratogénica para o rato. Comparado com resultados de experiências prévias, assinala-se que a resposta teratológica é diferente segundo a espécie animal. A extrapolação destes resultados para a espécie humana é difícil, mas a possibilidade de acção teratogénica no homem deve ser considerada.

Os ensaios foram efectuados com 13 fêmeas do rato albino, pesando 170 a 180 g, injectados, intraperitonealmente, com uma emulsão de resina de *Cannabis* em solução salina isotónica, contendo 1% de polissorbato 80 (cada animal recebeu 4,2 mg de resina por kg, diariamente, durante os dias 1 a 6 da gestação). O grupo controle foi formado por 7 animais, aos quais se administrou, também intraperitonealmente, 0,2 ml de idêntica solução salina.

No vigésimo dia da gestação, os animais foram sacrificados e os fetos examinados.

GERBER e SCHRAMM (105) efectuaram experiências com extractos de marihuana (crescida em New Jersey e México). Os extractos dissolvidos em azeite foram injectados, subcutâneamente (1 ml), nos dias



6, 7 e 8 de gestação, a fêmeas de hamster e de coelhos (recebendo 25-300 mg/kg as primeiras, a 130-500 mg/kg as segundas) e sendo sacrificadas; para exame dos fetos, no 17.º dia de gestação, o grupo controle foi injectado de solução salina ou azeite USP.

Os dados obtidos indicam que a acção teratogénica da resina de marihuana, em comparação com outros agentes psicomiméticos, é relativamente baixa. Não obstante, o tipo de malformações observadas são do mesmo tipo das provocadas pela mescalina e o DLS.

P. MARTIN (106) tem estudado os efeitos da *Cannabis* sobre os cromossomas em a) culturas de leucocitos de ratos, b) células embrionárias de rato, após tratamento com diferentes concentrações de resina de *Cannabis* e c) embriões de ratos cujas mães foram tratadas com doses teratogénicas de *cannabis*.

Em todas estas experiências foi observado e anotado o ritmo da mitose e as alterações morfológicas nos cromossomas. Os resultados indicam que as altas concentrações dão lugar a uma inibição da mitose.

Estas observações coincidem com os resultados dos estudos de NEU e col. (107) sobre a influência do THC nas culturas de leucocitos humanos: aumentando a concentração de  $\Delta^9$  THC, diminui o índice da mitose.

## METABOLISMO

É muito recente o início de estudos encaminhados no sentido de se conhecer o metabolismo dos componentes da *Cannabis* no organismo e o mecanismo de excreção.

JOACHIMOGLU e col. (108) prepararam, biossinteticamente, THC a partir de plantas cultivadas em atmosfera de  $\text{CO}_2$  com  $\text{C}_{14}$  e injectaram intraperitonealmente (em solução de propilenoglicol) a ratos; aos 30 minutos era detectado na urina e encontrou-se radioactividade durante 5 dias, em quantidades decrescentes nos seguintes órgãos: fígado, rins, timo, pulmões, coração, sangue e cérebro. Os produtos radioactivos excretados na urina e nas fezes foram, respectivamente, 12 e 68%, não se detectando THC livre. Tais produtos de biotransformação eram compostos polares não identificados.

Também a distribuição nos tecidos do organismo do rato, após inalação de  $\Delta^1$  THC marcado, foi determinada por BEMG HO e col. (109), coincidindo na observação da lenta eliminação.

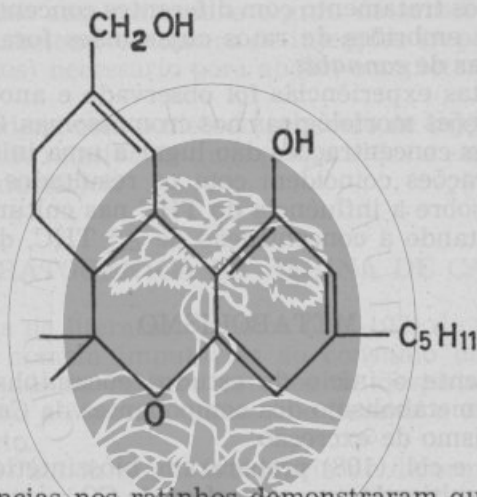
As concentrações no cérebro, fígado e rins mantêm-se constantes durante um período de 8 a 72 horas; no 7.º dia, ainda podem achar-se concentrações do mesmo nível no cérebro, pulmões e fígado.

O aumento da concentração no fígado e no cólon nos últimos dias parece confirmar que as fezes sejam a principal via de eliminação.

Estes dados são coincidentes com as experiências de AGURELL e NILSSON (110-111), injectando, intraperitonealmente, coelhos com THC com H marcado, que levaram à conclusão de que a eliminação é muito lenta: ao fim duma semana, ainda se retém no organismo metade da dose administrada. Perto de 70% a 80% da droga é excretada, metabolizada nas fezes, o resto, de 10 a 20%, metabolizado na urina; menos de 0,003% do administrado é excretado livre.



Estes autores afirmam que o  $\Delta^1$  THC parece ser, totalmente, metabolizado, e que, pelo menos, 3 dos seus principais metabolitos são excretados pela urina. Mediante uma técnica *in vitro* (114) (metabolizando o THC marcado com o líquido que sobrenada do fígado homogeneizado), lograram o isolamento e a identificação (por MNR) do principal dos seus metabolitos, o 7-hidroxi- $\Delta^1$ -tetraidrocanabinol, sugerindo as bases futuras da identificação dos fumadores pela pesquisa na urina deste metabolito.



As experiências nos ratinhos demonstraram que o metabolito é, farmacologicamente, activo, o que faz sugerir a MECHOULAM (24) que o princípio activo seria o metabolito e não, propriamente, o  $\Delta^1$  THC. Assim se explicaria o facto da Marihuana não produzir efeito quando fumada pela primeira vez.

HOLTZMAN e col. (112) estudaram a influência na alteração da concentração das aminas cerebrais, no rato, encontrando ligeiro, mas significativo, aumento na concentração de 5-hidroxitriptamina, no cérebro total, e diminuição na concentração de norepinefrina, após administração de doses baixas de THC, mas aumentando a concentração com doses altas de THC. Os autores confirmaram uma correlação entre as variações nas aminas cerebrais e os efeitos observados (diminuição da actividade espontânea, moderada hipotermia, hipersensibilidade a estímulos tácteis e auditivos, etc) e assinalam que as mudanças nas concentrações nas aminas cerebrais não correspondem, exactamente, àquelas observadas com outras drogas psicotrópicas. Repetidas vezes, é assinalada a semelhança de efeitos da *Cannabis* com DLS e o sulfato de mescalina, mas a esta semelhança de efeitos não corresponde um mecanismo de acção idêntico (113). ÁGUAS DE SILVA, CARLINI E KORTE intentaram confirmar este facto, comprovando a falta de resistência cruzada entre drogas psicotrópicas: ratos tolerantes a  $\Delta^1$  THC e extractos de Cânhamo são ainda sensíveis ao LSD e ao sulfato de mescalina e vice-versa.

## REACÇÕES CORADAS, DE IDENTIFICAÇÃO

É grande a diversidade de formas sob as quais esta droga se apresenta no mercado ilícito. As suas propriedades organolépticas, a sua composição química e a sua actividade farmacológica variam em consequência de uma boa parte da *Cannabis* ser produzida por cultivadores locais que recolhem, cada um, o seu pequeno lote. O modo de preparar a droga varia de acordo com os usos e tradições locais e as circunstâncias. Pode incluso acontecer que ocorram adulterações e modificações químicas no decorrer do armazenamento, contribuindo assim para a heterogeneidade do produto.

Tão extensas possibilidades de variação conferem uma real importância, dentro da luta de repressão do tráfico ilícito, à investigação de métodos de identificação inequívoca da droga e que permitam a diferenciação dos diversos tipos confiscados e a sua procedência.

A constância da função fenólica nos constituintes da *Cannabis* deu lugar a uma série de reacções coradas, tendo como base a utilização dos reagentes típicos dos fenóis.

Estas reacções, em geral, não satisfazem, na medida em que a cor final é dependente da composição (que já sabemos ser tão variável) da *Cannabis* e da inespecificidade das reacções, típicas, dos fenóis. São frequentes as falsas reacções positivas, dada a presença de compostos fenólicos nos vegetais. Assim as labiadas *Thymus*, *Rosmarinus* e algumas herbáceas de uso culinário dão tais reacções positivas.

Uma revisão dessas reacções é feita a seguir.

### Prova de Beam

Descrita originalmente em 1911, consiste na aparição de cor violeta na resina de *Cannabis* tratada com solução etanólica de KOH a 5%. Os compostos responsáveis pela reacção seriam o CBD e o ACBD, ambos difenóis (o ácido canabidiólico reage mais lentamente). Portanto, amostras de tipo «verde» dão intensa positividade, que é débil na droga já «madura», com pouco conteúdo em CBD.

O ensaio pode conduzir-se assim: 2 ml dum extracto em éter de petróleo evaporar-se à secura em cápsula de porcelana; ao resíduo, adicionar III ou IV gotas da solução de KOH a 5% em etanol; decorridos poucos minutos, desenvolve-se cor violeta.

O fundamento da reacção é segundo MECHOULAM (24), a oxidação do ACBD e o CBD às hidroxiquinonas, cujos aniões são de cor violeta escuro.

Segundo DAVIES e FARMILLO (42), a prova é 10 vezes mais sensível que a reacção com os diazo-reagentes e tem, aproximadamente, a mesma sensibilidade que a reacção de Duquenois.

### Prova do cloreto férrico (descrita por Fulton)

Técnica: a 10 ml duma solução de resina a 0,05% em metanol, junta-se 0,1 ml de solução de  $FeCl_3$  a 1% em metanol, recentemente preparada. Cor obtida: violeta-azul.

GRLIC (27), estudando o comportamento de diversas amostras de *Cannabis* e ensaiando, paralelamente, com constituintes canabinólicos puros, atribuiu a responsabilidade da formação da cor ao ácido canabidiólico, concluindo que a reacção fortemente positiva é indicativa do conteúdo em ácido canabidiólico, portanto, de droga fresca e de tipo verde, diminuindo a intensidade da reacção com a armazenagem da droga.

### Prova de Grlie

Baseada na reacção do peróxido de hidrogénio, em meio fortemente ácido ( $H_2SO_4$ ), proposta por DUQUENOIS e NEGM, já em 1938, como muito sensível, mas não suficientemente específica.

GRLIC (115) procede da seguinte forma: Extracção da droga, por maceração em éter de petróleo, durante 24 horas; 0,2 ml do extracto evaporam-se, numa cápsula de porcelana. Adicionar ao resíduo II gotas de  $H_2O_2$  a 20% e 0,5 ml de ácido sulfúrico concentrado; agitar durante 1 minuto.

Observar a cor do líquido aos 5 minutos. (As cores resultantes, ainda que características, não são estáveis, alteram-se, ao cabo de poucos minutos). A cor obtida varia do vermelho até ao pardo ou pardo verdoso, conforme a composição da amostra (maior predomínio de CBD no primeiro caso e de THC no segundo). O ensaio efectuado, comparativamente, com padrões puros, dá para o CBD uma cor vermelha intensa, cor de sangue; o THC sintético confere uma cor violeta; o extracto da droga total leva à obtenção de cor parda, pela sobreposição de cores devidas aos outros canabinóis presentes.

Esta prova, mais que propriamente de identificação, tem interesse para conhecer o grau de «madureza», ou seja, o estado do processo fitoquímico e a actividade fisiológica da amostra, de modo simples e elementar.

## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

### Prova do Indofenol

A reacção foi descrita por GIBBS para os fenóis com a posição «para» livre, os quais dão compostos corados com a quinona cloroimida, neste caso a 2,6-dicloroquinocloroimida.

Técnica (segundo GRLIC) (27): a 2 ml duma solução etanólica de resina, a 0,05%, adicionar 0,5 ml de solução, recentemente preparada, de 2,6 dicloroquinocloroimida a 0,003% em etanol. Transferir a mistura para 5 ml de Na OH N/10 contendo 0,6% de  $Na_2 SO_3$  cristalino e agitar. A cor obtida varia do vermelho (CBD) ao violeta (THC) e azul esverdeado, de acordo com a composição da amostra. A leitura da extinção do produto corado obtido poderá ler-se a 420, 525 e 630  $m\mu$ , usando o etanol como branco. Os compostos CBN, THC e CBD, poderão responder à reacção, quando por outro lado, o mesmo não acontece com o ácido canabidiólico, por não ter livre a posição «para».

### Prova de Ghamravv

(Técnica segundo PAMPLONA e A. RAMOS (119)).

Tomar 2 ml do extracto alcoólico da droga e evaporar à secura, em cápsula de porcelana, a B. M. Adicionar sobre o resíduo 1 ml do reagente:

P-dimetilamino benzaldeído .....	65 mg
Ácido sulfúrico concentrado (D=1,84) .....	5 ml
Água destilada .....	1 ml

Levar a B. M. até que a cor varie mais, deixar arrefecer e observar a cor vermelha escura. No caso de amostras de *Cannabis*, a cor não varia ao arrefecer.

### Diazorreacção

(Técnica segundo PAMPLONA e A. RAMOS (119)).

2 ml do extracto alcoólico da droga, evaporar à secura em cápsula de porcelana em B. M., adicionar ao resíduo 0,5 ml de ácido sulfanílico a 0,5%, V gotas de solução de nitrito de sódio a 1% e 2 ml de ácido clorídrico a 5%; alcalinizar o líquido com  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Resultado positivo: formação de cor vermelha.

### Prova de Duquenois Moustapha

Em 1938, no *J. Egip. Medical Ass.*, estes autores preconizaram este método que tem gozado da maior aceitação e difusão.

Baseado na reacção da vanilina (metametoxiidrobenzaldeído) e acetaldeído, em meio ácido, sendo positiva a aparição de coloração púrpura-violeta. Para despistar falsas reacções positivas, o método foi modificado por LEVINE, procedendo-se à extracção da cor, mediante clorofórmio, aceitando-se só como positiva o aparecimento da cor na camada clorofórmica. A técnica preconizada pela *Ass. Off. Agriculture Chemist.* (120) é a seguinte:

Preparação do reagente: a 1 g de vanilina em 50 ml de álcool, juntar XII gotas de acetaldeído.

Extrair uns 100 mg de amostra com 25 ml de éter de petróleo, filtrar sobre um prato de porcelana, evaporar à secura, adicionar 2 ml do reagente de Duquenois e agitar até dissolver o resíduo.

Juntar 2 ml de ClH concentrado, agitar e, após 10 minutos, observar a cor desenvolvida; transferir a solução para um tubo de ensaio, adicionar clorofórmio (2 ml), agitar e deixar separar as duas camadas, observar a cor da camada clorofórmica.

O mecanismo da reacção é, provavelmente, uma condensação do tipo experimentado entre aldeídos e fenois (121).

ADAMS supunha que a reacção só teria lugar com o THC, e, portanto, seria específica para este composto. Não é assim. De acordo com



DAVIES e FARMILLO (42), a reacção tem lugar com todos os canabinóis. Estes autores realizaram ensaios segundo a técnica do disco, no qual se dispõe simultaneamente gotas de vários 1-3-diidroxifenóis.

O resorcinol, o orcinol e o 4-clororesorcinol deram intensa cor púrpura; o ácido 1,3-diidroxí-4-benzóico desenvolve, lentamente, uma cor vermelha e com o ácido 1,3-diidroxí-5-benzóico resulta uma cor verde pálida.

Estes resultados sugerem, pois, que para que a reacção tenha lugar necessário se torna que, pelo menos, a posição  $C_6$  do composto fenólico esteja livre.

Se ambas as posições 4 e 6 estão livres e não são inactivadas por uma posição «meta» do carbono (caso do orcinol), o composto dará forte reacção positiva.

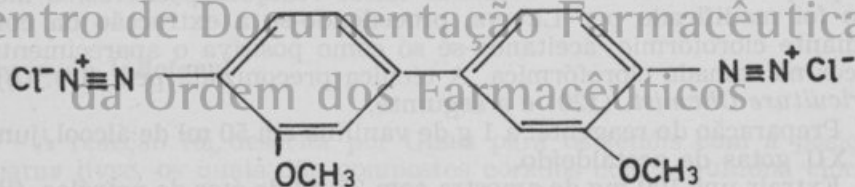
### Reacções de copulação com os corantes azóicos

É conhecida a formação de produtos corados pela copulação de compostos com grupos fenólicos com os sais de diazónio.

Vários corantes azóicos «sólidos» têm sido ensaiados. FAUBERT MAUNDER (116) publica uma lista deles e as respectivas colorações obtidas.

O azul sólido B apresenta-se como o mais satisfatório.

A primeira referência, em ordem cronológica, ao uso do azul sólido encontramos-a em KOLSEK (117), como reagente para a revelação de cromatogramas em papel. O método de cromatografia em camada fina proposto por KORTE e SIEPER consagrou-o como o reagente de eleição para compostos canabinólicos. Com efeito, pela sensibilidade, 0,01  $\mu\text{g}$ , segundo KORTE (118), e a nítida diferenciação de cor com cada um dos compostos da *Cannabis sativa*, permite a identificação de cada um deles, ainda quando não se disponha de padrões de referência.



Genéricamente conhecida como di-o-anisidina tetraazotada, CI N.º 37 235 (416), é o cloreto do 3,3'-dimetoxi-difenil-4,4'-di-diazónio solúvel em água e metanol, usa-se, normalmente, em solução aquosa a 1%.

Encontra-se no comércio sob os nomes de

Echtblau Salz B, da casa Merck  
Fast blue Salt B



As colorações obtidas com este reagente são:

THC: vermelho de tijolo;

CBN: violeta;

CBD: laranja;

ACBD: vermelho rosa;

Extracto em éter de petróleo da droga total: vermelho tijolo.

Não obstante as suas limitações e contingências, estas reacções coradas continuam a ter o seu interesse prático para o reconhecimento da *Cannabis* por parte de pessoal não especializado (agentes alfandegários, policiais, etc.), em ensaios rápidos, frequentemente, «in loco». Com esta finalidade, tem-se procurado simplificá-los e adaptá-los a estas condições de trabalho (124).

FAUBERT MAUDER (116) esquematizou dois métodos: um representando uma simplificação da prova clássica de Duquenois, outro em que se utiliza o corante azóico Azul sólido B.

### Modificação da prova de Duquenois

A substituição do acetaldéido pelo metaldéido, permite conservar, indefinidamente, o reagente sob forma sólida, sendo ao mesmo tempo aumentadas a sensibilidade e a rapidez da reacção. Esta modificação passou a ser conhecida como test «meta» de Duquenois.

#### Material:

1 tubo de ensaio;

1 fonte de calor (pode servir um isqueiro).

#### Reagentes:

Etanol (pode substituir-se por álcool desnaturado);

Ácido clorídrico concentrado;  $d=1,18$ ;

Clorofórmio;

Reagente sólido: misturar intimamente o metaldéido em pó (1%) com a vanilina;

Reagente líquido: 2% do reagente sólido em etanol.

#### Técnica:

Colocar no tubo de ensaio 1 mg de resina ou 2 mg da planta e 100 mg do reagente sólido. Adicionar 1 ml de etanol e aquecer para facilitar a dissolução (é desnecessário continuar a aquecer, uma vez iniciada a dissolução), em regra, após uns 10 segundos.

Sem deixar arrefecer, juntar de 1 a 3 ml de ácido clorídrico; se as amostras são positivas, aparece cor violeta. Seguidamente, adicionar o clorofórmio, agitar e observar se a cor passa à camada clorofórmica; em caso afirmativo, o ensaio dá-se como positivo.

### Prova «sobre o terreno»

#### Material:

Papel mata-borrão ou papel de filtro;  
2 conta gotas;  
uma micro-espátula.

#### Reagentes:

Éter de petróleo (ponto ebulição 40—60° C);  
Água destilada;  
Reagente sólido [Azul sólido B, diluído (1:100) com sulfato de sódio anidro].

#### Técnica:

Colocar 1 mg da substância a identificar sobre o papel de filtro; adicionar 1 gota de éter de petróleo, deixar embeber e secar o papel naturalmente. Retirar a substância (pode reservar-se para, em caso de dúvida, efectuar a prova de Duquenois). Juntar à volta de 0,1 mg do reagente sólido sobre o papel de filtro no lugar em que se tinha colocado, previamente, a amostra e adicionar 1 gota de água destilada. Aparece uma coloração vermelho-tijolo intensa, na zona ocupada anteriormente pela mancha de éter de petróleo. Para substâncias pegajosas, o autor recomenda empregar o papel de filtro dobrado e suficiente éter de petróleo para embeber ambas as duas folhas; o reagente e a gota de água adicionam-se, só na segunda folha, no papel inferior, evitando-se assim (pela filtração da solução de éter de petróleo), possíveis dificuldades de interpretação da cor obtida.

O não aparecimento da cor vermelha é segura indicação de que não se trata de uma amostra de *Cannabis sativa*.

A especificidade das três reacções mais frequentemente empregadas para a identificação da droga tem sido estudada no programa de investigações sobre o cânhamo das Nações Unidas (116, 123).

O estudo foi realizado sobre 11 amostras diferentes de *Cannabis* e 120 espécies de plantas pertencentes a 23 famílias botânicas. Da comparação dos resultados, assinala-se que todas as amostras de *Cannabis* dão uma reacção fortemente positiva, para a reacção de Duquenois, enquanto, para as provas de Beam e Ghamrawy, os resultados variam de um lote para outro.

No confronto com outras espécies vegetais, várias tem tendência a dar os testes da *Cannabis*, em especial com a prova de Ghamrawy, tratando-se geralmente de plantas com conteúdo de óleos essenciais.

Do documento destacam-se as conclusões seguintes: a prova de Beam revela-se como a mais específica, e a prova de Duquenois a mais sensível. A prova de Ghamrawy tem um valor limitado para a identificação e só em associação com as outras duas. Das 120 espécies analisadas, só uma, a *Salvia officinalis*, deu resultado positivo para as três provas (Beam, Diazorreacção e Ghamrawy).

Também a validade de algumas das reacções químicas da *Cannabis sativa* foram estudadas por PAMPLONA e RAMOS (119) frente a outras plantas que, frequentemente, adulteram a maconha no mercado brasileiro: Tabaco (*Nicotina tabacum*) Liamba (*Vitex Agnus-castus*) e a Vassourinha de Botão (*Borrelia verticilata*), concluindo que a prova de Beam, em meio alcalino, é a única que se apresenta específica para o cânhamo.

A maioria das reacções anteriormente descritas tem sido utilizada para a revelação das manchas nos métodos cromatográficos (122, 125 e 127).

## MÉTODOS ANALÍTICOS

O reconhecimento da planta, que não oferece qualquer dificuldade macroscopicamente (porte, folhas características, cheiro típico, etc.), pode também ser facilmente identificada, quando triturada, pelo exame microscópico. Não obstante, tratando-se de resina (sem elementos histológicos) ou de misturas com outras drogas, ou dos restos de combustão incompleta de cigarros, ou na pesquisa (só agora iniciada) em líquidos orgânicos, pode ser preciso recorrer a outras técnicas analíticas.

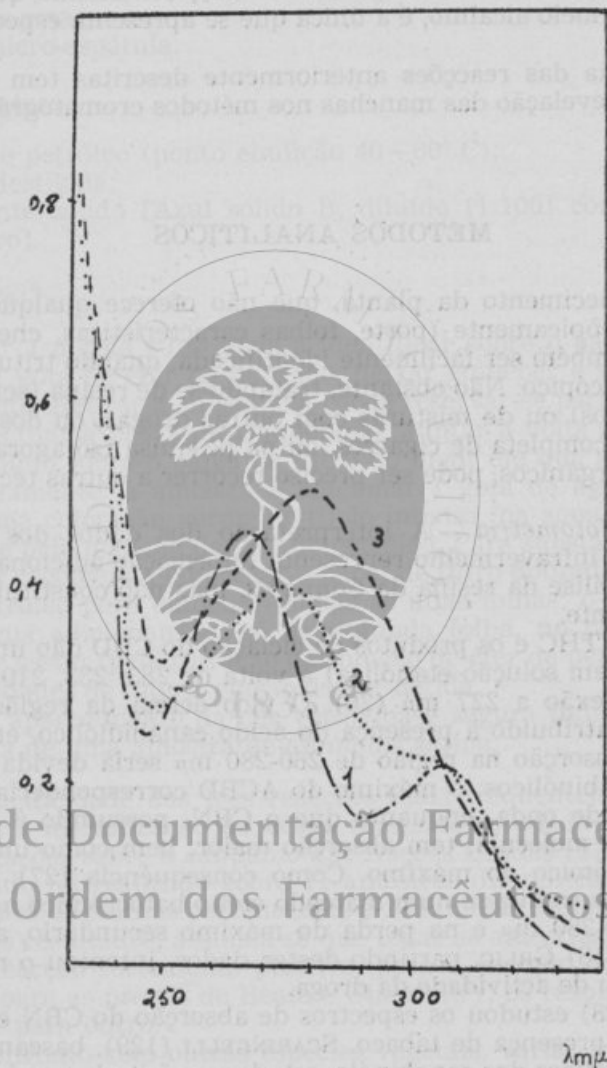
*Espectrofotometria* — A interpretação dos dados dos espectros ultravioleta e infravermelho representa informação adicional na identificação e análise da resina da *Cannabis*, mas não constitui um elemento suficiente.

Todos os THC e os produtos de ciclação do CBD dão um máximo de absorção (em solução etanólica) à volta de 283, 233, 210  $m\mu$  e um ponto de inflexão a 227  $m\mu$  (26). O pico acima da região dos 300  $m\mu$  tem sido atribuído à presença do ácido canabidiólico, enquanto o máximo de absorção na região de 260-280  $m\mu$  seria devida aos componentes canabinólicos: o máximo do ACBD corresponderia a menor comprimento de onda, enquanto que o CBN, possuindo 6 duplas ligações na sua molécula, tem absorção maior, bem como um deslocamento batocrómico do máximo. Como consequência (27), a «maturação» da resina traduz-se num marcado efeito batocrómico no máximo da região 260-280  $m\mu$  e na perda do máximo secundário, acima dos 300  $m\mu$  (Fig. 13) GRILIC, partindo destes dados, intentou o reconhecimento do grau de actividade da droga.

BIGGS (128) estudou os espectros de absorção do CBN e CBD em vísceras e na presença de tabaco. SCARINGELLI (129), baseando-se nos caracteres fenólicos dos canabinóis, estudou o efeito batocrómico, examinando o espectro de absorção de amostras de *Cannabis*, em meio ácido e em meio alcalino. O autor afirma que as curvas são suficientemente características para permitir a identificação frente a outros extractos vegetais (tabaco, eucalipto). Não obstante, os métodos espectrofométricos (UV) não constituem uma forma de ensaio de rotina.

Os espectros infravermelhos dos tetraidrocanabinóis, tanto naturais como sintéticos, são muito parecidos entre si, não se prestando a

Ex.



Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

Absorção UV de extractos em etanol (De GR LIC, Bull. estupefiants 1962)

- 1 — resina «verde»
- 2 — resina tipo internédio
- 3 — resina «madura»

uma interpretação segura (26), ainda que alguns autores (130, 131) os preconizem como método rápido de identificação.

O espectro infravermelho do extracto total em éter de petróleo do padrão de referência das Nações Unidas foi publicado por JOACHIMOGLU, no *Bulletin des Stupéfiants* (99).

GRLIC, através dos dados do espectro infravermelho, estabelece (100) um método de diferenciação dos tipos de *Cannabis sativa*, calculando, para as distintas amostras, os seguintes parâmetros:  $T_{890} - T_{1130}$  e  $T_{815} - T_{890}$ .

### Parâmetro $T_{890} - T_{1130}$

A banda de absorção a  $890 \text{ cm}^{-1}$  é atribuída ao grupo  $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$  presente no ACBD e a banda  $1130 \text{ cm}^{-1}$  é a frequência característica do grupo  $>\text{C} < \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$  presente no THC e no CBN, supondo-se (100) que este grupo é formado pela redução do primeiro, no decurso do processo de «amadurecimento». A diferença entre os valores da transmissão a estas duas frequências, pode ser utilizada como uma indicação, aproximada, da relação entre os componentes, ou seja, da relação

$$\frac{\text{THC} + \text{CBN}}{\text{ACBD} + \text{CBD}}$$

Os valores negativos deste parâmetro ( $-25$  a  $0$ ) são característicos da *Cannabis* de países da Europa central, cultivada pela sua fibra, e de outras amostras de tipo «verde»; para a *Cannabis* de tipo «intermédio», os valores deste parâmetro oscilam entre  $0$  e  $25$ , enquanto para a *Cannabis* «madura» o valor é superior a  $25$ .

A banda a  $815 \text{ cm}^{-1}$  é característica do anel benzénico trissubstituído nos carbonos 1, 2 e 4, caso do CBN.

Assim a diferença  $T_{815} - T_{890}$  estará em correlação com a relação:

$$\frac{\text{ACBD} + \text{CBD}}{\text{CBN}}$$

Ainda que os THC responsáveis pela actividade fisiológica da droga não influam, de um modo directo, neste resultado, este parâmetro estará também em relação com o estado de «madureza» da droga.

Valores de  $10$  a  $30$  correspondem a droga «verde» e valores negativos ( $-16$ ) correspondem a amostras de *cannabis* «madura».

(Este parâmetro é inversamente proporcional à diferença  $T_{890} - T_{1130}$ ).

### Métodos cromatográficos

As primeiras cromatografias sobre papel (117, 127, 132) foram substituídas pelas técnicas em camada fina; dos métodos propostos, a técnica de KORTE e SIEPER (26, 118) tem sido a mais divulgada e aplicada constituindo, já hoje, um método clássico para a identificação e



análise dos componentes da *Cannabis sativa*, sendo objecto, por alguns autores, de modificações visando reduzir o tempo do ensaio (133).

Existe, já hoje, uma extensa bibliografia utilizando a CCF com fins analíticos (135, 136, 137), dado permitir a identificação da presença de *Cannabis* em restos de combustão incompleta (138), incluso em presença de tabaco, a determinação da droga adicionada a urina (122), a análise toxicológica *post-mortem* (139), etc..

A técnica descrita por KORTE e SIEPER emprega placas de sílica gele impregnadas de N,N-dimetilformamida e a fase móbil é constituída por cicloexano. As manchas, que inicialmente foram visualizadas pelos reagentes clássicos de Beam, Gibbs, Ghamrawy, são facilmente reveladas com o cloreto de di-*o*-anisidine tetrazólio (Echtblausalz B Merck), o qual se copula com os canabinóis para dar lugar a compostos corados: laranja, vermelho e azul. As cores obtidas diferem muito marcadamente entre si, possibilitando a identificação dos compostos fenólicos sem ter de recorrer a padrões de referência, com a possibilidade de detectar quantidades da ordem de  $10^{-2}$   $\mu$ g.

Os citados autores efectuaram, também, a determinação quantitativa mediante a CCF.

As manchas dos cromatogramas, transformadas por meio de Echtblausalz B em compostos azóicos, foram seguidamente eluídas com ácido acético glacial-álcool metílico (1:1) e medidas por espectrofotometria.

Posteriormente, outro método foi proposto por CADDY e FISCH (140), baseado na resolução de compostos não saturados (lipídios, esteróides), mediante placas de sílica gele impregnadas de nitrato de prata. A separação é devida à facilidade dos iões prata formarem complexos  $\pi$  nesta ordem decrescente: duas duplas ligações isoladas < uma dupla ligação < sistema aromático. Foi assim possível, não só, a separação de monoenes e dienes, bem como de isómeros *cis* e *trans*.

Mais recentemente, GRIC (134) propõe a separação mediante placas de sílica gele (Eastman Chromagram 6060), previamente tratadas com aminas (dietilamina ou dipropilamina) e o sistema de desenvolvimento formado por tolueno ou xileno (sistema de desenvolvimento que já tinha sido experimentado por MAUNDER (133)).

A cromatografia Gás-Líquido é o método de eleição para análise da *Cannabis*. Inicialmente aplicada por KINGSTON e KIRK (121) e FARMINO (42), são já hoje muito numerosos os trabalhos publicados (141 a 145).

As colunas usadas até agora têm sido elastómeros de silicone SE 30, empregados por FARMILLO (42), BETTS (33); XE 60 (polímero de cianoetilsilicone), usado por CADDY e FISH (144); OV 17 por LERNER e ZEFFERT; outros autores como HEAYMAN (142), propuseram o uso de coluna de fase estacionária mais polar, o que permitiria uma melhor resolução e trabalhar a temperaturas inferiores, recomendando o uso de colunas de Carbowax 20 M, a 1%, em cromosorb. Uma boa separação obtém-se com cada uma das citadas colunas para o  $\Delta^1$  THC, CBD, canabicromene e canabigerol, sendo a ordem de aparecimento no cromatograma: CBD, THC, CBN, este mais lentamente.

A dificuldade está na separação dos isómeros de posição  $\Delta^1$  THC e  $\Delta^6$  THC, dado terem, ambos, os tempos de retenção muito próximos; separação muito bem lograda por LERNER em colunas de OV 17 (36).

A alta temperatura (200° C—250° C) das colunas, provoca, naturalmente, a descarboxilação dos compostos ácidos, facto que é vantajoso num exame de rotina, já que traduzirá, directamente, o conteúdo de THC ao dispor do fumador, pela analogia do processo com a combustão num cigarro (24).

Na análise quantitativa de tipo experimental, esta descarboxilação deve então ser evitada, mediante esterificação.

### BIBLIOGRAFIA

- (1) L. S. GOODMAN, A. GILMAN, *The Pharmacological basis of therapeutics*. MacMillan Company, N. Y. 2nd ed., p. 170-174 (1958) e 3th ed., p. 299-301 (1965).
- (2) A. TODD, Les drogues du chamvre, *Endeavour*, 2, 69 (1943).
- (3) BREYER-BRANDWIJK, *Medicinal and poisonous plants of Southern and Eastern Africa*, 2th ed. Livingstone Ltd. (1962).
- (4) T. ASUNI, Les problèmes socio-psychiatriques du Cannabis au Nigeria, *Bull. Stupéfiants*, 16, 17-28 (1964).
- (5) D. PARREIRAS, La reunion du groupe consultatif interamericain pour la lutte contre l'abus des stupefiants, *Bull. Stupéfiants*, 15, 49-54 (1963).
- (6) An., Une Concoction de cannabis, *Bull. Stupéfiants*, 20 (2), 57 (1958).
- (7) L. PLANCHON, *Précis de matière médicale*, Maloine, Paris. p. 435 (1946).
- (8) O. MARTIN, *Nouveau Formulaire Magistral de Thérapeutique clinique et de pharmacologie*. 8e. ed. p. 217-219 (1931).
- (9) *Farmacopea Portuguesa*, 1870, p. 92, 187, 417.
- (10) J. RIBADEAU DUMAS, La marijuana est-elle aussi dangereuse qu'on voudrait le faire croire? *Presse Méd.*, 78, 17 (1970).
- (11) Marijuana program advances at NIMH, *Chem. & Eng. News*, 48 (n.º 28), 30-33 (1970).
- (12) R. C. PILLARD, Marihuana, *New England J. Med. Assoc.*, 283, 294-303 (1970).
- (13) Droga um mito che la scienza chiarisce a fatica, *Tipo Médico* (n.º 85), 42-46 (1970).
- (14) F. GARFIELD, Federal plan for Narcotics and Dangerous Drugs, *Bull. Parenteral Drug Assoc.*, 24, 11-13 (1970).
- (15) M. SONNENREICHS, The controlled Dangerous Substances Act of 1969, *Bull. Parenteral Drug Assoc.*, 24, 14-22 (1970).
- (16) A. PEREIRA COUTINHO, *Flora de Portugal*, 2.ª edição, p. 206 (1939).
- (17) M. LOSA, S. RIVAS e J. M. M. MEDINA, *Botânica descritiva Aplicada* p. 263 (1949).
- (18) T. P. HILDITCH, Les corps gras des fruits ou des graines, *Endeavour*, 11, 173-182 (1952).
- (19) A. OSOL, G. E. FARRAR, *The Dispensatory of the United States of America* 25th Edition, p. 1613.
- (20) B. JAKSON and D. SNOWDON, *Powdered vegetable drugs* — Churchill Ltd. p. 62-65 (1968).
- (21) *Farmacopea Española IX*, p. 302 (1954).
- (22) NAKAMURA, Forensic aspects of Cystolith Hairs of Cannabis and other plants, *Journal of the A. O. A. C.*, 52 (n.º 1), 5 (1969).
- (23) N. FARNSWORTH, Pharmacognosy and chemistry of Cannabis sativa, *J. Am. Pharm. Assoc.*, 20, 410 (1969).
- (24) R. MECHOULAM, Marihuana Chemistry, *Science*, 168, 1159-66 (1970).

- (25) A. NOIRFALISE, Les hallucinogenes et leur detection toxicologique, *J. Pharm. Belg.*, 50, 387-399 (1968).
- (26) S. F. KORTE, H. SIEPER, S. TIRA, Nouveaux résultats des recherches concernant les constituants spécifiques de l'effect hachichique, *Bull. Stupéfiants*, 17 (1), 35-44 (1965).
- (27) L. GRILIC, A comparative study on some chemical and biological characteristics of various samples of cannabis resin, *Bull. Stupéfiants*, 14 (3), 37-46 (1962).
- (28) M. FUJITA, H. SHIMOMURA, E. KURIYAMA, M. SHIGEHICO, and M. AKASU, Cannabis. II. Examination of narcotics and its related components in hemp, crude drugs, and plant organs by gas-liquid chromatography and thin-layer chromatography, *Shoyakugaku Zasshi*, 21, 57-64 (1967) Apud *C. A.*, 69, 61 567 m (1968).
- (29) T. KITSUTAKA, S. HONMA, H. KANESHIMA, M. MORI, Y. KOGA, S. NISHIOKA and K. SUDA, Cannabis in Hokkaido. I. Distribution and narcotic constituents of cannabis in Hokkaido, *Hokkaidoritsu Eisei Kenkyushoho*, n.º 19, 140-3 (1969) Apud *C. A.*, 71, 94 799 h (1969).
- (30) M. COVELLO, Ricerche chimiche e farmacologiche sulla «*Cannabis indica*» coltivata in Italia, *Il Farmaco*, ed. Sci., 3, 7-12 (1948).
- (31) P. LERNER, Détermination exacte du tétrahydrocannabinol dans la marihuana et le hashisch, *Bull. Stupéfiants*, 21 (3), 41-44 (1969).
- (32) K. OKAMOTO, Components of Japanese cannabis, *Kagaku Keisatu Kenkyusho Kokoku*, 20, 109-116 (1967), Apud *C. A.*, 67, 76 645 d (1967).
- (33) T. J. BETTS, and P. J. HOLLOWAY, Chromatographic identification of cannabis, *J. Pharm. Pharmacol.*, 19, Suppl. 97, S-102 S (1967).
- (34) J. LEVINE, Origin of Cannabinol, *J. Amer. Chem. Soc.*, 86, 1868-1870 (1944).
- (35) Y. GAONI, and R. MECHOULAM, Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of Hashish, *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 1646 (1964).
- (36) M. LERNER et J. ZEFFERT, Détermination des isomères du tétrahydrocannabinol dans la marihuana et le hashich, *Bull. Stupéfiants*, 20 (n.º 2), 55-57 (1968).
- (37) AN., GC nails marijuana isomers. *Chem. & Eng. News*, 44 (n.º 53) 14 (1966).
- (38) Y. GAONI, and R. MECHOULAM, Concerning the isomerization of  $\Delta^1$ -to  $\Delta^1$  (4)-tetrahydrocannabinol, *J. Amer. Chem. Soc.*, 88, 5673 (1966).
- (39) G. JOACHIMOGLU et C. MIRAS, Quelques remarques sur la pharmacologie du cannabis, *Bull. Stupéfiants*, 15 (n.º 3-4), 7-8 (1963).
- (40) C. MIRAS, S. SIMOS and J. KIBURIS, Comparative assay of the constituents from the sublimate of smoked cannabis with that from ordinary cannabis, *Bull. on Narcotics*, 16 (n.º 1), 13-15 (1964).
- (41) A. JACOB and A. R. TODD, Cannabis indica. Part II. Isolation of cannabidiol from Egyptian Hashish. Observations on the Structure of cannabinol, *J. Chem. Soc.*, 649-653 (1940).
- (42) M. N. DAVIES and C. G. FARMILO, Identification and origin determinations of Cannabis by Gas and Paper Chromatography, *Anal. Chem.*, 35, 751-755 (1963).
- (43) H. J. WOLNER, J. R. MATCHETT, J. LEVINE and S. LOEWE, Isolation of a physiologically active tetrahydrocannabinol from cannabis sativa resin, *J. Am. Chem. Soc.*, 64, 26-29 (1942).
- (44) R. HIVELEY, Isolation of trans  $\Delta^1$ -Tetrahydrocannabinol from Marijuana, *J. Am. Chem. Soc.*, 88, 1832-1833 (1966).
- (45) K. E. FARENHOLTZ, M. LURIE and W. KIERSTEAD, The total synthesis of dl- $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol and four its isomers, *J. Am. Chem. Soc.*, 89, 5934-5941 (1967).
- (46) T. PETRZILKA, W. HAEFLIGER, C. SIKEMEIER, G. OHLOFF and A. ESCHENMOSER, Synthese und chiralitat des (-)-Cannabidiols, *Helv. Chim. Acta*, 50, 719-723 (1967) e T. PETRZILKA, W. HAEFLIGER, and C. SIKEMEIER, Synthese von Haschisch-Inhaltsstoffen, *Helv. Chim. Acta*, 52, 1102-1134 (1969).
- (47) R. ADAMS, S. LOEWE, C. M. SMITH and W. D. MCPHEE, Tetrahydrocannabinol homologs and analogs with marihuana activity. XIII, *J. Amer. Chem. Soc.*, 64, 694-697 (1942).
- (48) E. TAYLOR, The synthesis of some model compounds related to tetrahydrocannabinol, *Am. Chem. Soc.*, 82, 5198-5202 (1960).
- (49) H. RAZDAM, The steroidal analog of a tetrahydrocannabinol, *J. Med. Chemistry*, 11, 377-378 (1968).
- (50) Y. GAONI and R. MECHOULAM, Cannabichromene, a new active principle in hashish, *Chem. Commun.* (1), 20-1 (1966), Apud *C. A.*, 64, 8124-h (1966).

- (51) V. V. KANE, R. K. RAZDMAN, Constituents of Hashish. A Novel reaction of olivetol with citral in the presence of pyridine. Total synthesis of dl-cannabicyclol and dl-cannabichromene, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 6551-6553 (1968).
- (52) L. CROMBIE, R. PONSFORD, A. SHANI, B. YAGNITINSKY, R. MECHOULAM, Hashish components. Photochemical production of cannabicyclol from cannabichromene, *Tetrahedron Lett.* (55), 5771-2 (1968), *Apud C. A.*, **70**, 28 761 t (1969).
- (53) F. SPULAK, U. CLAUSSEN, W. H. FEHLHABER and F. KORTE, Tetrahydrocannabinol cannabidiolcarboxylic acid ester, a new constituent of hashish, *Tetrahedron* **24**, 5379-83 (1968), *Apud C. A.*, **69**, 59 035 t (1968).
- (54) R. MECHOULAM, Z. BEN-ZVI, B. YAGNITINSKY, A. SHANI, New tetrahydrocannabinolic acid, *Tetrahedron Lett.* (28), 2339-41 (1969), *Apud C. A.*, **71**, 70 749 r (1969).
- (55) E. C. TAYLOR, K. LENARD, Y. SHVO, Active constituents of hashish. Synthesis of dl- $\Delta^8$ -3,4-trans-tetrahydrocannabinol, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 367-369 (1966).
- (56) U. CLAUSSEN, F. SPULAK and F. KORTE, Hashish. XIV. Components of hashish, *Tetrahedron* **24** (2), 1021-3 (1967), *Apud C. A.*, **68**, 39 822 y (1968).
- (57) L. VOLLNER, D. BIENIK and F. KORTE, Hashish. XX. Cannabidivarin, a new hashish component, *Tetrahedron Lett.* (3), 145-7 (1969), *C. A.*, **70**, 78 162 u (1969).
- (58) F. TOFFOLI, U. AVICO et E. SIGNORETTI CIRANNI, Identification du chanvre biologique actif et du chanvre cultivé pour sa fibre, *Bull. Stupéfiants*, **20** (n.º 1), 55 (1968).
- (59) Y. SHOYAMA, T. YAMAUCHI and I. NISHIOKA, Cannabis. V. Cannabigerolic acid monomethyl ether and cannabinolic acid, *Chem. Pharm. Bull.*, **18** (7), 1327-1332 (1970).
- (60) DAUMÉZON, FOUQUET, MALE, PEQUIGNOT, PÉRIÉ et VAILLE, Table ronde, *Semaine Hop. Informations*, 20 Février 1970, p. 3-48.
- (61) AN., Marijuana, *The Medical Letter*, **12** (n.º 8), 33-35 (1970).
- (62) M. M. KEELER, C. B. REIFLER and M. B. LIPTZIN, Spontaneous Recurrence of Marihuana Effect, *Amer. J. Psychiat.*, **125**, 381-386 (1968).
- (63) W. H. MGGLOTHLIN and L. J. WEST, The Marihuana Problem: an Overview, *Amer. J. Psychiat.*, **125**, 370-378 (1968).
- (64) M. H. KEELER, Motivation for marihuana use: A correlate of Adverse Reaction, *Amer. J. Psychiat.*, **125**, 386-390 (1968).
- (65) W. BROMBERG, Marihuana — Thirty-five years Later, *Amer. J. Psychiat.*, **125**, 391-393 (1968).
- (66) L. J. HEKIMIAN and S. GERSHON, Characteristics of drug abusers admitted to a psychiatric hospital, *J. Amer. Med. Assoc.*, **205**, 125-130 (1968).
- (67) MURPHY, Le cannabis. Revue de la littérature psychiatrique récente, *Bull. Stupéfiants*, **15**, 1 (1963).
- (68) W. GROSSAMAN, Adverse reactions associated with cannabis products in India, *Ann. Inter. Med.*, **7**, 529-533 (1969).
- (69) A. A. BAXER and E. G. LUCAS, Some Hospital Admissions Associated with Cannabis, *Lancet*, **1**, 148 (1969).
- (70) A. T. WEIL, Adverse reactions to marihuana. Classification and suggested treatment, *New Engl. J. Med.*, **282**, 997-1000 (1970).
- (71) J. A. TALBOTT, Marihuana psychosis. Acute, toxic psychosis associated with the use of Cannabis derivatives, *J. Amer. Med. Assoc.*, **210**, 299-302 (1969).
- (72) I. PERSYKO, Marihuana Psychosis, *J. Amer. Med. Assoc.*, **212**, 1527 (1970).
- (73) AN., Cannabis, *Lancet*, **1**, 139-140 (1969).
- (74) L. GRINSPOON, Marihuana, *Sci. Amer.*, **221**, 17-25 (1969).
- (75) L. D. CLARK and E. N. NAKASHIMA, Experimental studies of marihuana, *Amer. J. Psychiat.*, **125**, 379-384 (1968).
- (76) J. R. TINKLENBERG, F. T. MELGES, L. E. HOLLISTER and H. K. GELLESPIE, Marihuana and immediate memory, *Nature* (London) **226**, 1171-1172 (1970).
- (77) F. T. MELGES, J. R. TINKLENBERG, L. E. HOLLISTER and K. K. GILLESPIE, Marihuana and temporal disintegration, *Science* **168**, 1118-1120 (1970).
- (78) J. E. MANNO, G. F. KIPLINGER, S. E. HAINE, I. F. BENNETT and R. B. FORNEY, Comparative effects of smoking marihuana or placebo on human motor and mental performance, *Clin. Pharm. and Ther.*, **11**, 808-815 (1970).



- (79) D. F. CALDWELL, S. A. MYERS, E. F. DOMINO, Effects of marihuana smoking on sensory thresholds in man, *Psychotomimetic Drugs, Proc. Workshop*, 299-321 (1969), *Apud C. A.*, 72 (21): 109 749 p (1970).
- (80) V. ROSSI, Pharmacologic effects of drugs which are abused. Marihuana, *Amer. J. Pharm.*, 142, 165-169 (1970).
- (81) J. SCHER, The marihuana habit, *J. Amer. Med. Assoc.*, 214 1120 (1970).
- (82) H. ISBELL, C. W. GORODETZSKY, U. CLAUSSEN, F. V. SPULAK and F. KORTE, Effects of (-) 9-Trans-Tetrahydrocannabinol in Man, *Psychopharmacologia*, 11, 184-188 (1967).
- (83) J. E. HUGHES, Marihuana and the Diabetic Coma, *J. Amer. Med. Assoc.*, 214, 1113-1114 (1970).
- (84) A. B. KING and D. V. COWEN, Effect of intravenous injection of marihuana, *J. Amer. Med. Assoc.*, 210, 724-725 (1969).
- (85) N. E. GARY and V. KEYLON, Intravenous administration of marihuana, *J. Amer. Med. Assoc.*, 211, 501 (1970).
- (86) L. O. HOLLISTER, K. RICHARD and H. K. GILLESPIE, Comparison of tetrahydrocannabinol and synhexyl in man, *Clin. Pharm. Therap.*, 9, 783-791 (1968).
- (87) C. L. SCHECKEL, E. BOFF, P. DAHLEN and T. SMART, Behavioral effects in monkeys of racemates of two biological active marijuana constituents, *Science*, 160, 1467-1469 (1968).
- (88) G. C. WALTERS and E. L. ABEL, Effects of marihuana homologue (Pyrahexyl) on avoidance learning in the gerbil, *J. Pharm. Pharmacol.*, 22 310-312 (1970).
- (89) J. B. SILVA, Identificação de canabinol através da análise cromatográfica no sangue, na urina e saliva de toxicómanos de Cannabis sativa, *Rev. Fac. Farm. e Bioquím. S. Paulo*, 5, 205-214 (1967).
- (90) H. M. STONE and H. M. STEVENS, Detection of Cannabis constituents in the mouth and on the fingers of smokers, *Forensic Sci. Soc. J.*, 9 (1-2), 31-4 (1969), *Apud C. A.*, 72, 20 136 p (1970).
- (91) AN., Pop «Pot», *The Lancet*, II, 989-990 (1963).
- (92) STARLING, LOVATT EVANS, *Principios de fisiologia humana*. Aguilar. Madrid, 1952.
- (93) E. A. RODIN, E. F. DOMINO, and J. P. PORZAK, The marihuana-induced «social high». Neurological and electroencephalographic concomitants, *J. Amer. Med. Assoc.*, 213, 1300-1302 (1970).
- (94) R. DARGIRMAMJIAN and E. S. BODY, Some Pharmacological effects of two tetrahydrocannabinols, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 135, 26-33 (1962).
- (95) R. K. KUBENA and H. BARRY, Interactions of  $\Delta^1$ -tetrahydrocannabinol with barbiturates and methamphetamine, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 173, 94-100 (1970).
- (96) E. S. BODY and D. A. MERITT, Effect of a tetrahydrocannabinol derivate on some motor systems in the cat, *Arch. Int. Pharmacodyn*, 153, 1-12 (1965).
- (97) A. J. LAPA, C. A. M. SAMPAIO, C. TIMO-FARIA and J. R. VALLE, Blocking action of tetrahydrocannabinol upon transmission in the trigeminal system of the cat, *J. Pharm. Pharmacol.*, 20, 373-376 (1968).
- (98) H. I. BICHER and R. MECOULAM, Pharmacological effects of two active constituents of the Marihuana, *Arch. Int. Pharmacodyn*, 172, 24-31 (1968).
- (99) G. JOACHIMOGLU, J. KIBURIS et C. MIRAS, Etudes sur le cannabis au moyen de l'enchantillon de référence établi par l'ONU, *Bull. Stupéfiants*, 19 (1), 21-22 (1967).
- (100) L. GRILIC, Différentiation combinée au spectrophotomètre de Cannabis de types chimiques divers, *Bull. Stupéfiants*, 20 (n.º 3), 27 (1968).
- (101) J. R. VALLE, J. A. SOUZA e N. HYPOLITO, Bioassay of Cannabis preparations based on abolition of the rabbit blink reflex, *Farmacol. Ed. Sc.*, 22, 27-36 (1967).
- (102) F. HECHT, R. K. BEALS, M. H. LEES, H. JOLLY and P. ROBERTS, Lysergic- acid-diethylamide and cannabis as possible teratogens in man, *Lancet*, II, 1087 (1968).
- (103) G. CARAKUSHANSKY, R. L. NEU and L. I. GARDNER, Lysergide and cannabis as possible teratogens in man, *Lancet*, I, 150-151 (1969).
- (104) T. V. N. PERSAUD and A. C. ELLINGTON, Teratogenic activity of Cannabis resin, *Lancet*, II, 406-407 (1968).
- (105) W. F. GEBER and L. C. SCHRAMM, Effect of Marihuana extract on fetal hamsters and rabbits, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 14, 276-282 (1969).



- (106) P. A. MARTIN, Cannabis and chromosomas, *Lancet*, *I*, 370 (1969).
- (107) R. L. NEU, H. O. POWERS, S. KING and L. I. GARDNER,  $\Delta^8$ - and  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol: Effects on cultured human leucocytes, *J. Clin. Pharmacol.*, *10*, 228-230 (1970).
- (108) G. JOACHIMOGLU, J. KIBURIS and C. MIRAS, Distribution and excretion of tetrahydrocannabinol-14 C in rats, *Prakt. Akad Athenon* *42*, 161-7 (1967), *Apud C. A.*, *70*, 36 345 (1969).
- (109) B. T. HO, G. E. FRITCHIE, P. M. KRALIK, L. F. ENGLERT, W. M. Mc. ISAAC and J. I. HEIKKILA, Distribution of tritiated 1- $\Delta^9$  Tetrahydrocannabinol in rat tissues after inhalation, *J. Pharm. Pharmacol.*, *22*, 538-539 (1970).
- (110) S. AGURELL, I. M. NILSSON, A. OHLSSON and F. SANDBERG, On the metabolism of tritium-labeled  $\Delta^1$ -tetrahydrocannabinol in the rabbit, *Biochem. Pharmacol.*, *19*, 1333-1339 (1970).
- (111) S. AGURELL, I. M. NILSSON, A. OHLSSON, F. SANDBERG, Elimination of tritium-labeled cannabinoids in the rat with special reference to the development of tests for the identification of Cannabis users, *Biochem. Pharmacol.*, *18* (5), 1195-201 (1969), *Apud C. A.*, *71*, 20 719 k (1969).
- (112) D. HOLTZMAN, R. A. LOVELL, J. H. JAFFE, D. X. FREEDMAN, 1- $\Delta^8$ -Tetrahydrocannabinol; neurochemical and behavioral effects in the mouse, *Science*, *163*, (3874), 1464-7 (1969), *Apud C. A.*, *70*, 105 025 k (1969).
- (113) M. T. AGUAS DA SILVA, E. A. CARLINI, U. CLAUSSEN and F. KORTE, Lack of cross-tolerance in rats among (-)- $\Delta^9$ -trans-tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC), cannabis extract, mescaline, and lysergic acid diethylamide (LSD-25), *Psychopharmacologia* *13* (4), 32-40 (1968), *Apud C. A.*, *70*, 18 799 x (1969).
- (114) I. M. NILSSON, S. AGURELL, J. L. G. NILSSON and A. OHLSSON,  $\Delta^1$ -Tetrahydrocannabinol structure of a major metabolite, *Science* *168*, 1228-1229 (1970).
- (115) L. GRILIC, Peroxide-Sulphuric Acid Test as an indication of the ripeness and physiological activity of cannabis resin, *J. Pharm. Pharmacol.*, *13*, 637-638 (1961).
- (116) M. J. MAUNDER, Deux réactions colorées simples utilisées pour identifier le cannabis, *Bull. Stupéfiants*, *21* (4), 39-46 (1969).
- (117) J. KOLSEK, M. MATIČIĆ, R. REPIC, Zur papierchromatographie der inhaltsstoffe des hanfes (Cannabis sativa), *Arch. Pharm.*, *295*, 151-157 (1962).
- (118) F. KORTE, H. SIEPER, Zur chemischen klassifizierung von pflanzen. XXIV Untersuchung von haschisch-inhaltsstoffen durch dünn schichtchromatographie, *J. Chromatog.* *13*, 90-98 (1964).
- (119) M. PAMPLONA e C. ADHELMAR, Sobre a especificidade de algumas reações químicas de Maconha, *An. Fac. Farm.-Univ. Fed. Pe.*, Recife, *8/9*, 65-76 (1965/1955).
- (120) W. BUTLER, Duquenois — Levine test for Marihuana, *J. Ass. Off. Agricult. Chemists*, *45*, 597-599 (1962).
- (121) C. R. KINGSTON, P. L. KIRK, Separation of components of Marijuana by gas liquid chromatography, *Anal. Chem.*, *33*, 1794-1795 (1961).
- (122) K. D. PARKER, J. A. WRIGHT, A. F. HALPERN, C. H. HINE, Rapport préliminaire sur la séparation et la détermination quantitative par la chromatographie en phase gazeuse des constituants cannabiques présents dans la plante ou ajoutés à l'urine, *Bull. Stupéfiants* *20* (4), 7-12 (1968).
- (123) L. GRILIC, Progrès récents des recherches chimiques sur le cannabis, *Bull. Stupéfiants* *16* (4), 29-38 (1964).
- (124) K. WATANABE, Field test of Cannabis, *Eisei Kagaku* *16* (2), 101-4 (1970), *Apud C. A.*, *73*, 69 759 d (1970).
- (125) M. VANHAELLEN, Identification par chromatographie sur couches minces de gel de silice de drogues végétales et de quelques-uns de leurs dérivés galéniques, *J. Pharm. Belg.*, *25*, 175-213 (1970).
- (126) P. CHAMBOM et R. CHAMBON-MOUGENOT, Contribution à l'identification des résines toxiques du Chanvre, *Ann. Pharm. Fr.*, *27*, 739-742 (1969).
- (127) F. KORTE und H. SIEPER, Papierchromatographische charakterisierung von haschisch-inhaltsstoffen, *Tetrahedron*, *10*, 153-159 (1960).
- (128) A. I. BIGGS, The spectrophotometric detection of cannabis sativa resin, *J. Pharm. Pharmacol.*, *5*, 18-25 (1953).
- (129) F. SCARINGELLI, Spectrophotometric identification of marihuana, *J. Ass. Off. Agricult. Chemists*, *44*, 296-303 (1961).

- (130) R. C. BACKER, W. N. BENSON, A. G. BECKS, R. J. BARNETT, Simple method for the infrared identification of cannabinoids of marijuana resolved by gas chromatography, *J. Forensic Sci.*, **15** (2), 287-91 (1970); *Apud C. A.*, **73**, 75 111 c (1970).
- (131) T. OKAMOTO and K. WATANABE, Rapid identification of Cannabis by means of infrared spectroscopy, *Yakugaku Zasshi* **90** (1), 15-19 (1970), *Apud C. A.*, **72**, 136 454 v (1970).
- (132) R. S. ROPP, Chromatographic separation of the phenolic compounds of Cannabis sativa, *J. Amer. Pharm. Assoc.*, **49**, 756-758 (1960).
- (133) M. J. F. MAUNDER, Simple chromatography of cannabis constituents, *J. Pharm. Pharmacol.*, **21**, 334-335 (1969).
- (134) L. GRILIC, A simple thin-layer chromatography of cannabinoids by means of silica gel sheets treated with amines, *J. Chromatog.*, **48**, 562-564 (1970).
- (135) J. P. GANATRA, S. SATAKOPAN, M. A. PATEL and M. R. SHASTRI, Identification of cannabis in seizure samples, *Indian J. Pharm.*, **31** (4), 101-3 (1969), *Apud C. A.*, **72**, 64 866 (1970).
- (136) R. F. TURK, R. B. FORNEY, L. J. KING and S. RAMACHANDRAN, A method for extraction and chromatographic isolation, purification and identification of tetrahydrocannabinol and other compounds from marijuana, *J. Forensic Sci.*, **14**, 385-388 (1969).
- (137) R. F. TURKS, H. I. DHARIR and R. B. FORNEY, A simple chemical method to identify marijuana, *J. Forensic Sci.*, **14**, 389-392 (1969).
- (138) F. CASINI, V. SBARIGIA, C. SCHAVONE, Riconoscimento della «cannabis indica» nei residui di combustione incompleta della droga, *Boll. Chim. Farm.*, **108**, 330-336 (1969).
- (139) A. HEYNDRICKX, Ch. SCHEIRIS and P. SCHEPENS, Toxicological study of a fatal intoxication by man due to cannabis smoking, *J. Pharm. Belg.*, **24**, 371-378 (1969).
- (140) B. CADDY, F. FISH, A screening technique for indian hemp (Cannabis sativa L.), *J. Chromatog.*, **31**, 584-587 (1967).
- (141) D. A. PATTERSON and H. M. STEVENS, Identification of cannabis, *J. Pharm. Pharmacol.*, **22**, 391-392 (1970).
- (142) L. T. HEAYSMAN, E. A. WALKER and D. T. LEWIS, The application of gas chromatography to the examination of the constituents of cannabis sativa L., *Analyst*, **92**, 450-455 (1967).
- (143) U. CLAUSSEN, W. BORGER und F. KORTE, Gaschromatographische der inhaltsstoffe des hanfes, *Liebigs Ann. Chem.*, **693** 158-164 (1966).
- (144) B. CADDY, F. FISH and W. D. C. WILSON, Gas chromatography of Indian hemp (Cannabis sativa L.), *J. Pharm. Pharmacol.*, **19**, 851-852 (1967).
- (145) C. G. FARMILLO, T. W. McCONNEL DAVIS, Paper and gas chromatographic analysis of cannabis, *J. Pharm. Pharmacol.*, **13**, 767-768 (1961).
- (146) *Colour Index*, 3<sup>a</sup> ed., 1956, vol. 2, pag. 2608.
- (147) D. SILVA GOMES, Toxicomanias, Um caso de Higiene Moral, *Rev. Port. Farm.*, **20**, 47-81 (1970).
- (148) N. Q. BRILL, E. CRUMPTON, I. M. FRANK, J. S. HOCHMAN, P. LOMAX, W. H. MCGLOTHLIN and L. J. WEST, The marijuana problem, *Ann Internal Med.*, **73**, 449-465 (1970).
- (149) L. E. HOLLISTER, Hunger and appetite after single doses of marijuana, alcohol, and dextroamphetamine, *Clin. Pharm. Therap.*, **12**, 44 (1971).

# ECOS E FACTOS

## *Relembrando ...*

No passado dia 23 de Abril, e ao mesmo tempo que se realizava um seminário sobre «Aspectos de segurança relacionados com a embalagem e rotulagem de produtos farmacêuticos», entendeu o Secretário-geral da EFTA realizar uma conferência de imprensa para informação de órgãos especializados sobre as finalidades da associação no campo farmacêutico, para a qual foram convidados representantes de diversos jornais e revistas científicas ou profissionais dos países membros, ligados a estes problemas.

Estiveram presentes representantes do Pharmaceutical Journal, do Chemist and Druggist e do ABPI News, de Londres, do Farmaceutisk Tidende, de Copenhague, do Droit et Pharmacie e Produits et Problèmes Pharmaceutiques, de Paris, do Finska Apotekareforeningstidskrift, de Helsinquia, do Farmaceutisk Revy e da Svensk Farmaceutisk Tidskrift, de Estocolmo, do Meddelselser fra Norsk Farmaceutisk Selskap, de Oslo, da Cronache Farmaceutiche, de Milão, da Pharmaceutisch Weekblad, de Haia, da Neue Zurcher Zeitung, de Zurique, da Die Pharmazeutische Industrie e Chemische Rundschau, da Austria e da Revista Portuguesa de Farmácia. O delegado português foi o nosso colega Doutor Carlos Silveira.

Presentes também, como anfitriões ou participantes nos debates, Mr. Alfred Wacker, Secretário-Geral da EFTA, Mr. George Young, Chefe do Departamento de Imprensa e Informação, com Mr. M. Judge e Mr. V. Schaup-Weinberg do mesmo departamento, Mr. A. Gaeta, Chefe do Departamento Jurídico, com Mr. R. Martin, do mesmo departamento e ainda Mr. K. Adank, chefe da secção de registos da Ciba-Geigy, Mr. J. Buur, Director dos laboratórios do serviço nacional de saúde da Dinamarca e Mr. R. Lönngren, chefe do grupo de trabalho sobre Inspeções Farmacêuticas, da EFTA.

Ouviu-se em primeiro lugar e à maneira de introdução, uma curiosa oração do Secretário-Geral, Mr. Wacker, que se preocupou em esclarecer cabalmente todas as intenções e finalidades da Associação. Assim, venceu bem que a EFTA nunca teve as ambições do mercado comum, com a sua livre circulação de pessoas, mão de obra ou capitais, limitando-se antes a pretender fomentar e favorecer o comércio entre os países membros, comércio tão livre quanto possível, sem alguma vez tocar na absoluta soberania de cada país. Daí a sua designação de

EFTA (European Free Trade Association) ou AELE (Association Européenne de libre-échange).

Essencialmente, tornar os artigos industriais de livre entrada, sem tarifas alfandegárias nem quotas de importação, com condições especiais, estipuladas à parte, para produtos agrícolas e produtos provenientes da pesca.

São oito os países membros — Austria, Dinamarca, Inglaterra, Islândia, Noruega, Portugal, Grécia e Suíça — e 1 membro associado — Finlândia.

Estes países assinaram uma convenção, em 8 de Outubro de 1970 (\*), para o reconhecimento mútuo de inspeções respeitantes à fabricação de produtos farmacêuticos, que tem como finalidade que cada país reconheça como equivalentes às suas próprias inspeções, as realizadas pelo organismo competente dos outros países, desde que haja, genericamente, uniformidade de pontos de vista quanto às inspeções a efectuar e ampla troca de informações.

Isto tem o objectivo de evitar que para um produto exportado e que tenha sido já sujeito a exigências legais, como fiscalização de produção, controlo da qualidade da produção, etc., venham a ser pedidas no país que o importou as mesmas verificações.

É evidente que há uma preocupação de padronização que venha a simplificar o comércio que se deseja expandir. A dificuldade está portanto em encontrar padrões de apreciação que se ajustem à legislação dos países membros e que não colidam com a de terceiros com os quais o comércio desses países é intenso. Assim, o país que fabrica o produto afere-o por métodos que sejam comuns e que tenham as mesmas exigências em toda a EFTA e depois pode vendê-lo tranquilamente.

Para conseguir esta finalidade a EFTA tem agido sábiamente. Começou por recomendar os padrões da OMS, sabido como é que hoje quase todos os países os adoptam. Depois, em vez de procurar que se publicasse legislação uniforme em todos os países membros, o que levaria imenso tempo e implicaria inúmeras dificuldades, procurou antes que os pontos de vista dos inspectores nacionais fosse tão semelhante que a apreciação em Zurique ou em Viena, como em Copenhague ou em Lisboa, quanto às inspeções feitas a fábricas de produtos farmacêuticos, tenha uma óptica tão semelhante quanto possível.

Ouviu-se depois Mr. R. Lönngrén dissertar sobre a filosofia da EFTA sobre este assunto; esta será portanto a de levar cada país a usar a informação fornecida por outro país, não obrigando cada um a modificar a sua legislação; a informação é sobre a qualidade dos laboratórios fabricantes, normas gerais da publicação e do controlo dum produto dado, com exclusão absoluta de elementos financeiros ou comerciais. O país importador é soberano para pedir informações e para decidir depois se essas informações são ou não suficientes para aprovar ou não o produto. Da decisão não há qualquer recurso.

A uniformidade de pontos de vista dos inspectores pretende a EFTA conseguir através de visitas em comum a várias fábricas em

(\*) Vide rubrica ECOS e FACTOS do número anterior.



diversos países para se tender para uma mentalidade comum nas visitas de inspecção. São, evidentemente, os inspectores do país visitado que fazem a inspecção, actuando os outros como assistentes.

A convenção assinada entrará em vigor no dia 27 de Maio próximo, uma vez que já foi ratificada por um dos membros e o artigo 9 estipulava essa entrada em vigor para 90 dias após a entrada do 5.º instrumento de ratificação, o que já se deu.

Parece que estamos em presença de um primeiro passo — a uniformização de pontos de vista e de critério de apreciação —, para que um produto, uma vez aprovado para venda num dos países membros, o seja automaticamente em todos os outros.

Terminada a informação sobre a convenção sobre inspecção, ouviram os assistentes à reunião as palavras de Mr. Buur sobre o seminário em curso, sendo curiosas as suas informações no capítulo de se conseguirem métodos universais para os materiais de embalagem, o que considerou utópico, em vista da diversidade dos continentes e ainda sobre as farmacopeias que considerou pouco eficientes pela rápida desactualização e informação pouco adequada.

Mr. Adank fez algumas observações em que se evidenciaram os pontos de vista da indústria produtora, em face destes e doutros acordos que venham a celebrar-se.

Reunião proveitosa, com muita matéria para meditação. O reconhecimento mútuo de registos é, evidentemente desejado pelos países exportadores — Inglaterra 50% da produção, Suécia 70%, Suíça 90%. Isso evitaria perdas de tempo e até está no espírito da Associação. Diga-se, porém, que nem os países nórdicos ainda chegaram tão longe, apesar do contínuo estreitar das suas relações comerciais. Aliás, a base da convenção agora assinada é diferente. Relaciona-se sobretudo com o método usado pelos Estados Unidos da América que faziam depender, por exemplo, as exportações de medicamentos para o Vietnam, declaração de idoneidade do laboratório interessado por inspectores do seu departamento governamental (FDA) e procura, essencialmente, que tal exigência não se repita, até porque se pode pôr em causa a legalidade destas inspecções. Além disso, como muito bem acentuou o Dr. Adank a simples análise do produto acabado não é hoje considerada definitiva para ajuizar da boa qualidade terapêutica deste, sendo essencial o conhecimento dos cuidados e métodos utilizados durante a fabricação. Portanto e cingindo-se apenas a este aspecto, deixado de lado a complexa questão dos registos, não há dúvida que há um trabalho positivo do grupo de Mr. Lönngren. Porém, uma vez que o registo é hoje a peça fundamental que orienta todo o mecanismo da introdução do medicamento e que todos os países têm os seus próprios sistemas de registo, naturalmente cada vez mais apertados, não se vê ainda uma abertura para o sector tão claro como aquela que se evidencia noutros menos complicados.

Os participantes foram absequiados, no intervalo das sessões, com um almoço que serviu para mais estreita troca de impressões e melhor conhecimento mútuo. Aliás o acolhimento feito pelos representantes da EFTA dos diferentes delegados foi digno do maior apreço.



Organização provisória à espera da integração europeia, como também foi definida, a EFTA procura marca a sua posição no campo farmacêutico. Esperamos que a conferência de imprensa e este relato ajudem a esclarecer intensões e situação actual, para o melhor aproveitamento de oportunidades.

● Mercê das condições materiais facilitadas pelo Ministério da Educação Nacional é possível aos alunos completarem a sua preparação universitária com visitas de estudo a serviços relacionados com as matérias apreendidas. Assim, os finalistas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, acompanhados do seu Director e vários membros do Corpo Docente, visitaram a *Central Pasteurizadora de Leite da Câmara Municipal de Lisboa*, onde seguiram todo o ciclo do leite desde a recepção, pasteurização, análise, até ao acondicionamento e distribuição.

Visitaram também todas as instalações do *Laboratório da Polícia Científica*, assistindo a valiosas preleções sobre os aspectos analíticos de alguns dos mais delicados casos que foi necessário investigar. Realmente, só com as magníficas instalações existentes e o seu distinto corpo de técnicos é possível um trabalho em nível tão elevado, e que prestigia o país. Neste prestigioso Laboratório científico trabalham várias licenciadas em farmácia, incluindo o seu ilustre director que foi um antigo professor da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa.

● A *Société d'Hygiène Dermatologique de Vichy*, organização dermo-cosmética internacional que consolidou a sua marca através de um exclusivo de venda à FARMÁCIA, inaugurou, no passado dia 14 de Maio, o primeiro de uma série de Institutos de Beleza que se propõe abrir em Portugal.

A finalidade dos Institutos Vichy é a de apoiar em condições técnicas ideais o trabalho de elucidação e promoção a executar fundamentalmente na FARMÁCIA, através da presença das suas «esthéticiennes». É pois óbvio que os Institutos Vichy se distinguem dos clássicos estabelecimentos de Beleza que além da parte técnica incluem, e muitas vezes no maior grau, o interesse comercial. Pelo contrário, o Instituto VICHY recebe gratuitamente a cliente que a FARMÁCIA lhe envia, faz-lhe um diagnóstico do tipo de pele, executa uma sessão de limpeza, tratamento e maquilhagem, finalizando a sua colaboração graciosa pela passagem de uma ficha técnica, onde se especificam não só os produtos VICHY mais aconselhados, como as suas correctas utilizações.

Para assinalar a referida inauguração e também o lançamento comercial de uma nova linha de maquilhagem VICHY já utilizada, em ante-estreia, na Eleição de Miss Portugal 1971 realizou-se na «Boîte Carrousel» do Hotel Ritz, um Cocktail honrado com a presença dos

Ex.<sup>mos</sup> Presidentes do Grémio das Farmácias e do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos. Em nome da Organização Concessionária Para Portugal da S. H. D. V. discursou o Sr. Gaudêncio Costa, Presidente do respectivo Conselho de Administração. Entre cerca de 150 convidados temos de destacar, além dos Representantes Oficiais da Classe Farmacêutica já citados, o Presidente do Sindicato dos Ajudantes de Farmácia, assim como o Presidente Director Geral da Vichy mundial, Sr. Henri Touze, o Director Geral da Vichy Francesa, Sr. Robert Arnold e o Director de Exportação para a Europa, Sr. Gilles Boquien. Pela Vichy Portuguesa estiveram presentes além do Sr. Gaudêncio Costa, o Sr. Dillon-Corneck, Director Geral, o Sr. Silva Pais, Director de Marketing, o Sr. Arménio Fernandes responsável pelos sectores de Publicidade e Relações Públicas, e o nosso colega Silva Santos que desempenha a função de «Pharmacien-Conseil».

● A Direcção-Geral dos Hospitais, através do seu Centro de Formação de Pessoal, promoveu de 17 a 21 de Maio corrente, um Curso sobre «Orientações Terapêuticas perante o Novo Formulário Hospitalar de Medicamentos».

O programa que esteve a cargo de competentes técnicos da especialidade, subordinou-se aos seguintes temas:

- Aparecimento, evolução, intenção e orientações do Novo Formulário Hospitalar.
- Escolha de medicamentos nos principais grupos farmacêuticos.
- Aspectos práticos da utilização do Formulário Hospitalar nos Hospitais Centrais, Regionais e Subregionais, e tendência actual da investigação química em função da terapêutica moderna.

No dia 20, os participantes do Curso, todos farmacêuticos hospitalares de várias regiões do país visitaram o Novo Hospital Joaquim Fernandes, em Beja.

O curso encerrou no dia 21, tendo decorrido com grande interesse e aplausos da numerosa assistência.

## Anunciando ...

● As necessidades da indústria moderna em materiais novos é um facto concreto que tende a aumentar. Tal fenómeno levou a «*Association Nationale de la Recherche Technique*» a organizar um Congresso Internacional subordinado a «*Les Matériaux Composites d'Aujourd'hui et de Demain*» que terá lugar em Lyon entre 22-24 de Setembro próximo. Simultaneamente haverá uma «*Exposição Internacional*» baseada na aplicação desses materiais.

Informações mais detalhadas podem ser pedidas a A. N. R. T., 44, Rue Copernic — Paris XVI°.

● Realiza-se de 9 a 12 de Novembro próximo nos pavilhões da «Royal Horticultural Society» em Londres uma exposição sobre o que há de mais moderno em matéria de acondicionamento e manutenção de produtos farmacêuticos, cosméticos e indústrias afins, tais como a dos sabões e detergentes.

Esta exposição, conhecida como INTERPHEX, atrai muitos visitantes não só pela exposição como pelas manifestações inerentes das quais se destacam conferências organizadas sob o auspício da Associação da Indústria Farmacêutica Britânica, visitas a Centros de Pesquisa e a modernas Unidades Industriais.

Esta manifestação é organizada tendo em vista responder ao interesse de químicos industriais, farmacêuticos, engenheiros de produção, especialistas de acondicionamento, assim como aos Dirigentes de Empresas e especialistas de Marketing.

Informações mais detalhadas poderão ser obtidas através de: BPS Exhibitions Ltd. — 6 London Street — London W2.

● A «Revista Portuguesa de Farmácia tem o grato prazer de transcrever o Projecto de estágios para obtenção do grau de especialista em análise químico-biológicas a realizar na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

#### A — Estágio de Rotina

1) — O candidato comunica à Faculdade e Sindicato Nacional dos Farmacêuticos o início do estágio em Laboratório idóneo. O Director do estágio confirmará o início, oficiando nesse sentido.

2) — Será elaborado um *caderno-sumário-diário* indicando o número de horas de trabalho quotidiano, rubricado, diariamente, pelo Director do Laboratório, e contendo o registo de todas as análises efectuadas em cada sessão de trabalho.

*Nota* — Deve inscrever, também, as análises no livro de registo diário, preencher os talões de arquivo, com os dados do Laboratório, os Boletins, a facultar com os resultados finais, nome dos reagentes preparados, etc.

— Efectuar-se-á um estágio de 1 000 horas, para treino em serviço de rotina, num laboratório idóneo.

3) — Organizar-se-á um *caderno com as técnicas usadas*, descritas uma vez, destacando-se o nome do método, seu funcionamento,

material e equipamento usado, preparação de reagentes, modo operativo, valores normais para a técnica utilizada e significado das variações patológicas — para o que compulsará bibliografia adequada e que mencionará. Este caderno será rubricado pelo Director do Laboratório.

4) — Se o candidato entender, pode fazer uma descrição pormenorizada do laboratório onde trabalhou: planta, seu apetrechamento e pessoal em serviço. Será como que um *primeiro* passo para se integrar na organização de um laboratório.

5) — O director do estágio de laboratório dará uma informação confidencial que, enviará directamente para o Director da Faculdade, sendo possível obedecendo a classificação ao critério seguinte: *mau, mediocre, suficiente, bom e muito bom.*

**B — Admissão ao curso de aperfeiçoamento em análises químico-biológicas, para pós-graduados com estágio de rotina, a decorrer na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra**

1) — Requerimento em 1 de Outubro para frequentar o curso de aperfeiçoamento em análises químico-biológicas.

2) — *Exame de admissão: em 10 de Outubro, prático e oral, versando 4 questões dos trabalhos de rotina efectuados em um laboratório de análises químico biológicas:*

— Preparação de um reagente titulado.

— Execução de uma análise química e significado do resultado.

— Idem, uma análise bacteriológica e significado do resultado.

— Uma análise hematológica ou imunológica e significado do resultado.

*Aulas teóricas e práticas, na Faculdade de Farmácia: 400 horas, de 18 de Outubro de 1971 a 15 ou 25 de Janeiro de 1972.*

— O pós-graduado assinará, diariamente, o Livro de presenças.

— Apresentará o sumário das lições a que assistiu e elaborará um caderno, com os trabalhos executados no curso complementar da Faculdade, devidamente rubricados pelos orientadores.

— Assistirá a colóquios ou mesa redonda sobre assuntos previamente distribuídos.

— Poderá efectuar um trabalho especial visando a escolha do método mais indicado para a determinação, em produtos biológicos, de Hormonas, Enzimas, Vitaminas, etc. Será *Facultativo*, influinte na valorização.

— Exame final em Janeiro, na segunda quinzena.



*O curso vai ter início em 18 de Outubro próximo e decorrerá, certamente, até 16 ou 25 de Janeiro de 1972:*

Além dos pós-graduados, candidatos à especialização atrás mencionada, os lugares de trabalhos disponíveis poderão ser ocupados por licenciados em farmácia já com o diploma de análises químico-biológicas, passado pelo Sindicato Nacional dos Farmacêuticos. A frequência, por parte destes licenciados, pode ser efectuada durante todo o tempo de duração do curso ou somente nos trabalhos de interesse individual. Se houver grande número de inscrições destes licenciados, sem possibilidade de deferimento, o curso poderá ser repetido, em sessões semanais, para determinado grupo de trabalhos, afins, escolhidos pelos candidatos.

O programa será divulgado oportunamente e, decerto, abrangerá: trabalhos especiais de hematologia, medulograma, imuno-hematologia, imunofluorescência, fotometria de chama, cromatografia em fase gasosa aplicada a esteróides; espectrofotómetro de Beckman: especificidade e sensibilidade dos métodos e emprego de padrões e cálculo do afastamento médio; iodo proteico, ácido vanilmandélico e ácido hidroxil-indolacético; ensaios enzimáticos, dosagem de vitaminas no sangue e urina, toxicologia clínica, electroforese (proteinograma, glucidograma e lipidograma), micrométodos, ácidos aminados na urina e sangue por cromatografia, diversos ensaios para verificar o «doping», sorologia da sífilis (Kolmer, VDRL, Reiter, imunofluorescência), título anti-estreptolisínico e Proteína C, Reacção de Waaler-Rose, numeração globular pelo celoscópio, conservação de produtos patológicos de harmonia com as determinações a efectuar, organização de um Laboratório, abreviaturas em análises químico-biológicas, etc. Demonstrações com «Serometer» (Homoglobina, Bilirrubina, Proteína total, Glicose, Ácido úrico, Desidrogenase láctica, Globulina, Amilase, Fosfatase alcalina, Salicilatos, Colasterol) e Titrator Oxford (cloretos, cálcio, bicarbonatos magnésio, acidez), fotometria de absorção atómica (chumbo no sangue; cálcio e magnésio no soro e urina; sódio, potássio e ferro no sangue).

## da Ordem dos Farmacêuticos

Colaboradores do curso: Professores Doutores José Ramos Bandeira, José B. Cardoso do Vale, André Campos Neves, Maria Serpa dos Santos, António Pinho de Brójo, António Proença da Cunha, Assistentes Maria Luíza Sá e Melo, Orlando Pinto, Odete Roque Proença da Cunha, Clarisse Ramos Bandeira, Maria Tereza Pinho Campos Neves, Maria da Graça Ralha, Adriano de Sousa, Helena Augusta Costa Ramos, Maria de Fátima Garção, Maria Isabel Mamede Santos, Olga Cravo Rodrigues, Francisco de Sousa Inês, Elisette Carvalhas, e ainda as Licenciadas analistas Ermelinda Gaspar e Maria Luíza da Cunha Pinto.



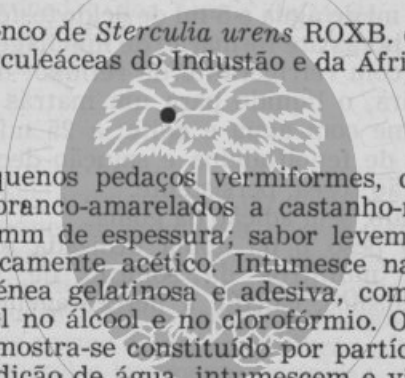
## ADENDA DA FARMACOPEIA

### GOMA CARAIA

#### Gummi sterculiæ

#### GOMA ESTERCÚLIA. TRAGACANTA INDIANA

Exsudação do tronco de *Sterculia urens* ROXB. e de outras espécies congêneres, Esterculeáceas do Indústão e da África tropical.



Lágrimas ou pequenos pedaços vermiformes, de superfície estriada, translúcidos, branco-amarelados a castanho-rosados ou acinzentados, de 0,5 a 2 mm de espessura; sabor levemente acre e mucilaginoso; cheiro fracamente acético. Intumescce na água fria, formando massa homogénea gelatinosa e adesiva, com reacção nítidamente ácida; insolúvel no álcool e no clorofórmio. O pó visto ao microscópio, em álcool, mostra-se constituído por partículas irregulares, angulosas que, pela adição de água, intumescem e vão gradualmente perdendo as arestas até formar massa amorfa; as partículas coram ligeiramente pela solução de vermelho de ruténio; examinado em solução de iodo, não revela a presença de amido.

### Centro de Documentação Farmacêutica

Trate 1 g da goma, em pó, com 3 mil de álcool e, agitando, ajunte água até completar o volume de 50 ml; deixe em contacto durante 2 horas, agitando frequentes vezes; forma-se mucilagem homogénea, translúcida e muito viscosa. Ajunte 50 ml de água, agite e faça os ensaios:

- a 3 g ajunte algumas gotas de solução de azoto mercúrico; formam-se flocos brancos;
- a 4 g ajunte 0,5 ml de ácido clorídrico e ferva durante 5 minutos; obtém-se coloração rósea, avermelhada; ajunte 3 ml de solução de hidróxido de sódio, 3 ml de solução cupro-alcalina e aqueça até ebulição; forma-se pp. vermelho, cor de tijolo.

Seca na estufa a 105°, até peso constante, não perde mais de 20 por cento de peso.

Resíduo total, por incineração, 7 por cento.

Resíduo por incineração, insolúvel em ácido, 2 por cento.

Trate 5 g da goma, em pó, com 10 ml de álcool e, agitando, ajunte 50 ml de ácido clorídrico e 50 ml de água; aqueça, mantendo em ebulição até perda da consistência viscosa. Filtre; lave com água o recipiente e o filtro até que o filtrado não percipite com a solução de azotado de prata; seque o filtro a 100° até peso constante. O resíduo não deverá exceder 0,15 g (*substâncias estranhas insolúveis*).

Deve libertar, no mínimo, 14 por cento de *ácido acético*, doseado do seguinte modo:

Introduza em balão de destilação de cerca de 700 ml cerca de 1 g de goma, ajunte 100 ml de água e 5 ml de ácido fosfórico; deixe em repouso durante algumas horas até formação de mucilagem e ferva suavemente durante 2 horas com refrigerante de refluxo; destile até obter cerca de 80 ml, transfira, o líquido para um matrás graduado de 100 ml, complete o volume com água e agite; a 25 ml da solução ajunte V gotas de solução de fenolftaleína e solução decinormal hidróxido de sódio, até coloração rósea, persistente.

Repita o ensaio, sem adição da goma.

Conhecido o peso  $p$  da goma utilizada e a diferença  $n$  entre os números de mililitros da solução de hidróxido de sódio gasta nos dois ensaios, calcule a percentagem multiplicando  $n$  por

$\frac{2,402}{p}$ .

P

Pode substituir-se-lhe a que provém de *Cochlospermum gossypii* (L) O. KUNTZ, Bixácea tropical.

## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

PÓ — *Pulvis gummi sterculiæ* — Obtem-se secando a goma em temperatura que não exceda 45°, pulverizando-a por método apropriado e passando pelo tamis n.º 7.

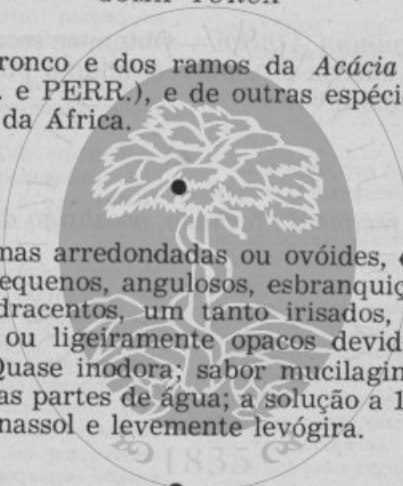
Conserve em recipiente fechado, ao abrigo da humidade.

## GOMA ARÁBICA

**Gummi Acaciæ vel Gummi arabicum (N. I.)**

### GOMA TURCA

Exsudação do tronco e dos ramos da *Acácia senegal* WILLD. (*Acacia verek* GUIL. e PERR.), e de outras espécies congêneres, leguminosas arbóreas, da África.



Massas ou lágrimas arredondadas ou ovóides, de tamanho até 3 cm, ou fragmentos pequenos, angulosos, esbranquiçados ou amarelados, quebradiços, vidracentos, um tanto irisados, de fractura conchóide; translúcidos ou ligeiramente opacos devido a numerosas e diminutas fissuras. Quase inodora; sabor mucilaginoso; insolúvel no álcool, solúvel em duas partes de água; a solução a 10 por cento é fracamente ácida ao tornassol e levemente levógira.

Misture 5 ml de solução a 20 por cento da goma com 2 ml de solução de peróxido de hidrogénio e 1 ml de tintura de gualaco recentemente preparada; produz-se cor azul.

Misture 10 ml de solução a 20 por cento da goma com V gotas de solução de cloreto férrico, diluída; forma-se pp. castanho, gelatinoso.

Agite 5 ml de solução a 2 por cento da goma com 2 ml de solução de subacetato de chumbo; forma-se pp. branco, flocoso.

Seca na estufa a 105°, por 5 horas, não perde mais de 15 por cento de peso.

Resíduo por incineração, 4 por cento, no máximo.

Resíduo por incineração, insolúvel em ácido, 0,5 por cento, no máximo.

Agite 5 ml de solução a 5 por cento da goma com V gotas de solução decinormal de iodo; o líquido não adquire cor vermelha, nem verde-azeitona, nem azul (*dextrina, gelosa, goma adraganta, amido*).

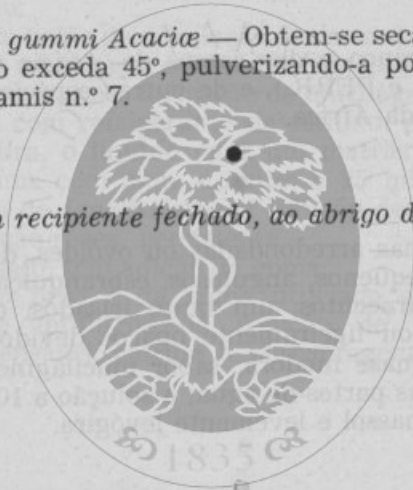
Misture 10 ml de solução a 2 por cento da goma com 0,2 ml de solução de acetato de chumbo; não precipita (*gelosa, goma adraganta*).

Misture 5 ml da solução a 5 por cento da goma com 1 ml de solução de cloreto férrico, diluída; não escurece nem dá pp. negro (*tanino*).

Ferva por 15 minutos 100 ml de solução a 5 por cento da goma com 10 ml de ácido clorídrico diluído; filtre; lave com água o recipiente e o filtro até que o filtrado não precipite com a solução de azotato de prata; seque o filtro a 100° até peso constante. O resíduo não deverá exceder 0,025 g (*substâncias estranhas insolúveis*).

PÓ — *Pulvis gummi Acaciae* — Obtem-se secando a goma em temperatura que não exceda 45°, pulverizando-a por método apropriado e passando por tamis n.º 7.

*Conserve em recipiente fechado, ao abrigo da humidade.*



Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

# BIBLIOGRAFIA

TRAVAUX DE LABORATOIRES DE  
MATIÈRE MÉDICALE ET DE PHAR-  
MACIE GALÉNIQUE DE LA FA-  
CULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS  
Tomo LIII — Ano 1968 — Ed. por Vi-  
got FRÈRES — Paris 1 Vol. Broch. de  
300 págs.

Este volume inclui uma série de tra-  
balhos divididos em quatro partes; os  
três primeiros são teses apresentadas para  
a obtenção do título de doutor da Univer-  
sidade de Paris e a última parte é consti-  
tuída por estudos realizados na Faculdade  
de Farmácia de Paris.

A primeira tese intitula-se: «*Contribuição para o estudo de tensioactivos não iónicos com ligação éster e que entram na composição de pomadas*» e tem por autor Jaime Manuel Cerdas.

O A. começa por apresentar, além da classificação química dos excipientes de pomadas, actualmente mais utilizados, um método geral de análise, que embora estudado para o caso de ceras, pode ser aplicado a numerosas pomadas contendo um ou mais excipientes. Essencialmente consiste esse método geral numa separação por meio de dissolventes, ou por cromatografia em coluna e subsequente análise das diversas fracções por cromatografia em camada delgada ou em fase gasosa.

A segunda tese: «*Estudo de algumas plantas medicinais do Gabão*» é apresentada por Jean Noël Gassita. Trabalho profusamente ilustrado e que inclui além dos estudos botânico e toxicológico de várias plantas, a análise química recorrendo às técnicas mais modernas para separação e identificação de alcalóides.

Michel Leboeuf apresenta a tese «*Contribuição para o estudo químico das folhas de *Holarrhena floribunda* Dur e Schinz Síntese de amino-esteróides*». No decurso do trabalho o A. isolou quatro novos alcalóides das folhas da planta.

A obra termina com a apresentação de 14 trabalhos, alguns deles já publicados em Ann. pharm. franç. dos quais pela sua importância convém destacar:

- Vegetais com propriedades citostáticas e sua aplicação contra o cancro — por: R. Paris;

- Pesquisa de corantes naturais e artificiais nos alimentos por meio de cromatografia em camada delgada — por: R. Paris.

M. M. F. B.

ANALYSE DES MÉDICAMENTS, por  
CARL STAINIER — 1 vol. enc., 720 págs.  
Ed. por Les Presses Universitaires de  
Liège 1970.

Este livro que foi oferecido pelo autor à Revista Portuguesa de Farmácia, destina-se sobretudo aos estudantes, como guia de trabalhos práticos na cadeira de análises de medicamentos na Universidade de Liège e eventualmente aos farmacêuticos de oficina como elementos de consulta na análise de drogas químicas.

Neste volume vêm sobretudo descritos os produtos incluídos nas Farmacopeias: Francesa, Belga e Internacional, e daí o seu pouco interesse para quem possua estas Farmacopeias, e outras de renovação periódica mais regular.

O livro apresenta-se dividido em diferentes capítulos: introdução-noções gerais com comentários às indicações das diferentes Farmacopeias citadas, métodos físicos e químicos usados em análise de medicamentos; reacções de identificação para os cátions e aniões, ensaios limites e métodos gerais de doseamento.

A maior parte do volume (cerca de 600 pág.) são monografias dos diferentes fármacos orgânicos e inorgânicos arrumados por ordem alfabética, do tipo das que se encontram nas referidas Farmacopeias; nalguns casos elas estão complementadas com interpretação de reacções e métodos de doseamento.

O livro do professor Stainier tal como ele próprio afirma no prefácio, tem mais interesse didáctico do que para os farmacêuticos especializados em análise de medicamentos que trabalham na Indústria Farmacêutica.

M. M. Leite Inácio



## ENCERADO CONTRA OS CALOS

DA  
FARMÁCIA SOBREIRO  
TOMAR

O calicida de fácil aplicação e  
excelentes resultados.

Distribuidores:

ESTABELECIMENTOS

BARRAL, LDA.

Pr. José Fontana, 4—Lisboa

## EDIÇÕES À VENDA NO SINDICATO

Lei do Exercício da Pro-  
fissão Farmacêutica —  
(Dec. Lei n.º 48 547) ... 10\$00

Estatística Aplicada a Me-  
dicamentos (Série de 8  
lições, stencil) ..... 60\$00

Propriedade de Farmácia  
(Estudo crítico, pelo  
Prof. Doutor Braga da  
Cruz) ..... 30\$00

Noções de Educação Sani-  
tária (Trad. da Dr.ª M.  
Serpa dos Santos) ..... 80\$00

A Cobrança acrescem as despesas

## REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

ASSINATURAS:

Série de 4 Tomos (1 ano)

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

ANÚNCIOS:

1 Pág. ... ..	600\$00
1/2 > ... ..	350\$00
1/4 > ... ..	200\$00
1/8 > ... ..	100\$00

Na capa: Exterior 900\$00; Interior 600\$00

Há descontos para séries anuais e os preços líquidos são acrescidos 10%  
para o imposto do selo.

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

## As 2 vantagens decisivas

Potência  
(da clorpropamida)

Boa tolerância  
(da tolbutamida)

agora  
em 1 só  
comprimido

**Euglucon**



mannheim  
boehringer

5 mg

O novo antidiabético oral

5 mg de glibenclamida

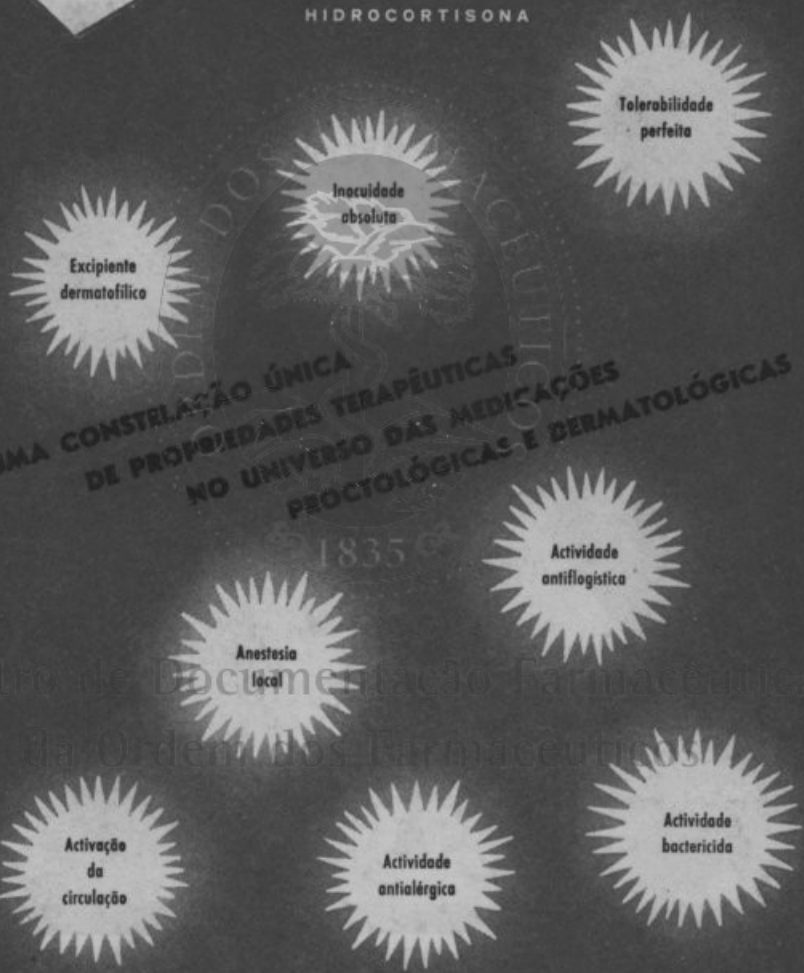
30 e 100 comprimidos

Preparado em Portugal (Lab. Iberfar)

# TROPODERM

SUPOSITÓRIOS  
CREME

NEOMICINA  
DIFENILPIRALINA  
NILIDRINA  
HIDROCORTISONA



TROPODERM



é um produto apresentado em Portugal  
sob licença exclusiva de Troponwerke-Alemanha

---

# REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

---

VOL. XXI • 1971 • OUTUBRO-DEZEMBRO • N.º 4

---



## SUMÁRIO

EDITORIAL ..... 333/337

### TRABALHOS ORIGINAIS

- ✦ *Studies on fluorescence*, por Dâmaso José da Silva Gomes ..... 338/362
- ✦ *Estudos sobre fluorescência*, por Dâmaso José da Silva Gomes ..... 363/387
- ✦ *Dosagem Nefelométrica de Hidrolatos*, por L. Nogueira Prista, M. Branquinho, M. T. Sena e R. Ramos Morgado ..... 388/403
- ✦ *Preparação de supositórios estratificados. Técnica de coloração e estudo da estabilidade*, por E. Azedo e L. Nogueira Prista ... 404/412

### REVISÕES DE CONJUNTO

- ✦ *Aspectos tecnológicos da fabricação de comprimidos por compressão directa*, por António C. C. Cavaco ..... 413/455

### ECOS E FACTOS

- ✦ *Alertando* ..... 456/457
- ✦ *Respondendo* ..... 457
- ✦ *Relembrando* ..... 457/459
- ✦ *Noticiando* ..... 459/465
- ✦ *Festejando* ..... 465

### ADENDA DA FARMACOPEIA

- ✦ *Corrigenda e anotações* ..... 466/470

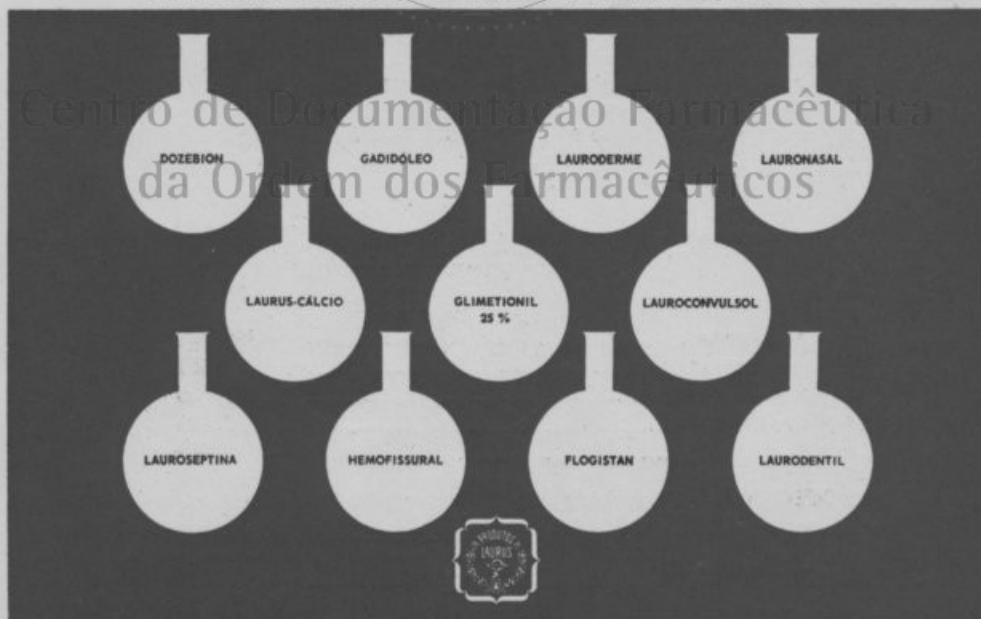
BIBLIOGRAFIA ..... 471

---

FARMOQUÍMICA BALDACCI, S.A.R.L.  
(FARBASA)



RUA DUARTE GALVÃO, 44 LISBOA 4 · TELEF. 783031 780719





**PRODUTO  
NOVO!**



# somatyli<sup>®</sup>

**SOMATO - REGULADOR HEPATO - DIGESTIVO**

**INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS:**

- Dispepsias funcionais ou devidas a lesões orgânicas (dos cirróticos, dos ictericos, dos desnutridos, dos gastrectomizados, dos tabágicos, dos etilicos, dospletóricos, dos sub-alimentados, etc.)
- Protecção da célula hepática.
- Regulação da colesterolemia.

**COMPOSIÇÃO:**

Aspartato de betaína . . . 2 g  
Excipiente aromatizado q. b. 10 ml

**APRESENTAÇÃO:**

Caixas de 18x10 ml para uso oral

Amostras, literaturas e documentação científica à disposição dos Ex.<sup>mos</sup> Clínicos



**LABORATÓRIOS AZEVEDOS**  
Medicamentos desde 1775

Licença



Rolland



# Boehringer Ingelheim

Especialidades farmacêuticas

## Adumbran

Estabilizador psicovegetativo

## Aleudrin

Broncodilatador e  
Ritmizante cardíaco

## Alupent

Broncodilatador com efeito duradouro e  
Ritmizante cardíaco

## Bisolvon

Antidiscrínico brônquico

## Buscopan

Espasmolítico selectivo

## Buscopan compositum

Espasmo-analgésico potente e selectivo

## Cholipin

Colepolético e espasmolítico

## Cohortan

Dermotópico anti-inflamatório e  
antibacteriano

## Dulcolax

Laxante por contacto

## Effortil

Analéptico cardiovascular de acção  
intensa

## Finalgon

Hiperemiante cutâneo

## Persantin

## Persantin 75

Metabolizante do miocárdio e  
Activador da rede colateral coronária

## Preludin

Moderador do apetite

## Rhinospray

Descongestionante nasal

## Silomat

Antitússico específico

## Sympatol

Analéptico periférico normotensor

## Vasculat

Angiolítico cerebral e periférico geral

## Vilescon

Psico-estimulante

## Visadron

Colírio descongestionante

Representantes em Portugal:

## Unifarma

União Internacional de  
Laboratórios Farmacêuticos, Lda.

Departamento fabril:  
Zona Industrial dos Olivais — Lisboa

Administração:  
Av. António Augusto de Aguiar, 104, 1.º — Lisboa

Delegação no Norte:  
Rua João das Regras, 120 — Porto

# REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

Publicação trimestral

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

Director-Adjunto: A. SILVA SANTOS

Edição e Propriedade de

Sindicato Nacional dos Farmacêuticos — Sociedade Farmacêutica Lusitana

(Membro efectivo da «Fédération Internationale Pharmaceutique»)

Redacção e Administração: Rua Sociedade Farmacêutica, 18 - Tel. 4 14 33 - Lisboa, 1

Composto e impresso nos Serviços Gráficos da LIGA DOS COMBATENTES — Lisboa

Corpo Redactorial

J. Almeida Baltazar; A. Correia Ralha; M. H. Dias Agudo; M. M. Ferreira Braga; M. A. Figueiredo; A. Marques Leal; A. Moz Teixeira; L. Nogueira Prista; A. Pereira; A. Perquilhas Teixeira; O. Pinto; M. B. Ramos Lopes; H. Santos Silva; L. Silva Carvalho; Dâmaso Gomes; A. Silva Santos; C. Silveira; L. Sousa Dias; J. F. Vale Serrano; Roque da Silva; Proença da Cunha; L. Silveira Godinho; M. Vieira da Silva; L. Matias Torres; J. António Polónia; E. Simões Lopes; Dinis Rosa; Lobato da Fonseca

VOL. XXI • 1971

OUTUBRO-DEZEMBRO • N.º 4



## EDITORIAL

*Estamos no ano de 1972 que definirá uma data na história da Farmácia Portuguesa. Na primeira semana de Setembro receberemos a visita de alguns milhares de farmacêuticos que, atraídos por este Portugal desconhecido, procurarão confraternizar e actualizar conhecimentos através da sua presença na 24.ª Assembleia Geral da Federação Internacional Farmacêutica que, em simultaneidade com o 32.º Congresso Internacional das Ciências Farmacêuticas, terá lugar na capital portuguesa.*

*Por ora limitamo-nos a transcrever, tal como foi solicitado a todas as Revistas Mundiais da especialidade, o primeiro comunicado de imprensa, referente a tão magnas reuniões, elaborado pelo Secretariado Geral da F. I. P.*

### CONGRÈS DE LISBONNE 1972

La 24ème Assemblée Générale et le 32ème Congrès Internationale des Sciences Pharmaceutiques tiendront simultanément leurs assises du 4 au 9 septembre 1972 à Lisbonne (Portugal).

Toutes les réunions se dérouleront à l'Université de Lisbonne.

## PROGRAMME DE TRAVAIL

### Séance inaugurale

La séance solennelle d'ouverture se déroulera le lundi 4 septembre dans l'Auditorium du Rectorat de l'Université de Lisbonne.

Lors de cette cérémonie il sera procédé à la remise de la Médaille Host-Madsen, destinée à récompenser un pharmacien qui s'est particulièrement distingué par ses travaux dans le domaine de la pharmacie.

Au cours de la même séance, le discours inaugural sera prononcé par une personne éminente dont le nom vous sera communiqué en temps utile.

### 32ème Congrès International des Sciences Pharmaceutiques

Le Congrès Scientifique se présentera sous la forme d'un Symposium de deux demi-journées (le lundi après-midi 4 septembre et le mardi matin 5 septembre) et sera consacré à l'étude des «VIRUS».

En plus de l'introduction générale, il y aura quatre autres communications importantes:

- «Les Vaccins»
- «Médicaments anti-viraux»
- «La génétique des virus» et
- «La formulation»

### Travaux des Sections et des Commissions de la F. I. P.

Dans le cadre de cette semaine, le mardi après-midi 5 septembre et toute la journée du mercredi 6 septembre, les Sections et Commissions de la F. I. P. aborderont une gamme étendue de sujets touchant aux diverses disciplines de la pharmacie.

*La Section des Pharmaciens des Hôpitaux* présentera des rapports sur:

- «Le contrôle administratif des médicaments par les méthodes électriques»;
- «Le service pharmaceutique au sein des hôpitaux»;
- «La pharmacie hospitalière en Corée».

La Section organise également un symposium sur: «Le rôle du pharmacien dans le contrôle de l'infection dans l'hôpital».

*La Section des Pharmaciens Militaires* examinera notamment:

- «L'influence des facteurs physiques sur la stabilité des médicaments utilisés dans les Armées» et
- «Quelques problèmes concernant le matériel de pansement dans les Armées».

Il y aura également des visites des établissements et des installations militaires du Service de Santé des Forces Armées Portugaises.

*La Section pour l'étude des plantes médicinales* a prévu deux manifestations au programme: un symposium et une excursion botanique. Le thème du symposium sera:

- «Les méthodes modernes d'analyse et de standardisation des huiles essentielles», au cours duquel les communications suivantes seront présentées:

- «Méthodes d'analyse — introduction générale».
- «Chromatographie sur couche mince des huiles essentielles dans les drogues végétales».
- «Empreintes digitales (Fingerprinting) des huiles essentielles au moyen de la chromatographie en phase gazeuse», et
- «L'importance de l'I. R., de l'N. M. R. et de l'M. S. dans l'analyse des huiles essentielles.»

L'excursion botanique qui durera toute la journée du mercredi 6 septembre mènera aux environs de Monserrate — flore naturelle et visite de la station expérimentale pour le café à Oetras.

*La Section Presse et Documentation* présentera des études sur:

- «La valeur intrinsèque d'un périodique pour une association pharmaceutique — Comment contribuer à la qualité des articles publiés — Style, présentation et illustration des articles — Analyse de quelques journaux primaires et revues d'abstracts — Problèmes financiers d'un journal.»

*La Section des Pharmaciens de l'Industrie* organisera un colloque d'une journée à la mémoire de Lucien Charial. Le thème doit encore être fixé et il vous sera communiqué en temps utile.

*La Section des Pharmaciens d'Officine.* Le programme de cette nouvelle Section de la F. I. P. est chargé puisqu'on prévoit un symposium sur:

- «L'installation et l'agencement d'une officine» au cours duquel on se propose d'entamer une discussion avec l'auditoire.

Dans le cadre d'une deuxième séance, un universitaire connu fera un exposé sur:

- «Le rôle du pharmacien dans le cadre de l'évolution des sciences pharmaceutiques», après lequel il y aura une discussion, suivie d'une deuxième présentation sur:

- «Les causes et effets de la dispensation des médicaments en dehors des pharmacies (la dispensation par les médecins) — solution possible du problème.»

Cet exposé sera conclu par un échange de vues avec l'auditoire.

Le matin du **JEUDI 7 SEPTEMBRE** tous les congressistes sont invités par la Section à participer à une grande réunion publique sur: «LA PHARMACIE IBERIQUE».

*La Section des Pharmaciens Biologistes* organisera un programme très complet au cours duquel il y aura des exposés sur:

- «La culture des virus».
- «Les problèmes de cytologie fondamentale, leur incidence diagnostique en virologie; enzymologie des maladies virales».
- «Les maladies virales et incidences hématologiques», puis
- «Le diagnostic sérologique des maladies virales» et
- «Standardisation et contrôle en laboratoire de biologie clinique.»

*Le Comité des Laboratoires et Services Officiels de Contrôle des Médicaments* tiendra des séances privées sur différents aspects du contrôle des médicaments.

Une réunion privée du Comité des Pharmacopées est également prévue.



### Réunions administratives de la F. I. P.

Au cours de la semaine du Congrès il y aura des réunions du Bureau, du Conseil et de l'Assemblée Générale de la F. I. P.

### PROGRAMME RÉCRÉATIF

Le programme du Congrès de Lisbonne sera agrémenté par de nombreuses réceptions et excursions. — Ainsi il y aura:

Une réception d'accueil le dimanche 3 septembre offerte par le Ministère des Affaires Étrangères au Palais National de Queluz;

Une excursion à Sintra, pour les personnes accompagnantes, promenade dans la montagne et visite au château de Pena, Palais Ducal, itinéraire par Cascais, Estoril et la côte;

Une réception de tous les participants avec variétés à la «Estufa Fria» (Parc Edouard VII) organisée par la municipalité de Lisbonne;

Une excursion à Fatimá, pour les personnes accompagnantes, (lieu de pèlerinage catholique) en passant par Caldas da Rainha (poteries régionales), Alcobaça (monastère des Cisterciens, XIIème siècle), Batalha monastère gothique, XVème siècle) Leiria (château, XIème siècle) et Nazaré (plage et port de pêche);

Pour les personnes accompagnantes, une dégustation de vins à Bombaral, avec un arrêt à Obidos (ville de Moyen Age);

Deux excursions, le mercredi et le vendredi, conduiront les personnes accompagnantes à une région où se trouvent des châteaux datant du Moyen Age, Palmela (avec une vue imprenable sur la rivière Sado et l'Alentejo), Sesimbra, (village de pêcheurs et Setúbal (port de mer);

Un bal et buffet au Pavillon de la Foire Internationale de Lisbonne près de la Tour de Belem (architecture style Emmanuelien, XVIème siècle), Lisbonne «ex libris»;

Une soirée culturelle dans les jardins de la Fondation Calouste Gulbenkian, avec la participation de l'orchestre symphonique et la Compagnie des Ballets.

Enfin il y aura une excursion d'une journée le samedi 9 septembre au Ribatejo: danses folkloriques, course de taureaux, exercices équestres, etc. et déjeuner avec des plats régionaux.

D'autre part, tout au long de la semaine, de nombreuses visites guidées fort intéressantes en ville sont prévues.

### Exposition

Une exposition de caractère historique sera organisée.

### RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX

*Droits d'inscription* Les droits d'inscription s'élèvent à \$ 100 pour les participants et les personnes qui les accompagnent.

Les membres associés de la F. I. P. ainsi que les personnes qui les accompagnent bénéficient d'une réduction de \$15 sur le montant de l'inscription.

## COMMENT DEVENIR MEMBRE ASSOCIÉ DE LA F. I. P.?

Les pharmaciens qui souhaiteraient s'affilier en tant que membre associé de la F. I. P. ou recevoir des renseignements sont priés d'écrire au Secrétariat — adresse:

Secrétariat F. I. P.,  
Alexanderstraat 11,  
La Haye (Pays-Bas).

Cotisation annuelle — Hfl. 25. —, soit \$ 7.

En plus de la réduction sur leurs droits d'inscription, ils recevront automatiquement les publications de la Fédération, tout en faisant oeuvre utile par le soutien qu'ils apportent à la pharmacie internationale en se joignant aux 50 associations pharmaceutiques nationales et aux 3.300 pharmaciens dans plus de 60 pays qui sont déjà affiliés.

### LANGUES DU CONGRÈS

Les langues de travail du Congrès sont le français, l'anglais, l'allemand, l'espagnol et le portugais.

### EXCURSIONS POST-CONGRÈS

Les 5 excursions post-congrès suivantes sont prévues:

La région de l'Algarve,  
Porto et le nord du Portugal,  
Madère et les îles Porto Santo,  
Les Açores,  
L'Angola et le Mozambique.

### SECRETARIAT DU CONGRÈS

Secrétariat Congrès F. I. P 1972,  
18, rua da Sociedade Farmacêutica,  
Lisboa 1 (Portugal).

Tél. 41433 et 41424.

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

La Haye, décembre 1971.

# TRABALHOS ORIGINAIS

## STUDIES ON FLUORESCENCE

### IV. VARIATION OF THE FLUORESCENCE INTENSITY OF 1-NAPHTHOL, AS A FUNCTION OF THE CONCENTRATION, AND AS A FUNCTION OF THE pH OF THE MEDIUM

DAMASO JOSÉ DA SILVA GOMES (\*)

*Licentiate in Chemistry and Doctor of Pharmacy  
Professor of Chemistry at the Navy School (Lisbon)*

1. There is a number of substances capable of emitting visible light when previously subjected to electromagnetic radiations in the range of the visible light or the near ultraviolet light not originating in thermic phenomena, in the Rayleigh-effect, the Cerenkov-effect, or the Raman-effect [1].

This phenomenon, commonly called luminescence [2] may originate at the atomic level or at the molecular level, but is invariably the consequence of the return to the *ground state* of an electron raised to a higher level of energy, by previous absorption of a *quantum* of energy.

According to whether the return of the electron to its *ground state* proceeds immediately after radiation ceases (that is within an interval of the order of  $10^{-8}$  s), or is delayed for a period varying between one of fractions of a second and minutes, or even days, the phenomenon is called *fluorescence* or *phosphorescence*.

In the latter case it may be that, on returning to the *ground state*, the electron in a state of excitation assumes first an intermediate metastable state from which it only recovers after absorbing the energy necessary to liberate it from its temporary situation.

This energy may be furnished through a variation in the temperature of the environment, through the absorption of radiation, through an increase in molecular excitation, or in some other manner.

---

(\*) *Present Address:* Instituto Nacional de Investigação Industrial, Rua Garcia de Orta, 68-1.º, LISBOA-2, PORTUGAL.

In this case the electron in a state of excitation behaves as if it were in unstable equilibrium, in a situation which it abandons only as the result of action from some external source, such abandonment being more or less delayed, a fact which has led some writers to refer to this type of luminescence as *delayed fluorescence*.

The electron in question is usually called *luminous electron* and its excitation may be the result of exposure to radiations of different types, other luminous and ultraviolet radiations, such as electronic fluxes, X- and gamma rays, etc.

It should especially be noted that certain inorganic molecules such as *calcium sulphide* or *uranium salts*, when excited by electronic fluxes become brightly luminescent, making them suitable for use as internal coatings for fluorescent-light tubes and for television screens.

This fact accounts for the great interest in the study of luminescent solid substances.

Many organic molecules emit luminous radiations of fluorescence after excitation by the near ultraviolet, as for example Wood's Light (365 nm); such fluorescence has many uses in the fields of chemical analysis and research.

## 2. According to legend, luminescent phenomena were known in

Early Chinese times and it is thought that a certain emperor who knew the secret used it to terrorise or to amaze his subjects.

However, in modern times the phenomenon was rediscovered by VINCENZO CASCIAROLLO [3] a Bologna shoemaker and alchemist who on slowly heating a piece of *barite* (sulphate of barium) whose density led him to suppose the presence of *gold*, observed that the mineral had acquired the property of transmuting into light the energy received.

The discovery amazed the shoemaker's contemporaries and attracted the attention of well-known personalities such as GOETHE [3], BREWSTER [4], HERSCHEL [5] and STOKES [6, 7], who all applied themselves to the study of the phenomenon.

STOKES's observations, in particular, led to formulation of **Stokes's Law**: *the wavelength of a fluorescent radiation is greater than that of the exciting radiation*, later confirmed by VAVILOV [8] in the light of Planck's *Theory of Quanta* [9] and Einstein's *Photonic Theory* and the theories of atomic structure put forward and developed by various researchers starting with BOHR [10] and ending with SCHRÖDINGER [11].

JEAN PERRIN [12] and LÉPINE [13] directed their attention to the study of fluorescent phenomena, and in 1929 FRANCIS PERRIN [14] submitted his doctoral thesis on the subject to the University of Paris, leading to his *Quantum Theory of Fluorescence* and formulating as a follow-up of work previously done in 1924 [15], the well-known **Perrin's Law** that *the fluorescent power of a solution varies exponentially with its degree of concentration*:

$$\phi = \phi_0 \exp(-kc)$$

In the last 20 years fluorescence has been the object of numerous studies both from the theoretical and the laboratorial or industrial point of view.

An idea of the importance it has attained may be gained by observing that PASSWATER [16, 17] mentions the publication of about 10 000 articles on fluorescence between 1950 and mid 1960 and such fundamental publications as those of BOWEN [18], HERCULES [19], GUIMBAULT [20], PARKER [21], WAYNE [22] and BECKER [23], are now increasingly in evidence.

Such frequent studies of the phenomena of luminescence need cause no surprise having regard to their importance and numerous applications in the laboratory and in industry.

3. DÉRIBÉRE [24], RADLEY and GRANT [25] and KONS-TANTINOVA-SHLEZINGER [26], present us with a broad perspective of the potentialities of fluorimetric techniques.

While it is not intended to give an exhaustive list, the following are considered worth mentioning:

a) — use in quantitative chemical analysis, specifically in the determination of traces of metallic elements previously transformed into fluorescent chelates [27];

b) — determination of naturally fluorescent substances [28];

c) — determination of fluorescent substances by quenching fluorescence, using suitable quenchers in accordance with the technique known as *quenchofluorimetric analysis* [29];

d) — determination of the structures of organic compounds — functional organic analysis — in certain cases [30];

e) — the study of the kinetics of chemical reactions, and particularly of enzymatic reactions [31];

f) — detection of spurious pharmaceuticals [32];

g) — examination of documents for possible forgery by mechanical or chemical erasures [33];

h) — the reading of ancient manuscripts (palimpsests), or detection of forgeries, retouching or repainting of oil paintings [34];

i) — examination of old blood or other stains, and the photographing of fingerprints difficult to observe in visible light;

j) — differentiation of genuine precious stones such as diamonds and rubies from the synthetic or imitation [35];

k) — detection of internal fractures in metal or porcelain articles [36];

l) — use as fluorescent indicators in the volumetric analysis of foodstuffs, or industrial products, whether clouded, opaque or coloured [37].

As can be seen, the application of fluorimetric methods covers a vast field and especially in the field of Chemical Analysis fluorimetric



techniques have become commonplace, having been adopted by various Pharmacopoeias and mentioned in the most modern treatises.

4. The use of fluorogens as indicators of acidity is result of the fact that many of these substances have the property of either becoming fluorescent, losing fluorescence, or of modifying the colour of the original radiation when the pH of the medium is altered.

A number of writers such as TOMICEK [38], DÉRIBÉRÉ [39, 40, 41], JACK DE MENT [42], RADLEY and GRANT [43] and KONSTANTINOVA-SHLEZINGER [44], have prepared tables expressing modifications in the appearance of the fluorigen exposed to Wood's Light as a function of the pH of the medium, but none of the cited autors give any indication of how their data was obtained.

KONSTANTINOVA-SHLEZINGER [45], who shows a table of possible fluorescence indicators together with an indication of the limits of the pH range within which the change in fluorescence is effected, says on this point: *The information in the table should be regarded as approximate; it summarizes the observations made by different workers who used them for certain practical purposes and cannot pretend to accuracy, as will be clear from the discussion which follows. This explains the wide color change intervals given for some of the indicators.*

RADLEY and GRANT [46], who give the most complete list of fluorescent indicators we have noticed, although less categorical, nevertheless show some doubt as to the confidence that may be placed in their own data.

Again, comparison of the bibliographic sources quoted in support of the tables prepared by the various authors led us to the conviction that, in the majority of cases, the same sources were used.

The doubts we have reported above, the frequent discrepancies in the data and lack of information as to their source, led us to undertake systematic research into the properties of various fluorogens in order to shed some light on their behaviour.

5. This investigation was carried out to evaluate the possibilities of using these substances as indicators of fluorescence in the analysis of foodstuffs or of industrial products (coloured, clouded or opaque).

We started from the hypothesis that the analysis would be performed with the stimulus of Wood's Light [50] and direct visual observation of the appearance, disappearance or changes of colour in the radiations of fluorescence.

The stimulus used was the U. V. light of 365 nm, and the radiations of fluorescence were filtered through an opaque U. V. filter, both when we were working with a photofluorimeter and when making a direct observation.

The photofluorimeter used was a filter-type Coleman apparatus. We used as *primary filter* [51] the 12-225 (B-1-S), Corning glass filter number 5874, permeable by radiations of 365 nm with the accuracy that corresponds to this type of monochromator [52], and

as *secondary filter* the 14-218 (PC-8), *Corning* glass filter number 3060, permeable by radiations of wave-lengths between 405 and 750 nm, in accordance with the manufacturer's instructions [53].

This investigation was conducted along four parallel and complementary lines:

a) — to observe the behaviour of the solutions in relation to Perrin's Law [54];

b) — to determine which concentration of each fluorigen gives a maximum intensity of fluorescence;

c) — to determine the degree of stability of fluorigen solutions over an extended period;

d) — to study how the fluorescence intensity of the fluorigen solutions varies with the pH of the medium [56].

Sorensen buffers [55] were used as mediums when possible, the solutions corresponding to entire units being prepared with *Merck titrisol-buffer* ampoules, and those corresponding to half-units of pH with *Merck* products in accordance with the instructions of the manufacturer.

6. To study variations in the fluorescence intensity of the solutions of the substance under test as a function of the concentration:

a) — we took for 12 photofluorimeter tubes, 8 ml from each of the buffers with whole number values of pH, between pH = 2,0 and pH = 13,0;

b) — we added to each tube the same volume of the fluorigen solution which was under examination;

c) — we lighted the tubes with an U. V. light of 365 nm, and we determined visually the area where the solution with the strongest fluorescence intensity was located;

d) — we took for each of the 12 tubes of photofluorimeter 8 ml of the pH buffer which we judged visually as showing the strongest intensity of fluorescence;

e) — we prepared a solution of the fluorigen we had under observation and added to the 12 tubes, in ascending order, I to XII drops of that solution;

f) — we measured the intensities of fluorescence in the solutions thus obtained, taking as a pattern of comparison the first tube (with one drop of the solution), to which we attributed, arbitrarily and for the sake of convenience, a certain value in the photofluorimeter scale;

g) — according to the results obtained, we made solutions with different concentrations and repeated all these operations until the

maximum fluorescence intensity of the buffer solution corresponded to between II and VI drops of the fluorigen solution under examination;

*h)* — we represented graphically all the values obtained.

7. The examination of the fluorescence intensity of the substance, in accordance with the concentration, enabled us to determine the number of drops of the fluorigen solution needed to produce in the buffer solution the maximum intensity of fluorescence.

We calculated the concentration in the buffer solution, which corresponded to the maximum fluorescence intensity, and represented the result in *grammes per litre* and in *moles per litre*.

8. To effect the determinations of stability we prepared a solution of the substance being tested in the concentration of maximum fluorescence, and kept it in an amber glass bottle with a polished glass stopper throughout the experiments.

We prepared solutions of quinine sulphate in decinormal sulphuric acid with various concentrations, to serve as the standard in the measurements required [57, 58, 59].

From the solutions prepared we chose as a standard the one which appeared to have the most appropriate degree of fluorescence for our purpose, and all readings were made with reference to this standard solution.

We prepared periodically new sulphuric solutions of quinine sulphate and compared their intensities of fluorescence to that of the initial solution.

Throughout the experiments we found no decrease in the intensity of fluorescence in the former solutions.

Over a period of 15 weeks, and at intervals of one week, we compared the intensity of fluorescence of each fluorigen solution with that of the chosen standard solution of quinine sulphate.

9. We took for each of 23 photofluorimeter tubes 8 ml of buffered medium with values of pH ranging between pH = 2,0 and pH = 13,0 graduated in half units.

To each tube we added the number of drops of the fluorigen solution verified in the second stage of our work as corresponding to the maximum fluorescence, or some other number deemed convenient, when the former was not possible, for example in cases where the solubility of the substance did not allow maximum fluorescence to be reached.

We illuminated the set of tubes with a portable Wood's Light lantern to verify visually the tube with the strongest intensity of fluorescence.

Taking this tube as our standard (unchanged in all experiments performed in accordance with this program) we adjusted the illumi-

nation of the photofluorimeter so that its fluorescence intensity corresponded to the point 90,0 on the scale of the apparatus.

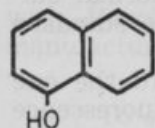
With reference to this value we determined the relative intensities of fluorescence in the other tubes, and, after 5 repetitions of the readings, we calculated the average of the values obtained.

For each fluorigen we performed 8 times, at irregular intervals, all the operations described, using on each occasion fresh solutions of the substance being tested, as well as new buffer solutions, in order to minimize possibilities of accidental errors.

The results obtained and their respective graphical representations are to be found in the Appendix.

We calculated the averages of the results obtained in the 8 series of experiments and represented them graphically.

10. Our experiments were directed to 1-naphthol, alphanaphthol, or alpha-hydroxynaphthalene, a substance which usually occurs in prismatic crystals with a phenolic smell and unpleasant taste which must be stored away from light.



Alphanaphthol has the formula  $C_{10}H_8O$  and is slightly soluble in water, is freely soluble in alcohol, benzene, chloroform, ether and solutions of alkaline hydroxides [60].

In our experiments we used 1-naphthol *Merck p. anal.* (cat. ref. 6234), and ethyl alcohol *p. anal.* as a solvent in view of its free solubility in the solvent used.

In the final experiments we used a solution of 1-naphthol in ethyl alcohol of 3 % w/v, which seemed the most suitable after preliminary tests.

In order to study the variation in the fluorescent power as a function of the concentration, and to determine the concentration of maximum efficiency, we used as a buffered medium of pH = 10,0, prepared by diluting the contents of ampoules of *buffer-titrisol* with recently boiled distilled water.

We have already described the conditions under which the experiments were performed; five series of readings were taken, from which we calculated averages and represented the data graphically.

The results will be found in Table 1 and Fig. 1: a study of the graph shows that the phenomenon behaves in accordance with *Perrin's Law* that the maximum intensity of fluorescence is obtained when 3,5 drops of a 3 % w/v solution of 1-naphthol in ethyl alcohol are added to 8 ml of the buffered medium of pH = 10,0.

Our calculations lead us to the conclusion that solutions of 1-naphthol in the buffered medium of pH = 10,0 show their maximum fluorescent power in a concentration proximate to 0,328 grammes per litre.

As the molecular weight of 1-naphthol is 144,17 this concentration is equivalent to  $2,3 \times 10^{-3}$  moles per litre, ignoring the increase in volume resulting from the added fluorigen solution.

# Rectofenicol

S U P O S I T Ó R I O S

ADULTOS

INFANTIL

NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO  
DAS COMPLICAÇÕES DOS ESTADOS GRIPAIS



Centro de Documentação Farmacêutica  
Associação de cloranfenicol com acção antibacte-  
riana polivalente, sulfadiazina e canfocarbonato de  
bismuto

---

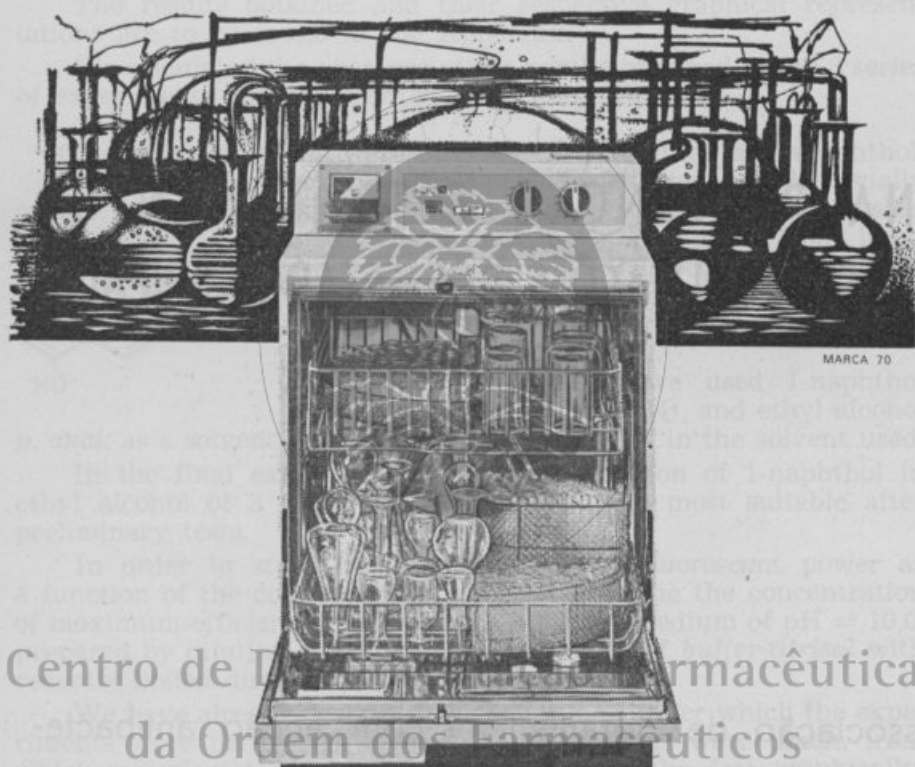
LABORATÓRIO ÚNITAS, LDA.

C. Correio Velho, 8 — LISBOA



# Miele®

máquinas especialmente concebidas para  
laboratórios · hospitais



MARCA 70

Centro de Distribuição Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

**G 19 LABOR** Máquina automática para lavagem de vidraria de laboratório. Absoluta eficácia para quaisquer utensílios.

**G 19** Máquina automática para lavagem de biberões. Lava, enxagua, neutraliza e seca 87 biberões de cada vez.

**G 18 TD** Máquina automática para lavagem e desinfecção de louças em clínicas e hospitais.

**G 18 OP** Máquina automática para lavagem de instrumentos cirúrgicos.

Distribuidor  
Exclusivo

**CON  
CESSUS**

**CONCESSUS, S.A.R.L.**

Rua D. Francisco Manuel de Melo, 9, 9-A  
Tel. 66 24 06/7 — LISBOA 1

## 1-NAPHTHOL

Solvent: ethyl alcohol

Concentration: 3 % w/v

pH of the buffer: 10,0

Number of drops of solution per ml: 40

Volume of the buffer solution in each tube of the photofluorimeter:  
8 ml

Number of drops in the maximum efficiency concentration: 3,5

Fluorigen concentration in the buffer solution:

a) — in grammes per litre:  $0,328 \text{ g.l}^{-1}$  approximatelyb) — in moles per litre:  $2,3 \times 10^{-3} \text{ M.l}^{-1}$ 

Drops	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1st set	20,0	24,5	27,0	27,0	25,3	23,5	21,5	20,3	18,5	17,5	16,5	16,0
2nd set	20,0	24,7	26,8	27,2	25,4	23,7	21,4	19,8	18,4	17,3	16,6	15,9
3th set	20,0	24,5	27,2	27,0	25,0	23,5	21,5	20,0	18,5	17,6	16,5	16,0
4th set	20,0	24,6	27,2	27,3	25,2	23,6	21,7	20,4	18,7	17,7	16,7	15,9
5th set	20,0	24,5	27,0	27,1	25,3	23,5	21,5	20,2	18,6	17,6	16,5	15,8
Average	20,0	24,5	27,0	27,1	25,2	23,5	21,5	20,1	18,5	17,5	16,5	15,9

Table 1

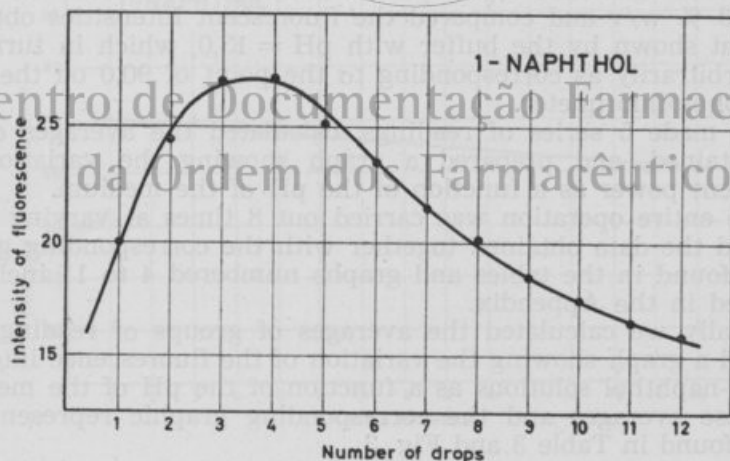


Fig. 1

Fluorescence intensity of 1-naphthol solutions as a function of the concentration

11. In order to have an idea of the stability of the solutions of 1-naphthol over a period of time, we prepared an alcoholic solution of a concentration of 3 % w/v and kept it in an amber-coloured glass with a ground-glass stopper.

At regular weekly intervals we compared the intensity of fluorescence of this solution with that of a solution of quinine sulphate of 10 mg per litre in decinormal sulphuric acid, which we had taken as a standard.

On each occasion we took 5 readings and calculated the averages.

The results and corresponding graph will be found in Table 2 and Fig. 2, which demonstrate that the fluorescence power of the alcoholic solution of 1-naphthol of 3 % w/v fell by 15 % from the original figure over the 15-week period covered by the experiments, that is from a reading of 70 to 60 on the arbitrary scale adopted for the experiments.

Periodic comparison of the fluorescence of the standard solution of quinine sulphate with freshly and specially prepared solutions of the same concentration showed that these solutions do not deteriorate with age.

12. In order to study the variation of the fluorescent power of the 1-naphthol solutions as a function of the pH of the medium we used a series of buffers with pH values in multiples of half a unit.

The buffers with pH values in whole units were prepared by diluting ampoules of *titrisol-buffer* in recently boiled distilled water, and the remaining buffers were prepared in the manner recommended in the appropriate literature [61].

Proceeding in accordance with the technique already described, we added to each tube III drops of the alcoholic solution of 1-naphthol of 3 % w/v and compared the fluorescent intensities obtained with that shown by the buffer with pH = 13,0, which in turn was taken arbitrarily as corresponding to the point of 90,0 on the scale of the photofluorimeter.

We made 5 series of readings, calculated the averages of the data obtained, and prepared a graph showing the variations in fluorescent power as a function of the pH of the medium.

The entire operation was carried out 8 times at varying intervals, and the data obtained together with the corresponding graphs will be found in the tables and graphs numbered 4 to 11 inclusive, presented in the Appendix.

Finally we calculated the averages of groups of readings and prepared a graph showing the variation of the fluorescence intensity of the 1-naphthol solutions as a function of the pH of the medium.

These averages and the corresponding graphic representation will be found in Table 3 and Fig. 3.

Examination of the results obtained lead to the conclusion that the bluish fluorescence of 1-naphthol in the buffered medium is maintained up to a value of pH = 7,5 then increases sharply to a bright blue until the value of pH = 9,5 is reached, from which point the intensity is stationary up to the value of pH = 13,0.

## 1-NAPHTHOL

Solvent: ethyl alcohol

Concentration: 3 % w/v

pH of the buffer: 10,0

Volume of buffer solution in each tube of the photofluorimeter: 8 ml

Number of drops of the solution added to each tube: III

Standard: Quinine sulfate solution at 10 mg/l in H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> N/10

The point of 90,0 on the photofluorimeter scale was adjusted to the pH 13,0

Measurements made weekly over a period of 15 weeks

Week	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1st det.	70,0	70,0	70,0	68,2	68,9	66,8	68,0	65,4	68,1	61,1	60,1	60,5	55,8	60,0	60,0
2nd det.	70,0	70,1	70,0	67,8	68,9	66,3	68,0	65,5	68,0	61,3	60,0	60,2	55,5	60,0	59,8
3th det.	70,5	70,1	70,0	67,8	69,0	67,0	67,8	65,5	68,2	61,8	60,4	60,3	56,5	59,8	59,9
4th det.	70,4	70,0	70,0	67,9	68,8	67,9	68,3	65,2	68,2	61,8	60,2	60,5	55,5	59,6	59,9
5th det.	70,1	70,1	70,0	67,9	69,0	67,0	67,7	65,4	68,0	61,5	60,3	60,5	55,8	60,2	59,9
Average	70,2	70,0	70,0	67,9	68,9	66,8	67,9	65,4	68,1	61,5	60,2	60,4	55,8	59,9	59,9

Table 2

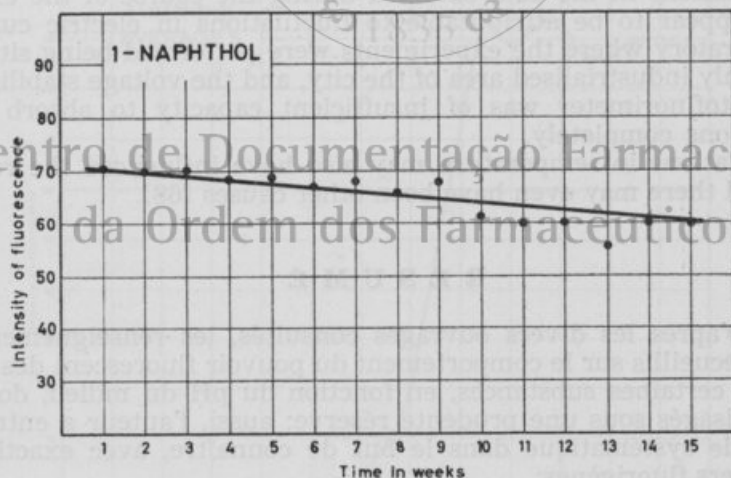


Fig. 2

Stability of the 1-naphthol solutions as a function of the time

It seems to us therefore that *1-naphthol* is suitable for use in acid-base volumetric analysis, and we would describe its behaviour in such use as very good.

Solutions should preferably be freshly prepared, as their fluorescent power decays slowly with time, and it is considered advisable to use from III to V drops of alcoholic solution in a 3 % w/v for samples of 8 to 10 ml.

13. Of those writers consulted only EASTMAN KODAK [62], UDENFRIEND [63] and LANGE [64] mention *1-naphthol* as a possible fluorescent indicator and all report that its solutions vary from *non-fluorescent* to *greenish-blue* between values of pH=7,0 and pH=9,0, but we have the impression that the two last-named writers have only repeated the results obtained by the first-named.

A study of the works of ERDEY and his co-workers [65] leads us to conclude that the transition interval although short, varies with the degree of concentration of the fluorigen.

Moreover, visual appreciation of colour is inevitably subjective [66].

Taking these matters into consideration, we think our results should be accepted as confirming those of *Eastman Kodak's* researchers wherever they cover common ground.

We consider, however, that before using *1-naphthol* as a fluorescent indicator, a prior study should be made to ensure that there is no possibility of any chemical interaction occurring between the indicator and substances present or formed during the reaction.

Variations in the data obtained during the course of the experiments appear to be attributable to fluctuations in electric current, the laboratory where the experiments were performed being situated in a highly industrialised area of the city, and the voltage stabiliser of the photofluorimeter was of insufficient capacity to absorb such fluctuations completely.

Variations in temperature may also have influenced the results [67], and there may even have been other causes [68].

## R É S U M É

1. D'après les divers ouvrages consultés, les renseignements y recueillis sur le comportement du pouvoir fluorescent des solutions de certaines substances, en fonction du pH du milieu, doivent être envisagés sous une prudente réserve; aussi, l'auteur a entrepris une étude systématique dans le but de connaître, avec exactitude, pour divers fluorigènes:

a) — leur comportement par rapport aux prévisions de la Loi de Perrin;

b) — la concentration à laquelle correspond, pour chacun d'eux, le pouvoir fluorescent maximum;



## 1-NAPHTHOL

Sinopsys of the experimental results presented in Appendix

pH	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5	8,0
1st det	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	0,6	0,6	1,0	1,4	3,0	10,9	20,2
2nd det	0,5	0,5	0,6	0,7	0,8	0,8	0,9	1,0	1,2	2,0	3,8	10,4	23,6
3th det	0,4	0,5	0,6	0,8	0,9	0,9	0,9	0,9	1,0	1,9	3,8	9,3	24,0
4th det	0,2	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,6	1,0	1,3	3,2	9,4	16,8
5th det	0,3	0,5	0,6	0,7	0,7	0,8	0,9	0,9	1,1	1,3	3,1	8,9	22,0
6th det	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,7	0,7	0,7	0,9	1,1	3,0	9,1	19,5
7th det	0,2	0,3	0,3	0,4	0,4	0,7	0,6	0,7	1,0	1,2	3,2	9,4	20,4
8th det	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,9	1,2	2,6	8,0	18,3
Average	0,3	0,3	0,4	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7	1,0	1,4	3,2	9,4	20,6

pH	8,5	9,0	9,5	10,0	10,5	11,0	11,5	12,0	12,5	13,0
1st	40,4	62,5	88,3	87,9	88,0	86,4	75,7	78,9	87,7	90,0
2nd	60,7	66,0	94,4	94,2	91,7	90,5	80,7	86,5	88,0	90,0
3th	60,2	85,3	97,0	93,7	91,4	95,5	83,9	85,8	90,9	90,0
4th	37,4	45,1	92,2	74,2	93,6	93,6	92,1	90,8	96,5	90,0
5th	49,5	78,5	96,6	94,9	94,2	97,9	88,2	91,5	91,0	90,0
6th	44,5	68,7	94,0	89,3	92,8	93,4	91,1	90,0	84,3	90,0
7th	47,6	74,0	96,7	86,4	94,0	93,0	88,3	85,8	88,6	90,0
8th	44,0	70,4	90,8	90,4	90,3	95,6	90,2	85,3	93,1	90,0
Av.	48,0	68,8	93,7	88,8	92,2	93,2	86,2	86,8	90,0	90,0

Table 3

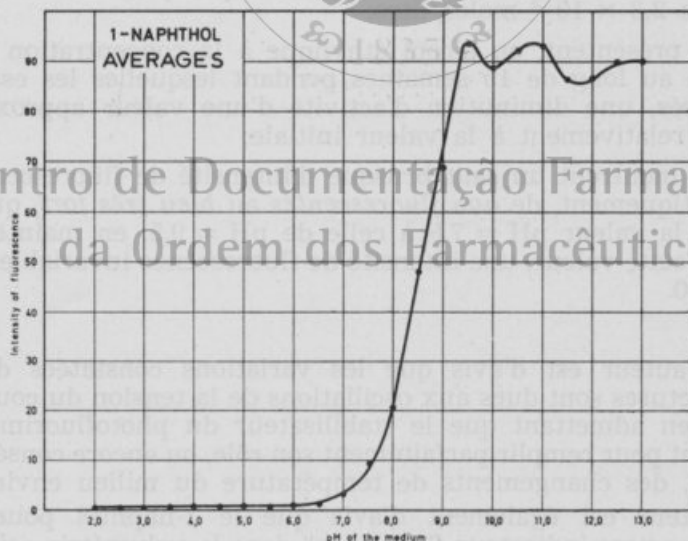


Fig. 3

Fluorescence intensity of 1-naphthol solutions as a function of the pH of the medium

- c) — la stabilité de leurs solutions en fonction du temps;
- d) — la variation de l'intensité de fluorescence de chaque fluorigène avec le pH du milieu.

2. L'intention de l'auteur c'est d'étudier, postérieurement, les possibilités d'application de chaque fluorigène comme indicateur fluorescent dans le titrage, par volumétrie, de substances alimentaires ou industrielles troubles, opaques ou colorées, en employant comme excitateur la Lumière de Wood.

3. Les déterminations, en milieu tamponné de pH connu, ont été réalisées au moyen d'un photofluorimètre *Coleman* à filtres, en utilisant comme filtre primaire le verre *Corning* n.º 5874 perméable à 365 nm avec transmittance supérieure à 50 %, et comme filtre secondaire le verre *Corning* n.º 3060 perméable pour longueurs d'onde comprises entre 405 et 750 nm, avec transmittance, supérieure à 40 %, selon les indications du fabricant.

4. Le fluorigène essayé cette fois-ci a été de *1-naphthol* et, d'après les essais réalisés, on a conclu que ses solutions:

a) — se comportent conformément à la Loi de Perrin;

b) — ont, en milieu tamponné de pH = 10,0, leur pouvoir fluorescent maximum dans des concentrations très proches de 0,328 g/litre ou  $2,3 \times 10^{-3}$  moles/litre;

c) — présentent, en alcool éthylique à la concentration de 3 % p/v, tout au long de 15 semaines pendant lesquelles les essais ont été réalisés, une diminution d'activité d'une valeur approximative de 15 % relativement à la valeur initiale;

d) — montrent un saut brusque d'intensité de fluorescence passant, pratiquement, de *non fluorescentes* au *bleu très fort*, quand on passe de la valeur pH = 7,5 à celle de pH = 9,5, en maintenant, à partir de cette valeur, une intensité de fluorescence invariable jusqu'à pH = 13,0.

5. L'auteur est d'avis que les variations constatées dans les lectures sont dues aux oscillations de la tension du courant du secteur, en admettant que le stabilisateur du photofluorimètre est insuffisant pour remplir parfaitement son rôle, ou encore conséquence, peut-être, des changements de température du milieu environnant.

L'auteur est également d'avis que le 1-naphtol pourra être employé comme indicateur fluorescent dans la volumétrie acide-base, en prenant comme indication du terme de la réaction, la transition de l'intensité de fluorescence vérifiée dans l'intervalle pH = 7,5 à pH = 9,5 et, étant donné que l'activité de fluorescence des solutions

de *1-naphtol* diminue avec le temps, l'emploi de solutions récentes est à conseiller.

A conseiller aussi l'usage de III à V gouttes d'une solution alcoolique à 3 % p/v, solution considérée convenable pour une prise d'essai de 8 à 10 ml, lorsque le *1-naphtol* est employé comme indicateur fluorescent.

Quelle que soit l'hypothèse, l'auteur suggère que, pour chaque cas, des expériences appropriées soient effectuées afin de vérifier si, entre le *1-naphtol* et les composants du système — composants présents initialement ou formés tout au long de l'opération — il se produit des interactions qui affectent la conduite du phénomène.



Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

## APPENDIX

## 1-NAPHTHOL

Solvent: ethyl alcohol

Concentration: 3% w/v

Number of drops of the solution added to each tube: III

Volume of buffer solution in each tube of the photofluorimeter: 8 ml

The point of 90,0 on the photofluorimeter scale was adjusted to the pH 13,0

## 1st determination

pH	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5
1st set	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,3	0,6	0,6	1,0	1,2	3,0	10,6
2nd set	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	0,6	0,6	1,0	1,5	3,0	11,0
3th set	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	0,6	0,7	1,0	1,5	3,0	11,0
4th set	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,6	0,6	1,0	1,5	3,0	11,0
5th set	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	0,6	0,7	1,0	1,5	3,0	11,0
Average	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	0,6	0,6	1,0	1,4	3,0	10,9

pH	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0	10,5	11,0	11,5	12,0	12,5	13,0
1st	19,5	40,0	62,3	88,0	88,0	88,0	86,5	76,0	79,2	88,0	90,0
2nd	20,3	40,5	63,2	88,0	88,0	88,0	86,5	76,0	79,0	87,8	90,0
3th	20,3	40,5	62,7	88,0	88,0	88,0	86,5	75,5	78,8	87,8	90,0
4th	20,5	40,5	62,5	89,0	88,0	88,0	86,5	75,5	78,5	87,6	90,0
5th	20,5	40,5	62,0	88,5	87,5	88,0	86,0	75,5	79,0	87,5	90,0
Av.	20,2	40,4	62,5	88,3	87,9	88,0	86,4	75,7	78,9	87,7	90,0

Table 4

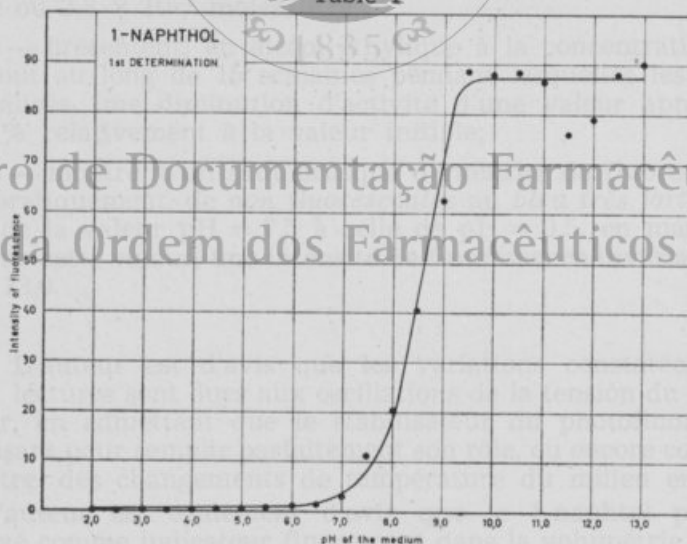


Fig. 4

Fluorescence intensity of 1-naphthol solutions as a function of the pH of the medium (1st determination)

## 2nd determination

pH	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5
1st set	1,0	0,2	0,5	0,5	0,7	0,6	0,8	0,8	1,1	2,0	3,7	9,9
2nd set	0,5	0,5	0,4	0,6	0,8	1,0	1,0	1,2	1,5	2,2	4,6	10,7
3th set	0,5	0,7	0,8	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,2	2,0	3,1	10,1
4th set	0,2	0,7	0,7	0,8	0,7	0,7	0,7	1,0	1,1	2,0	3,8	10,8
5th set	0,5	0,6	0,8	0,8	0,8	0,9	1,0	1,0	1,1	2,0	4,0	10,5
Average	0,5	0,5	0,6	0,7	0,8	0,8	0,9	1,0	1,2	2,0	3,8	10,4

pH	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0	10,5	11,0	11,5	12,0	12,5	13,0
1st	23,1	60,0	66,0	94,0	93,5	91,0	90,0	80,0	85,5	87,2	90,0
2nd	23,6	60,0	66,0	94,3	94,0	91,0	90,0	78,5	86,0	88,2	90,0
3th	24,0	61,0	67,0	95,0	95,5	93,0	91,0	82,7	88,0	88,0	90,0
4th	23,5	61,0	66,0	94,1	94,1	92,0	91,3	81,0	86,5	87,6	90,0
5th	23,8	61,6	65,1	94,8	94,5	91,8	90,5	81,5	86,5	89,0	90,0
Av.	23,6	60,7	66,0	94,4	94,2	91,7	90,5	80,7	86,5	88,0	90,0

Table 5

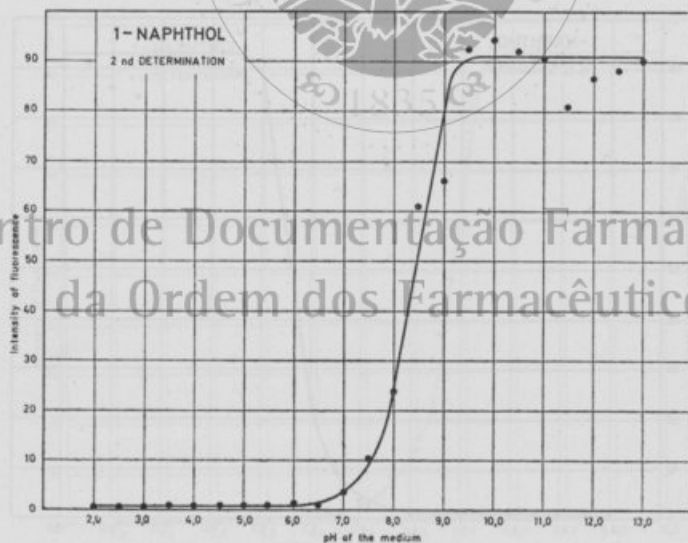


Fig. 5

Fluorescence intensity of 1-naphthol solutions as a function of the pH of the medium (2nd determination)



## 3th determination

pH	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5
1st set	0,2	0,2	0,4	0,6	0,7	0,9	0,8	0,8	1,0	1,8	3,2	8,7
2nd set	0,3	0,5	0,6	0,8	0,9	0,8	1,0	1,0	1,0	2,0	4,0	9,6
3th set	0,4	0,7	0,7	0,9	1,0	1,0	0,9	1,0	1,1	2,0	3,9	9,3
4th set	0,7	0,7	0,8	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,2	2,1	4,2	9,6
5th set	0,5	0,5	0,7	0,7	0,9	1,0	0,9	1,0	1,0	2,0	4,0	9,6
Average	0,4	0,5	0,6	0,8	0,9	0,9	0,9	0,9	1,0	1,9	3,8	9,3

pH	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0	10,5	11,0	11,5	12,0	12,5	13,0
1st	23,5	59,5	84,5	97,0	93,7	91,5	96,0	84,2	85,6	90,2	90,0
2nd	24,0	59,7	85,0	97,0	94,0	91,3	95,6	84,2	86,0	91,0	90,0
3th	24,0	60,0	85,0	96,5	94,0	92,0	95,3	84,5	85,4	90,8	90,0
4th	24,5	60,5	85,2	96,5	93,0	92,0	95,2	83,2	86,2	91,8	90,0
5th	24,3	61,5	85,8	98,9	94,0	90,5	95,5	83,4	85,8	90,8	90,0
Av.	24,0	60,2	85,3	97,0	93,7	91,4	95,5	83,9	85,8	90,9	90,0

Table 6

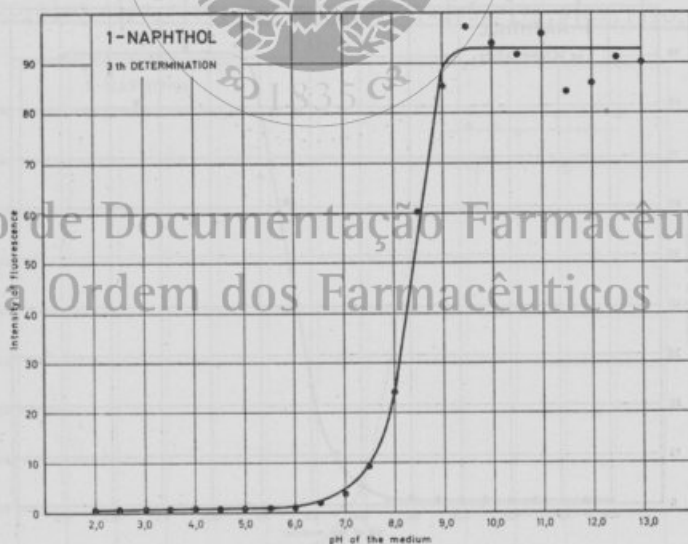


Fig. 6

Fluorescence intensity of 1-naphthol solutions as a function of the pH of the medium (3th determination)

## 4th determination

pH	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5
1st set	0,2	0,5	0,2	0,2	0,3	0,2	0,2	1,0	1,0	1,0	3,0	8,8
2nd set	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,3	0,5	1,2	1,8	3,5	9,5
3th set	0,2	0,3	0,2	0,1	0,1	0,2	0,3	0,5	1,0	1,2	3,0	9,0
4th set	0,2	0,3	0,2	0,3	0,3	0,2	0,2	0,5	1,0	1,2	3,4	10,0
5th set	0,2	0,5	0,4	0,4	0,4	0,3	0,3	0,5	1,0	1,5	3,3	9,9
Average	0,2	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,6	1,0	1,3	3,2	9,4

pH	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0	10,5	11,0	11,5	12,0	12,5	13,0
1st	16,5	37,7	45,0	92,0	74,2	93,0	93,0	91,9	90,0	96,5	90,0
2nd	17,0	37,0	44,4	92,0	73,8	93,5	92,5	90,1	89,5	96,0	90,0
3th	16,8	37,2	44,5	92,2	74,3	94,0	94,0	93,0	92,0	97,0	90,0
4th	16,8	38,0	44,5	93,0	74,2	94,5	94,0	93,5	91,0	97,0	90,0
5th	17,0	37,4	45,2	92,0	74,8	93,0	94,5	92,0	91,0	96,0	90,0
Av.	16,8	37,4	45,1	92,2	74,2	93,6	93,6	92,1	90,8	96,5	90,0

Table 7

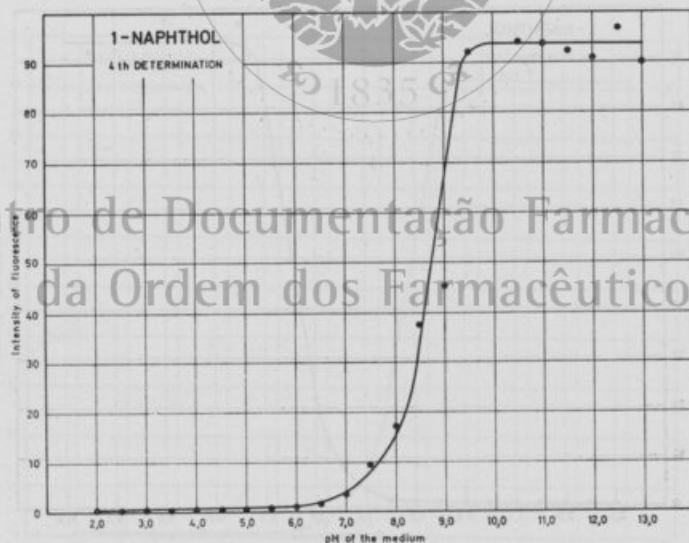


Fig. 7

Fluorescence intensity of 1-naphthol solutions as a function of the pH of the medium (4th determination)

## 5th determination

pH	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5
1st set	0,3	0,5	0,5	0,5	0,6	0,8	0,9	0,9	1,0	1,2	3,0	8,5
2nd set	0,3	0,4	0,7	0,7	0,8	0,8	0,9	1,0	1,1	1,3	3,2	9,0
3th set	0,3	0,5	0,7	0,8	0,6	0,7	0,9	1,0	1,3	1,5	3,2	9,0
4th set	0,5	0,7	0,8	0,9	0,9	0,9	0,8	0,9	1,1	1,2	3,2	9,0
5th set	0,4	0,4	0,5	0,7	0,8	0,8	0,9	0,9	1,1	1,3	3,2	9,0
Average	0,3	0,5	0,6	0,7	0,7	0,8	0,9	0,9	1,1	1,3	3,1	8,9

pH	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0	10,5	11,0	11,5	12,0	12,5	13,0
1st	21,2	48,5	78,6	95,6	95,0	94,5	97,7	88,8	91,3	90,8	90,0
2nd	22,2	49,3	78,6	96,0	94,8	94,0	98,0	88,0	91,3	90,8	90,0
3th	22,3	49,9	79,0	97,0	95,0	94,2	98,0	88,2	91,8	90,7	90,0
4th	22,0	50,0	78,4	97,3	95,0	94,3	98,3	88,0	92,0	91,8	90,0
5th	22,3	50,0	78,0	97,2	94,8	94,2	97,8	88,0	91,2	91,0	90,0
Av.	22,0	49,5	78,5	96,6	94,9	94,2	97,9	88,2	91,5	91,0	90,0

Table 8

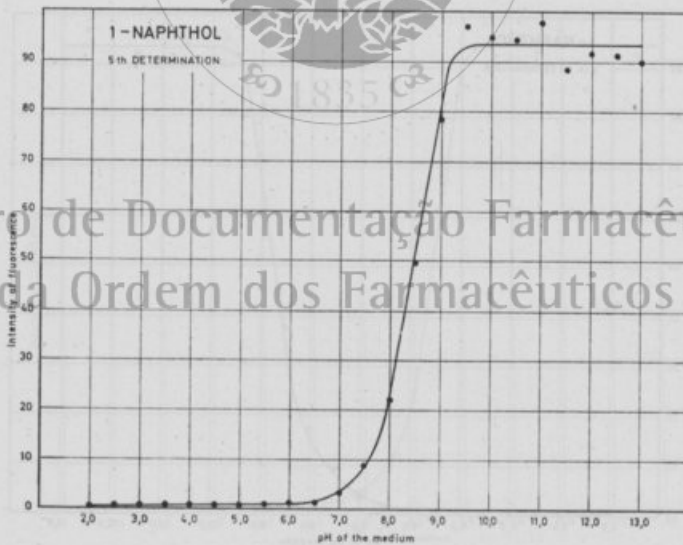


Fig. 8

Fluorescence intensity of 1-naphthol solutions as a function of the pH of the medium (5th determination)

## 6th determination

pH	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5
1st set	0,3	0,4	0,4	0,5	0,6	0,8	0,8	0,8	1,0	1,2	3,1	9,0
2nd set	0,3	0,3	0,4	0,5	0,4	0,7	0,7	0,8	0,9	1,0	3,0	9,0
3th set	0,2	0,2	0,3	0,3	0,2	0,4	0,5	0,5	0,8	1,0	3,0	9,0
4th set	0,5	0,4	0,5	0,5	0,5	0,7	0,8	0,8	1,0	1,2	3,1	9,2
5th set	0,3	0,3	0,4	0,4	0,5	0,7	0,8	0,8	1,0	1,2	3,0	9,3
Average	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,7	0,7	0,7	0,9	1,1	3,0	9,1

pH	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0	10,5	11,0	11,5	12,0	12,5	13,0
1st	18,7	44,0	68,3	93,8	90,7	92,8	93,2	90,5	90,2	84,0	90,0
2nd	19,2	44,2	69,8	93,8	89,6	93,2	93,0	91,1	89,8	84,5	90,0
3th	19,8	44,8	68,7	93,7	89,0	92,0	92,5	90,2	89,3	83,0	90,0
4th	20,0	44,8	67,8	94,2	88,3	93,2	94,8	92,7	90,6	85,8	90,0
5th	19,9	44,9	69,2	94,8	89,0	93,1	93,8	91,2	90,2	84,3	90,0
Av.	18,5	44,5	68,7	94,0	89,3	93,8	93,4	91,1	90,0	84,3	90,0

Table 9

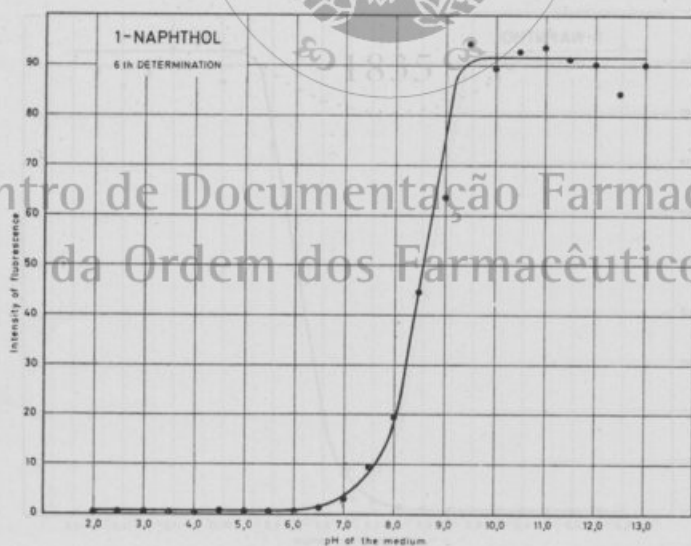


Fig. 9

Fluorescence intensity of 1-naphthol solutions as a function of the pH of the medium (6th determination)

## 7th determination

pH	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5
1st set	0,2	0,3	0,3	0,4	0,4	0,8	0,7	0,8	1,0	1,5	3,3	9,4
2nd set	0,2	0,3	0,3	0,5	0,5	0,7	0,5	0,7	0,9	1,1	3,2	9,2
3th set	0,2	0,2	0,2	0,4	0,5	0,6	0,7	0,6	1,1	1,2	3,2	9,3
4th set	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3	0,7	0,5	0,8	1,0	1,2	3,2	9,5
5th set	0,2	0,5	0,4	0,5	0,3	0,7	0,7	0,8	1,0	1,2	3,2	9,7
Average	0,2	0,3	0,3	0,4	0,4	0,7	0,6	0,7	1,0	1,2	3,2	9,4

pH	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0	10,5	11,0	11,5	12,0	12,5	13,0
1st	20,8	48,0	75,2	95,8	87,0	94,0	92,8	88,2	85,2	87,3	90,0
2nd	20,3	47,4	74,7	96,6	87,4	93,5	93,0	88,2	86,0	88,8	90,0
3th	20,5	48,0	74,2	96,8	87,0	94,2	93,8	88,8	85,8	90,2	90,0
4th	20,2	47,3	73,2	97,2	85,8	93,8	93,1	87,8	86,0	89,0	90,0
5th	20,2	47,4	73,0	97,4	85,1	94,8	92,3	88,8	86,0	88,7	90,0
Av.	20,4	47,6	74,0	96,7	86,4	94,0	93,0	88,3	85,8	88,6	90,0

Table 10

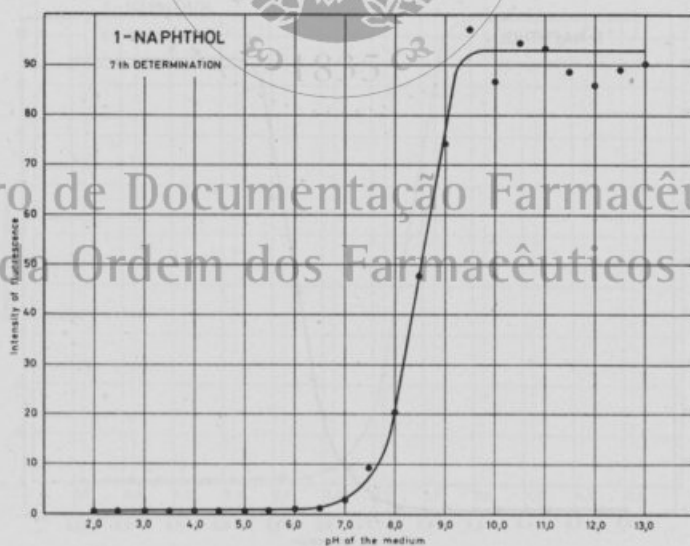


Fig. 10

Fluorescence intensity of 1-naphthol solutions as a function of the pH of the medium (7th determination)



## 8th determination

pH	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5
1st set	0,7	0,6	0,7	0,8	0,8	0,8	0,7	0,8	1,0	1,2	2,3	7,8
2nd set	0,4	0,4	0,5	0,5	0,4	0,8	0,9	0,9	1,0	1,3	2,8	8,2
3th set	0,4	0,4	0,5	0,4	0,5	0,7	0,8	0,8	1,0	1,2	2,6	8,0
4th set	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	1,0	1,2	2,8	8,2
5th set	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,8	1,1	2,6	8,0
Average	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,9	1,2	2,6	8,0

pH	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0	10,5	11,0	11,5	12,0	12,5	13,0
1st	17,5	44,0	69,6	90,0	90,0	91,3	94,6	89,4	87,2	92,8	90,0
2nd	18,8	43,4	71,5	89,4	90,6	91,8	95,0	89,3	85,3	92,8	90,0
3th	18,5	43,8	70,3	91,2	90,8	92,2	95,6	91,3	85,0	92,6	90,0
4th	19,0	44,8	71,0	92,0	90,8	93,8	96,5	90,8	84,8	93,8	90,0
5th	17,8	44,3	69,8	91,4	89,8	92,6	96,5	90,3	85,2	93,8	90,0
Av.	18,3	44,0	70,4	90,8	90,4	92,3	95,6	90,2	85,3	93,1	90,0

Table 11

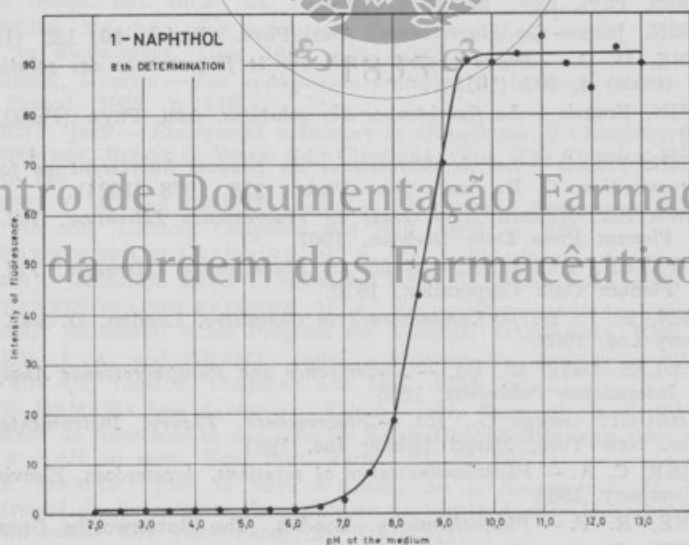


Fig. 11

Fluorescence intensity of 1-naphthol solutions as a function of the pH of the medium (8th determination)

## REFERENCES

- [1] PARKER, C. A. — *Raman spectra in spectrofluorimetry*. Analyst, **84**, 446 (1959).
- [2] BOWEN, E. J. and GARLICK, G. F. J. — *Luminescence*. Internac. Sci. Technol., **56**, 18 (1966).
- [3] ANDANT, A. — *Spectres de fluorescence*, in «*Traité de Chimie Organique*» (V. Grignard, Ed.) Paris, Masson, & Cie, **2**, 295 (1948).
- [4] BREWSTER, Sir David — *On the colours of natural bodies*. Trans. roy. Soc. (Edinburgh), **12**, 542 (1833).
- [5] HERSCHELL, Sir J. F. W. — *On the epipolic dispersion of light*. Phil. Trans. roy. Soc. (London), **135**, 147 (1845).
- [6] STOKES, George C. — *On the Refrangibility of Light*. Phil. Trans. roy. Soc. (London), **142**, 463 (1852).
- [7] STOKES, George C. — *On the Change of Refrangibility of Light*. Phil. Trans. roy. Soc. (London), **143**, 385 (1853).
- [8] STEPANOV, B. J. — *Vavilov's rule (luminescence yield)*. Usp. Fiz. Nauk, **58**, 3 (1956).
- [9] DE BROGLIE, Louis — *A tentative theory of light quanta*. Phil. Mag., **47**, 444 (1924).
- [10] BOHR, N. — *On the constitution of atoms and molecules*. Phil. Mag., **26**, 1 (1913).
- [11] SCHRODINGER, E. — *An undulatory theory of the mechanisms of atoms and molecules*. Phys. Rev., **28**, 1049 (1926).
- [12] PERRIN, Jean — *La Fluorescence*. Ann. Phys. (Paris), **10**, 133 (1918).
- [13] LÉPINE, M. G. — *Étude expérimentale sur la fluorescence des solutions*. Ann. Phys. (Paris) **4**, 207 (1915).
- [14] PERRIN, Francis — *La fluorescence des solutions*. Ann. Phys. (Paris), **12**, 169 (1929).
- [15] PERRIN, Francis — *Loi de décroissance du pouvoir fluorescent en fonction de la concentration*. G. R. Acad. Sci. (Paris), **178**, 1978 (1924).
- [16] PASSWATER, Richard A. — *Guide to Fluorescence Literature, Vol. 1*. New York, Plenum Press Data Division, 1967.
- [17] PASSWATER, Richard A. — *Guide to Fluorescence Literature, Vol. 2*. New York, Plenum Data Corporation, 1970.
- [18] BOWEN, E. J., Ed. — *Luminescence in Chemistry*. London, D. Van Nostrand Company Ltd, 1968.
- [19] HERCULES, David M., Ed. — *Fluorescence and Phosphorescence Analysis*. New York, Interscience Publishers, 1966.
- [20] GUILBAULT, George G., Ed. — *Fluorescence. Theory, Instrumentation and Practice*. New York, Marcel Dekker Inc, 1967.
- [21] PARKER, C. A. — *Photoluminescence of solutions*. Amsterdam, Elsevier Publishing Company, 1968.
- [22] WAYNE, R. P. — *Photochemistry*. London, The Butterworths Group, 1970.
- [23] BECKER, R. S. — *Theory and interpretation of Fluorescence and Phosphorescence*. London, Wiley Interscience, 1970.
- [24] DÉRIBÈRE, Maurice — *Les applications pratiques de la luminescence*, 3ème ed., Paris, Dunod, 1955.
- [25] RADLEY, J. A. and GRANT, Julius — *Fluorescence Analysis in Ultra-violet Light*, 4th edn. London, Chapman and Hall, 1954.

- [26] KONSTANTINOVA-SHLEZINGER, M. A., Ed. — *Fluorimetric Analysis* (Transl. N. Kaner). Jerusalem, Israel Program for Scientific Translations, 1965.
- [27] NISHIKAWA, N. — *Fluorometric Analysis. X. Fluorescence of metal quinolinolates and their adaptability in fluorometric analysis. XI. Fluorescence of metal salts of 8-quinolinol derivatives*. Nippon Kagaku Zasshi, **79**, 1003 (1958).
- [28] PESEZ, Maurice — *Dosage fluorométrique de l'acide cholique*. Ann. pharm. Franç., **11**, 670 (1953).
- [29] GALANIN, M. D. and FRANK, J. M. — *Quenching of fluorescence by a light-absorption medium*. Zh. Eksperim. i Teor. Fiz., **21**, 114 (1951).
- [30] YOSHIDA, Z., SHIMADA, Y. and ODA, R. — *The relation between fluorescence and chemical constitution of organic compounds*. Bull. Inst. Chem. Res. Kyoto Univ., **28**, 76 (1952).
- [31] SVESHNIKOV, B. Y. et alii — *Kinetics of fluorescence quenching of solutions with foreign substances*. Izv. Akad. Nauk SSSR, sec. Fiz., **22**, 1047 (1958).
- [32] ANDANT, A. — *Quelques relations entre la constitution chimique, l'absorption et la fluorescence des alcaloïdes*. C. R. Acad. Sci. (Paris), **189**, 98 (1929).
- [33] GRANT, J. — *Deciphering charred documents: Some recent work and a new method*. Analyst, **67**, 42 (1942).
- [34] GRANT, Julius — *Ultra-violet light as a means of detecting artificial watermarks*. Analyst, **59**, 749 (1934).
- [35] ROSSIGNOL, J. — *Recherches sur la phosphorescence cathodique du rubis*. C. R. Acad. Sci. (Paris), **176**, 1459 (1923).
- [36] CASSEN, B. and CLARK, D. S. — *Examination of metal objects*. Metal Ind., **69**, 25 (1946).
- [37] NEELAKANTAM, K. and VISVANATH, G. — *Fluorescent indicators for acid-base titrations*. Curr. Sci (India), **19**, 15 (1950).
- [38] TOMICEK, O. — *Chemical Indicators* (Transl. A. R. Weier). London, Butterworths Scientific Publications, 1951.
- [39] DÉRIBÈRE, Maurice — *Tableau des principaux indicateurs fluorescents et leur zone de virage*. Ind. chim., **24**, 163 (1937).
- [40] DÉRIBÈRE, Maurice — *Les indicateurs fluorescents. Leur emploi. L'importance du rH en fluorescence*. Tiba, **1937**, 349 (1937).
- [41] DÉRIBÈRE, Maurice — *Les applications pratiques de la luminescence*, 3ème ed. Paris, Dunod, 1955, p. 119.
- [42] DE MENT, Jack — *Fluorescent indicators* in «Handbook of Chemistry and Physics», 49th edn, Robert C. Weast Ed., Cleveland, Ohio, The Chemical Rubber Co, 1968, p. 119.
- [43] RADLEY, J. A. and GRANT, Julius — *Fluorescence Analysis in Ultra-violet Light*, 4th edn. London, Chapman and Hall, 1954, p. 420.
- [44] KONSTANTINOVA-SHLEZINGER, M. A., Ed. — *Fluorimetric Analysis*, (Transl. N. Kaner). Jerusalem, Israel Program for Scientific Translations, 1965, p. 109.
- [45] KONSTANTINOVA-SHLEZINGER, M. A., Ed. — *Fluorimetric Analysis*, (Transl. N. Kanel). Jerusalem, Israel Program for Scientific Translations, 1965, p. 108.
- [46] RADLEY, J. A. and GRANT, Julius — *Fluorescence Analysis in Ultra-violet Light*, 4th edn. London, Chapman and Hall, 1954, p. 421.
- [47] GOMES, DAMASO José da Silva — *Estudos sobre fluorescência. I. Variação da intensidade de fluorescência das soluções de metil-umbeliferona com a concentração e o pH do meio*. Rev. Port. Farm., **21**, 54 (1971).
- [48] GOMES, DAMASO José da Silva — *Études sur la fluorescence. II. Variation de l'intensité de fluorescence des solutions de luminol avec la concentration et le pH du milieu*. Rev. Port. Farm., **21**, 219 (1971).
- [49] GOMES, DAMASO José da Silva — *Estudos sobre fluorescência. III. Variação da intensidade de fluorescência das soluções de metil-esculetina com a concentração e o pH do meio*. Rev. Port. Farm., **21**, 245 (1971).
- [50] MELLET, R. et BISCHOFF, M. A. — *Réactions chimiques et titrages volumétriques en Lumière de Wood*. C. R. Acad. Sci. (Paris), **182**, 1616 (1926).

- [51] NICHOLAS, J. W. and POLLAK, F. F. — *The isolation of the lines of the mercury arc by filters*. Analyst, **75**, 662 (1950).
- [52] PARKER, C. A. and BARNES, W. J. — *Some experiments with spectrofluorimeters and filter fluorimeters*. Analyst, **82**, 606 (1957).
- [53] CORNING GLASS WORKS — *Glass Color Filters*. New York, Corning, 1965.
- [54] VAVILOV, S. I. — *The Theory of the Influence of Concentration on the Fluorescence of Solutions*. J. Phys. USSR, **7**, 141 (1943).
- [55] CHASE, Merrill W. — *Buffers*. Immun. Immunochem., William Chase, Ed., New York, Academic Press, 1968, p. 365.
- [56] VOLMAR, Y. — *Variation de la fluorescence en fonction du pH*. Bull. Soc. chim. France, **41**, 302 (1927).
- [57] CANALS, M. E., PERROTTET, Mlle S. et PEYROT, P. — *Sur la fluorescence des sels de quinine*. Bull. Soc. chim. France, **2**, 21 (1935).
- [58] CHEN, Raymond F. — *Some characteristics of the fluorescence of quinine*. Anal. Biochem., **19**, 374 (1967).
- [59] DROBNIK, Jaroslav and YEARGERS, Edward — *On the use of Quinine Sulfate as a fluorescent standard*. J. molec. Spectrosc., **19**, 454 (1966).
- [60] STECHER, P. G., Ed. — *The Merck Index of Chemicals and Drugs*, 8th edn. Rahway, New Jersey, U. S. A., Merck & Co, 1968.
- [61] DIEM, Konrad — *Documenta Geigy, Tables Scientifiques*, 6ème ed. Bâle, J. R. Geigy S. A., 1963.
- [62] EASTMAN KODAK COMPANY — *Fluorescent indicators*. Org. chem. Bull., **29**, (4), 1957.
- [63] UDENFRIEND, Sidney — *Fluorescence Assay in Biology and Medicine*, 3th Print. New York, Academic Press, 1964, p. 472.
- [64] LANGE, Norbert Adolph — *Handbook of Chemistry*, 10th edn. rev. New York, McGraw-Hill Book Co., 1967, p. 980.
- [65] ERDEY, L. et alii — *Luminol as a fluorescent acid-base indicator*. Talanta, **13**, 463 (1966).
- [66] GEORGE, Henri et BAYLE, Edmond — *Définition spectrophotométrique des couleurs de fluorescence*. C. R. Acad. Sci. (Paris), **178**, 1895 (1924).
- [67] KOWALSKI, J. de — *Influence de la température sur la Loi de Stokes*. Radium, **7**, 56 (1910).
- [68] BOWEN, E. J. — *Viscosity and temperature effects in fluorescence*. Disc. Faraday Soc., **27**, 40 (1959).

## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

This research was supported exclusively by the Instituto Nacional de Investigação Industrial, and conducted at its Laboratories.

# ESTUDOS SOBRE FLUORESCÊNCIA

## V. VARIAÇÃO DA INTENSIDADE DE FLUORESCÊNCIA DAS SOLUÇÕES DE FLOXINA COM A CONCENTRAÇÃO E O pH DO MEIO

DÂMASO JOSÉ DA SILVA GOMES (\*)

*Licenciado em Ciências Físico-Químicas e Doutor em Farmácia  
Prof. do 3.º Grupo de Cadeiras da Escola Naval  
Equiparado a Investigador do INNI*

1. Certas substâncias apresentam a propriedade de, quando excitadas previamente por radiações de comprimento de onda adequado, nomeadamente de comprimentos de onda inferiores ao da luz azul devolverem a luz recebida, mesmo quando colocadas na obscuridade [1 a 17].

Este fenómeno que se denomina luminescência, pode ser imediato à excitação ou retardado em relação a ela: no primeiro caso denomina-se *fluorescência* e no segundo *fosforescência*, mas, em qualquer dos casos, salvo excepções cuja explicação é devidamente conhecida [18 a 25], verifica-se que *o comprimento de onda da radiação emitida é maior que o comprimento de onda da radiação de excitação*.

Este enunciado que se deve a STOKES [26, 27], e é conhecido por *Lei de Stokes*, encontrou interpretação na Teoria Quântica da radiação [28], como se conclui dos trabalhos de VAVILOV e continuadores [29, 30, 31], e dele decorre que, em regra, as radiações de fluorescência se situem no domínio do visível, sobretudo se a excitação se processa com radiações da zona do ultra-violeta próximo, como sejam por exemplo as da Luz de Wood (365 nm).

Sendo um facto que os indicadores de acidez corados, de uso corrente na titulimetria ácido-base, perdem a sua utilidade quando o meio é opaco, turvo ou corado, ocorreu a diversos investigadores que as substâncias fluorescentes, ou *fluorigénios*, pudessem ser utilizadas como indicadores de acidez, nos casos referidos, a verificar-se que as radiações de fluorescência aparecessem, desaparecessem ou mudassem de cor com a variação do pH do meio [33 a 42].

Como a emissão das radiações de fluorescência se processa mesmo na obscuridade, a cor ou turbidez do meio não seriam obstáculo ao

---

(\*) *Endereço actual*: Instituto Nacional de Investigação Industrial, Rua Garcia de Orta, 68-1.º, LISBOA-2, PORTUGAL.



seu emprego, como o são os indicadores corados, desde que, condição fundamental e indispensável, a modificação indiciadora da mudança do pH do meio se processasse dentro de um intervalo da ordem de 2 unidades de pH, como se requiere dos indicadores corados [43].

Foram muitos os investigadores que se dedicaram ao estudo deste fenómeno com o objectivo de avançar um juízo sobre a sua aproveitabilidade para o fim referido, e diversos autores apresentam tabelas de possíveis indicadores fluorescentes, com a indicação dos limites dentro dos quais se processa a modificação denunciadora da passagem pelo ponto de equivalência.

Curioso é notar que os valores indicados nas diversas fontes, nem sempre são coincidentes.

Por vezes a disparidade é sobremodo flagrante, e KONSTANTINOVA-SHLEZINGER [44] ao apresentar uma dessas tabelas adverte prudentemente o leitor sobre o crédito que é de atribuir ao rigor dos valores fornecidos, dizendo: *The information in the table should be regarded as approximate; it summarizes the observations made by different workers who used them for certain practical purposes and cannot pretend to accuracy, as will be clear from the discussion which follows. This explains the wide color change intervals given for some of the indicators.*

RADLEY and GRANT [45], tratando do mesmo assunto, deixam também que se instale no espírito do leitor uma certa dúvida a esse respeito, embora não sejam tão categóricos, pelo que fomos levados a empreender uma investigação sistemática com o fim de procurar conhecer com rigor o comportamento de diversos fluorogénios relativamente à variação do pH do meio.

Partimos da hipótese de que o estudo a que iríamos proceder, se destinava a determinar, para cada substância submetida a ensaio, as possibilidades de a usarmos como indicador fluorescente na titulimetria de substâncias cuja cor, turbidez ou opacidade, não permitisse em boas condições o uso dos indicadores corados, e supusemos ainda que a excitação se viria a processar com luz ultravioleta com o comprimento de onda de 365 nm, isto é, com luz de Wood [46, 47, 48].

Aceitando uma sugestão de RADLEY and GRANT [49] usámos no nosso estudo, como meios, também convenientes, preparados quer a partir de ampolas para diluir com água destilada, quer com produtos *p. anal.* ou equivalentes, de acordo com as formulações encontradas nos trabalhos da especialidade [50, 51, 52, 53].

2. Em trabalhos anteriores [54, 55, 56, 57, 58] descrevemos em pormenor as técnicas utilizadas, e, nas mesmas condições, e em qualquer dos casos, desenvolvemos a linha da investigação no sentido de conhecer para cada fluorogénio estudado:

a) — o comportamento do poder fluorescente das suas soluções em relação às predicções da *Lei de Perrin: a intensidade de fluorescência das soluções de um dado fluorogénio varia exponencialmente com a concentração* [59, 60, 61, 62];

b) — a concentração do fluorigénio para a qual a intensidade da fluorescência emitida é máxima;

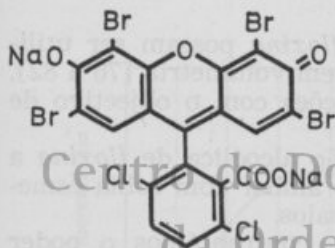
c) — a estabilidade das soluções do fluorigénio, de uso provável como indicador, ao longo do tempo;

d) — o modo de variação da intensidade da fluorescência emitida em relação com pH do meio.

Tal como nos casos anteriores utilizámos como instrumento de trabalho um fotofluorímetro *Coleman* de filtros munido de um estabilizador de corrente. Utilizámos como *filtro primário* o filtro 12-125 (B-1-S) de vidro *Corning* n.º 5874 que o fabricante afirma ser permeável apenas para radiações com o comprimento de onda de 365 nm, com o grau de precisão correspondente a este tipo de monocromadores, e como *filtro secundário*, o filtro 14-218 (PC-8) de vidro *Corning* n.º 3060, permeável segundo o fabricante, para radiações de comprimento de onda compreendido entre 405 e 750 nm [63, 64, 65, 66, 67].

Pretendeu-se desta forma que, quer as condições de excitação, quer as de observação, fossem idênticas às que nos propomos usar na prática das análises.

3. Os ensaios realizados incidiram desta vez sobre a *floxina*; dicloro-tetrabromo-fluoresceína dissódica: eritrosina BB ou 3',6'-dicloro-2,4,5,7-tetrabromo-fluoresceína dissódica, que tem por fórmula  $C_{20}H_4Br_4Cl_2Na_2O_5$  e se apresenta sob a forma de um pó vermelho-escuro que produz soluções alcoólicas de cor vermelho cereja [68, 69].



Trata-se de uma substância aparentada com a fluoresceína, de que difere pela substituição de 6 átomos de hidrogénio ligados aos núcleos benzénicos, por 2 de cloro e 4 de bromo, e ainda pelo facto de os hidrogénios dos grupos ácido e fenólico se encontrarem substituídos por átomos de sódio.

O aparecimento na estrutura molecular, de átomos de cloro e de bromo faz diminuir acentuadamente o poder fluorescente das moléculas orgânicas fluorescentes, como tem sido comprovado por diversos investigadores, e a *floxina* não foge à regra, apresentando poder fluorescente muito inferior ao da fluoresceína de que deriva [70 a 76].

Utilizámos nos ensaios *floxina* Merck (referência de catálogo 1371), e como solvente usámos o álcool etílico.

Num ensaio preliminar, expusemos à acção de uma lâmpada portátil de Luz de Wood soluções de *floxina* em meios tamponados convenientes de valores de pH crescentes, verificando que a fluorescência de maior intensidade se observava para valores de pH superiores a 5,0.

Adicionámos a cada um de 12 tubos contendo 8 ml de tampão, e por ordem, I a XII gotas da solução alcoólica de *floxina*, e tomámos o primeiro para referência, atribuindo arbitrariamente à sua intensidade de fluorescência, o valor 20,0 da escala do fotofluorímetro.

Realizámos as experiências da primeira fase — variação da intensidade de fluorescência com a concentração — em meio tamponado de Sorensen de pH = 6,0, e, ensaios de tenteio, levaram-nos a que efectuássemos as determinações finais, cujos resultados aproveitámos, com a solução de *floxina* em álcool etílico a 2% p/v.

Realizámos todas as determinações 5 vezes, calculámos a média dos valores obtidos e representámos grãficamente os resultados, que traduzem a variação da intensidade das soluções de *floxina* em meio tamponado de Sorensen de pH = 6,0, com a concentração.

Os resultados obtidos e a respectiva representação gráfica constituem o Quadro e a Fig. 1, e o seu exame mostra que, em meio tamponado de Sorensen de pH = 6,0, se atinge a fluorescência máxima quando se adicionam IV gotas da solução alcoólica de *floxina* a 2% p/v, a 8 ml de tampão.

O comportamento geral do fenómeno enquadra-se nas predições da Lei de Perrin, como se vê pelo aspecto do gráfico.

Sabido que o peso molecular da *floxina* é 760,77, a concentração óptima, isto é, a concentração que corresponde à máxima intensidade de fluorescência é de aproximadamente 0,212 gramas por litro, ou seja  $2,7 \times 10^{-4}$  moles por litro, desprezando o acréscimo de volume resultante da adição das IV gotas da solução de *floxina* aos 8 ml de tampão.

4. Na hipótese de que as soluções de *floxina* possam ser utilizadas como indicadores fluorescentes em volumetria [76 a 82], pareceu-nos conveniente realizar determinações com o objectivo de avaliar da sua estabilidade.

Para este efeito preparámos uma solução alcoólica de *floxina* a 2% p/v e guardámo-la num frasco de vidro ambar com rolha esmerilada, durante o tempo que duraram os ensaios.

Semanalmente, e durante 15 semanas, confrontámos o poder fluorescente de uma solução de sulfato de quinino em ácido sulfúrico decinormal [90 a 95] a 1 mg por litro — considerada a mais conveniente após várias tentativas adequadas — com a que se obtem por adição de IV gotas da solução de *floxina* em ensaio, a 8 ml de tampão de Sorensen de pH = 6,0.

Realizámos de cada vez 5 leituras, calculámos as respectivas médias e representámos grãficamente os valores obtidos, que constituem, uns e outro, o Quadro e Fig. 2.

O exame dos resultados não mostrou que houvesse declínio da actividade fluorigénica das soluções de *floxina* durante as 15 semanas que duraram os ensaios.

Para efeito de confronto atribuiu-se arbitrariamente à fluorescência da solução sulfúrica de sulfato de quinino o valor 90,0 da escala de fotofluorímetro.

## FLOXINA

Solvente: álcool etílico

Concentração: 2% p/v

Tampão de: Sorensen

pH do tampão: 6,0

Volume de tampão em cada tubo do fotofluorímetro: 8 ml

Número de gotas da solução por ml: 47

Número de gotas da solução do fluorigénio na concentração de eficiência máxima: IV

Concentração do fluorigénio no tampão (valores aproximados):

a) — em gramas por litro: 0,212 g.l<sup>-1</sup>

b) — em moles por litro:  $2,7 \times 10^{-4}$  M.l<sup>-1</sup>

Gotas	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1ª série	20,0	28,0	30,0	30,5	30,2	28,0	26,0	25,0	23,0	21,5	20,4	19,8
2ª série	20,0	28,2	29,8	30,4	30,3	28,5	26,0	24,9	23,2	21,7	20,7	19,6
3ª série	20,0	28,0	30,0	30,5	30,1	28,5	26,2	25,0	23,5	21,5	20,8	19,6
4ª série	20,0	27,9	30,3	30,7	30,2	28,3	26,2	25,1	23,4	21,6	20,5	19,7
5ª série	20,0	28,0	30,0	30,5	30,0	28,4	26,2	25,2	23,5	21,5	20,6	19,5
médias	20,0	28,0	30,0	30,5	30,1	28,3	26,1	25,0	23,3	21,5	20,6	19,6

Quadro 1

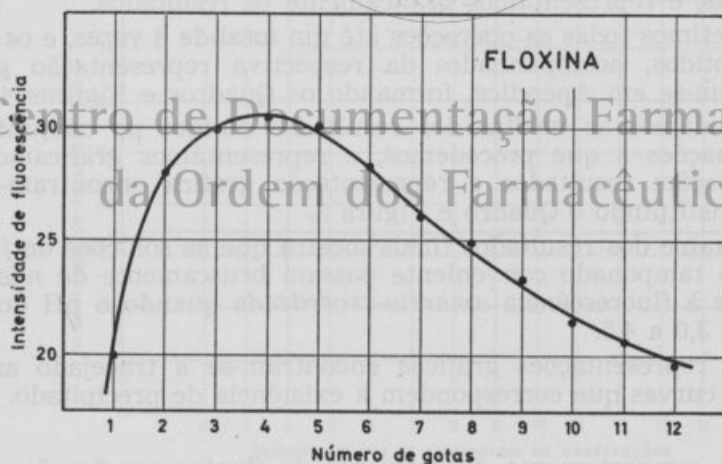


Fig. 1

Variação da intensidade de fluorescência das soluções de floxina com a concentração



Periódicamente preparámos soluções novas de sulfato de quinino em ácido sulfúrico decinormal, e confrontámos o seu poder fluorescente com o da solução idêntica que nos servia de padrão, verificando que as soluções de sulfato de quinino mantêm ao longo do tempo perfeita estabilidade, informação que aliás já havíamos colhido na literatura e tínhamos comprovado.

5. Para verificar o comportamento das soluções de *floxina* com o pH do meio [96 a 104] trabalhámos com soluções alcoólicas a 1% p/v — metade da concentração usada nas experiências anteriores — por termos verificado que, para valores baixos de pH, se produzia um precipitado muito abundante com a solução a 2% primeiramente ensaiada.

Mesmo com a solução a 1%, de que adicionámos IV gotas cada um de 23 tubos de fotofluorímetro contendo tampões convenientes escalonados de meia em meia unidade desde pH = 2,0 até pH = 13,0, as soluções de cor róseo-alaranjado só se mostraram perfeitamente límpidas a partir de pH = 4,5 inclusivé, apresentando um precipitado abundante até pH = 3,5, e turvação muito fraca para pH = 4,0.

Ensaio realizado com soluções de *floxina* de menor concentração, não trouxe qualquer benefício ao decurso das operações, pelo que desistimos delas.

A partir de pH = 3,5 inclusivé, verificou-se em todos os tubos a existência de fluorescência *amarelo-esverdeada*.

Tomámos para padrão a fluorescência em meio tamponado de pH = 12,5, a que atribuímos arbitrariamente o valor 90,0 da escala do fotofluorímetro. Realizámos todas as leituras 5 vezes, calculámos as médias, e representámos gráficamente os resultados.

Repetimos todas as operações até um total de 8 vezes, e os resultados obtidos, acompanhados da respectiva representação gráfica encontram-se em Apêndice, formando os Quadros e Figuras 4 a 11.

Calculámos as médias dos resultados obtidos no conjunto das determinações a que procedemos, e representámos gráficamente a sua variação; resultados e representação gráfica encontram-se no texto constituindo o Quadro e Figura 3.

O exame dos resultados finais mostra que as soluções de *floxina* em meio tamponado conveniente passam bruscamente de *não fluorescentes* à fluorescência *amarelo-esverdeada* quando o pH do meio passa de 3,0 a 4,5.

Nas representações gráficas encontram-se a tracejado as porções das curvas que correspondem à existência de precipitado.

6. O comportamento das soluções de *floxina* em função do pH do meio vem referido em todos os autores que consultámos, e apenas com leves variantes.

Para KONSTANTINOVA-SHLEZINGER [105] a fluorescência muda de *não fluorescente* para *amarelo-vivo* entre pH=3,4 e pH=5,0;



## FLOXINA

Solvente: álcool etílico

Concentração: 2% p/v

Tampão de: Sorensen

pH do tampão: 6,0

Volume de tampão em cada tudo do fotofluorímetro: 8 ml

Gotas da solução do fluorigénio adicionados a cada tubo: IV

Padrão: Solução de sulfato de quinino a mg/l em H<sub>2</sub> SO<sub>4</sub> N/10

As determinações foram realizadas semanalmente durante 15 semanas

Semana	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1ª série	33,0	31,2	32,2	31,5	33,0	34,6	32,2	36,2	34,3	35,3	33,2	37,0	37,3	32,0	33,8
2ª série	32,9	31,5	32,8	31,5	33,0	34,3	32,3	36,2	34,3	35,3	33,1	37,2	36,9	32,0	33,8
3ª série	33,0	31,7	33,0	31,5	33,0	34,7	32,6	36,2	34,3	35,3	33,0	37,0	37,1	32,3	33,7
4ª série	32,8	31,3	32,5	31,5	33,0	34,8	32,2	36,2	34,3	34,9	33,1	37,0	37,3	32,3	33,9
5ª série	33,0	31,3	32,7	31,5	33,0	34,9	32,2	36,2	34,3	35,0	33,1	37,0	37,2	33,0	34,0
médias	32,9	31,4	32,6	31,5	33,0	34,6	32,3	36,2	34,3	35,1	33,1	37,0	37,1	32,3	33,8

Quadro 2

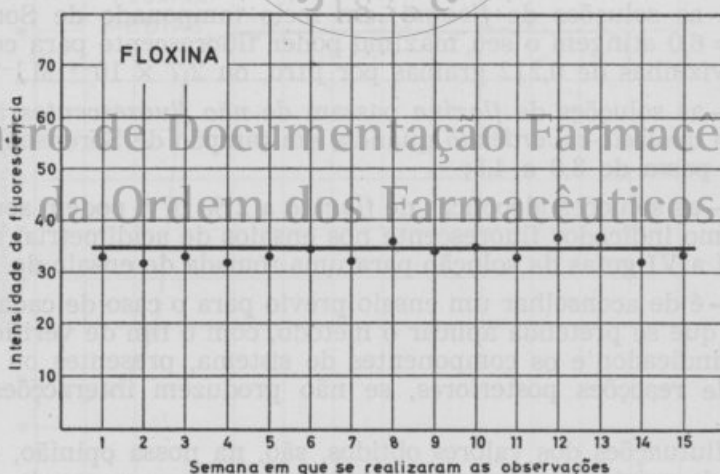


Fig. 2

Estabilidade das soluções de floxina em função do tempo

para RADLEY and GRANT [106] tem comportamento igual; para DÉRIBÉRE [107, 108] passa de *não fluorescente* a *amarelo-tijolo* no mesmo intervalo de pH; DE MENT [109], UDEFRIEND [110], LANGE [111] e os serviços técnicos de EASTMAN KODAK [112], perfilham, ou reciprocamente, as afirmações de KONSTANTINOVA-SHLEZINGER.

TOMICZEK [113], não se lhe refere, indicando em contrapartida o comportamento da *floxina BA extra*, ou *tetracloro-tetrabromofluoresceína dissódica*, diferente daquela com que trabalhamos, que é a *diclora-tetrabromo-fluoresceína-dissódica*.

As leves diferenças entre os limites da zona de aparecimento da fluorescência explicam-se facilmente atentos os trabalhos de KENNY and KURTZ [114], e de ERDEY e colaboradores [115], e ainda considerando que a apreciação do matiz de uma cor é operação delicada, que raramente, como tivemos ocasião de comprovar, leva a unanimidade de pontos de vista [116].

Parece-nos assim que, relativamente à fluorescência da *floxina* se pode considerar que se não verificam disparidades de pontos de vista, no que respeita ao seu comportamento com a variação do pH do meio.

7. Para concluir, podemos afirmar, como resultado das nossas próprias experiências, que:

a) — as soluções de *floxina* mostram um comportamento que se enquadra nas prescrições da Lei de Perrin;

b) — as soluções de *floxina*, em meio tamponado de Sorensen de pH = 6,0 atingem o seu máximo poder fluorescente para concentrações vizinhas de 0,212 gramas por litro, ou  $2,7 \times 10^{-4}$  M.l<sup>-1</sup>;

c) — as soluções de *floxina* passam de *não fluorescentes* à fluorescência *amarelo-esverdeado* quando, em tampão de Sorensen, o pH do meio passa de 3,0 a 4,5;

d) — as soluções alcoólicas de *floxina* a 2% p/v, podem ser utilizadas como indicador fluorescente nos ensaios de acidimetria, adicionando II a VI gotas da solução para uma tomada de ensaio de 10 ml;

e) — é de aconselhar um ensaio prévio para o caso de cada substância a que se pretenda aplicar o método, com o fim de verificar se, entre o indicador e os componentes do sistema, presentes ou resultantes de reacções posteriores, se não produzem interacções prejudiciais.

As flutuações dos valores obtidos, são, na nossa opinião, consequência da existência de flutuações da tensão da corrente do sector, não absorvidas pelo estabilizador do fotofluorímetro, ou de variações de temperatura, cuja influência, de acordo com KOWALSKI [117], se faz sentir de maneira ponderosa, ou ainda, como é de admitir, por razões acidentais [118, 119].

## FLOXINA

## Resumo dos resultados experimentais apresentados em Apêndice

pH	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0
1ª determ.	18,4	16,2	25,0	55,5	80,4	87,1	84,6	87,8	86,7	88,3	88,4
2ª determ.	11,4	14,9	20,8	47,6	81,5	91,7	90,0	89,7	90,1	91,9	90,2
3ª determ.	20,2	22,5	26,9	37,9	75,5	84,7	86,2	86,6	87,4	87,6	88,2
4ª determ.	16,1	21,3	24,5	38,2	80,7	90,8	90,2	90,8	90,2	90,5	91,2
5ª determ.	12,1	13,7	20,6	38,5	80,2	90,0	91,3	87,8	88,9	88,6	90,2
6ª determ.	20,0	21,2	21,8	35,8	75,1	88,1	87,9	88,8	88,6	89,6	87,5
7ª determ.	14,6	12,4	19,8	39,0	80,6	90,1	89,8	90,6	91,0	91,8	92,0
8ª determ.	10,1	11,3	18,6	39,7	78,2	87,5	89,4	89,7	88,7	91,4	90,1
médias	15,3	16,7	22,2	35,2	79,0	88,7	88,6	88,9	88,9	89,9	89,7

pH	7,5	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0	10,5	11,0	11,5	12,0	12,5	13,0
1ª	88,1	89,0	98,0	88,5	89,8	89,6	88,9	90,4	88,9	89,5	90,0	82,3
2ª	91,8	90,8	91,8	91,0	90,2	91,2	91,0	91,1	90,1	90,2	90,0	82,6
3ª	87,5	88,5	89,4	89,1	88,8	88,5	89,0	90,0	88,8	87,9	90,0	81,0
4ª	88,2	90,2	90,8	91,8	90,0	91,0	91,8	90,0	90,3	90,2	90,0	83,9
5ª	86,9	90,6	90,7	90,7	88,6	90,9	90,0	91,2	90,0	90,5	90,0	78,5
6ª	86,8	89,4	90,6	90,2	89,6	90,9	90,1	91,5	88,0	89,8	90,0	85,5
7ª	91,7	91,6	91,5	92,7	93,0	91,0	91,1	91,6	90,1	92,4	90,0	82,5
8ª	89,8	91,3	92,0	92,2	88,8	92,0	91,7	91,9	89,9	92,4	90,0	80,7
m.	88,8	90,1	90,6	90,7	89,8	90,6	90,4	90,9	89,5	90,3	90,0	82,1

Quadro 3

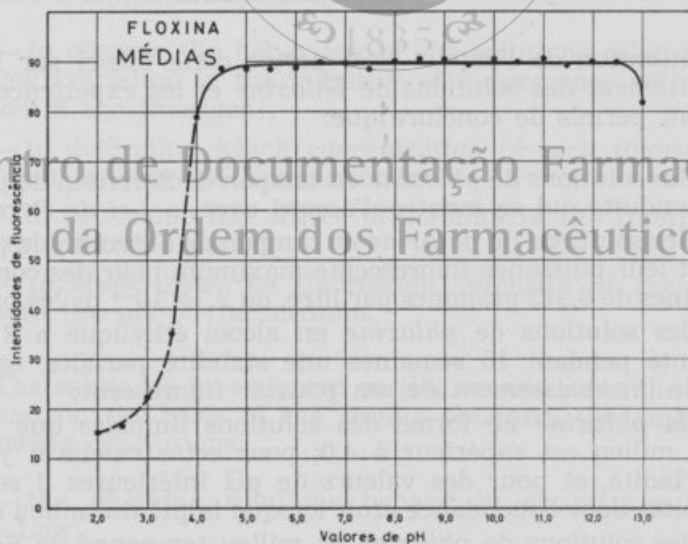


Fig. 3

Variação do poder fluorescente das soluções de **floxina** com o pH do meio

## RÉSUMÉ

1. Les différences trouvées dans la bibliographie consultée, conjuguées à un certain doute entrevu chez KONSTANTINOVA-SHLEZINGER et chez RADLEY and GRANT sur le degré de confiance qui doit être apporté aux valeurs indiquées, ont amené l'auteur à réaliser une investigation systématique sur la conduite de diverses substances fluorescentes en fonction du pH du milieu.

L'auteur a utilisé dans les déterminations un photofluorimètre *Coleman* à filtres, et a employé comme *filtre primaire* le filtre 12-225 (B-1-S) en verre *Corning* n.° 5874 perméable aux radiations de 365 nm, et comme *filtre secondaire*, le filtre 14-218 (PC-8) en verre *Corning* n.° 3060, perméable pour radiations de longueurs d'onde comprises entre 405 et 750 nm, selon les indications du fabricant.

2. L'étude réalisée s'est développée suivant quatre lignes directrices parallèles et complémentaires:

a) — vérification de la conduite des solutions par rapport à la *Loi de Perrin* (variation de l'intensité de fluorescence des solutions avec la concentration du fluorigène);

b) — détermination de la concentration à laquelle, pour chaque fluorigène, correspond la puissance fluorescente maximum;

c) — détermination de la stabilité des solutions des fluorigènes avec le temps;

d) — étude de la façon dont varie la puissance fluorescente des solutions des fluorigènes avec le pH du milieu.

3. L'attention de l'auteur s'est portée cette fois-ci sur le comportement des solutions de *phloxine* et les expériences réalisées lui ont permis de conclure que:

a) — les solutions de *phloxine* en tampon de Sorensen de pH=6,0 ont une conduite qui se montre d'accord avec la *Loi de Perrin*;

b) — les solutions de *phloxine* en tampon de Sorensen de pH=6,0 présentent leur puissance fluorescente maximum pour des concentrations voisines de 0,212 grammes par litre, ou  $2,7 \times 10^{-4}$  moles par litre;

c) — les solutions de *phloxine* en alcool éthylique a 2 % p/v ont présenté pendant 15 semaines une stabilité parfaite, sans que l'on vérifie un abaissement de son pouvoir fluorescent;

d) — la *phloxine* ne forme des solutions limpides que lorsque le pH du milieu est supérieur à 4,0; pour cette valeur il y a une légère turbidité, et pour des valeurs de pH inférieures il se forme des précipités dont l'abondance croît lorsque le pH du milieu décroît;

e) — les solutions de *phloxine* en milieu tamponné de Sorensen présentent un saut brusque de l'intensité de fluorescence, passant de *non fluorescentes* à la fluorescence *jaune-verdâtre* lorsque le pH du milieu s'élève de 3,0 à 4,5;

f) — les solutions de *phloxine* en alcool éthylique à 2 % p/v sont susceptibles d'être utilisées comme indicateur de fluorescence, en prenant de II à VI gouttes pour une prise d'essai de 8 à 10 ml;

g) — l'auteur est d'avis que, pour chaque cas, des expériences appropriées soient effectuées afin de vérifier si, entre la *phloxine* et les composants du système — titrant et titrés —, il se produit des interactions qui affectent la conduite du phénomène.

### SUMMARY

1. The disparities mentioned in the literature allied to a certain doubt, suggested in KONSTANTINOVA-SHLEZINGER and in RADLEY and GRANT about the degree of reliance we may place on the available data, led the author to perform a systematic investigation of the behaviour of several fluorescent substances in terms of the pH of the medium.

The author has used to obtain his data a Coleman filter-type photofluorimeter, and used as *primary filter* the 12-225 (B-1-S) filter, Corning glass number 5874, permeable by radiations of 365 nm, and as *secondary filter* the 14-218 (PC-8) filter, Corning glass number 3060, permeable by radiations of wavelengths between 405 and 750 nm, in accordance with the instructions of the manufacturer.

2. The author has conducted his investigation along four parallel and complementary lines:

a) — to observe the behaviour of the solutions relative to Perrin's Law (variation in the intensity of fluorescence with the concentration of the fluorigen);

b) — to determine which concentration of each fluorigen gives a maximum intensity of fluorescence;

c) — to determine the degree of stability of the fluorigen solutions over a suitable period;

d) — to study how the fluorescent intensity of the solutions varies with the pH of the medium.

3. The substance investigated on this occasion was the *phloxine*, and on the basis of the results obtained, the author forms the following conclusions:

a) — the *phloxine* solutions behave in accordance with the Perrin's Law;

b) — the maximum intensity of fluorescence of the *phloxine* solutions is obtained in a concentration proximate to 0,212 grammes per litre, or  $2,7 \times 10^{-4}$  moles per litre;



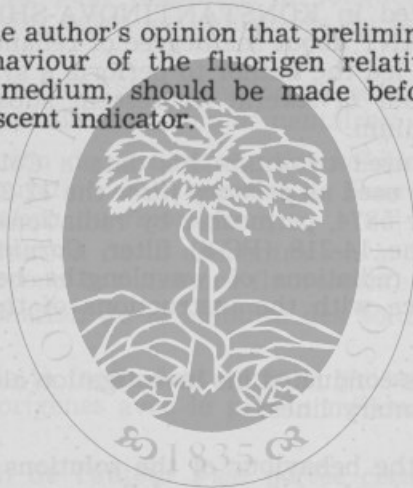
c) — the degree of stability of fluorescence of the *phloxine* solutions is high, and its intensity of fluorescence did not decrease over a period of 15 weeks;

d) — the *phloxine* solutions are turbid when the medium has pH is lower; after pH=4,0 the solutions are quite limpid;

e) — The *phloxine* solutions in the buffered medium, do not fluoresce up to pH=3,0, but have an intense yellow-green fluorescence at pH = 4,5 and above;

f) — the *phloxine* solutions in ethyl alcohol in the concentration of 2% w/v can be used as fluorescent indicators and the author considers that some number of drops of this solution between II and IV is a convenient quantity for a volume of 8 to 10 ml of the titrate solution;

g) — it is the author's opinion that preliminary experiments concerning the behaviour of the fluorigen relative to the substances present in the medium, should be made before such fluorigen is used as a fluorescent indicator.



## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

## APÊNDICE

## FLOXINA

Solvente: álcool etílico

Concentração: 2% p/v

Volume de tampão em cada tubo do fotofluorímetro: 8 ml

Gotas de solução do fluorigénio adicionadas a cada tubo: IV

Acertou-se o ponto 90,0 da escala do fotofluorímetro com o pH 12,5

## 1.ª determinação

pH	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5
1ª série	19,0	16,8	25,0	54,2	80,0	86,3	84,1	88,5	86,2	88,7	88,0	88,0
2ª série	19,0	16,5	25,2	55,1	80,2	87,0	84,2	87,0	86,7	88,2	88,0	87,8
3ª série	18,7	16,0	25,0	55,7	80,1	86,5	84,6	88,5	86,8	88,3	88,1	87,3
4ª série	17,8	16,0	25,0	56,8	81,0	87,8	84,8	87,3	87,0	88,2	89,0	89,0
5ª série	17,8	15,8	24,8	56,0	80,8	88,2	85,3	88,0	87,0	88,2	89,3	88,4
médias	18,4	16,2	25,0	55,5	80,4	87,1	84,6	87,8	86,7	88,3	88,4	88,1

pH	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0	10,5	11,0	11,5	12,0	12,5	13,0
1º	89,0	88,0	88,1	89,8	89,5	88,8	89,8	88,0	89,5	90,0	83,0
2º	88,3	88,2	88,3	89,1	89,2	89,6	90,5	89,1	89,0	90,0	82,1
3º	88,0	87,0	87,8	88,5	88,3	88,8	90,6	90,1	90,0	90,0	82,4
4º	89,8	88,1	89,3	90,8	90,8	88,8	90,6	91,2	90,0	90,0	82,6
5º	90,2	89,0	89,0	90,2	90,3	88,7	90,8	90,2	89,2	90,0	81,7
m.	89,0	88,0	88,5	89,8	89,6	88,9	90,4	88,9	89,5	90,0	82,3

Quadro 4

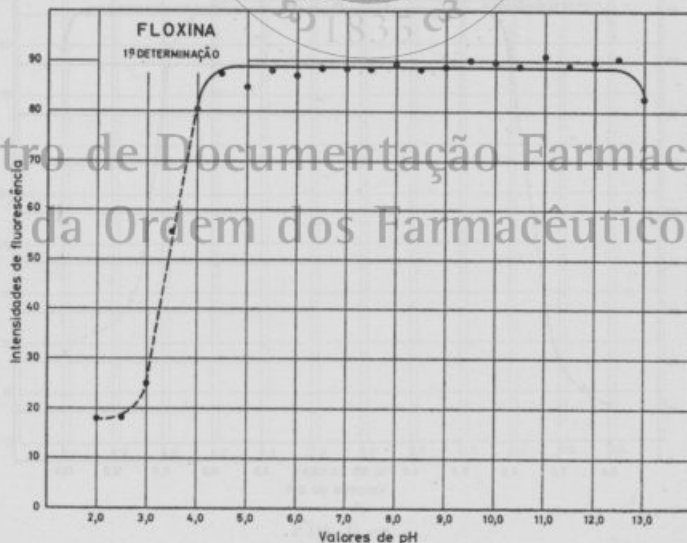


Fig. 4

Varição do poder fluorescente das soluções de **floxina** com o pH do meio (1.ª determinação)

## 2.ª determinação

pH	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5
1.ª série	12,8	15,2	20,3	47,6	81,0	91,7	89,9	89,9	90,1	91,8	90,2	91,5
2.ª série	12,0	15,0	21,0	47,3	81,0	91,1	89,3	89,4	90,0	91,8	90,0	91,8
3.ª série	11,3	14,8	21,0	47,5	81,8	92,0	90,9	88,9	90,1	91,9	90,5	91,9
4.ª série	11,0	14,9	21,0	47,8	82,0	92,0	90,0	90,1	90,3	82,0	90,1	92,0
5.ª série	11,2	14,8	21,0	48,0	82,0	92,0	90,0	90,3	90,3	92,2	90,3	92,0
médias	11,4	14,9	20,8	47,6	81,5	91,7	90,0	89,7	90,1	91,9	90,2	91,8

pH	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0	10,5	11,0	11,5	12,0	12,5	13,0
1.ª	91,0	92,0	89,2	90,6	91,5	91,0	91,8	90,0	90,0	90,0	82,0
2.ª	91,0	91,5	91,0	89,9	91,0	91,0	91,2	90,2	90,0	90,0	83,0
3.ª	90,8	92,0	91,8	90,3	91,2	91,0	91,3	90,3	90,5	90,0	83,1
4.ª	90,6	91,5	91,5	90,2	91,2	91,0	91,3	90,2	90,7	90,0	83,0
5.ª	90,7	92,1	91,6	90,3	91,1	91,0	91,1	90,1	90,0	90,0	82,0
m.	90,8	91,8	91,0	90,2	91,2	91,0	91,1	90,1	90,2	90,0	82,6

Quadro 5

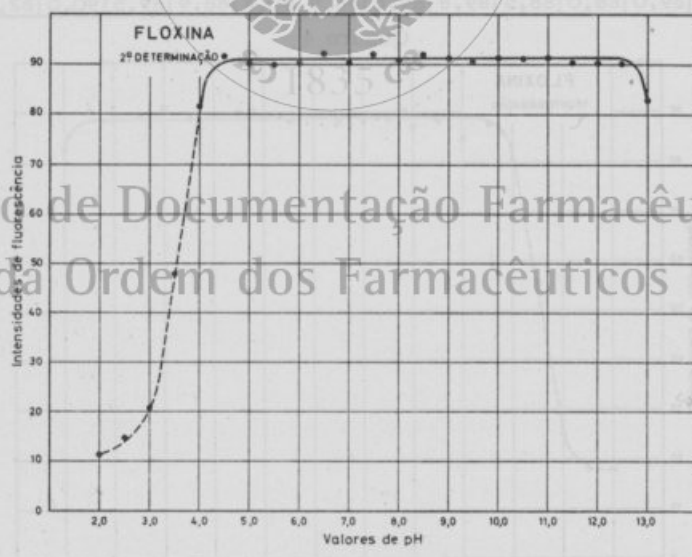


Fig. 5

Variação do poder fluorescente das soluções de **floxina** com o pH do meio (2.ª determinação)

## 3.ª determinação

pH	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5
1.ª série	21,1	22,0	26,3	37,0	75,0	84,1	85,0	86,0	87,8	88,0	88,0	87,0
2.ª série	20,2	22,8	27,0	38,0	35,3	85,0	85,9	85,8	86,9	87,3	88,0	87,7
3.ª série	21,0	23,0	27,0	38,0	75,2	84,5	86,6	87,0	87,8	89,0	88,0	87,0
4.ª série	19,4	22,7	27,0	38,0	75,8	85,0	86,7	86,8	87,5	87,0	88,2	87,8
5.ª série	19,5	22,3	27,3	38,5	76,7	85,0	86,8	87,7	87,0	87,0	89,0	88,3
médias	20,2	22,5	26,9	37,9	75,5	84,7	86,2	86,6	87,4	87,6	88,2	87,5

pH	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0	10,5	11,0	11,5	12,0	12,5	13,0
1.ª	88,0	88,2	88,9	88,5	89,0	89,2	90,0	88,0	88,0	90,0	81,0
2.ª	88,3	89,0	89,0	88,8	88,0	89,0	90,0	88,6	87,8	90,0	81,3
3.ª	88,0	90,0	88,9	88,8	88,6	88,5	89,3	89,7	87,3	90,0	81,0
4.ª	89,2	89,7	88,9	88,4	87,3	88,8	90,0	88,3	88,3	90,0	81,0
5.ª	89,0	90,3	90,0	89,6	89,0	89,7	90,8	89,6	88,3	90,0	81,0
m.	88,5	89,4	89,1	88,8	88,5	89,0	90,0	88,8	87,9	90,0	81,0

Quadro 6

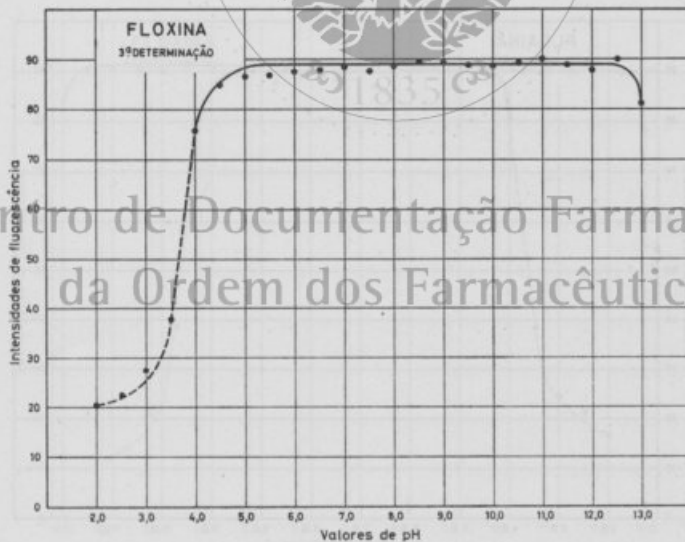


Fig. 6

Variação do poder fluorescente das soluções de **floxina** com o pH do meio (3.ª determinação)

## 4.ª determinação

pH	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5
1ª série	16,8	22,8	24,2	37,9	79,8	90,5	89,6	90,0	90,4	92,6	90,8	88,0
2ª série	16,8	21,7	24,1	37,9	80,0	90,7	90,0	90,3	91,1	92,2	91,0	87,4
3ª série	16,2	21,3	23,8	38,3	80,9	90,8	90,2	91,0	91,8	92,7	91,2	88,6
4ª série	15,6	20,8	22,6	38,3	81,0	91,0	90,2	91,0	91,0	92,3	91,2	88,2
5ª série	15,1	20,2	23,0	38,8	82,0	91,0	91,2	91,8	91,8	92,8	91,8	88,9
médias	16,1	21,3	24,5	38,2	80,7	90,8	90,2	90,8	90,2	92,5	91,2	88,2

pH	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0	10,5	11,0	11,5	12,0	12,5	13,0
1ª	90,0	90,2	91,2	90,2	91,0	91,3	89,6	90,8	90,6	90,0	84,3
2ª	90,1	90,3	91,8	90,0	91,2	92,4	89,8	90,2	90,1	90,0	84,3
3ª	90,2	91,0	92,3	90,0	91,0	91,7	90,0	90,3	90,1	90,0	83,8
4ª	90,0	90,5	91,8	89,8	90,5	91,4	89,8	89,8	89,9	90,0	83,2
5ª	91,0	92,1	92,2	90,0	91,5	92,3	90,8	90,7	90,4	90,0	84,0
m.	90,2	90,8	91,8	90,0	91,0	91,8	90,0	90,3	90,2	90,0	83,9

Quadro 7

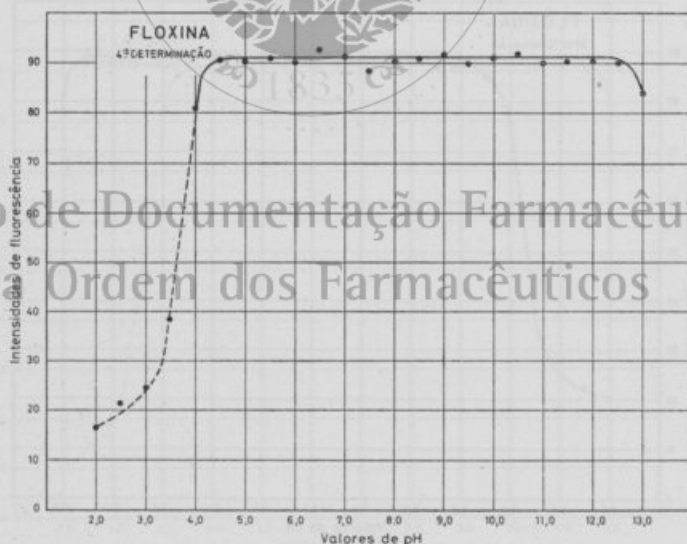


Fig. 7

Variação do poder fluorescente das soluções de **floxina** com o pH do meio (4.ª determinação)



## 5.ª determinação

pH	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5
1ª série	13,0	14,5	21,1	38,3	79,9	90,0	90,2	87,4	88,8	88,1	90,5	86,3
2ª série	12,2	13,6	19,8	38,2	80,2	90,2	91,2	87,7	88,8	88,3	90,0	86,8
3ª série	12,5	13,8	21,0	38,4	80,6	89,6	90,7	87,5	88,1	88,2	89,8	86,5
4ª série	11,7	13,6	21,0	38,8	79,7	90,2	91,6	88,1	89,1	89,0	90,0	87,2
5ª série	11,2	13,0	20,2	38,9	80,8	90,0	91,8	88,3	89,8	89,6	90,8	87,8
médias	12,1	13,7	20,6	38,5	80,2	90,0	91,3	87,8	88,9	88,6	90,2	86,9

pH	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0	10,5	11,0	11,5	12,0	12,5	13,0
1ª	89,9	90,0	89,3	87,2	90,8	89,5	89,5	89,0	90,0	90,0	78,3
2ª	90,8	90,7	90,7	88,8	90,5	90,5	91,8	90,4	91,2	90,0	77,8
3ª	89,8	89,2	90,2	88,7	91,4	90,0	91,1	90,0	90,2	90,0	78,5
4ª	91,1	91,6	91,3	88,7	91,0	90,0	91,8	90,0	91,2	90,0	79,1
5ª	91,5	92,2	91,8	89,8	90,8	90,0	91,8	90,7	90,1	90,0	78,8
m.	90,6	90,7	90,7	88,6	90,9	90,0	91,2	90,0	90,5	90,0	78,5

Quadro 8

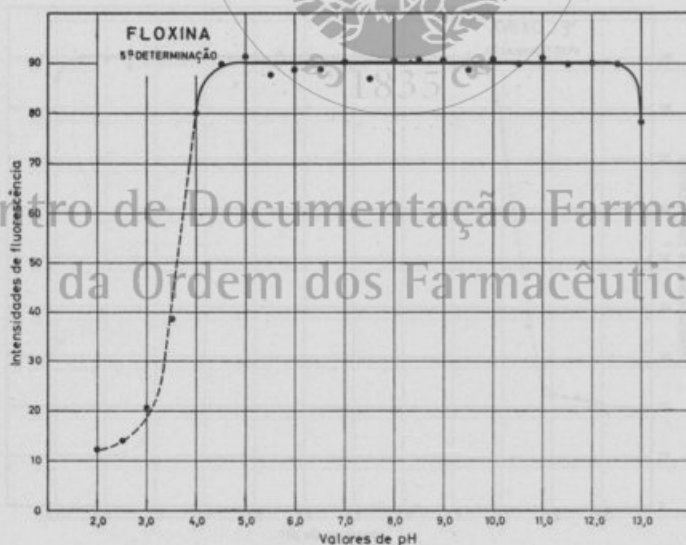


Fig. 8

Variação do poder fluorescente das soluções de **floxina** com o pH do meio (5.ª determinação)

## 6.ª determinação

pH	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5
1ª série	20,2	20,4	20,8	35,0	75,6	89,3	87,8	88,8	88,8	90,0	87,8	86,2
2ª série	20,2	22,2	22,2	35,0	75,8	89,0	89,2	90,0	90,0	90,2	88,2	87,2
3ª série	20,0	22,2	22,2	35,8	75,0	88,2	88,2	89,0	88,8	90,0	88,2	87,6
4ª série	20,2	22,5	22,2	36,8	74,3	87,0	87,0	88,2	87,4	88,8	86,8	86,0
5ª série	19,4	19,8	21,7	36,6	74,8	88,0	87,3	88,2	88,0	89,3	87,6	87,0
médias	20,0	21,2	21,8	35,8	75,1	88,1	87,9	88,8	88,6	89,6	87,5	86,8

pH	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0	10,5	11,0	11,5	12,0	12,5	13,0
1ª	90,8	91,0	90,3	90,2	91,5	90,2	91,8	88,0	90,2	90,0	86,5
2ª	88,2	90,0	90,0	89,0	90,5	90,2	91,2	87,9	88,6	90,0	85,5
3ª	90,0	90,8	90,0	90,0	91,0	90,3	91,0	87,9	90,2	90,0	85,0
4ª	88,6	90,6	90,2	90,0	90,8	89,5	91,0	87,0	89,8	90,0	84,5
5ª	89,5	90,6	90,6	89,0	90,8	90,2	92,6	89,3	90,5	90,0	86,0
m.	89,4	90,6	90,2	89,6	90,9	90,1	91,5	88,0	89,8	90,0	85,5

Quadro 9

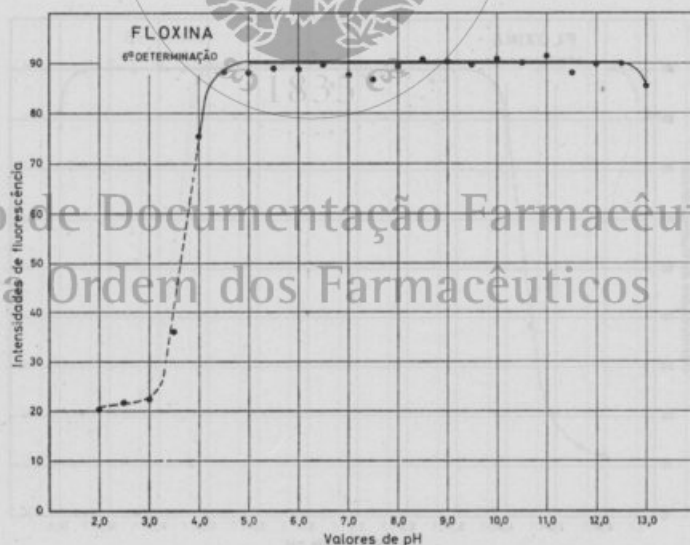


Fig. 9

Variação do poder fluorescente das soluções de **floxina** com o pH do meio (6.ª determinação)

## 7.ª determinação

pH	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5
1ª série	15,2	13,0	20,2	38,6	82,0	90,0	89,3	90,2	90,8	91,0	91,8	91,8
2ª série	14,5	12,3	19,8	38,5	80,0	89,2	89,2	89,8	90,3	90,8	91,0	91,3
3ª série	14,6	12,0	19,9	39,0	80,0	90,5	90,0	91,5	91,2	92,8	93,0	91,8
4ª série	14,3	12,5	19,8	39,4	80,5	90,6	90,8	91,6	92,0	92,4	92,2	91,8
5ª série	14,5	12,5	19,4	39,6	80,5	90,3	90,0	90,0	91,0	92,0	92,0	91,8
médias	14,6	12,4	19,8	39,0	80,6	90,1	89,8	90,6	91,0	91,8	92,0	91,7

pH	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0	10,5	11,0	11,5	12,0	12,5	13,0
1ª	91,8	91,8	92,6	93,0	91,2	91,0	91,2	89,8	91,0	90,0	82,0
2ª	92,0	91,8	92,8	92,8	90,9	91,0	92,0	90,8	92,8	90,0	83,0
3ª	91,4	91,8	92,8	93,2	91,2	91,4	91,6	90,0	92,6	90,0	82,3
4ª	91,3	91,1	92,8	93,0	90,9	91,0	91,0	90,1	92,0	90,0	82,4
5ª	91,7	91,3	92,8	93,0	90,9	91,1	91,8	90,0	92,8	90,0	82,8
m.	91,6	91,5	92,7	93,0	91,0	91,1	91,6	90,1	92,4	90,0	82,5

Quadro 10

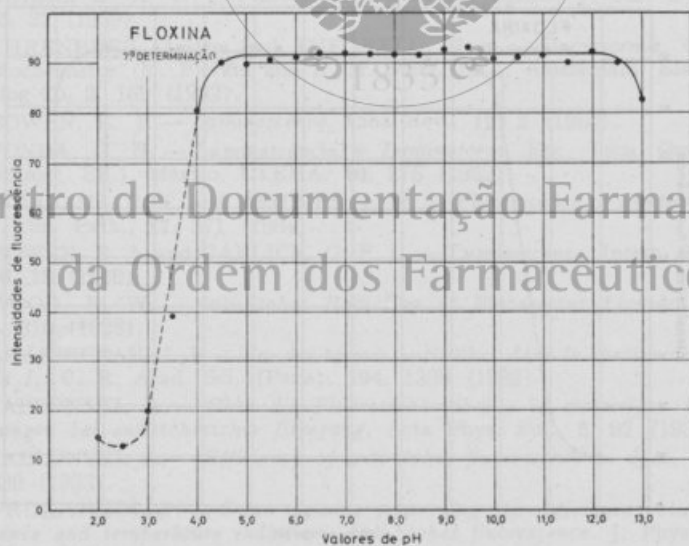


Fig. 10

Varição do poder fluorescente das soluções de **floxina** com o pH do meio (7.ª determinação)

## 8.ª determinação

pH	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5
1ª série	10,3	11,2	18,6	39,0	77,6	87,5	90,0	89,8	88,5	90,2	90,0	90,3
2ª série	10,2	11,2	18,5	39,0	78,0	87,0	88,6	89,2	88,5	90,6	90,0	90,0
3ª série	10,2	11,3	18,8	40,5	78,0	87,8	89,2	89,6	89,0	90,5	90,0	89,9
4ª série	10,3	11,7	18,6	40,1	79,0	88,2	89,8	90,0	89,3	91,0	90,6	89,5
5ª série	9,8	11,3	18,6	39,7	78,5	87,2	89,6	90,0	88,3	91,0	90,0	89,6
médias	10,1	11,3	18,6	39,7	78,2	87,5	89,4	89,7	88,7	91,4	90,1	89,8

pH	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0	10,5	11,0	11,5	12,0	12,5	13,0
1ª	91,4	91,8	92,0	88,0	91,7	91,3	91,3	90,0	92,4	90,0	81,0
2ª	91,0	91,7	93,0	89,6	92,0	91,3	91,8	89,5	92,0	90,0	80,6
3ª	91,2	91,8	91,7	88,8	91,3	91,4	92,0	90,0	92,5	90,0	81,0
4ª	91,7	92,2	93,0	89,0	92,3	92,0	92,2	90,0	92,4	90,0	80,5
5ª	91,3	92,8	91,4	88,6	92,7	92,7	92,5	90,0	92,8	90,0	80,6
m.	91,3	92,0	92,2	88,8	92,0	91,7	91,9	89,9	92,4	90,0	80,7

Quadro 11

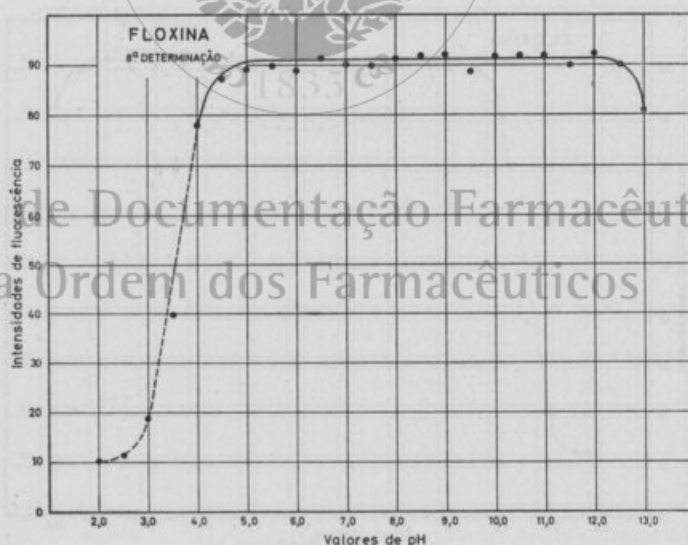


Fig. 11

Variação do poder fluorescente das soluções de **floxina** com o pH do meio (8.ª determinação)

## BIBLIOGRAFIA

- [1] DUTT, S. — *Fluorescence in organic compounds*. J. Ind. chem. Soc., **7**, 505 (1931).
- [2] PRINGSHEIM, P. — *The fluorescence of organic compounds in solution*. Trans. Faraday Soc., **35**, 28 (1939).
- [3] BOWEN, J. — *Light emission from organic molecules*. Chem. Brit., **2**, 249 (1966).
- [4] BALLY, E. C. — *Theory of absorption, fluorescence and phosphorescence*. Astrophys. J., **42**, 4 (1915).
- [5] BREWSTER, Sir David — *On the colours of natural bodies*. Trans. roy. Soc. (Edinburgh), **12**, 542 (1833).
- [6] LÉPINE, M. G. — *Étude expérimentale sur la fluorescence des solutions*. Ann. Phys. (Paris), **4**, 207 (1915).
- [7] PERRIN, Jean — *Observations sur la fluorescence*. C. R. Acad. Sci. (Paris), **177**, 469 (1923).
- [8] JETTE, E. and WEST, W. — *Studies on fluorescence and photosensitization. II. Fluorescence in aqueous solutions*. Proc. roy. Soc. (London), **A 121**, 299 (1928).
- [9] FONDA, G. R. — *The fundamental Principles of Fluorescence*. Trans. Amer. Inst. elec. Eng., **57**, 1 (1938).
- [10] BOWEN, E. J. — *Fluorescence in solution*. Trans. Faraday Soc., **35**, 15 (1939).
- [11] BOUTARIC, A. — *La fluorescence des solutions*. Rev. Gén. Sci., **51**, 176 (1941).
- [12] ADAMS, D. A. W. — *Fluorescent brightening agents*. J. Soc. Dyers Colour., **75**, 22 (1959).
- [13] EHRENBERG, Anders and THEORELL, Hugo — *Fluorescence*. Comprehensive Biochemistry (M. Florkin and E. H. Statz, Ed.), Amsterdam, Elsevier Publishing Co, **3**, 169 (1962).
- [14] BOWEN, E. J. — *Luminescence*. Ciba Rev., **12**, 2 (1960).
- [15] FONDA, G. R. — *Luminescência y Luminóforos*. Enc. Tecn. Quím. (Kirk y Othmer, Ed.), México, UTEHA, **10**, 275 (1962).
- [16] WILLIAMS, R. T. and BRIDGES, J. W. — *Fluorescence of solutions: A review*. J. clin. Path., **17**, 371 (1964).
- [17] BOWEN, E. J. and GARLICK, G. F. L. — *Luminescence*. Intern. Sci. Technol., **56**, 18 (1966).
- [18] WOOD, R. W. — *Anti-Stokes Radiation of Fluorescent Liquids*. Phil. Mag., **6**, 310 (1928).
- [19] AGARBICEAU, I. I. — *Sur les termes antistokes dans le spectre de fluorescence de I<sub>2</sub>*. C. R. Acad. Sci. (Paris), **194**, 1338 (1932).
- [20] JABLONSKI, A. — *Über die Fluoreszenzausbeute in wasserigen Fluoreszeinlösungen bei antistokesscher Erregung*. Acta Phys. Pol., **2**, 97 (1933).
- [21] JABLONSKI, A. — *Efficiency of anti-stokes fluorescence in dyes*. Nature, **131**, 839 (1933).
- [22] PRINGSHEIM, P. — *Some remarks concerning the difference between luminescence and temperature radiation. Anti-Stokes fluorescence*. J. Phys. USSR, **10**, 495 (1946).
- [23] LANDAV, L. — *On the thermodynamics of photoluminescence*. J. Phys. USSR, **10**, 503 (1946).
- [24] JABLONSKI, A. — *Yield of anti-stokes fluorescence of dye solutions*. Acta Phys. Pol., **13**, 239 (1954).



- [25] NEPORENT, B. S. and BORISEVICH, N. A. — *A study of anti-stokes fluorescence of vapours of aromatic compounds*. Dokl. Akad. Nauk SSSR, **94**, 447 (1954).
- [26] STOKES, George C. — *On the change of refrangibility of light*. Phil. Trans. roy. Soc. (London), **142**, 463 (1852).
- [27] STOKES, George C. — *On the change of refrangibility of light. N.º II*. Phil. Trans. roy. Soc. (London), **143**, 385 (1853).
- [28] BOHR, N., KRAMMERS, H. A. and SLATER, J. C. — *Quantum theory of radiation*. Phil. Mag., **47**, 832 (1924).
- [29] VINOKUROV, L. and LEVSHIN, V. — *Extinction of fluorescence*. C. R. Acad. Sci. (Moscow), **2**, 125 (1936).
- [30] VAVILOV, S. — *Some remarks on the Stokes Law*. J. Phys. USSR, **9**, 68 (1945).
- [31] STEPANOV, B. J. — *Vavilov's rule (luminescent yield)*. Usp. Fiz. Nauk, **58**, 3 (1956).
- [32] COLOMBIER, M. — *Quelques applications de la lumière de Wood*. Ann. Falsif. Fraudes, **24**, 89 (1931).
- [33] MELLET, R. et BISHOFF, M. A. — *Réactions chimiques et titrages volumétriques en lumière de Wood*. C. R. Acad. Sci. (Paris), **182**, 1616 (1926).
- [34] BOURDON, R. — *Le phénomène de fluorescence et ses applications analytiques*. M. P. Chim. anal., **15**, 1 (1967).
- [35] CLAVERA, José Maria — *Los indicadores fluorescentes en las medidas de acidez de los vinos tintos*. An. Soc. Esp. Fis. Quim., **29**, 494 (1931).
- [36] CAMPO, A. del y SIERRA, F. — *Nueva volumetria de ortowolframatos con indicadores fluorescentes*. An. Soc. Esp. Fis. Quim., **33**, 364 (1935).
- [37] DÉRIBÉRÉ, Maurice — *L'analyse par les indicateurs fluorescents*. Ann. Chim. anal. Chim. appl., **18**, 37 (1936).
- [38] DÉRIBÉRÉ, Maurice — *Dispositifs simples pour les analyses au moyen d'indicateurs fluorescents*. Ann. Chim. anal. Chim. appl., **23**, 123 (1941).
- [39] DEIBNER, Léonce — *Dispositif permettant l'observation aisé, à la température normal, du virage des indicateurs fluorescents en lumière de Wood ainsi que la lecture facile, dans l'obscurité, des volumes sur les microburettes*. Chim. anal., **33**, 346 (1951).
- [40] CRIDDLE, Dean W. and TORNEAU, Robert L. — *Fluorescent indicator adsorption method for hydrocarbon-type analysis*. Anal. Chem., **23**, 1620 (1951).
- [41] VECEREK, B. and SHORONSKY, O. — *Titracni fluorometer*. Chem. Listy, **47**, 272 (1953).
- [42] BROOK, J. H. T. — *Use of indicators to follow acid-base reactions in benzene*. Trans. Faraday Soc., **63**, 2034 (1967).
- [43] KOLTHOFF, I. M. et alii — *Quantitative Chemical Analysis*, 4th edn. London, The Macmillan Co, 1969.
- [44] KONSTANTINOVA-SHLEZINGER, M. A., Ed. — *Fluorimetric Analysis* (Transl. N. Kaner). Jerusalem, Israel Program for Scientific Translations, 1965, p. 108.
- [45] RADLEY, J. A. and GRANT, Julius — *Fluorescence analysis in ultra-violet light*, 4th edn. London, Chapman & Hall Ltd, 1954, p. 421.
- [46] DÉRIBÉRÉ, Maurice — *Les applications pratiques de la luminescence*, 3ème ed. Paris, Dunod, 1955.
- [47] BAYLE, Edmond et FABRE, René — *Recherches sur la fluorescence de quelques composés organiques*. C. R. Acad. Sci. (Paris), **178**, 632 (1924).
- [48] CAMPBELL, N. — *La fluorescence des composés organiques*. Endeavour, **5**, 155 (1946).
- [49] RADLEY, J. A. and GRANT, Julius — *Fluorescence analysis in ultra-violet light*, 4th edn. London, Chapman & Hall Ltd, 1954, p. 421.
- [50] MERCK, E. — *Buffer Substances. Buffer Solutions. Buffer Titrissols*. Darmstadt, E. Merck, s/d.
- [51] DIEM, Konrad — *Documenta Geigy, Tables Scientifiques*, 6ème ed. Bâle, J. R. Geigy S. A., 1963.

- [52] CHASE, Merrill W. — *Buffers*. Meth. Immun. Immunochem., Vol. 2, William Chase, Ed., New York, Academic Press, 1968, p. 365.
- [53] BATES, Roger G. — *Determination of pH. Theory and Practice*. New York, John Wiley & Sons Inc, 1965.
- [54] GOMES, DÁMASO José da Silva — *ESTUDOS SOBRE FLUORESCÊNCIA. Variação do poder fluorescente das soluções de diversas substâncias com a concentração e o pH do meio*. Dissertação de Doutoramento apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, Lisboa, 1971.
- [55] GOMES DÁMASO José da Silva — *Estudos sobre fluorescência. I. Variação da intensidade de fluorescência das soluções de metil-umbeliferona com a concentração e o pH do meio*. Rev. Port. Farm., **21**, 55 (1971).
- [56] GOMES, DÁMASO José da Silva — *Études sur la fluorescence. II. Variation de l'intensité de fluorescence des solutions de luminol avec la concentration et le pH du milieu*. Rev. Port. Farm., **21**, 219 (1971).
- [57] GOMES, DÁMASO José da Silva — *Estudos sobre fluorescência. III. Variação da intensidade de fluorescência das soluções de metil-esculetina com a concentração e o pH do meio*. Rev. Port. Farm., **21**, 245 (1971).
- [58] GOMES, DÁMASO José da Silva — *Studies on fluorescence. IV. Variation of the fluorescence intensity of the solutions of 1-naphthol as a function of the concentration, and as a function of the pH of the medium*. Rev. Port. Farm., **21**, 338 (1971).
- [59] PERRIN, Francis — *Loi de décroissance du pouvoir fluorescent en fonction de la concentration*. C. R. Acad. Sci. (Paris), **178**, 1978 (1924).
- [60] PERRIN, Francis — *La fluorescence des solutions*. Ann. Phys. (Paris), **12**, 169 (1929).
- [61] VAVILOV, S. I. — *The Theory of the Influence of Concentration on the Fluorescence of Solutions*. J. Phys. USSR, **7**, 141 (1943).
- [62] HEINTZ, E. — *Sur l'intensité de la fluorescence de solutions*. J. Chim. phys., **47**, 676 (1950).
- [63] PARKER, C. A. and REES, W. T. — *Fluorescence spectrometry*. Analyst, **87**, 83 (1962).
- [64] HOWERTON, H. K. and WASILEWSKI, J. C. — *A new instrument for automatic colorimetric and fluorimetric titrations*. Titrimetric Methods, New York, Plenum Press Corporation, 1961.
- [65] KAVANAGH, Frederik — *New photoelectric fluorimeter and some applications*. Ind. Eng. Chem., Anal. Ed., **13**, 108 (1941).
- [66] PARKER, C. A. and BARNES, W. J. — *Some experiments with spectrofluorimeters and filter fluorimeters*. Analyst, **82**, 606 (1957).
- [67] CORNING GLASS WORKS — *Glass Color Filters*. New York, Corning, 1965.
- [68] STECHER, Paul G., Ed. — *The Merck Index of Chemicals and Drugs*, 8th edn. Rahway, New Jersey, U. S. A., Merck & Co, 1968.
- [69] ROSE, Arthur and Elizabeth — *The Condensed Chemical Dictionary*, 7th edn. New York, Reinhold Publishing Corporation, 1969.
- [70] FOURNIER, E. — *Sur l'expérience à la fluoresceine au gouffre du Paradis*. C. R. Acad. Sci. (Paris), **200**, 480 (1935).
- [71] GALANIN, M. D. — *Effect of the temperature on the duration of luminescence of fluorescein solutions*. Dokl. Akad. Nauk SSSR, **70**, 989 (1950).
- [72] FUJIMORI, E. — *Fluorescent reactions. III. Fluorescence of fluorescein derivatives*. J. chem. Soc. (Japan), Pure Chem. Sec., **72**, 315 (1951).
- [73] YOSHIDA, Z. et alii — *The relation between fluorescence and chemical constitution of organic compounds*. Bull. Inst. Chem. Res. Kyoto Univ., **28**, 76 (1952).
- [74] CORKHILL, J. M. and GRAHAM-BRYCE, I. J. — *The luminescence of some substituted naphthalenes*. J. chem. Soc. (London), **1961**, 3893 (1961).
- [75] FORSTER, Leslie S. and DUDLEY, Daniel — *Luminescence of fluorescein dyes*. J. phys. Chem., **66**, 838 (1962).

- [76] FLECK, H. R. et alii — *Some examples of fluorescence acidimetric adsorption indicators*. Analyst, **60**, 32 (1935).
- [77] WOOD, R. W. — *Fluorescence and Photo-Chemistry*. Phil. Mag., **43**, 757 (1922).
- [78] ESCOUROU, R. — *La fluorescence des produits aromatiques*. Chim. Ind., **24**, 779 (1930).
- [79] RADLEY, J. A. — *Ultra-violet light as an aid to volumetric analysis*. Chem. Age, **1936**, 152 (1936).
- [80] GRANT, Julius — *Fluorescence in Ultra-Violet Light as an aid to Chemical Analysis*. Curr. Sci., **4**, 801 (1936).
- [81] SVESHNIKOV, B. — *The quenching of fluorescence of dyes by foreign substances*. Acta Physicochim. USSR, **4**, 453 (1936).
- [82] BOUTARIC, A. et BOUCHARD, J. — *Étude du pouvoir fluorescent de quelques solutions fluorescentes excités par la radiation U. V. J. Phys.*, **8**, 1 (1937).
- [83] KENNY, Frederik and KURTZ, R. B. — *Dark-chamber titrimeter for chemiluminescent indicator titrations in coloured solutions*. Anal. Chem., **23**, 382 (1951).
- [84] ODA, R. and YOSHIDA, Z. — *Theory on the fluorescence and chemical constitution of organic compounds*. Mem. Fac. Eng. Kyoto Univ., **13**, 108 (1951).
- [85] NURMUKLAMETOV, R. W. et alii — *Luminescence and structure of axo compounds*. Fiz. Probl. Spektroskopiya Akad. Nauk SSSR, materialy 13-go Soveshch, **1**, 283 (1962).
- [86] MELIKADZE, D. D. — *Fluorescence of organic compounds*. Dokl. Inst. Khim., Akad. Nauk Gruz. SSSR, **16**, 31 (1962).
- [87] McCAPRA, Frank — *The chemiluminescence of organic compounds*. Quart. Rev. chem. Soc. (London), **20**, 485 (1966).
- [88] HAAS, John W. — *Chemiluminescent Reactions in Solutions*. J. chem. Educ., **44**, 396 (1967).
- [89] AMERICAN INSTRUMENT Co INC — *Luminescence Data Sheet n.º 2392-11*. Maryland, American Instrument Co Inc, 1969.
- [90] CANALS, M. E. et alii — *Sur la fluorescence des sels de quinine*. Bull. Soc. chim. France, **2**, 21 (1935).
- [91] LINNEWIEL, H. A. and VISSER, B. J. — *Fluorescence of Quinine in an Alkaline Medium and in Absolute Ethanol*. Nature, **195**, 699 (1962).
- [92] DROBNIK, Jaroslav and YEARGERS, Edward — *On the use of Quinine Sulfate as a fluorescent standard*. J. molec. Spectrosc., **19**, 454 (1966).
- [93] CONNORS, Kenneth A. — *A Textbook of Pharmaceutical Analysis*. New York, John Wiley & Sons Inc, 1967, p. 219.
- [94] CHEN, Raymond F. — *Some characteristics of the fluorescence of quinine*. Anal. Biochem., **19**, 374 (1967).
- [95] RUSAKOWICZ, R. and TESTA, A. C. — *A comparison of quinine bisulfate and 9,10-diphenylanthracene as fluorescence standards*. J. phys. Chem., **72**, 793 (1968).
- [96] VOLMAR, Y. — *Variation de la fluorescence en fonction du pH*. Bull. Soc. chim. France, **41**, 302 (1927).
- [97] VOMAR, Y. — *Les phénomènes de fluorescence en analyse chimique: volumétrie par fluorescence*. Arch. Phys. biol., **6**, 61 (1927-1928).
- [98] DÉRIBÈRE, Maurice — *L'application des indicateurs fluorescents à l'analyse volumétrique et aux mesures du pH et du rH*. Bull. Assoc. chim., **55**, 275 (1938).
- [99] VOLMAR, Y. — *Acidimétrie-alcalimétrie en présence de quelques indicateurs fluorescents*. Chim. Ind., **37**, 446 (1936).
- [100] KAVANAGH, F. and GOODWIN, R. H. — *The use of pH-fluorescence curves to identify fluorescent organic compounds*. Arch. Biochem., **20**, 315 (1949).
- [101] NEELAKANTAM, K. and VISVANATH, G. — *Fluorescent indicators for acid-base titrations. I*. Curr. Sci. (India), **19**, 15 (1950).
- [102] KISHORE, J. et alii — *Intensity of fluorescence of dyes in solution*. Indian J. Phys., **36**, 415 (1962).

- [103] CONRAD, Anne L. — *Fluorimetry*. Treatise on Analytical Chemistry (I. M. Kolthoff and P. J. Elving, Ed.), New York, Interscience Publishers, Parte I, 5, 3057 (1966).
- [104] TEMKINA, V. Ya. et alii — *New Fluorescent Indicators*. J. anal. Chem. USSR, 22, 547 (1967).
- [105] KONSTANTINOVA-SHLEZINGER, M. A., Ed. — *Fluorimetric Analysis* (Transl. N. Kaner). Jerusalem, Israel Program for Scientific Translations, 1965, p. 109.
- [106] RADLEY, J. A. and GRANT, Julius — *Fluorescence Analysis in ultra-violet light*, 4th edn. London, Chapman & Hall Ltd, p. 421.
- [107] DÉRIBÈRE, Maurice — *Les applications pratiques de la luminescence*, 3ème ed. Paris, Dunod, 1955, p. 119.
- [108] DÉRIBÈRE, Maurice — *Les indicateurs fluorescents. Leur emploi. L'importance du rH en fluorescence*. Tiba, 1937, 349 (1937).
- [109] DE MENT, Jack — *Fluorescent indicators*, in «Handbook of Chemistry and Physics», 49th edn, Robert C. Weast Ed., Cleveland, Ohio, The Chemical Rubber Co, 1968, p. D83.
- [110] UDENFRIEND, Sidney — *Fluorescence Assay in Biology and Medicine*, 3th Print., New York, Academic Press, 1964, p. 472.
- [111] LANGE, Norbert Adolph — *Handbook of Chemistry*, 10th edn. rev. New York, McGraw-Hill Book Co, 1967, p. 980.
- [112] EASTMAN KODAK COMPANY — *Fluorescent Indicators*. Org. chem. Bull., 29 (4), 1957.
- [113] TOMICEK, O. — *Chemical Indicators* (Transl. A. R. Weier). London, Butterworths Scientific Publications, 1951.
- [114] KENNY, Frederic and KURTZ, R. B. — *Luminol as a Chemiluminescent Indicator*. Anal. Chem., 23, 339 (1951).
- [115] ERDEY, L. et alii — *Luminol as a fluorescent acid-base indicator*. Talanta, 13, 463 (1966).
- [116] GEORGE, Henri et BAYLE, Edmond — *Définition spectrophotométrique des couleurs de fluorescence*. C. R. Acad. Sci. (Paris), 178, 1895 (1924).
- [117] KOWALSKI, J. de — *Influence de la température sur la Loi de Stokes*. Radium, 7, 56 (1910).
- [118] BOUCHARD, Jean — *Influence de la viscosité sur la décroissance du pouvoir fluorescent des solutions de certaines matières colorantes en fonction de la concentration*. C. R. Acad. Sci. (Paris), 199, 43 (1934).
- [119] BOWEN, E. J. — *Viscosity and temperature effects in fluorescence*. Disc. Faraday Soc., 27, 40 (1959).

## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

Este trabalho foi realizado nos Laboratórios do Instituto Nacional de Investigação Industrial, e constituiu encargo exclusivo desta Instituição.



## DOSAGEM NEFELOMÉTRICA DE HIDROLATOS

L. Nogueira Prista, M. Branquinho, M. T. Serra e R. Ramos Morgado

### 1. Introdução

A dosagem das essências contidas nos hidrolatos tem sido feita por variados processos (1-6), a maioria dos quais não permite um grau de rigor adequado, porquanto se trata de preparações muito diluídas que exigem o recurso a técnicas delicadas, de difícil execução.

Fundamentalmente, os processos clássicos de dosagem baseiam-se na extracção da essência por intermédio de solventes não miscíveis com a água, na sua precipitação, com subsequente medida de volume, ou na determinação da tensão superficial do hidrolato.

Qualquer dos métodos citados não permite avaliar o grau de saturação da água aromática e, em muitos casos, a sua aplicação não é praticável sem que sobrevenham erros grosseiros na dosagem.

Em face das dificuldades mencionadas, Cooper e Brecht (6) experimentaram a adição aos hidrolatos de volumes determinados de soluções saturadas de diversos sais que produziam turvação proporcional ao teor em essência daqueles. Tendo trabalhado com as águas aromáticas mais correntemente utilizadas nos Estados Unidos da América do Norte, aqueles autores verificaram ser o citrato de sódio o sal mais adequado para o efeito. Em linhas gerais, a técnica seguida consiste na determinação do volume de solução saturada de citrato de sódio necessário para produzir turvação persistente com uma dada quantidade de hidrolato. Construíram, assim, curvas-padrão relacionando percentagens de saturação do hidrolato e volumes de solução citratada, as quais tornavam possível determinar, por interpolação, o teor em essência do hidrolato-problema.

Dada a simplicidade do processo, propusemo-nos elucidar a viabilidade da sua aplicação aos hidrolatos inscritos na Farmacopeia Portuguesa mas deparámos com inúmeras dificuldades, pois só conseguimos obter turvações proporcionais ao grau de saturação com águas de hortelã-pimenta e de canela. O emprego de outras soluções salinas como reagentes de turvação mostrou-se, também, improficuo, tendo por isso desistido da utilização da técnica de Cooper e Brecht.



Entretanto, o método sugeriu-nos a ideia de ensaiar outros reagentes de turvação que não os sais, apreciando-se a opalescência obtida por meio de um nefelómetro. Com efeito, um hidrolato é, geralmente, uma solução coloidal, cujas partículas de essência dispersa têm diâmetros extremamente pequenos, o que se deve à destilação por arrastamento pelo vapor de água ou a outros artifícios de técnica. Os hidrolatos comportam-se, por isso, tal como as dispersões muito perfeitas obtidas a partir das essências por acção solubilizante de tensoactivos dotados de EHL muito alto. Nestas circunstâncias, a adição a um hidrolato de um emulgente de água no óleo, de baixo EHL, deve produzir uma turvação, tanto mais acentuada quanto maior for o teor de essência dispersa.

Pensámos, pois, em utilizar os ésteres dos sorbitanos e sorbidos (Spans) como meio de originar a baixa do EHL do hidrolato, com aparecimento de uma subsequente turvação, que se determinou por nefelometria.

Na presente publicação descrevemos os ensaios efectuados para a escolha do emulgente adequado e sua concentração, bem como as condições técnicas operatórias seguidas.

## 2. Parte experimental

Segundo a técnica inscrita na Farmacopeia Portuguesa IV (7), prepararam-se amostras de hidrolatos naturais de Canela e de Tília (arrastamento pelo vapor de água) e de água de essência de canela (hidrolato artificial). Em qualquer dos casos, as drogas (casca de canela do Ceilão, flores de tília e essência de canela) satisfaziam às exigências oficiais. Para efeito de ensaio, considerou-se que as preparações obtidas correspondiam a uma saturação de 100 por cento em essência

### 2.1. Dosagem pelo método de Cooper e Brecht

Os três hidrolatos referidos diluíram-se com água destilada, de modo a conseguirem-se preparações cuja concentração, em relação às respectivas águas saturadas, variasse entre 50 e 95 por cento. O volume de cada amostra assim obtida foi de 15 ml, indicando-se na Tabela I as diluições efectuadas.

TABELA I

Concentração em essência das amostras de hidrolato ensaiado

Concentração (%)	N.º de ml de Hidrolato	N.º de ml de água adicionados
100 %	15	—
95 %	14,25	0,75
90 %	13,50	1,5
85 %	12,75	2,25
80 %	12	3
75 %	11,25	3,75
70 %	10,50	4,5
65 %	9,75	5,25
60 %	9	6
55 %	8,25	6,75
50 %	7,50	7,50
45 %	6,75	8,25
40 %	6	9
35 %	5,25	9,75
30 %	4,5	10,5

## Centro de Documentação Farmacêutica

Tanto o hidrolato natural como o hidrolato artificial de canela foram susceptíveis de dosagem pela técnica apontada. Os resultados obtidos com água de canela preparada por destilação encontram-se expressos na Tabela II e no gráfico I.

TABELA II

Volumes de solução saturada de citrato de sódio necessários para a obtenção de uma turvação persistente com amostras de hidrolato natural de canela (15 ml), de diversa concentração em essência

Concentração de hidrolato (%)	N.º de ml de solução saturada de citrato de sódio
100	1,00
95	1,10
90	1,30
85	1,60
80	2,80
75	3,20
70	6,20
65	6,30
60	7,50
55	12,00
50	28,80

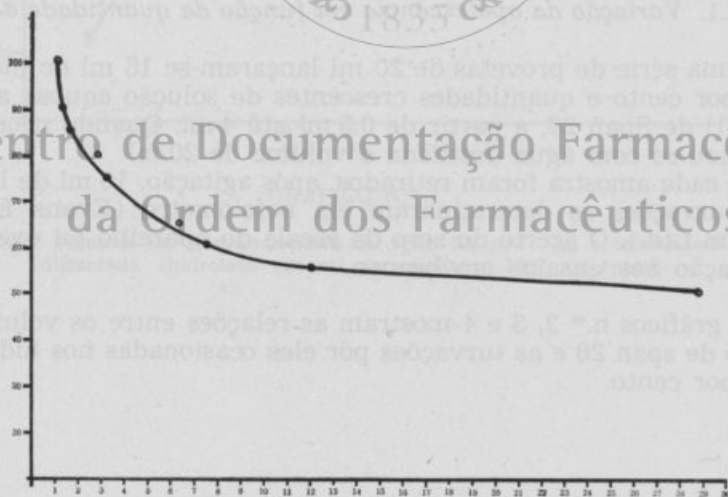


GRÁFICO N.º 1

Relação entre percentagem de hidrolato (saturação em essência) e o n.º de mililitros de solução saturada de citrato de sódio necessários para produzir turvação persistente

A aplicação da técnica de Cooper e Brecht à água de tília não resultou eficaz, tendo-se observado que, mesmo para o hidrolato a 100 por cento, não se conseguia turvação com o citrato de sódio. A substituição da solução saturada daquele sal por outras soluções saturadas, designadamente de citrato de potássio, cloreto de cálcio, sulfato de magnésio, fosfato de potássio, tartarato de sódio e potássio, cloreto de alumínio, cloreto de sódio, sulfato de sódio, brometo de sódio, brometo de cálcio, cloreto de amónio, brometo de potássio, cloreto de potássio, brometo de amónio, nitrato de potássio, fosfato de sódio e bitartarato de sódio, não deu melhores resultados, o mesmo acontecendo com misturas de sais como citrato de sódio, cloreto de cálcio e tartarato de sódio e potássio, e fosfato monossódico com fosfato trissódico.

## 2.2. *Dosagem nefelométrica em presença de monolaurato de sorbitano (Span 20)*

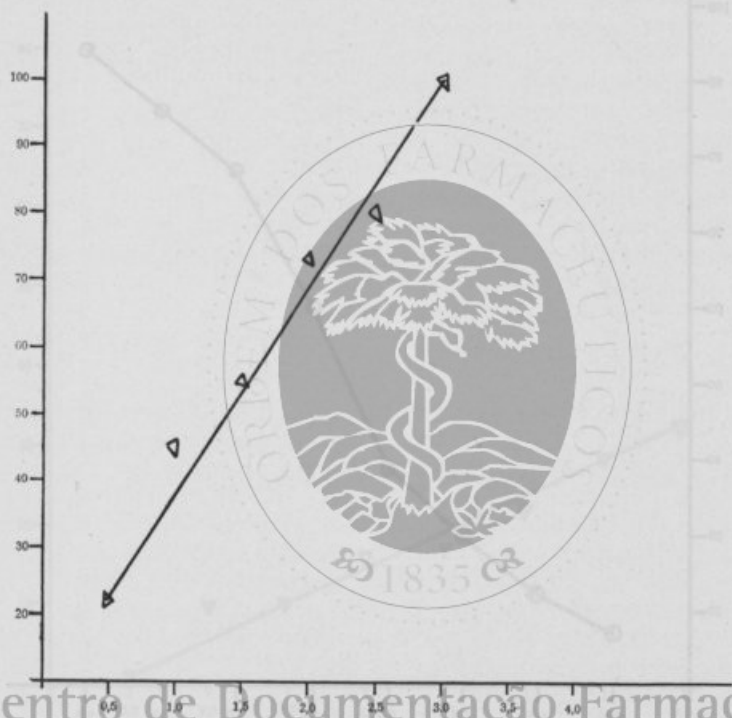
Tendo-se verificado, em ensaios qualitativos, que a adição de soluções de vários spans aos hidrolatos de diversas concentrações provocava turvação, aparentemente relacionada com a riqueza daqueles em essência, e notando-se, também, que esse fenómeno era mais nítido sempre que as soluções de emulgente estavam diluídas, escolhemos para as nossas experiências um span cujo EHL não fosse demasiado baixo. Explica-se, deste modo, a eleição do span 20 (EHL = 8,6) em detrimento de outros, como o span 80, que apresentam equilíbrios hidrófilos lipófilos aparentemente mais adequados para obter turvações.

### 2.2.1. *Variação da opalescência em função da quantidade de span.*

Numa série de provetas de 20 ml lançaram-se 16 ml de hidrolato a 100 por cento e quantidades crescentes de solução aquosa a 1 por mil (g/l) de Span 20, a partir de 0,5 ml até 4 ml. Quando necessário, completou-se com água destilada o volume de 20 ml.

De cada amostra foram retirados, após agitação, 10 ml de líquido, cujas turvações se determinaram em nefelómetro (Evans Electro-selenium Ltd.). O acerto do zero da escala do aparelho foi executado em relação aos ensaios em branco.

Os gráficos n.ºs 2, 3 e 4 mostram as relações entre os volumes de solução de span 20 e as turvações por eles ocasionadas nos hidrolatos a 100 por cento.



Centro de Documentação Farmacêutica

GRÁFICO N.º 2  
da Ordem dos Farmacêuticos

Relação entre volumes de solução aquosa de span 20 a 1 ‰ e intensidade de luz difractada (hidrolato natural de canela a 100 por cento)





2.3.3. Influência da temperatura e do intervalo de tempo entre a adição de span 20 aos hidrolatos e a leitura difractiva

Procurou-se determinar as condições óptimas de temperatura para obtenção do máximo de opalescência quando se adicionava o span 20 aos hidrolatos em estado. Para isso foram aquecidas a 70° durante períodos de tempo que variaram entre 30 minutos e 6 horas, amostras de 10 ml de cada hidrolato com 2 ml de span 20 e 2 ml de água destilada. Após períodos de repouso compreendidos entre 10 e 30 minutos procedeu-se à determinação da intensidade da luz difractada. Verificou-se não haver intensificação da opalescência em relação às amostras não aquecidas.

Apesar do facto se observar quando se fizeram leituras com hidrolato adicionado de span 20, o comportamento, mas com repouso variáveis desde 1 hora até 6 horas, não se alterou em relação à opalescência. Porém, para obter o máximo de opalescência, sendo mantido o span 20 em hidrolato, a temperatura deve ser elevada.

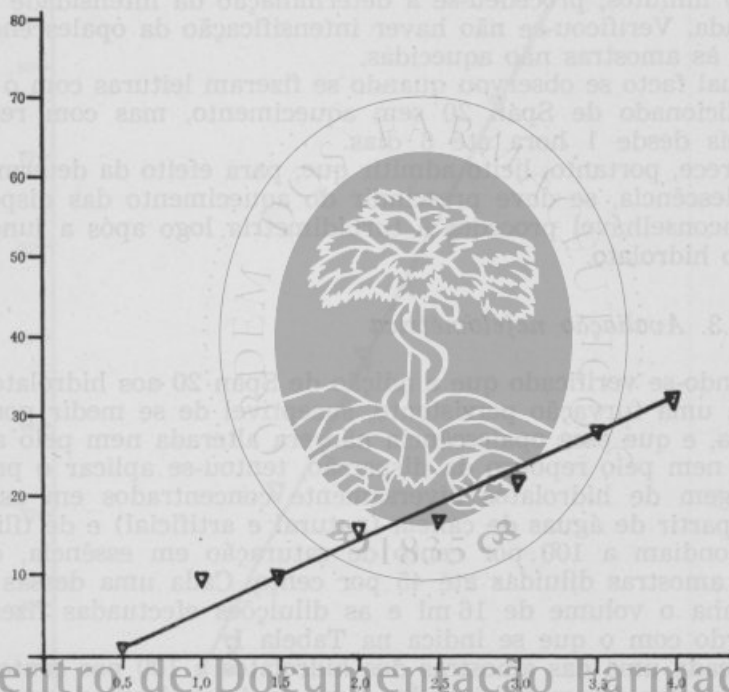
2.3.4. Influência da diluição do hidrolato de tília

Tendo-se verificado que a opalescência de um hidrolato de tília variava com a diluição, procurou-se determinar a diluição que proporcionava o máximo de opalescência. Para isso foram diluídas amostras de 10 ml de hidrolato de tília com 2 ml de span 20 e 2 ml de água destilada, em volumes de 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5 e 4,0 ml. A partir de 2,5 ml a opalescência não variou mais com a diluição. A partir de 2,5 ml a opalescência não variou mais com a diluição.

Centro de Documentação Farmacêutica

### GRÁFICO N.º 4 da Ordem dos Farmacêuticos

Relação entre volumes de solução aquosa de span 20 a 1 %/100 e intensidade de luz difractada (hidrolato de tília a 100 por cento)



### 2.2.2. *Influência da temperatura e do intervalo de tempo entre a adição de Span 20 aos hidrolatos e a leitura nefelométrica*

Procurou-se determinar as condições óptimas de temperatura para obtenção do máximo de opalescência quando se adicionava o span 20 aos hidrolatos em estudo. Para isso foram aquecidas a 70°, durante períodos de tempo que variaram entre 30 minutos e 6 horas, amostras de 16 ml de cada hidrolato com 2 ml de span 20 e 2 ml de água destilada. Após períodos de repouso compreendidos entre 10 e 20 minutos, procedeu-se à determinação da intensidade da luz difractada. Verificou-se não haver intensificação da opalescência em relação às amostras não aquecidas.

Igual facto se observou quando se fizeram leituras com o hidrolato adicionado de Span 20 sem aquecimento, mas com repousos variáveis desde 1 hora até 6 dias.

Parece, portanto, lícito admitir que, para efeito da determinação da opalescência, se deve prescindir do aquecimento das dispersões, sendo aconselhável proceder à turbidimetria logo após a junção do span ao hidrolato.

### 2.2.3. *Avaliação nefelométrica*

Tendo-se verificado que a adição de Span 20 aos hidrolatos ocasionava uma turvação persistente, susceptível de se medir por nefelometria, e que essa opalescência não era alterada nem pelo aquecimento, nem pelo repouso da dispersão, tentou-se aplicar o processo à dosagem de hidrolatos diversamente concentrados em essência.

A partir de águas de canela (natural e artificial) e de tília, que correspondiam a 100 por cento de saturação em essência, obtiveram-se amostras diluídas até 45 por cento. Cada uma dessas amostras tinha o volume de 16 ml e as diluições efectuadas fizeram-se de acordo com o que se indica na Tabela I.

A cada uma das amostras dos hidrolatos a 100 por cento e das suas diluições foram adicionados 2 ml de água destilada e 2 ml de solução aquosa de Span 20 a 1 por mil (g/l). A escolha deste volume foi um pouco arbitrária, pois apenas nos interessou eleger uma zona de opalescência que correspondesse a hidrolatos mais concentrados do que 50 por cento, sem que se obtivessem valores nefelométricos demasiado altos.

Os gráficos n.º 5, 6 e 7 mostram o aspecto das curvas obtidas com os hidrolatos ensaiados.



GRÁFICO N.º 5

Relação entre concentrações de hidrolato natural de canela e intensidades de luz difractada

2.2.2. *Influência da temperatura e do intervalo de tempo entre a adição de Spun 20 aos hidrolatos e a leitura nefelométrica*

Procurou-se determinar as condições óptimas de temperatura para obtenção do máximo de opalescência quando se adicionava o spun 20 aos hidrolatos em estudo. Para isso foram aquecidas a 70°, durante períodos de tempo que variaram entre 30 minutos e 4 horas, amostras de 10 ml de cada hidrolato com 2 ml de spun 20 e 2 ml de água destilada. Nos períodos de aquecimento compreendidos entre 10 e 20 minutos, procedeu-se à determinação da intensidade da luz difractada verificando-se não haver inversão da opalescência em relação às amostras não aquecidas.

Após isto se observou que se fizeram leituras com o hidrolato aquecido de Spun 20 e sem aquecimento, mas com repouso variável desde 1 hora até 24 horas.

Para se observar o efeito da duração da difracção da opalescência, foram feitas leituras em diferentes distâncias, sendo sempre utilizada a mesma distância de 10 cm e a duração do spa ao hidrolato de 1 hora.

2.2.3. *Relação entre a concentração de hidrolato e a intensidade da luz difractada*

Para se estabelecer a relação entre a concentração de hidrolato e a intensidade da luz difractada, foram feitas leituras com amostras de 10 ml de cada hidrolato com 2 ml de spun 20 e 2 ml de água destilada, efectuando-se leituras a 70° com repouso de 1 hora.

A partir de água quente artificial e de canela que correspondem a 100% de concentração em canela, obtiveram-se amostras de 10 ml de cada hidrolato com 2 ml de spun 20 e 2 ml de água destilada, efectuando-se leituras a 70° com repouso de 1 hora.

## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

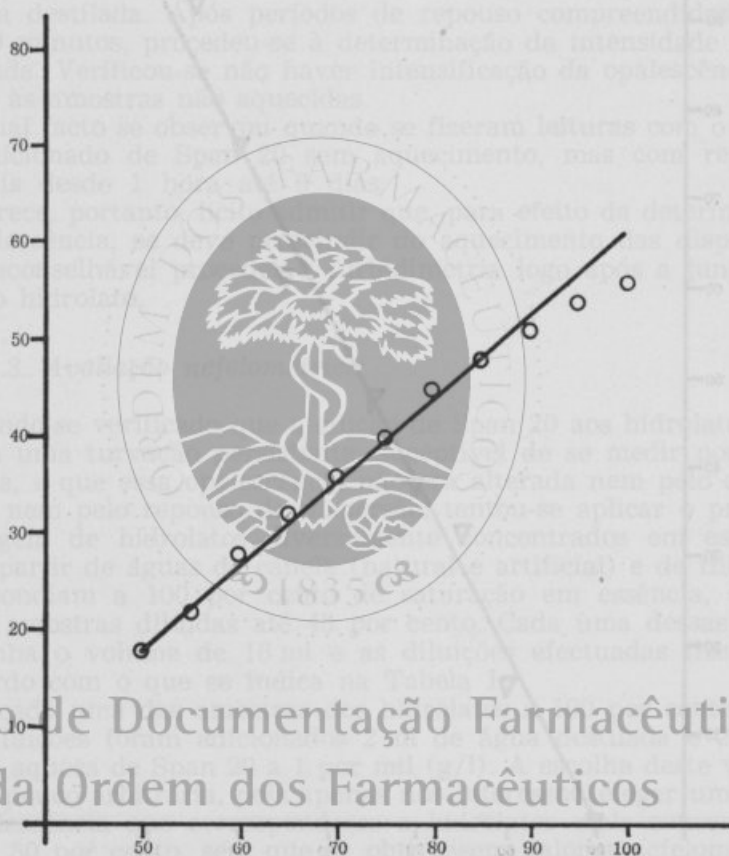


GRÁFICO N.º 6

Relação entre concentrações de hidrolato artificial de canela e intensidades de luz difractada



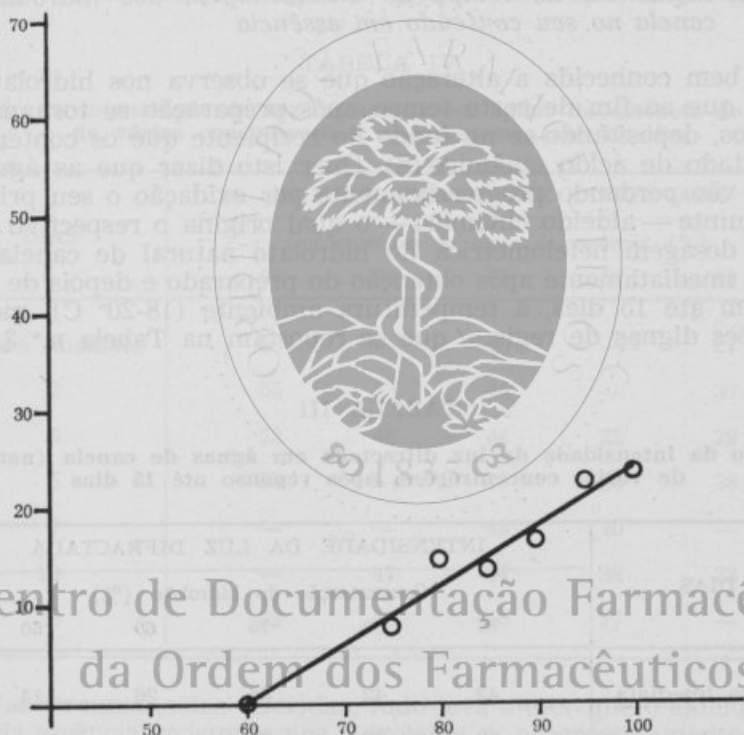


GRÁFICO N.º 7

Relação entre concentrações de hidrolato de tília e intensidades de luz difractada

A quase perfeita rectilínea do traçado revela haver proporcionalidade entre a turvação obtida e a concentração em essência nas amostras de hidrolato ensaiadas.

Para hidrolatos mais diluídos do que 70 por cento (o que na prática poucas vezes poderá verificar-se) o volume de solução de span 20 a juntar deve ser aumentado. Assim, por exemplo, para hidrolatos de tília, cuja concentração em essência se estime entre 40-60 por cento, deverão empregar-se 3 ml de solução de span 20, e para valores mais baixos do que aqueles é recomendável empregar 4 ml da solução emulgente.

### 2.3. *Influência do tempo de armazenagem dos hidrolatos de canela no seu conteúdo em essência*

É bem conhecida a alteração que se observa nos hidrolatos de canela que ao fim de certo tempo após preparação se tornam mais límpidos, depositando-se no fundo do recipiente que os contém, um precipitado de ácido cinâmico (8). Quer isto dizer que as águas de canela vão perdendo progressivamente por oxidação o seu principal constituinte — aldeído cinâmico — o qual origina o respectivo ácido.

A dosagem nefelométrica do hidrolato natural de canela, executada imediatamente após obtenção do preparado e depois de armazenagem até 15 dias, à temperatura ambiente (18-20° C), mostrou variações dignas de registo, que se reportam na Tabela n.º 3.

TABELA III

Varição da intensidade da luz difractada em águas de canela (naturais), de várias concentrações, após repouso até 15 dias

DIAS	INTENSIDADE DA LUZ DIFRACTADA				
	Concentração do hidrolato (%)				
	85	80	75	60	50
leitura imediata	43	42	35	26	14
1	29	26	19	—	—
3	26	24	—	16	12
4	21	19	15	—	12
7	20	18	14	—	12
15	17	18	—	13	12

Pela análise da Tabela n.º 3 nota-se uma acentuada baixa da turvação ao fim dos primeiros dias de preparação dos hidrolatos, estabelecendo-se um equilíbrio quando tenham decorrido cerca de

7 dias. Este equilíbrio parece atingir-se tanto mais rapidamente quanto mais diluída é a água aromática.

Outro tanto se registou com as águas artificiais de canela, indicando-se na Tabela n.º 4 os resultados dos ensaios conduzidos nesse sentido. Entretanto, as diminuições de turvação observadas com este hidrolato são menores do que as que se verificaram com o hidrolato natural, o que, quanto a nós, encontra explicação no facto de a primeira água ser uma dispersão imperfeita, cuja fase interna é constituída por gotículas de essência de dimensões relativamente elevadas. Assim, ao passo que a maior superfície da fase dispersa dos hidrolatos naturais justifica uma acentuada oxidação, esse fenómeno tem menor acuidade nos hidrolatos artificiais, cuja essência está menos dividida.

TABELA IV

Variação da intensidade da luz difractada em águas de essência de canela, de várias concentrações, após repouso até 15 dias

DIAS	INTENSIDADE DA LUZ DIFRACTADA				
	Concentração da água de essência (%)				
	90	80	75	55	50
leitura imediata	58	—	46	—	27
2	55	53	46	—	37
3	53	48	44	32	29
5	53	—	44	36	28
7	—	—	44	40	—
10	—	47	44	38	22
15	52	45	40	27	—

Nas circunstâncias referidas, tudo leva a crer que o aldeído cinâmico da essência, existente nos hidrolatos, é, progressivamente, transformado por oxidação, sendo esta mais pronunciada nas preparações em que a fase descontínua apresenta maior superfície.

Dada a impossibilidade de confirmar esta hipótese por dosagem do teor de aldeído cinâmico dos hidrolatos, em função do tempo de armazenagem, e isto porque estas preparações são demasiado diluídas para lhes aplicar os processos de titulação convencionais, optou-se pela improvisação de um método indirecto, que permitisse dosear grosseiramente aquele aldeído. O ensaio baseou-se na determinação do volume de  $\text{KMnO}_4$  N/100 que é necessário para oxidar os princípios contidos em 20 ml de hidrolato. O termo da titulação era dado pelo aparecimento de cor, devido ao excesso de permanganato. Estabeleceu-se, por outro lado, uma relação empírica entre o volume de

KMnO<sub>4</sub> N/100 e percentagens de aldeído cinâmico. Para isso, foram tituladas directamente pelo permanganato de potássio amostras de uma essência de canela cujo teor em aldeído cinâmico fora determinado pelo processo inscrito na Farmacopeia Portuguesa. O termo do ensaio reconhecia-se pela mudança de cor e pelo forte aroma a amêndoas amargas, o que, certamente, se devia à libertação do aldeído benzóico.

Partindo-se de amostras de essência que titulavam (processo inscrito na F. P. IV) 58,2 por cento de aldeído cinâmico, pode estabelecer-se que cada ml de KMnO<sub>4</sub> N/100 equivalia a 0,48 g de aldeído cinâmico (2,4 por cento).

Na Tabela n.º 5 indicam-se os resultados da titulação de amostras de hidrolato natural de canela, após armazenagem de alguns dias.

TABELA V

Teor aproximado do aldeído cinâmico em hidrolatos de canela, em função do tempo de armazenagem

DIAS	N.º de ml de KMnO <sub>4</sub> N/100 gastos	Aldeído cinâmico	
		(%)	(g)
1	1,3	3,12	0,62
3	1,1	2,64	0,52
4	0,9	2,16	0,43
5	0,5	1,20	0,24
6	0,3	0,72	0,14
7	0,3	0,72	0,14
8	0,3	0,72	0,14
9	0,3	0,72	0,14

A análise da Tabela n.º 5 mostra que os hidrolatos sofrem, inicialmente, uma quebra acentuada em aldeído cinâmico, atingindo-se um estado de equilíbrio ao fim de cerca de uma semana após a sua preparação.

Se bem que o processo utilizado só tenha interesse por permitir comparar os hidrolatos entre si (pois que os teores de aldeído cinâmico encontrados não devem corresponder à realidade), tornou possível confirmar a hipótese suscitada pelos resultados da dosagem nefelométrica das preparações.

Parece pois lícito admitir que se torna necessário um repouso, de cerca de oito dias, dos hidrolatos naturais de canela, sem o que

as preparações se apresentam muito diversamente concentradas em essência. Do mesmo modo, a titulação nefelométrica destes hidrolatos só dará resultados reprodutíveis quando aplicada às preparações que satisfaçam às condições anteriormente mencionadas.

### BIBLIOGRAFIA

- [1] Ranwez, F. — Proc. Am. Pharm. Assoc., 41, 398 (1893).
- [2] Ewers, E. — Proc. Am. Pharm. Assoc., 47, 403 (1899).
- [3] Guillaume, A. e Adnot, Y. — Chem. Abs., 29, 886 (1935).
- [4] Baird, J. — Proc. Am. Pharm. Assoc., 59, 96 (1911).
- [5] Mansel, A. e Vella, A. — Chem. Abs., 44, 3212 (1950).
- [6] Cooper, B. e Brecht, E. — J. Am. Pharm. Assoc., 41, 394 (1952).
- [7] Farmacopeia Portuguesa, IV, 2.<sup>a</sup> ed., Lisboa (1946).
- [8] Goris, A. e Liot, A. — Pharmacie Galénique, Masson et Cie., Paris (1949).



## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos



# PREPARAÇÃO DE SUPOSITÓRIOS ESTRATIFICADOS. TÉCNICA DE COLORAÇÃO E ESTUDO DA ESTABILIDADE

E. Azedo e L. Nogueira Prista

## 1. Introdução

Com a finalidade de serem evitadas incompatibilidades entre os fármacos componentes de uma preparação farmacêutica tem-se recorrido a vários artificios de técnica, dos quais salientamos, no caso dos supositórios, a estratificação em camadas perpendiculares ao seu eixo maior.

Embora pouco generalizada, tem-se intentado, nos últimos anos, a coloração dos estratos constituintes da forma, de tal modo que não só se beneficie o aspecto dos supositórios, mas, também, se tornem facilmente visíveis as suas diferentes camadas (1, 2, 3).

Uma vez que a maioria dos corantes permitidos por lei é hidrossolúvel, a coloração de supositórios cujo excipiente seja lipófilo (e estes representam a quase totalidade) ou é irregular, por haver má distribuição, ou obriga a preparar corantes solúveis nos óleos.

Recentemente, Balatre *et al.* (3) sugeriram a transformação de corantes hidrossolúveis em lipossolúveis por simples reacção com tensoactivos catiónicos, dispersando-se, em óxido de titânico, o material obtido que, assim, se incorporava no excipiente.

No presente trabalho descreve-se a preparação de corantes lipossolúveis, conseguidos a partir de corantes permitidos entre nós para a alimentação, os quais se fizeram reagir com cloreto de benzalcónio.

A copulação decorreu a pH 9 e o corante lipófilo foi extraído pelo clorofórmio, dispersando-se no excipiente a solução corada. Por aquecimento, auxiliado pelo vácuo, procedeu-se, depois, à eliminação do dissolvente.

Alguns dos corantes preparados utilizaram-se para dar coloração às camadas de supositórios estratificados, contendo fármacos incompatíveis entre si, designadamente amidofebrina, ácido acetilsalicílico e ácido l-ascórbico.

Os supositórios obtidos submeteram-se a condições deletérias de calor, humidade e irradiação ultravioleta, apreciando-se, por dosagem dos fármacos incorporados, as alterações sofridas. Estudaram-se, também, os valores de cedência de cada um dos três princípios acti-

vos, quando os supositórios eram fundidos a 37°C, em condições próximas das fisiológicas.

Dos ensaios efectuados parece lícito poder concluir-se que:

- 1.º O processo de obtenção de corantes lipossolúveis agora descrito é aplicável aos corantes permitidos, que constam da lista oficial portuguesa, parecendo-nos mais fácil de executar do que a técnica proposta por Balatre *et al.*;
- 2.º Os corantes ensaiados não aceleram a destruição dos fármacos estudados, pela luz ultravioleta;
- 3.º O processo de estratificação mostra-se aconselhável, pois não se verificaram interações dos fármacos componentes dos supositórios;
- 4.º A cedência dos princípios activos, incorporados em supositórios estratificados, faz-se de modo regular, libertando-se a totalidade dos fármacos num período de cerca de 30 minutos.

## 2. Parte experimental

### 2.1. Preparação de corantes lipossolúveis

Tomando por base o trabalho de Balatre e colaboradores, ensaiou-se a reacção de vários corantes hidrossolúveis, permitidos para a alimentação (tartrazina, amarelo naftol-S, amarante e indigotina) com o cloreto de benzalcónio, já que este é o único tensioactivo de amónio quaternário inscrito na Farmacopeia Portuguesa.

Empregaram-se soluções aquosas a 0,5 por cento dos referidos corantes, tipicamente aniónicos, as quais se levaram a pH 9 por intermédio de solução a 10 por cento de carbonato de sódio anidro. Adicionou-se, seguidamente, solução a 1 por cento de cloreto de benzalcónio e agitou-se.

Em regra, cada ml de solução corada carecia de 2 ml de solução de carbonato, sendo a complexação melhor conseguida quando se empregavam 20 ml da solução de cloreto de benzalcónio.

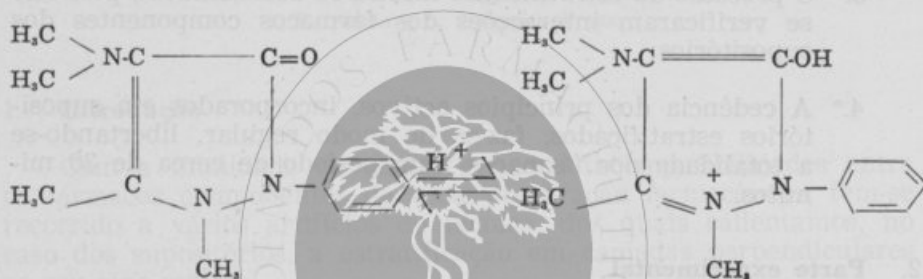
O complexo formado era, então, extraído pelo clorofórmio (cerca de 5 ml para as proporções indicadas), para o que se tornava necessária forte agitação, até que todo o pigmento fosse removido. Separada a fase clorofórmica, em ampola de decantação, procedia-se à sua mistura com um peso de excipiente (Massa Estarinum BB) sensivelmente igual ao peso da solução final do corante. O excipiente corado, contendo clorofórmio, era seguidamente aquecido a 39-40°C, auxiliando-se a eliminação do dissolvente por meio do vazio.

A massa, assim obtida, constituía como que uma solução-mãe de corante a utilizar, posteriormente, para a coloração de outros intermédios.

Além dos corantes indicados, ensaiou-se o carmim a 0,1 por cento que, em virtude da sua pequena ou nula solubilidade nos óleos, se utilizou em dispersão fina no excipiente fundido.

## 2.2. Preparação de supositórios estratificados

A amidofebrina ou piramido é uma substância sensível à luz, para a qual se têm descrito variadas incompatibilidades, designadamente com os ácidos e com os metais pesados (4). Com o ácido acetilsalicílico parece originar salicilato de amidofebrina (5), de cor amarelada, o que julgamos se deva ao carácter catiónico de que pode revestir-se:



As circunstâncias referidas têm levado a empregar antioxidantes e catalizadores negativos nos supositórios que contenham amidofebrina, sendo corrente o emprego de ácido nor-di-hidroguaiarético ou de palmitato de ascorbilo como protectores. O efeito antioxidante destes dois compostos é efectuado à custa da sua própria oxidação, implicando, por isso, a acção protectora na destruição do redutor.

Parece, por conseguinte, provada a incompatibilidade entre a amidofebrina, o ácido acetilsalicílico e a vitamina C, razão por que os supositórios contendo os três fármacos em mistura sofrem degradações mais ou menos pronunciadas.

Foi preparado um lote de 24 supositórios, de acordo com a seguinte fórmula:

Amidofebrina .....	0,2 g
Ácido acetilsalicílico .....	0,2 g
Ácido l-ascórbico .....	0,1 g
Massa Estarinum BB q.b.p. 1 supositório	

Os três fármacos incorporaram-se, separadamente, no intermédio, constituindo essas misturas as três camadas dos supositórios estratificados. A zona correspondente à amidofebrina não se corou, enquanto que se utilizou o carmim (a 0,1 %) para tingir o estrato correspondente ao ácido acetilsalicílico e o amarelo n.º 1 (a 0,1 %) para a secção que respeitava à vitamina C.

A calibração dos moldes a utilizar mostrou que supositórios exclusivamente formados por excipiente pesavam, em média, 2,7 g.

Dadas as relações quantitativas entre a amidofebrina, ácido acetilsalicílico e vitamina C (2: 2: 1) decidiu-se proceder à incorporação de cada uma destas substâncias em quantidades proporcionais de intermédio. Assim, a camada correspondente à amidofebrina devia pesar 1,08 g, a do ácido acetilsalicílico 1,08 g e a da vitamina C 0,54 g.

Considerando que, para qualquer dos compostos em causa, os factores de deslocamento são iguais a 0,7, as quantidades de excipiente necessárias são respectivamente de 0,94 g (piramido), 0,94 g (ácido acetilsalicílico) e 0,47 g (vitamina C).

Admitindo que a densidade da massa é de 0,94, transformaram-se estes pesos nos volumes que iriam ocupar nos moldes, considerando-se, assim, que as camadas correspondentes ao piramido e ao ácido acetilsalicílico ocupariam 1 cm<sup>3</sup> cada, enquanto que a da vitamina C teria um volume de 0,5 ml.

A técnica de obtenção dos supositórios consistiu em misturar, sepadamente, cada uma das substâncias activas com a quantidade de excipiente, incolor ou corado, que lhes correspondia, vertendo-se nos moldes, por meio de pipetas aquecidas, os volumes determinados. Em cada molde foram, pois, lançados, sucessivamente, 0,5 ml de massa contendo 0,1 g de ácido ascórbico, 1 ml de massa contendo 0,2 g de ácido acetilsalicílico e 1 ml de massa contendo 0,2 g de amidofebrina. Após o lançamento de uma camada deixava-se solidificar a massa e, logo que esse fenómeno se observava, adicionava-se o volume correspondente ao estrato seguinte.

Na fig. n.º 1 estão representados, esquematicamente, os supositórios obtidos.



### 2.2.1. Ensaio de estabilidade

Os fármacos utilizados na preparação dos supositórios foram, previamente, doseados pelos processos inscritos na Farmacopeia Portuguesa IV (6), cifrando-se o seu teor, nos valores seguintes:

Amidofebrina .....	97,1 %
Ácido acetilsalicílico .....	100,0 %
Vitamina C .....	98,7 %

Procedeu-se, também, à sua dosagem nos supositórios, imediatamente após a preparação, encontrando-se valores que se consideram consentâneos com uma distribuição homogénea. Esta dosagem efectuou-se seccionando mecânicamente os supositórios, o que permitiu obter as camadas correspondentes a cada um dos três fármacos. Cada secção separada foi fundida em 30 ml de água destilada, aquecida a 40°C, procedendo-se à titulação sobre as fases aquosas extractivas, de acordo com o que se especifica na F. P. para fármacos isolados (\*). A Tabela I reporta os valores médios encontrados (4 determinações).

Os supositórios foram então submetidos a condições deletérias de calor e de humidade, para o que se conservaram durante 15 dias, numa estufa de climatização (marca Vötsch) a 25°C em atmosfera com 80 por cento de humidade relativa.

A Tabela II indica as quebras de teor verificadas (valores médios de 4 determinações).

**TABELA I**  
**Quantidades de princípios activos existentes nos supositórios**  
**imediatamente após preparação**

Fármacos	g/supositório	Percentagem em relação à quantidade teórica
Amidofebrina .....	0,194	97
Ácido acetilsalicílico .....	0,194	97
Vitamina C .....	0,096	96

## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

(\*) O ácido acetilsalicílico foi apreciado segundo a técnica sugerida por Abel Pereira e Nunes de Oliveira, que é uma modificação do processo oficial (7).



Laboratoire  
Lyocentre

## *Pela primeira vez*

fermentos lácticos vivos, liofilizados, resistentes, às concentrações mais elevadas de antibióticos que se encontrem no aparelho digestivo, nomeadamente de

*penicilina, estreptomicina, neomicina,  
cloranfenicol, tetraciclina, bacitracina  
e eritromicina*

Prevenção e tratamento dos  
acidentes da antibioterapia



# antibiophilus

Caixa de 10 ampolas com 1,50 g. de pó,  
para solução bebível, titulando  
um bilião de germes por grama

Registo N.º 786 na Direcção-Geral de Saúde  
(Decreto N.º 41 448)

CENTRO DE LIOFILIZAÇÃO  
FARMACÊUTICA

MALAKOFF (FRANÇA)

REPRESENTANTES:

GIMENEZ-SALINAS & C.ª

Av. dos Estados Unidos da América, 10

LISBOA-5

## **COLEOCLINOL — GRANULADO**

### **Estimulante Hepato-Biliar**

COMPOSIÇÃO: — Princípio activo das folhas da kinkeliba — Ácido dehidrocólico Hexametenatetramina — Peptona de Witte — Sulfato de magnésio.

*Colecistoquímico — Colagogo — Colofluidificante*

## **BELAGASTRINA — PÓ**

### **Hipercloridria — Gastralgias**

COMPOSIÇÃO: — Salicilato de bismuto — Carbonato de cálcio — Óxido de magnésio — Hidrato alumínio coloidal — Bicarbonato de sódio — Extracto de beladona.

*Perturbações gastro-intestinais*

## **FOSFOVITAM — INJECTAVEL**

### **Complexo fosforado + Vitam. C**

COMPOSIÇÃO: — P-dimetilamino-O-toluil-fosfinato sódico — Ácido I-ascórbico puro.

*Estimulante geral do metabolismo*

LABORATÓRIOS DE QUIMIATRIA KEVEL  
EDUARDO DE ALMEIDA & C.<sup>ª</sup>  
**PORTO**

# **Pestana & Fernandes, Lda.**

**Drogas, Produtos Químicos e Especialidades Farmacêuticas**

Telefones: 36 61 71 (PPC-5 linhas)

Telegramas: PEBRANDES

Centro de Documentação Farmacêutica

Reagentes puros, «pro-analysis», e para microanálises / Indicadores e indicadores de PH / Matérias corantes e soluções de matérias corantes / Preparações diversas para microscopia / Preparados para fins científicos / Papéis reagentes e papéis de filtro

**Acessórios de Farmácia e de Laboratório**

**Fornecimentos completos para Farmácias e Drogarias**

Fornecedores dos Hospitais e Laboratórios oficiais

Rua dos Sapateiros, 39 (Armazéns Gerais e Escritório)

Rua da Prata, 153 (Representações)

Rua da Madalena, 179 (Químicos)

LISBOA

TABELA II

Quantidades de princípios activos existentes nos supositórios, após armazenagem, durante 15 dias, a 25° C, em atmosfera com 80 por cento de humidade relativa

Fármacos	g/supositório	Percentagem de destruição
Ácido acetilsalicílico .....	0,172	14
Amidofebrina .....	0,130	35
Vitamina C .....	0,070	30

Os supositórios foram seguidamente ensaiados para se apreciar a cedência dos fármacos componentes (tempos de dissolução a 37°C). Para isso, cada camada constituinte foi separada mecânicamente e aquecida a 37°C em contacto com 10 ml de água destilada, num saco de polietileno. Utilizou-se para o ensaio um aparelho adequado, de marca ERWEKA (ERWEKA — Apparatebau — G.m.b.H), termorregulado e provido de agitação. Ao fim de cada 10 minutos de aquecimento retirou-se a solução aquosa formada, juntando-se nova quantidade de água destilada. O ensaio decorreu até que toda a massa do estrato ficasse fundida, o que acontecia ao fim de cerca de 30 minutos.

A Tabela III indica os valores de cedência conseguidos para cada uma das substâncias activas (valores médios de 4 determinações).

## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

TABELA III

Valores de cedência dos fármacos incorporados em supositórios estratificados. Armazenagem de 15 dias, a 25° C, em atmosfera com 80 por cento de humidade

Fármacos	Percentagem de fármaco cedido			
	10 min.	20 min.	30 min.	Total
Amidofebrina .....	49,56	25,53	10,51	85,60
Ácido acetilsalicílico .....	32,10	19,05	13,60	64,75
Vitamina C .....	61,00	5,25	0	66,25

A análise dos resultados mostra que foi possível recuperar a quase totalidade dos fármacos incorporados, sendo gradual a libertação do piramido e do ácido acetilsalicílico, enquanto que o ácido l-ascórbico é, fundamentalmente, cedido, durante os 10 primeiros minutos do ensaio. Este diverso comportamento é, em última instância, devido à diferente solubilidade das três substâncias, compreendendo-se que a vitamina C, mais hidrossolúvel, tem menor afinidade para o excipiente, representando a sua camada a zona de mais elevado potencial termodinâmico dos supositórios.

Os supositórios mantidos, durante 15 dias, a 25°C, em atmosfera com 80 por cento de humidade, foram, seguidamente, expostos à irradiação ultravioleta (lâmpada de vapor de mercúrio de 40 watts, colocada à distância de cerca de 20 centímetros) por um período de 5 dias.

Após a exposição procedeu-se à análise dos componentes activos, reportando a Tabela IV os resultados encontrados (valores médios de 4 determinações).

TABELA IV

Valores de cedência dos fármacos incorporados em supositórios estratificados. Armazenagem de 15 dias, a 25° C, em atmosfera com 80 por cento de humidade, seguida de irradiação ultravioleta durante 5 dias

Fármacos	Percentagem de fármaco cedido			
	10 min.	20 min.	30 min.	Total
Amidofebrina .....	52,60	22,50	9,01	84,10
Ácido acetilsalicílico .....	11,72	5,84	2,92	20,48
Vitamina C .....	8,806	1,887	0	10,693

A observação dos resultados constantes da Tabela IV mostra que a degradação do piramido não é, praticamente, influenciada pela acção da luz ultravioleta. Com efeito, os supositórios anteriores titulavam 85,60 %, tendo, por isso, havido uma quebra de 1,5 %, o que é insignificante e até poderá atribuir-se ao pequeno rigor do método de dosagem. Julgamos que tal resultado mostra, ao contrário do que poderia pensar-se, que a amidofebrina, quando incorporada em massa Estarium BB, é pouco susceptível de alteração pelas radiações ultravioleta.

Em contrapartida, o ácido acetilsalicílico sofre uma quebra de 39,27 % quando submetido à irradiação ultravioleta, nas condições anteriormente citadas. Este facto talvez possa relacionar-se com certo grau de hidrólise dos gliceridos semi-sintéticos constituintes do intermédio, uma vez que a degradação do ácido acetilsalicílico é favorecida por baixo pH (reacção de primeira ordem).

A vitamina C, como era de esperar, dada a facilidade de conversão em ácido de-hidroascórbico, foi o mais afectado dos fármacos

ensaiados. Com efeito, a sua taxa de destruição, após tratamento pela luz ultravioleta, cifrou-se em 55,57 %.

Procurou-se, seguidamente, determinar a influência exercida pelos corantes na destruição do ácido acetilsalicílico e da vitamina C.

Foram expostas à irradiação ultravioleta amostras de massas constituídas por aquelas substâncias e Estarinum BB ou pelas substâncias e Estarinum BB adicionado de corantes. As massas assim preparadas foram fundidas e lançadas numa superfície plana, em camada delgada.

Procedeu-se à análise, diária, dos dois fármacos, indicando-se na Tabela V os valores encontrados.

TABELA V

Influência dos corantes na degradação do ácido acetilsalicílico e vitamina C, pela luz ultravioleta

Dias	Percentagem de fármaco encontrado			
	Ácido acetilsalicílico		Ácido l-ascórbico	
	Massa sem corante	Massa com corante	Massa sem corante	Massa com corante
Imediato	100	99	100	100
1	76,04	60	88	95
2	29,2	35,1	88	92
3	29,2	—	92	—
4	29,2	32,2	—	100
5	29,2	35,1	86	100

As oscilações que se observam nos nossos resultados podem explicar-se pelo facto da acção da luz ultravioleta se exercer apenas à superfície das massas, o que se traduz em erros de dosagem por ser imperfeita a distribuição.

Apesar disso, os resultados mostram que a degradação dos dois fármacos não é favorecida pela presença dos corantes. Parece até que o amarelo naftol S protege a vitamina C, o que pode dever-se não só a certo efeito opacizante e filtrante, mas também à sua própria facilidade de oxidação.

Embora de modo menos nítido, o carmim parece evitar parcialmente a hidrólise do ácido acetilsalicílico, o que poderá atribuir-se ao poder protector exercido pelos hidroxilos do núcleo antraquinónico do ácido carmínico.

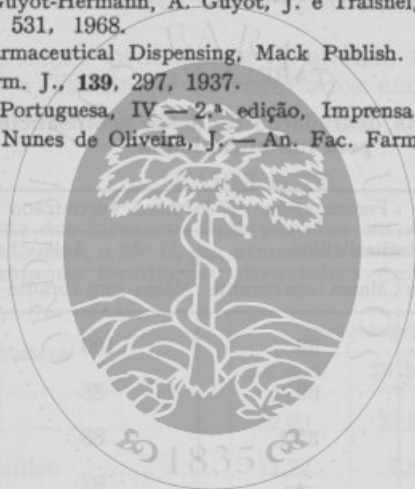
Outro facto curioso a assinalar é a destruição do ácido acetilsalicílico se processar bruscamente, atingindo-se um equilíbrio ao fim



de 2 dias de irradiação ultravioleta. Tudo leva a crer que a velocidade específica de decomposição é dependente da concentração do fármaco, nas condições operatórias, assemelhando-se a sua cinética à de uma reacção de primeira ordem.

#### BIBLIOGRAFIA

- [1] Munzel, K. e Fuller, W. — Pharm. Acta Helv., **44**, 208, 1969.
- [2] Schrenzel, M. e Hess, H. — Int. Pharm. Abs., **7**, 72753, 1970.
- [3] Balatre, P., Guyot-Hermann, A. Guyot, J. e Traisnel, M. — Prod. Prob. Pharmaceutiques, **23**, 531, 1968.
- [4] Husa's — Pharmaceutical Dispensing, Mack Publish. Co., Easton, 1966.
- [5] Anon. — Pharm. J., **139**, 297, 1937.
- [6] Farmacopeia Portuguesa, IV — 2.<sup>a</sup> edição, Imprensa Nacional de Lisboa, 1946.
- [7] Pereira, A. e Nunes de Oliveira, J. — An. Fac. Farm. Porto, **7**, 73, 1947.



Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

# REVISÃO DE CONJUNTO

## ASPECTOS TECNOLÓGICOS DA FABRICAÇÃO DE COMPRIMIDOS POR COMPRESSÃO DIRECTA

António C. C. Cavaco

*Licenciado em Farmácia*

### 1. INTRODUÇÃO

Na técnica de fabricação de comprimidos, assume fundamental importância a fase de aglomeração prévia de pós com vista à compressão.

Tratando-se, normalmente, de pós compostos mais ou menos complexos resultantes da mistura de substâncias medicamentosas com adjuvantes, a distribuição uniforme dos princípios activos será tanto mais facilitada quanto maior for a tenuidade dos pós simples componentes da mistura. A subsequente compressão destas misturas de pós muito finos, sem qualquer tratamento prévio, oferece, na maioria dos casos, grandes dificuldades técnicas. Assim, além de não fluírem com facilidade nos distribuidores das máquinas de comprimir, originando enchimentos irregulares das matrizes, a compressão só seria obtida com movimentos verticais de grande curso dos punções, dado o elevado volume que tais pós exibem. Em tais circunstâncias a velocidade de trabalho das máquinas de comprimir seria bastante reduzida.

Também, para a maioria dos casos, a coesão entre partículas não será suficiente para originar comprimidos duros e pouco friáveis, consequências estas extremamente inconvenientes nesta forma farmacêutica.

Recorrendo aos métodos de aglomeração, as misturas de pós são transformadas em produtos granulares de composição uniforme, fluindo com facilidade nos distribuidores das máquinas de comprimir, libertando pouco pó durante a compressão e dando, por efeito desta, comprimidos com dureza suficiente.

Em técnica farmacêutica essa aglomeração é, por via de regra, conseguida através de processos de granulação por via húmida ou por via seca. Destes dois métodos, a granulação húmida é, sem dúvida, o processo de aglomeração mais generalizado na indústria farmacêutica. Isto apesar de certas restrições, susceptíveis de virem a limitar a aplicação geral do método (1). Além do reconhecido inconveniente da alteração de certas substâncias com a humidade e temperatura, outras desvantagens têm sido apontadas. Assim, com a gene-

realização do emprego de substâncias micronizadas em comprimidos, põe-se cada vez mais o problema do «crescimento dos critais», traduzido inevitavelmente por uma quebra de actividade.

Aspectos importantes a considerar são também os de ordem económica. A granulação húmida requiere, normalmente, equipamento bastante diversificado, por vezes de pequeno rendimento e grande utilização de mão-de-obra. A demora da secagem, o emprego em certos casos de líquidos de granulação de custo elevado, e as quebras, relativamente altas, verificadas durante o processo de fabrico, são outros factores a agravar os custos de produção. Freqüentes são também as dificuldades em fazer sincronizar os rendimentos do diverso equipamento. Além de dificultar a programação de fabrico, tal circunstância ocasiona «tempos-mortos» muito elevados e toda uma série de inconvenientes, contraditórios com os modernos conceitos de rentabilidade a alcançar nos processos fabris.

É evidente que, mercê dos factos apontados e a fim de diminuir o custo de produção, numerosas modificações se têm introduzido nas técnicas convencionais de granulação por via húmida. Entre as mais importantes citam-se a redução do número das fases de fabrico e a sua duração, pelo emprego de: estufas de secagem em leito flutuante, permitindo reduzir o tempo de secagem para 30/60 minutos (2); secadores rotativos (3); métodos de humedecimento de pós por vaporização da solução aglutinante, praticados em granuladores-secadores de leito flutuante (2). Estê último equipamento, de aparecimento recente, permite realizar automaticamente as fases de mistura, humedecimento, malaxação, granulação, secagem e calibração. Os rendimentos podem alcançar 100/150 kg de granulado/hora.

Apesar de todo o avanço tecnológico, esta aparelhagem é bastante dispendiosa e, por isso, nem sempre acessível à indústria farmacêutica. Esta razão, associada às restrições já atrás apontadas, tem vindo a provocar um interesse cada vez maior pela fabricação de comprimidos por via seca. Com o aparecimento de substâncias que possibilitam a aglomeração dos pós «a seco», começa-se a assistir à generalização dos métodos de compressão directa.

A rapidez de execução, a estabilidade conferida aos princípios activos e o facto de não exigirem, normalmente, equipamento especial, tornam as técnicas de fabricação de comprimidos por via directa, susceptíveis de virem a ocupar uma posição de destaque na tecnologia farmacêutica.

Por outro lado, a necessidade crescente desta simplificação de técnicas, tem conduzido ao estudo e interpretação dos fenómenos decorrentes durante a compressão. Graças a isto, a técnica de fabricação de comprimidos tem evoluído extraordinariamente nos últimos anos, e as bases em que assentava, quase todas elas de ordem empírica, estão a ser actualmente encaradas em termos mais racionais (4). Na realidade, os estudos publicados sobre o assunto, mormente sobre os aspectos da chamada física de compressão, são cada vez mais numerosos, permitindo fazer luz sobre assuntos de complexidade bastante grande. O aparecimento destas comunicações, raras vezes referenciadas nas revistas portuguesas da especialidade, sugeriu-nos a ideia de

elaborar uma revisão de conjunto sobre os aspectos tecnológicos recentes mais relacionados com a fabricação de comprimidos por compressão directa.

## 2. FACTORES FÍSICOS QUE INTERVÊM NA COESÃO DE PARTÍCULAS SÓLIDAS

Múltiplos e complexos factores podem concorrer para uma maior ou menor coesão interpartículas, estando ainda por esclarecer, em muitos casos, o papel que verdadeiramente desempenham e em que medida actuam.

Duma maneira geral a coesão estará dependente do somatório das acções parciais desses factores, por via de regra interligados e interdependentes, onde se torna difícil destrinçar quais os factores mais preponderantes.

Com a ideia de estabelecer uma sistematização, que ajude a dar uma certa orientação à complexidade do assunto, poderemos referir os seguintes factores físicos, normalmente apontados como os mais importantes.

### 2.1 — Natureza das forças de coesão

A natureza das forças que asseguram a coesão das partículas num comprimido é ainda mal conhecida. É evidente que o problema ultrapassa o domínio dos pós farmacêuticos e situa-se em muitos outros campos, como o dos adesivos, cimentos e pós metálicos.

Diversas explicações têm sido propostas (5) (6), admitindo-se geralmente a intervenção de forças atómicas, de forças de adesão (soldagem a frio) e de enredamento mecânico.

No domínio dos corpos sólidos, admite-se que as forças de coesão, responsáveis pela sua aglomeração, sejam principalmente (4):

- de natureza interatómica primária, do tipo electrostático ou covalente; têm nível energético elevado, da ordem dos 50 a 200 Kcal/m;
- de natureza electrostática por atracção intermolecular, do tipo de forças de Van der Waals ou de ligação de hidrogénio; apresentam níveis energéticos mais baixos, compreendidos entre 1 e 10 Kcal/m, sendo responsáveis pela ligação das moléculas orgânicas.

#### 2.1.1 — Forças de Van der Waals

Parecem ser deste tipo as forças de coesão que principalmente intervêm na aglomeração dos pós (7). A intensidade destas forças, geralmente resultantes de uma orientação de moléculas dipolares, ou tornadas dipolares (por indução provocada pela vizinhança de um

ião, duma molécula dipolar ou molécula de polaridade descontínua), pode ser expressa pelas seguintes relações (8):

$$F = \frac{A \cdot d}{24 a^2} \quad (\text{quando } a < 1.000 \text{ \AA})$$

$$\text{ou } F = \frac{B \cdot d}{36 a^3} \quad (\text{quando } a > 2.000 \text{ \AA})$$

em que  $A$  e  $B$  são constantes características da matéria,  $d$  o diâmetro das partículas e  $a$  a distância média entre as partículas.

Para que estas forças adquiram valor apreciável, é necessário que superfícies suficientemente importantes da matéria sejam aproximadas a distâncias extremamente pequenas (da ordem dos 100 Å). Tal facto só acontecerá quando partículas facilmente deformáveis sejam submetidas a altas pressões.

Por outro lado, a adesão de um sólido a outro só será possível, desde que as superfícies em contacto estejam isentas de películas adsorvidas, e que os corpos a aderir sejam suficientemente finos.

Tudo isto implica a ideia de que, sendo as forças de coesão directamente proporcionais às superfícies de contacto, a deformação e o aumento da superfície específica, resultantes da compressão no espaço muito limitado da matriz, multiplica as possibilidades de ligação entre as partículas até se atingir uma adesão irreversível.

#### 2.1.2 — Formação de pontes de matéria sólida

Outro mecanismo de ligação, posto em jogo para garantir a coesão dos pós, é representado pela formação de cadeias de matéria sólida (8) resultantes, por exemplo, da aglomeração a quente de corpos com baixo ponto de fusão, do endurecimento de ligamentos ou da cristalização de substâncias dissolvidas. Isto explica o emprego de substâncias sólidas muito fusíveis, como por exemplo o Polietilenoglicol 4.000, como agente de ligação dos pós (9).

#### 2.1.3 — Ligações por enredamento de matérias filamentosas

Certos produtos de natureza fibrosa e forma irregular, geralmente substâncias macromoleculares do tipo dos derivados celulósicos, provocam a retenção dos pós por entrelaçamento das partículas filamentosas (8).

#### 2.1.4 — Formação de pontes de matéria líquida

Este modo de ligação será devido à tensão superficial e formação de aderência capilar, por contacto com líquidos livres de se deslocarem (8).



### 2.1.5 — Formação de pontes de ligamento imobilizado

Outra possível ligação interpartículas será devida às forças de coesão existentes ao nível dos pontos de ligamento imobilizado, do tipo das películas de líquidos absorvidos ou de produtos de ligação viscosos (8).

### 2.2 — Características cristalinas

Para muitos AA parece ser um factor decisivo a considerar na coesão interpartículas. Estudos realizados sobre a compressibilidade do cloreto de potássio mostraram que os cristais apresentando um número importante de faces planas e arestas vivas, reunidos em conjuntos mais ou menos compactos, se comprimem melhor do que as formas aproximadamente esféricas (10).

O papel desempenhado pela forma cristalina pode explicar-se pelo facto das partículas com forma paralelepípedica apresentarem, para um mesmo volume, superfícies muito mais importantes do que os cristais com formatos cúbicos e esféricos.

Por outro lado, estudos de compressibilidade já realizados com cristais pertencentes a diversos sistemas cristalinos, tinham mostrado que o sistema cúbico seria o melhor (11).

Também estudos cristalográficos aos raios X mostraram, não só a influência dominante da forma cristalina no comportamento do cristal durante a compressão, como também, e de um modo geral, a importância do conjunto das restantes características cristalinas (faces dominantes, direcções principais) (12).

Finalmente, a estrutura cristalina natural dará uma melhor coesão mecânica do que a estrutura cristalina artificial obtida por granulação a seco (13).

### 2.3 — Granulometria

Diversos trabalhos têm demonstrado a influência do tamanho das partículas e sua distribuição, não só sobre a coesão, como também na regularidade do peso dos comprimidos obtidos no decurso da compressão e na velocidade de desagregação dos mesmos (14) (15) (16) (17) (18) (19).

Para certos autores (10) os pós serão directamente compressíveis se, pelo menos, 75% das partículas tiverem um tamanho superior a 420  $\mu$ . Quando se trata de cristais simples, a dureza aumenta quando o tamanho das partículas diminui. Contudo, abaixo de 100  $\mu$  uma redução das dimensões pode conduzir a comprimidos menos resistentes.

Também outros factores, estreitamente relacionados com as características granulométricas e as irregularidades das superfícies das partículas, se mostram muito importantes para o estudo da compressão e permitem apreciar a compressibilidade dos pós. São: a superfície específica, a densidade aparente e a porosidade.

## 2.4 — Superfície específica

Para as substâncias sólidas reduzidas a pó, esta característica é definida pela relação existente entre a superfície das partículas e o peso das mesmas.

Para partículas com aspecto muito regular e forma aproximadamente esférica, a superfície específica pode ser determinada por medidas granulométricas (20). Sem entrar em detalhes, esta análise é feita de acordo com os pontos seguintes:

- determina-se o número médio de partículas referentes a cada classe de grandeza e para um dado campo microscópico;
- determina-se a frequência média ( $n_i$ ) de cada classe em relação a uma unidade de campo de observação;
- calcula-se o diâmetro médio das partículas ( $d_i$ ) por classe;
- calcula-se o volume das partículas de cada classe ( $V_i$ );

$$V_i = d_i^3 n_i \alpha \quad (\alpha = \text{factor da forma})$$

- determina-se a repartição volumétrica das partículas ( $V_i$ ) (% proporção  $V_i / \sum V_i$ )

$$V_i = \frac{d_i^3 n_i \cdot 100}{\sum d_i^3 n_i}$$

- calcula-se o diâmetro correspondente ao volume médio das partículas ( $d$ )

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

$$d = \frac{\sum d_i^4 V_i}{\sum d_i^3 V_i}$$

- determina-se a repartição da frequência das somas (percentagem dos volumes de partículas abaixo duma grandeza de classe determinada)
- determina-se a grandeza média ( $d_{50}$ ) (média das dimensões de partículas de todas as grandezas de classe)
- a superfície específica será:

$$\text{em cm}^2/\text{g} = \frac{6 \cdot 10^4}{p d_{50}} \quad (p = \text{densidade})$$

Para as partículas já sujeitas à acção de forças compressoras, as medidas mais rigorosas são feitas recorrendo a métodos de maior complexidade, como o de avaliação da isotérmica de adsorção de um gás inerte (21).

Estudos efectuados mostram que em certas misturas, quando submetidas a pressões crescentes, o valor da superfície específica aumenta até atingir um valor máximo, a partir do qual diminui (22). Este aumento primário da superfície específica é explicado pela formação de novas superfícies, resultantes do esmagamento das partículas. A diminuição será devida à adesão estabelecida entre as partículas. A evolução da superfície específica depende da estrutura das substâncias, como mostra o gráfico da fig. 1 (23).

O estabelecimento de curvas deste género permitirá classificar as substâncias segundo a pressão crítica de adesão interpartículas.

A capacidade que certas substâncias têm em aumentar a sua superfície específica, quando submetidas a pressões crescentes, o que indica claramente a formação de novas superfícies de contacto, explica muito provavelmente a acção aglutinante que essas substâncias têm quando utilizadas como adjuvantes de ligação «a seco» na compressão directa. Será, por exemplo, o caso de certas variedades de lactose (23).

## 2.5 — Densidade aparente do volume total

Condicionada pelo volume real ocupado pelas partículas sólidas, valor sempre constante para cada substância, e pelo volume dos espaços interpartículas, variável com a compressão, é um valor estreitamente ligado às características granulométricas da matéria. O seu valor, que representa um critério de apreciação da compressibilidade dos pós, pode ser determinado por métodos normalizados bastante simples como, por exemplo, o de determinação do volume de pó acamado, em determinadas condições, praticado em proveta graduada (24).

As matérias pulvulentas com densidade aparente elevada (superior a 1,0), ou seja, as substâncias cuja forma cristalina seja vizinha da esfericidade, são, dum maneira geral, de difícil compressão (18).

## 2.6 — Porosidade

A porosidade exprime a percentagem de espaços vazios existentes num pó, e define-se como o volume daqueles em relação à densidade aparente do volume total (porosidade total).

A porosidade desempenha um papel desfavorável na dureza dos comprimidos, e portanto na coesão dos pós, mas vantajosa relativamente ao tempo de desagregação dos mesmos. Como a densidade aparente aumenta em função linear do logaritmo da força compressora, até atingir um valor limite, que se aproxima da densidade verdadeira, invariável (22), a porosidade decresce em função linear do logaritmo

da força compressorá até às altas pressões, a partir das quais tende a atingir também um valor limite (fig. 14).

Esta evolução da porosidade relaciona-se com a estrutura molecular das substâncias.

### 2.7 — Estado das superfícies

É importante o papel que desempenha na coesão. Com efeito, foi constatado (25) que os corpos idênticos podem aderir melhor ou pior, sob o efeito da pressão, segundo o estado da superfície das partículas: assim, em certas condições de integridade da superfície, as partículas podem aderir bem entre si; mas, se o corpo foi manipulado e as superfícies manchadas, então será necessária uma pressão considerável para obter os mesmos efeitos.

### 2.8 — Plasticidade

Certos corpos, quando submetidos a forças de pressão, têm a propriedade de sofrer uma deformação permanente. Esta plasticidade conduz a um aumento da superfície de contacto, melhorando deste modo a coesão entre partículas.

Estudos feitos sobre as deformações plásticas, elásticas e elástico-plásticas (26) (27), permitiram concluir que as substâncias são aptas à compressão directa desde que tenham:

- fraco módulo de elasticidade;
- grande poder de deslocação.

Outros AA (28) (29) demonstraram que a tendência das substâncias em sofrer uma deformação plástica depende, principalmente, da natureza destas últimas. Por exemplo o cloreto de potássio, ao sofrer uma deformação de carácter plástico mais marcado que o citrato de potássio, comprime melhor.

## da Ordem dos Farmacêuticos

### 2.9 — Água de cristalização ou inclusão

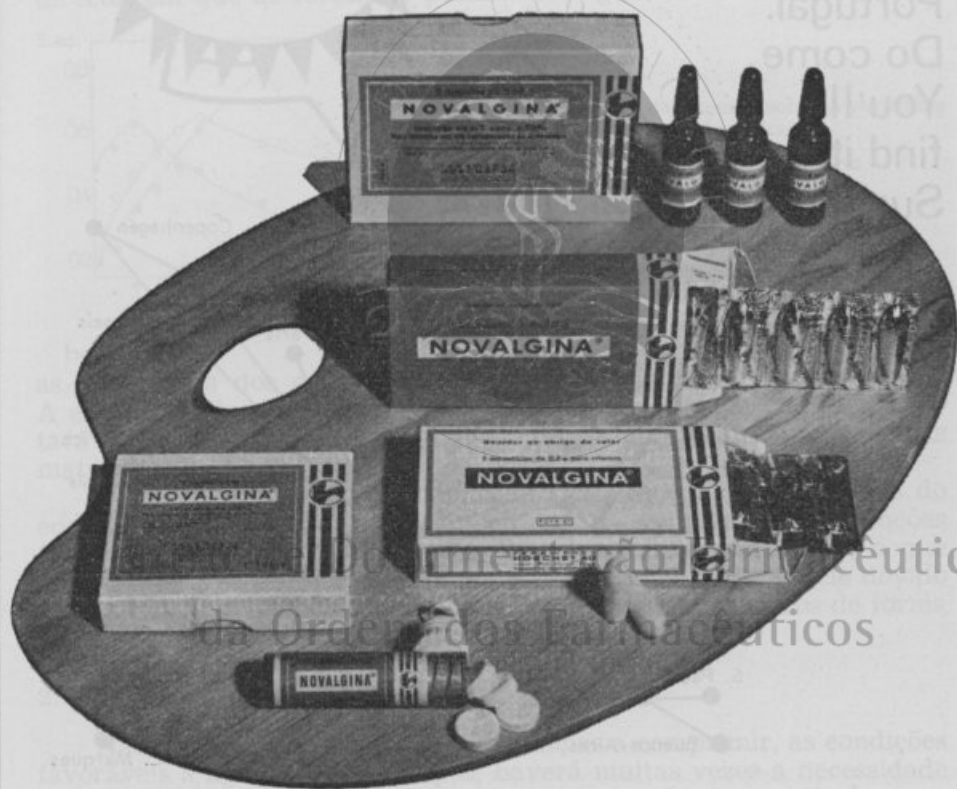
A presença de água de cristalização ou de inclusão favorece, igualmente, a compressibilidade dos pós (30). Por outro lado, facilita a repartição das forças de pressão exercidas ao nível da massa do pó (acção idêntica à dos lubrificantes), como foi demonstrado para o cloreto de sódio (18).

### 2.10 — Humidade

Diversos trabalhos (10) (31) (32) confirmam a influência da humidade na fabricação dos comprimidos e demonstram que uma elevada humidade diminui a coesão dos pós.

# NOVALGINA®

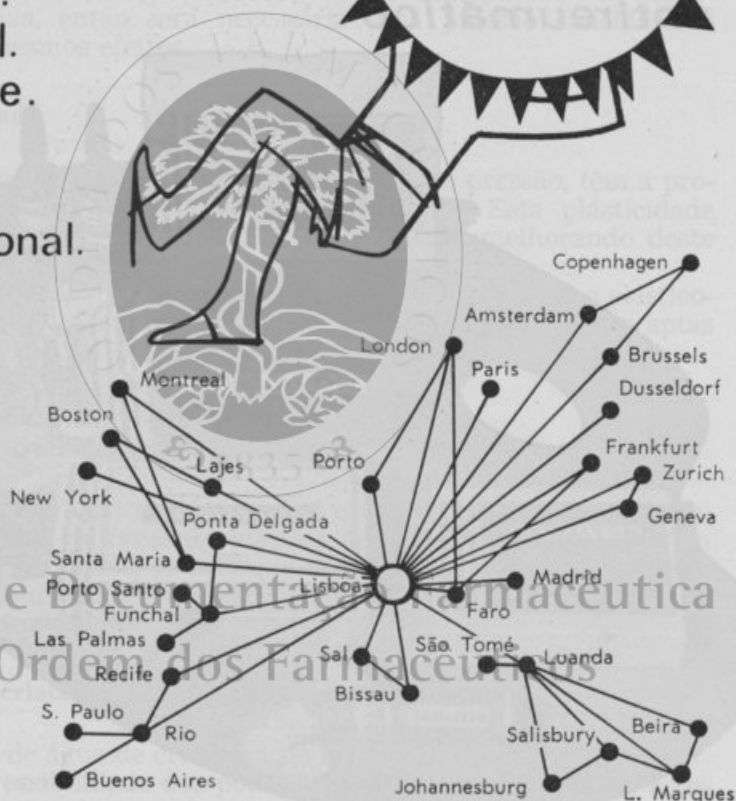
**analgésico  
antipirético  
antireumático**



**HOECHST PORTUGUESA, S.A.R.L.**



The Sun warmly  
invites you  
for an  
unlimited  
visit to his  
permanent  
address:  
Portugal.  
Do come.  
You'll  
find it  
Sunsational.



**TAP**

**PORTUGUESE AIRWAYS  
TRANSPORTES AÉREOS PORTUGUESES**

## 2.11 — Equipamento utilizado

É evidente que o equipamento pode influenciar grandemente a coesão dos pós, modificando as características tecnológicas dos comprimidos obtidos.

Assim, no que diz respeito a misturadoras, estas não devem modificar a granulometria dos produtos a comprimir, nem aumentar as cargas de electricidade estática das partículas, o que dificultaria o escoamento dos pós nas tremonhas das máquinas de comprimir. Por vezes, a mudança de um misturador para um de tipo mais conveniente, poderá traduzir-se em melhorias sensíveis na compressão (33). Além disso, o misturador de pós deve dar uma boa homogeneidade e evitar as separações por densidade (34).

A utilização de máquinas de comprimir rotativas na compressão directa, em que as forças de pressão são igualmente exercidas sobre



as duas faces dos comprimidos, é habitualmente aconselhada (35). A existência de um dispositivo de alimentação forçada (fig. 2), facilitará o escoamento dos pós e, portanto, o enchimento uniforme das matrizes.

Também deverá merecer uma atenção especial certas peças do equipamento, como por exemplo os punções. A utilização de punções fortemente bicôncavos provocará uma tendência à clivagem, o que não acontecerá com punções de faces planas (13), facto aquele devido a uma má repartição das forças de pressão nos comprimidos de forma aproximadamente esférica (36).

## 2.12 — Adjuvantes

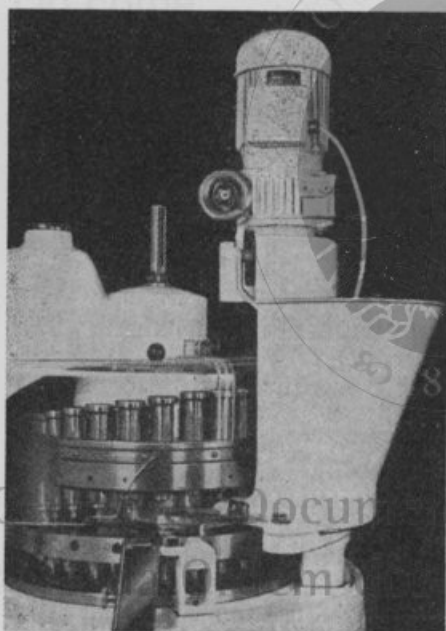
Não sendo fácil reunir, nas substâncias a comprimir, as condições favoráveis à aglomeração dos pós, haverá muitas vezes a necessidade de recorrer a adjuvantes, que favoreçam a coesão das partículas, por mecanismos já anteriormente referidos, tais como:

- formação entre as partículas de pontes de matéria sólida;
- a criação de forças de adesão entre películas de líquido absorvido;
- atracção entre partículas sólidas, sob a forma de forças de atracção de natureza electrostática;

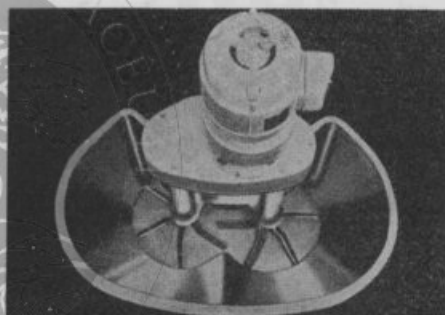
— formação de ligações por enredamento de substâncias filamentosas.

Parece que este último processo (utilizando como adjuvantes a etilcelulose, a celulose microcristalina ou a celulose em pó), como mostra a fig. 3, provoca uma maior coesão do que a obtida com substâncias que formem, por fusão, pontes de matéria sólida (Carbowax®, por exemplo).

Se a propriedade de ligamento dos adjuvantes representa a propriedade mais importante que se procura para a compressão directa dos pós, convém ter em conta os possíveis efeitos secundários que estes produtos podem ocasionar. Assim, com uma dureza elevada pode-se correr, não só o risco de prolongar os tempos de desagregação, como também, em operações de pré-compressão ou granulação por via seca, produzir granulados cuja distribuição granulométrica, demasiado espalhada, provocará na fase de compressão final, marca-



(A)



(B)

Dispositivo de alimentação forçada  
«Wilhem Fette»

(A) Vista de lado, equipando uma máquina de comprimidos rotativa

(B) Vista de cima

Fig. 2

das irregularidades de peso e defeitos de aspecto na superfície dos comprimidos (9).

A utilização de substâncias com baixo ponto de fusão, poderá provocar aderências aos punções.

Convém ainda referir o eventual retardamento no tempo de dissolução de princípios activos, chamados a agir rapidamente.

Carbowax® — Union Carbide Chemicals Company.

### 2.13 — Fluidez dos pós

A aglomeração depende, também, da facilidade com que deslizam nos distribuidores das máquinas de comprimir os pós, que vão encher as matrizes para serem comprimidos.

Os factores que favorecem o deslizamento dos granulados, principalmente a forma das partículas e suas dimensões (37) (38) (40), intervêm igualmente nos pós. A estas características, próprias dos produtos, aliam-se outros factores, como por exemplo, a geometria e dimensões dos distribuidores das máquinas de comprimir.

Trabalhos interessantes, utilizando óxido de magnésio (37) ou borato de sódio e ácido bórico (40), mostraram que o escoamento é máximo para dimensões de partículas compreendidas entre certos limites bem definidos, qualquer que seja o orifício da tremonha (fig. 4). No óxido de magnésio, esses limites situam-se à volta de 250  $\mu$  e para o borato de sódio à volta de 100  $\mu$ .

Também ensaios efectuados com diferentes variedades de lactose (41), demonstraram que o melhor poder de deslizamento se manifesta com a variedade «fine crystals», cuja dimensão das partículas se situa entre 170 e 250  $\mu$  (as dimensões médias das partículas para as variedades «coarse crystals» e «extra-fine crystals» são, respectivamente, 410-700  $\mu$  e 105-250  $\mu$ ). Por isso é aconselhável utilizar lactose sob a forma atomizada (tipo «spray dried»), pois as suas propriedades deslizantes são muito superiores à da lactose vulgar (42).

A fluidez dos pós pode ser apreciada pelos métodos directos utilizados para os granulados, tais como: medida do ângulo de repouso (43); determinação do tempo de escoamento de uma determinada quantidade de substância, utilizando um funil normalizado (39), ou aparelho próprio, como o «Granulate-Flow-Tester» da Erweka.

Convém ainda referir, que as dificuldades de escoamento podem ser devidas aos efeitos de fricção que sofrem as partículas durante o movimento, o que provocará o aparecimento à sua superfície de cargas de electricidade estática. A importância destas poderá ser apreciada, nas condições de um dado escoamento, por medida das cargas negativas produzidas, com a ajuda de um ionostato (44) ou, ainda, por um método muito simples, que consiste em determinar a quantidade de substância fixada numa vareta de vidro, electrizada positivamente por fricção (45). Este processo permite, não só precisar se um pó se carrega de electricidade estática, mas também determinar, com uma boa aproximação, a quantidade de agente antistático a utilizar, para assegurar a neutralização dessas cargas.

Pode-se ainda recorrer a um método indirecto, que consiste em determinar, no decurso da compressão, as variações de peso dos comprimidos e, em particular, o seu desvio padrão. Este método, entre outras vantagens, permite apreciar muito objectivamente a influência exercida pelos adjuvantes que favorecem o deslizamento das misturas de pós, e que se pretendem comprimir por um processo directo.

Utilizando excipientes com estruturas microcristalinas, ou com forma vizinha da esfericidade, é geralmente possível melhorar as pro-

priedades de deslizamento dos pós e obter, deste modo, comprimidos com pequena variação de peso durante a fabricação.

Outros processos podem ainda ser utilizados para conseguir um melhor deslizamento dos pós. Com esta finalidade aconselha-se o emprego de substâncias com elevada densidade, como por exemplo o fosfato bicalcico, e de substâncias ditas «deslizantes».

Neste último grupo, os adjuvantes classificam-se em duas categorias, segundo o seu mecanismo de acção:

- deslizantes que actuam como regularizadores da superfície das partículas, obturando as pequeníssimas concavidades que se encontram à sua superfície, de maneira a torná-las o mais lisas possível;

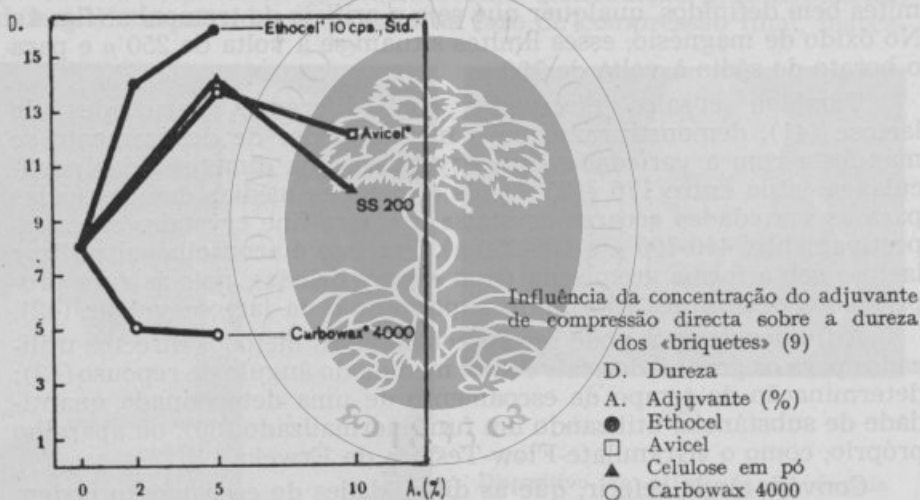


Fig. 3

- deslizantes que formam, à superfície das partículas, uma película isolante que se opõe ao aparecimento, pelo efeito do atrito, de cargas de electricidade estática.

Os deslizantes mais activos e pertencentes à primeira categoria, são principalmente derivados de sílica. Entre estes é muito utilizado o Aerosil®, óxido de silício de grande tenuidade, com dimensões de partículas da ordem de 3 a 15  $\mu$ . Melhora-se sensivelmente o deslizamento de diferentes pós, utilizando quantidades não superiores a 1% (46) (47).

Também é muito eficaz um óxido de silício semelhante ao Aerosil®, o Cab-O-Sil® e um silicoaluminato de sódio, o Zeolex®.

Aerosil® — Degussa AG, Frankfurt.

Cab-O-Sil® — Cabot Corporation, Boston, Mass., USA.

Zeolex® — J. M. Huber Corporation, New York, Ny, USA.



Obtêm-se a eficácia máxima dos deslizantes, desde que se assegure, à superfície de cada partícula de pó, a formação de uma película contínua de adjuvante. A quantidade necessária pode ser determinada utilizando a seguinte fórmula (47):

$$Q = \frac{P_2 \cdot D_2}{P_1 \cdot D_1} \times 4$$

em que  $Q$  representa a quantidade de adjuvante a empregar,  $P_1$  e  $D_1$ , a densidade e a dimensão média das partículas de pó a comprimir e  $P_2$  e  $D_2$ , a densidade e a dimensão média das partículas do deslizante.

Para os casos em que as dificuldades de enchimento possam ser atribuídas ao aparecimento de cargas de electricidade estática à superfície das partículas de pó, convirá recorrer a agentes ditos «antis-táticos». As substâncias mais eficazes parecem ser o estearato de magnésio, o polietilenoglicol 4.000, o laurilsulfato de sódio e o talco (44).

### 3. COMPORTAMENTO DAS PARTÍCULAS SÓLIDAS DURANTE A COMPRESSÃO

A compressão resulta das acções de forças de sentido oposto, dirigidas do exterior para o interior dos corpos que se encontram sujeitos a elas. Estes só se encontram sob a acção de forças compressoras se estas, além de opostas, se encontrarem aplicadas segundo o mesmo eixo.

Nas máquinas de comprimidos essas forças, resultantes do movimento descendente do punção superior e de reacção do punção inferior (nas máquinas de excêntrico) ou dos movimentos descendentes e ascendentes do punção superior e do punção inferior (nas máquinas rotativas), actuam sobre as partículas a comprimir no espaço muito pequeno e delimitado pelos punções e matriz.

As partículas comprimidas podem então apresentar diferentes comportamentos possíveis (26):

- comportamento elástico ideal, quando os produtos submetidos à compressão diminuem instantaneamente de volume, mas retomam o volume inicial quando a pressão cessa;
- comportamento plástico ideal, quando o produto, depois da compressão, conserva as dimensões que adquiriu no momento da máxima pressão suportada;
- comportamento misto, quando depois da compressão o produto só retoma em parte o seu volume inicial;
- comportamento de deformação lenta («fluage»), quando as substâncias, contrariamente às precedentes, só apresentam uma redução instantânea do volume no início da compressão, diminuindo depois de volume de maneira progressiva. É possível distinguir vários tipos de «fluages», de acordo com a evolução das dimensões quando cessa as forças compressoras (fig. 5).

As substâncias medicamentosas diferem, entre si, na sua elasticidade mais ou menos importante.

As substâncias difíceis de comprimir apresentam, geralmente, uma grande elasticidade. Durante a compressão comportam-se da seguinte maneira (48): quando o punção superior desce e entra em contacto com a substância, produz-se a simples aproximação das partículas; os espaços vazios são progressivamente preenchidos e a densidade aparente da massa aumenta. Quando a pressão exercida se torna maior, os pontos de contacto entre as partículas, que não representavam mais do que fracas superfícies, sofrem uma deformação elástica e as partículas rompem-se. Em seguida criam-se ligações entre as partículas (principalmente as ligações «a frio») e, no momento da pressão mais elevada, o comprimido apresenta a densidade máxima. Quando o punção sobe, as partículas, deformadas elásticamente, tendem à sua forma inicial; a massa dilata-se e uma grande parte das ligações são rompidas, apresentando o comprimido, assim obtido, o fenómeno bem conhecido do «descabeçamento» ou, pelo menos, características mecânicas muito fracas.

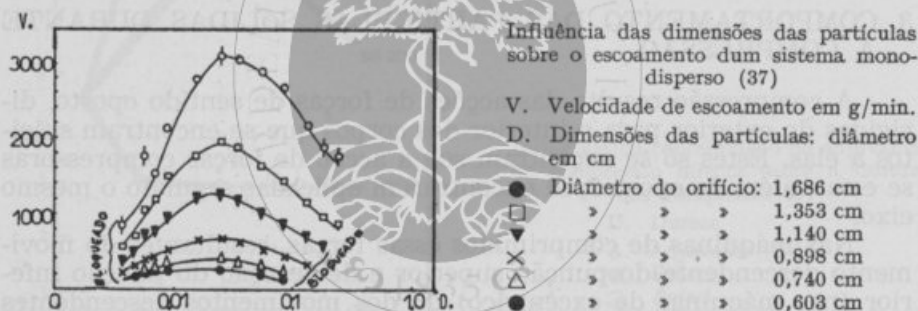


Fig. 4

As substâncias de fácil compressão apresentam, geralmente, pequeno módulo de elasticidade e são susceptíveis de fluir sob pressão. Os fenómenos produzidos no início da compressão são idênticos aos dos produtos difíceis de comprimir, ou seja, aumento da densidade e uma certa deformação elástica. Quando a pressão aumenta o comportamento torna-se diferente: produz-se uma deformação plástica e criam-se numerosas ligações entre as partículas. Quando a pressão cessa há uma certa expansão elástica, mas esta será muito mais fraca do que a observada nas substâncias do grupo anterior, pelo que os comprimidos obtidos possuem boas propriedades mecânicas.

Um outro aspecto muito importante do comportamento das substâncias durante a compressão, refere-se à transmissão das forças no interior do comprimido e, paralelamente, aos métodos utilizados para o estudo da compressibilidade dos produtos.

Durante muito tempo considerou-se a matriz e os punções como um sistema cilindro-punção comprimindo um líquido: a pressão seria, então, igualmente transmitida em todos os sentidos. Como mais tarde foi demonstrado, tratava-se de uma aplicação errada do princípio de

Pascall, que é válido para os líquidos mas não para os aglomerados sólidos.

Os primeiros trabalhos experimentais (49) sobre a dinâmica da compressão, efectuados em máquinas de excêntrico, provaram uma heterogeneidade na distribuição das forças de ligação no interior da massa dos comprimidos. Duma maneira geral, estes e outros trabalhos do mesmo género, estudaram o comportamento de granulados durante a compressão, mas é lógico admitir comportamento análogo para os pós sujeitos à compressão directa.

Todos estes estudos só foram possíveis, graças ao aperfeiçoamento dos métodos de medida de pressão exercida durante a compressão. Fundamentalmente estes processos constam de resistências eléctricas para extensometria, que permitem transformar uma pressão num fenómeno eléctrico (50) (51) (52); quando estas resistências sofrem uma elongação no sentido longitudinal, haverá uma modificação da resistência eléctrica porque varia o diâmetro. Com a ajuda de uma ponte de wheatstone, podem ser medidas as variações de resistência, sendo em seguida amplificadas e registadas num oscilógrafo. Para evitar qualquer variação causada, por exemplo, por uma mudança de temperatura, monta-se uma segunda resistência perpendicularmente à direcção da deformação, o que funciona como resistência de comparação.

Diversos métodos estão descritos para a montagem e fixação destas resistências nas máquinas de comprimir de excêntrico: no próprio chassis (50), directamente sobre os punções (51), assim como em máquinas rotativas (53) (54).

Outros dispositivos de medida podem ser utilizados, nomeadamente os captosres piezoeléctricos (55).

Além destes métodos dinâmicos para a medida da pressão, estão também descritos métodos estáticos, como: medida da variação da densidade aparente do aglomerado submetido a diferentes pressões (26); incorporação de grafite no comprimido e medida da condutibilidade eléctrica (56).

Em máquinas de excêntrico, com punções superior e inferior ligados a dispositivos permitindo medir em contínuo as pressões exercidas, NELSON e coll (49) obtiveram curvas oscilográficas, que exprimiam o valor da evolução das forças no decurso da compressão (fig. 6). Estes AA, principalmente interessados no estudo da influência dos lubrificantes na compressão, verificaram que, no caso de granulados sem lubrificante, havia uma grande diferença entre a pressão exercida pelo punção superior (1.390 kg) e a que é suportada pelo punção inferior (760 kg). Com o mesmo granulado, mas lubrificado, notaram uma quase igualdade nas referidas pressões: 1.010 e 980 kg.

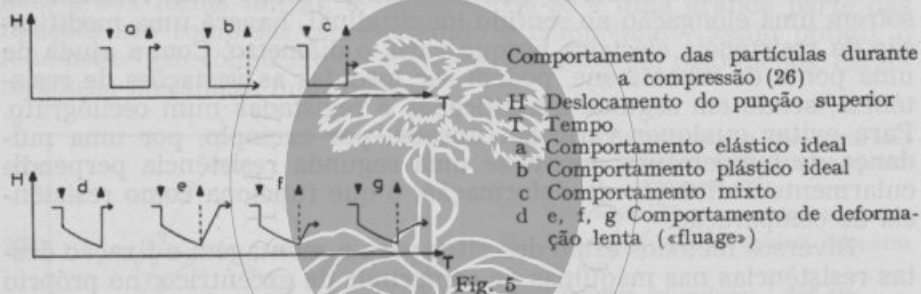
Partindo destes valores, tornou-se possível traduzir a eficiência dos diferentes lubrificantes, pelo factor:

$$R = \frac{\text{Máxima pressão do punção inferior}}{\text{Máxima pressão do punção superior}}$$

em que o melhor lubrificante, como é evidente, terá valores de R próximo da unidade.

Além disso, verificaram que a grande diferença entre as compressões actuantes sobre os dois punções, consequência da falta de lubrificantes, determina a necessidade de uma enérgica força ejectora do comprimido; o facto não se verifica quando o comprimido está bem lubrificado e as referidas pressões tendem para a igualdade.

Em trabalhos posteriores (57), utilizando uma máquina de excêntrico equipada com um dispositivo especial, verificou que num granulado de sulfatiazol as forças compressoras também não se distribuem uniformemente no plano perpendicular. Esse dispositivo (fig. 7), constituído por uma matriz munida de abertura lateral adaptada a um punção, perpendicular ao eixo da força compressora, e tendo os



punções lateral, superior e inferior ligados a dispositivo de registo de pressões, permitiu observar o seguinte:

- as pressões suportadas no decurso da compressão pelas paredes laterais da matriz, correspondem a cerca de 30% das pressões suportadas pelo punção inferior, quando se trata de aglomerados não lubrificados; quando o lubrificante é adicionado, as pressões transmitidas à parede da matriz aumentam até atingir um máximo de 40%.

A relação existente entre a pressão do punção superior e a pressão transmitida à matriz, permite traçar um diagrama em que as curvas obtidas podem ser divididas em três partes:

- princípio do segmento com inclinação mais ou menos elevada, e que corresponde ao empilhamento das partículas;
- zona média achatada, correspondente à ruptura das partículas;
- segmento terminal linear com inclinação elevada: corresponde ao momento em que se produz a deformação; as partículas unem-se e a transmissão das forças é favorecida.

Segundo as substâncias a zona média é mais ou menos longa. Prolongando-se o último terço da curva até encontrar o eixo das abcissas, obtém-se uma pressão correspondente ao «limiar de saída» do comprimido e que está em relação com a sua dureza (26) (58). O va-



lor obtido é uma constante para cada produto e corresponde à pressão mínima necessária para ultrapassar o limite de elasticidade; ele representa o início da deformação plástica e dá uma boa ideia do comportamento da substância à compressão (fig. 8).

Esta desigualdade na distribuição das forças compressoras, que a presença de um lubrificante tende a igualar sem nunca atingir, é uma consequência da desigualdade das forças de ligação criadas entre as partículas de pó comprimidas. Com efeito, se a pressão transmitida num plano perpendicular ao eixo da compressão é mais fraca do que a transmitida num plano vertical (paralelo ao eixo de compressão), isso significa que a ligação interpartículas será mais forte no plano perpendicular do que no plano vertical.

Foi ainda demonstrado que a diferença de coesão observada nos dois planos é proporcional à diferença de pressões registadas no punção superior e inferior, ou entre o punção inferior e o punção da matriz (59).

Esta explicação é confirmada pela medida das forças de clivagem segundo os planos paralelo e perpendicular ao eixo da compressão, praticada em comprimidos cúbicos (59). Verifica-se que no plano vertical, a clivagem se opõe a partículas muito ligadas, sendo portanto necessária uma força superior à da clivagem segundo um plano perpendicular, que se opõe a partículas menos ligadas (fig. 9).

Estes resultados são esquematicamente interpretados da seguinte maneira (fig. 10): a força global  $A$  da máquina, definida pela que se exerce ao nível do punção superior, é transmitida segundo as linhas de força  $B$ ; a matriz e o punção inferior reagem, opondo as forças  $C$  e  $E$ . A força de reacção  $E$  do punção inferior, é sempre menor do que a força  $A$ , devido à resistência  $D$  criada ao movimento descendente das partículas. Esta força  $D$  é proporcional à diferença de forças  $A$  e  $E$ , e dependerá ainda do coeficiente de fricção (inversamente proporcional ao grau de lubrificação) entre a parede da matriz e as partículas, ou seja:

$$D = A - E = \mu^5 P$$

Estas conclusões foram confirmadas por TRAIN (60). Utilizando nos seus ensaios uma matriz compartimentada, sobrepôs alternadamente camadas de granulado corado e não corado. O comprimido obtido sem lubrificante, mostra um deslocamento diferencial das zonas coradas: enquanto as forças de fricção, aumentadas à superfície das paredes da matriz, se opõem ao movimento descendente das partículas, pelo contrário, no centro do comprimido, só as forças de fricção interpartículas normais, bastante mais fracas, se opõem a esse movimento descendente. Nos comprimidos correctamente lubrificadas, as camadas são deslocadas mais regularmente (fig. 11).

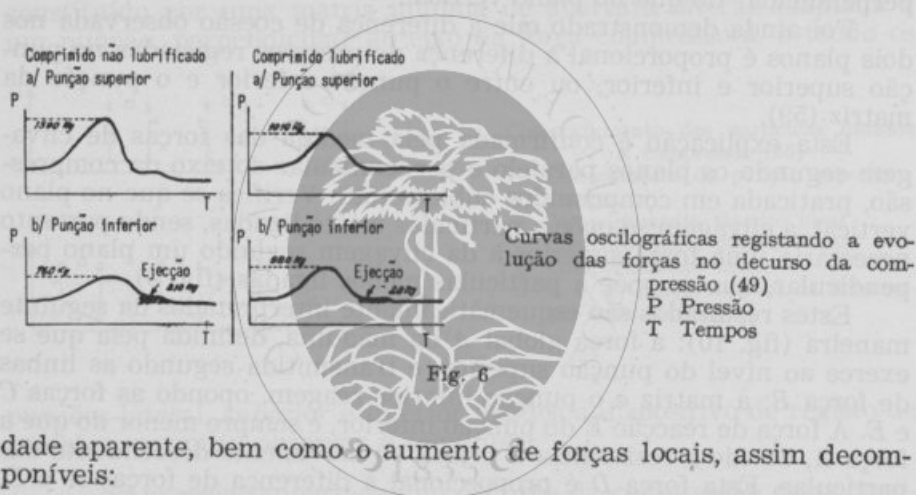
Por outro lado, em secções destes comprimidos determinou as densidades relativas de diferentes zonas, o que permitiu verificar a existência de pontos com diferente compacidade. Com efeito, a estrutura mostrava três zonas de densidade elevada: os dois bordos superiores e um núcleo localizado no eixo do comprimido, junto à face in-



ferior. As zonas de mais baixa densidade situavam-se nos bordos inferiores e na parte axial superior.

Os comprimidos bem lubrificados apresentam-se com estruturas mais homogêneas, mas nunca haverá densidade absoluta uniforme nas diferentes zonas do comprimido.

A formação de zonas laterais-superiores de alta densidade, explica-se pelo facto de existirem ao longo da matriz forças de fricção que se opõem ao deslocamento das partículas, ficando assim mais apertadas nos bordos do que no centro do comprimido. À medida que desce o punção haverá, portanto, a tendência para as partículas se acumularem nos cantos. Deste facto resultarão zonas de alta densi-



dade aparente, bem como o aumento de forças locais, assim decomponíveis:

- as componentes longitudinais superiores  $Z$  e  $Z'$  anulam-se contra a resistência do punção superior;
- as componentes radiais  $X$  e  $X'$  anulam-se contra as paredes da matriz;
- as componentes  $W$  e  $W'$  anulam-se por reacção das partículas vizinhas e originam forças de ligação;
- as resultantes  $V$  e  $V'$  dirigem-se para o centro inferior e do seu encontro, resulta uma força  $T$  superior a cada uma das componentes, o que explica o aparecimento do terceiro ponto de alta densidade (fig. 12).

Já anteriormente tínhamos dito como reagem as substâncias quando submetidas a forças de compressão. Também TRAIN estudou este comportamento: aplicando muito lentamente a pressão a um granulado, mediu a altura do aglomerado e calculou o volume após cada aumento de pressão. Traduzindo os resultados obtidos num gráfico, tendo em ordenadas logarítmicas a pressão aplicada e em abcissas o volume relativo (obtido pela relação volume observado/vo-

lume do produto no estado inicial), distinguiu quatro fases na compressão:

— 1.ª: Empilhamento

A diminuição do volume relativo corresponde ao deslizamento das partículas, o que conduz a um empilhamento mais perfeito. Esta diminuição é limitada, pois as partículas acabam por ficar imóveis umas contra as outras.

— 2.ª: Resistência

A mistura das partículas estrutura-se para resistir à pressão crescente; formam-se «colunas» e «abóbadas» que protegem os espaços vazios e suportam a carga. A diminuição de volume é pequena.

— 3.ª: Adesão

A estrutura desaparece por esmagamento. Com efeito, as partículas na 2.ª fase apresentam pontos e linhas de contacto que permitem a transmissão das forças compressoras de partícula a partícula; as pressões impostas acabam por provocar localmente a derrocada desta estrutura que, produzindo-se num espaço muito limitado, faz com que as superfícies fiquem muito próximas umas das outras e sob a influência de forças transversais mais fracas — condição favorável à ligação, que terá lugar conforme as propriedades adesivas e coesivas da substância.

— 4.ª: Elasticidade

A estrutura do comprimido torna-se suficientemente forte para suportar a pressão imposta. Uma diminuição de volume só se dará graças à compressibilidade do material. Quando a pressão diminui e o comprimido é ejectado, constata-se um aumento do seu volume relativo.

Os diagramas que representam a pressão em função do deslocamento do punção superior na matriz, permitem chegar a idênticas conclusões. Com efeito, é possível calcular a equação do movimento da extremidade do punção superior em função do tempo (52). A dedução para o movimento de uma máquina de excêntrico conduz às seguintes equações:

$$x = r \cdot \cos \alpha + \sqrt{e^2 - \sin^2 \alpha}$$

A posição inicial 0 pode ser escolhida arbitrariamente de maneira que sendo  $\alpha = 90^\circ$

$$x_0 = \sqrt{e^2 - r^2}$$

donde:

$$\Delta x = x - x_0 = r \cos \alpha + \sqrt{e^2 - r^2 \cdot \sin^2 \alpha} - \sqrt{e^2 - r^2}$$

Esta equação pode ser transformada numa equação em função do tempo. Com efeito:

$$\alpha = 2 \pi v t + \phi$$

ou:

$$\Delta x = r \cdot \cos (2 \pi v t + \phi) + \sqrt{e^2 - r^2 \cdot \sin^2 (2 \pi v t + \phi)} - \sqrt{e^2 - r^2}$$

em que (fig. 13):

$r$  — raio do excêntrico da máquina (distância do centro do excêntrico ao eixo de rotação)

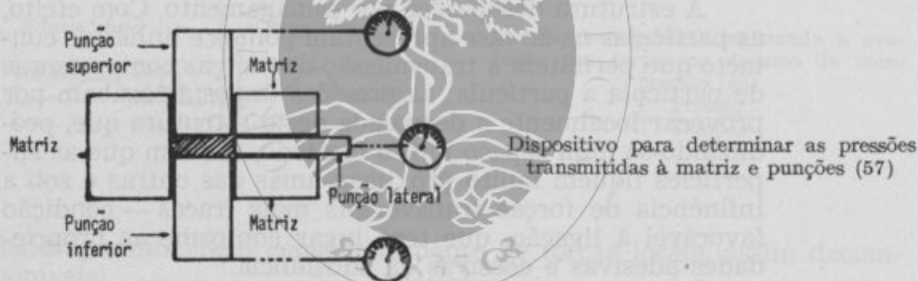


Fig. 7

$v$  — frequência ou número de voltas/minuto

$\phi$  — fase à origem e que depende da escolha da fase inicial

$e$  — distância da articulação da biela ao centro do excêntrico

Só uma parte desta função é utilizada para a compressão: a que corresponde à penetração do punção superior na matriz. Esta penetração está dependente da regulação da dureza.

Com a ajuda desta função, um registo da pressão em função do tempo pode ser transformado num diagrama representando a pressão em função do deslocamento do punção superior na matriz. O diagrama obtido (fig. 14) apresenta seis zonas distintas, correspondendo as quatro primeiras aos momentos activos da compressão, já anteriormente descritos.

I — As partículas aproximam-se. A pressão eleva-se lentamente (empilhamento);

II — A aproximação das partículas atinge o seu máximo. A pressão aumenta então rapidamente (resistência);

- III — As partículas rompem-se. Novas superfícies aparecem e criam-se as ligações (adesão);
- IV — O comprimido torna-se coerente. A pressão continua a aumentar até que o punção superior atinja a sua posição limite (elasticidade);
- V e VI — Durante a subida do punção nota-se, em particular, o aparecimento no diagrama da expansão elástica do comprimido.

Cada substância dá nestas condições uma curva característica que fornece preciosas informações sobre a sua compressibilidade (61). Por outro lado, a medida de pressão em função do deslocamento do punção superior permite, igualmente, determinar a concentração óptima de adjuvante de ligação a incorporar numa formulação (26) (62).

Ainda no campo da dinâmica da compressão, apresenta muito interesse o estudo da influência da pressão sobre algumas características do produto a comprimir, tais como: superfície específica, porosidade e densidade aparente.

A influência da pressão sobre a superfície específica já foi anteriormente considerada. Quanto à densidade aparente o seu aumento é função da pressão aplicada (22), ao contrário da porosidade que diminui (23) (fig. 15).

Como mostra a fig. 15, também existe uma relação entre a superfície específica e a porosidade. A superfície específica, cuja influência sobre o tempo de desagregação é determinante, passa por um máximo para um certo valor da porosidade.

Como conclusão destas considerações de ordem dinâmica, pode-se dizer que a operação de compressão tem por efeito repartir as forças de ligação no interior das misturas comprimidas. Esta distribuição, sempre desigual em virtude da fricção das partículas ao longo das paredes da matriz, conduz a uma heterogeneidade da massa comprimida, onde é possível distinguir zonas de alta e baixa densidades.

Estes factos permitem compreender melhor certas particularidades da tecnologia dos comprimidos em geral e, particularmente, dos comprimidos obtidos por compressão directa, bem como possíveis acidentes de fabrico.

O papel do lubrificante ficou também definido: reduzir a fricção das partículas contra as paredes da matriz, e possibilitar aglomerados mais homogêneos, em virtude da transmissão mais regular das forças compressoras.

Incidentes de fabrico tão comuns, como o «descabeçamento» e a «laminagem» dos comprimidos, encontram uma explicação lógica à luz dos conhecimentos adquiridos. Na verdade, as três zonas de alta densidade atingem mais rapidamente o estado de deformação elástica do que as outras regiões do comprimido, ainda na fase de esmagamento e ligação. Ao dar-se a ejeção do comprimido, se as zonas de alta densidade se encontrarem já na fase de deformação elástica, terá lugar um relaxamento periférico e longitudinal, que atingirá as regiões vizinhas menos densas e ligadas; se as zonas em causa são os

cantos superiores de alta densidade haverá «descabeçamento»; produzir-se-á «laminagem» se for o núcleo central de alta densidade que estiver na fase de deformação elástica.

#### 4. ADJUVANTES PARA AGLOMERAÇÃO DE PÓS «A SECO»

O número de substâncias cristalinas susceptíveis de compressão directa é relativamente pequeno. De acordo com um trabalho de JAFFE e FOSSE (11), as principais são: ácido acetilsalicílico; sulfato de alumínio; brometo, carbonato, cloreto e iodeto de amónio; antraquinona; ácido benzóico; ácido bórico; óxido de cálcio; hidrato de cloral; sulfato ferroso; brometo de lítio; óxido e sulfato de magnésio; iodeto de mercúrio; brometo, clorato, cloreto, iodeto, permanganato, persulfato e tartarato de potássio; ácido salicílico; iodeto de prata; brometo, clo-

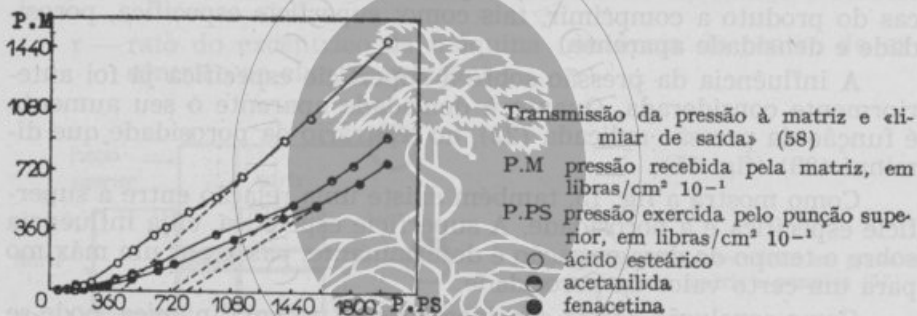


Fig. 8

reto e fosfato de sódio; enxofre; hidrato de terpina; tioureia; ureia; sulfato de zinco.

Portanto, a grande maioria de substâncias medicamentosas administradas sob a forma de comprimidos, são incapazes de se aglomerarem directamente por efeito da compressão. Para isso torna-se necessário modificar as suas propriedades físicas pela adição de adjuvantes, facilmente compressíveis, que formem uma adequada estrutura cristalina, retentora nas suas malhas de fragmentos de substâncias não compressíveis.

Estes adjuvantes, recentemente introduzidos na tecnologia dos comprimidos, devem apresentar as seguintes qualidades (27):

- Inertes, não provocando a aceleração das modificações químicas das substâncias medicamentosas, imputáveis à compressão ou às condições de conservação (duração, temperatura, humidade);
- Bom poder de ligação, mesmo no estado seco;
- Boas propriedades de fluidez, ausência de aderência e possibilidade de adaptação ao ritmo, cada vez mais rápido, das modernas máquinas rotativas;



- Fácil desagregação depois de comprimidas;
- Libertação satisfatória das substâncias medicamentosas.

Por outro lado, um produto destinado à compressão directa aproximar-se-á do comportamento ideal se os seus cristais apresentarem:

- fraco módulo de elasticidade;
- forte módulo de deslocação;
- rede cristalina móvel em todos os sentidos;
- partículas de pequena dimensão, forma irregular e que aumentem a sua superfície específica por compressão.

Entre os principais adjuvantes utilizados com esta finalidade citam-se os seguintes:

#### 4.1 — Lactoses microcristalinas

Ensaio efectuados com diversas variedades de lactoses microcristalinas (41), todas correspondentes à lactose monohidratada  $C_{12}H_{22}O_{11}$ ,  $H_2O$ , mostram que o seu comportamento como adjuvante de compressão directa depende, em grande parte, da forma e das dimensões médias das partículas. Os melhores resultados, principalmente no que se refere à uniformidade de peso dos comprimidos obtidos durante a compressão, foram conseguidos com a variedade «extra-fine crystals» (ver 2.13) (fig. 16).

Como já tínhamos dito, as lactoses apresentam a propriedade de aumentar a sua superfície específica, por formação de novas superfícies de contacto, quando são submetidas a pressões crescentes. Isto explica, muito provavelmente, a acção aglutinante destas substâncias quando usadas como adjuvantes na compressão directa (23).

A lactose atomizada (tipo «spray dried»), que é obtida pelo método de pulverização e secagem dito «spray drying», permite também obter comprimidos com uma dureza superior à dos comprimidos normais (42). Esta lactose contém cerca de 8% de substâncias amorfas e as suas partículas medem de 100 a 120  $\mu$  (fig. 17).

São também de referir os ensaios efectuados (41) com os excipientes FP (\*) 11, 12 e 13, que são produtos de origem láctea obtidos por atomização, constituídos por lactoglobulinas e lactose. Os excipientes de lactoglobulinas-lactose (fig. 18), cujas dimensões médias das partículas estão compreendidas entre 55 e 60  $\mu$ , parecem sofrer, pela acção das forças de compressão, uma deformação do tipo plástico, bastante favorável na obtenção de comprimidos por via directa. Determinações de dureza e friabilidade, parecem indicar que o seu poder de ligação é maior do que o das lactoses microcristalinas. No entanto, os tempos de desagregação são muito elevados, o que é provavelmente devido à finura das partículas.

(\*) Excipiente FP da Gattefossé.

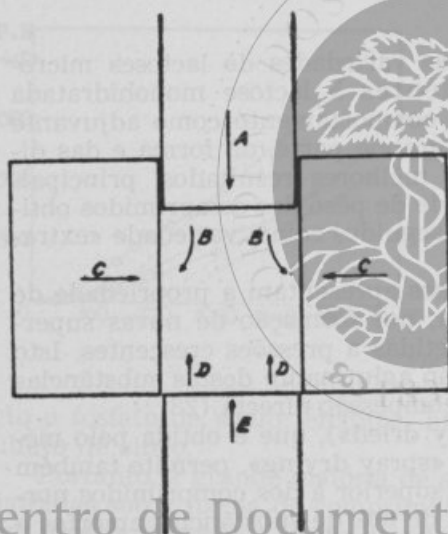
Ethocel® — Dow Chemical Co., Midland, Michigan (USA).

#### 4.2 — Derivados da celulose

Têm sido ensaiadas com êxito algumas substâncias derivadas da celulose (9) que, devido à sua natureza fibrosa e forma irregular, provocam a retenção dos pós por entrelaçamento das partículas filamentosas (8). Entre estas destacam-se:

— a Etilcelulose (63) (Ethocel®), éter etílico da celulose, é um pó branco que flui com facilidade. A etilcelulose tipo Standard, contendo 46,5 a 51 % de grupos etoxil ( $-O C_2H_5$ ) é solúvel no álcool mas insolúvel na água.

Ensaio efectuados, em determinadas condições, com um «compactador» Hutt (\*\*) mostraram que a etilcelulose, na concentração de 5 %, permite obter «briquetes» (\*\*\*) suficientemente duros (9); estes são partidos, calibrados e voltados a comprimir a fim de obter a forma definitiva.



Distribuição das forças no sistema matriz/punções (4)

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

Fig. 9

A própria celulose em pó (tipo SS 200) pode ser utilizada como adjuvante para compressão directa, embora origine comprimidos menos duros que os obtidos com etilcelulose (9).

— a Celulose microcristalina (Avicel®; Solka-Floc BW®), tem sido o derivado da celulose mais largamente ensaiado e de emprego mais generalizado (64) (27). É um pó cristalino, branco no estado

(\*\*) Optámos pelo aporuguesamento dos termos existentes nas línguas inglesa (Compacting), francesa (Compacteur) e alemã (Kompaktor) para designar uma máquina de alta pressão para granular a seco.

(\*\*\*) Chamamos «briquetes» aos comprimidos preliminares ou auxiliares, que se destinam a ser partidos e voltados a comprimir.

Avicel® — American Viscose Division, Marcus Hook, Pennylsania.

seco, inodoro e insípido, que se obtém da celulose da madeira e que é principalmente formado por  $\alpha$ -celulose (fig. 19). Quimicamente é constituída por polímeros de hidrato de carbono (polissacarídeos) de fórmula  $(C_6H_{10}O_5)_n$  e peso molecular compreendido entre 30.000 e 50.000 (65).

Outras características: densidade absoluta — 1,53 a 1,55; volume do pó não acamado — 0,30 a 0,80 ml/g; conteúdo em humidade — 4 a 6%; insolúvel na água (forma uma dispersão); parcialmente solúvel nos alcalis diluídos; insolúvel nos ácidos fracos e resistente; granulometria — aglomerado de partículas cristalinas com o comprimento de 10 a 50  $\mu$ , diâmetro de 1 a 10  $\mu$  e cuja dimensão não ultrapassa 100  $\mu$ .

Como todos os polímeros de peso molecular elevado, estas fibras de celulose apresentam regiões fortemente cristalizadas e ordenadas e regiões amorfas desordenadas. Certas propriedades, tais como a compressibilidade, a facilidade de absorção de água e de entumescimento, a resistência à tensão, a extensibilidade, dependem do número destes acidentes por cadeia de polímero. A sua determinação pode ser feita ao microscópio electrónico ou pelo número de microcristais obtidos após a destruição das regiões amorfas por hidrólise ácida.

A celulose microcristalina é inerte do ponto de vista do metabolismo, não é tóxica (\*) e é praticamente compatível com todas as substâncias orgânicas e inorgânicas.

Sob o aspecto tecnológico, a celulose microcristalina permite obter por compressão directa, quando presente em quantidades que oscilem entre 15 e 25% do peso total, comprimidos com dureza suficiente. Esta aumenta linearmente com a compressão e a desagregação é extraordinariamente rápida. Na realidade, a capilaridade da celulose microcristalina favorece a penetração mecânica da água no seio dos comprimidos, o que provoca a rápida ruptura das ligações interpartículas. O tempo de desagregação vai aumentando com a pressão até atingir um valor constante quando as estruturas dos espaços intermoleculares forem destruídas pelas forças de compressão, desaparecendo assim as propriedades de capilaridade (27).

## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

### 4.3 — Fosfato bicálcico (dihidratado)

O fosfato bicálcico  $(PO_4H_2Ca_2OH_2)$ , com a granulometria adequada à compressão directa, está comercializado com o nome de Emcompress/Special® (fig. 20). As partículas, de dimensão bastante uniforme, têm uma dimensão média compreendida entre 150 e 180  $\mu$ . Contém 2,6% de humidade, apresenta uma densidade aparente de 0,49 g/ml e uma densidade específica de 0,80 g/ml (66).

A Firma Mendell Co Inc. também apresenta o fosfato bicálcico misturado com outros adjuvantes, com a finalidade de tornar este

---

(\*) O Avicel® é apresentado em duas qualidades: Avicel utilizado na alimentação e aplicações farmacêuticas, classificado pela F. D. A. como um produto inofensivo; Avicel Técnico, que não pode ser utilizado em Farmácia.

Celutab® — Edward Mendell Co. Inc., New York.

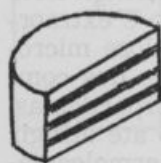
material de compressão directa tão completo quanto possível. Assim o Emcompress «Standard» é composto por:

	Concentração	Função
Fosfato bicálcico	89,0 %	Agentes de ligação a seco
Celulose microcristalina	2,5 %	
Amido de milho	7,5 %	Desagregante
Estearato de magnésio	1,0 %	Lubrificante

Esta mistura apresenta-se como um pó branco, cristalino. Contém cerca de 2% de humidade, tem uma densidade aparente compreendida entre 1 a 1,05 g/ml e o pH duma solução a 5% é de 7-7,5. A análise granulométrica deste pó mostra a seguinte distribuição do tamanho das partículas:

> 250 $\mu$	0,5 %
180 $\mu$ a 250 $\mu$	43,0 %
150 $\mu$ a 180 $\mu$	30,5 %
125 $\mu$ a 150 $\mu$	9,5 %
< 125 $\mu$	16,5 %

Este pó deve ser bem misturado antes do seu emprego, pois poderá haver separação dos seus componentes, dada a heterogeneidade da mistura.



(A)



(B)

Comprimidos em corte vertical

(A) Bem lubrificadas

(B) Mal lubrificadas

Fig. 10

Quando se pretende obter uma desagregação mais rápida, pode-se recorrer ao Emcompress «LP»<sup>®</sup>, com a seguinte composição (67): fosfato bicálcico, 89%; amido de milho, 7,5%; ácido alginico, 2,5%; estearato de magnésio, 1%. A inclusão de ácido alginico vem reforçar a acção desagregante do amido de milho.

#### 4.4 — Dextrose-maltose cristalizada

Esta mistura de açúcares, comercializada com o nome de Celutab<sup>®</sup>, é proveniente da hidrólise enzimática do amido. Apresenta-se em grânulos brancos, porosos e esféricos, formados por microcristais de dextrose intermisturados e combinados com uma pequena porção de açúcares, principalmente maltose (fig. 21). A composição é a se-

Emcompress «LP»<sup>®</sup> — Edward Mendell Co. Inc., New York.

Emcompress/Special<sup>®</sup> — Edward Mendell Co. Inc., New York.

guinte: 90 a 92% de dextrose, 3 a 5% de maltose, sendo o restante constituído por sacaridos com peso molecular mais elevado (66).

De acordo com o conteúdo de humidade, apresenta-se em duas formas: monohidratada (8,5 a 10,5%) e anidra (cerca de 0,5%).

O Celutab® tem a particularidade de ser doce e deixar uma sensação fresca na boca, pelo que está particularmente indicado na fabricação de comprimidos mastigáveis. Outras características: solúvel na água (pH de solução a 50% — 4,1 a 6,1); não é higroscópico à temperatura ambiente e é estável ao calor; densidade — 0,61 a 0,68 g/ml. A distribuição do tamanho das partículas é a seguinte:

> 840 $\mu$	0 %
420 $\mu$ a 840 $\mu$	18,4 %
250 $\mu$ a 420 $\mu$	42,9 %
180 $\mu$ a 250 $\mu$	25,1 %
150 $\mu$ a 180 $\mu$	8,8 %
100 $\mu$ a 150 $\mu$	5,0 %
< 100 $\mu$	1,8 %

A percentagem de partículas «finas» é, portanto, muito pequena.

#### 4.5 — Ésteres Palmíto-esteáricos do glicerol

Este novo intermédio, comercialmente designado por Precirol®, é uma mistura de ésteres palmíto-esteáricos do glicerol, contendo 40%, 45% e 14%, respectivamente do triéster dipalmíto-esteárico, diéster palmíto-esteárico, monoéster esteárico e, ainda, 1% de glicerol. Trata-se de um pó branco, que se apresenta sob duas formas granulométricas diferentes — triturada e atomizada —, insolúvel na água mas solúvel no álcool, benzeno, clorofórmio e éter.

Este adjuvante apresenta a vantagem de ser, simultaneamente, aglutinante e lubrificante, permitindo (68):

- melhorar a coesão das partículas durante a compressão e aumentar, deste modo, a resistência mecânica dos comprimidos;
- reduzir ou suprimir os efeitos de fricção entre as partículas e as matrizes, causa importante da clivagem no momento da ejeção.

A variedade granulométrica a utilizar dependerá do comportamento do material a comprimir: se os grânulos não sofrem modificação da estrutura durante a compressão, torna-se preferível usar a variedade triturada; pelo contrário, se os grânulos se fragmentam, a utilização da variedade atomizada permitirá assegurar uma melhor coesão. A explicação parece residir no facto das partículas muito finas do adjuvante poderem deslocar-se facilmente nos espaços livres, situados entre os novos grânulos formados (68).

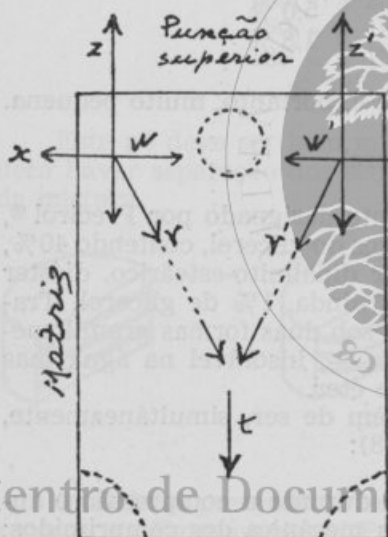


Quanto maior for a tenuidade do adjuvante e a quantidade empregada, menor será a velocidade de desagregação dos comprimidos; os valores desta podem ser corrigidos, adicionando desagregantes habituais, do tipo dos amidos.

#### 4.6 — Polietilenoglicóis

Os polietilenoglicóis são polímeros do óxido de etileno, de fórmula geral  $\text{HO} \text{CH}_2(\text{CH}_2\text{O} \text{CH}_2)_n - \text{CH}_2\text{OH}$ . Os produtos desta série são designados por um número que representa o seu peso molecular médio — 200, 300, 400, 600, 1.000, 1.500, 4.000 e 6.000.

Desta série têm sido utilizados como adjuvantes de compressão directa os polietilenoglicóis 4.000 e 6.000 (Carbowax® 4.000 e



Decomposição das forças na massa dos comprimidos (4)

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

Fig. 11

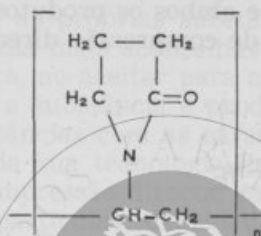
6.000 (9) (69), que se apresentam em partículas brancas, translúcidas, de aspecto ceroso e solúveis na água. Normalmente aconselha-se comprimir a mistura, adicionada de adjuvante na concentração de 5%, em máquinas com elevado poder de compressão; os «briquetes» obtidos são partidos, calibrados e voltados a comprimir de modo a obter a forma definitiva. Pelo efeito da compressão, os polietilenoglicóis fundem e aglomeram os pós por formação de pontes de matéria sólida (9).

O polietilenoglicol 4.000 também tem acção lubrificante (70), mas em concentrações superiores a 5% mostra tendência a aderir aos punções.

#### 4.7 — Polivinilpirrolidona (PVP)

Trata-se de um pó branco, inodoro, solúvel na água e em muitos solventes orgânicos, praticamente inerte do ponto de vista químico e atóxico por via oral. Apresenta a propriedade de formar películas adesivas, estando por isso indicado como adjuvante de compressão directa (71).

Quimicamente o PVP é um polímero de alto peso molecular da vinilpirrolidona, tendo a seguinte fórmula de estrutura:



Por prolongar a acção farmacológica de certas substâncias medicamentosas, é, por vezes, utilizada na preparação de comprimidos de «acção retardada».

#### 4.8 — Mistura de PVP e acetato de vinilo

Este produto, comercializado com o nome de Luviskol VA 64®, é uma mistura de polímeros da vinilpirrolidona e acetato de vinilo na proporção de 3 : 2.

Apresenta-se como um pó amorfo, que flui facilmente por ter granulometria bastante uniforme; sob o efeito da pressão sofre uma deformação plástica, que aumenta a possibilidade duma ligação a frio entre as partículas.

Foi estudada (72) a elaboração de vários comprimidos por via directa utilizando a seguinte mistura:

	Concentração (%)	Função
Luviskol VA 64	5,0	Agente de ligação a seco
Lactose DAB 6	q.b.	
Talco, 9 partes	5,0	Deslizante e anti-aderente
Estearato de magnésio, 1 parte		
Amido de milho	5,0	Desagregante
Aerosil	0,5	Deslizante

tendo sido obtidos bons resultados.

#### 4.9 — Amilose

Foi estudado o emprego de um tipo de amilose (Amilose Nepol®) como aglutinante na compressão directa (73). Este produto, de grande fluidez, é simultaneamente lubrificante e desagregante.

Luviskol VA 64® — BASF AG. Ludwigshafen.

Amilose Nepol® — A. E. Staley Manufacturing Co., Decatur Ill.

A amilose é constituída por polímeros da glucose, de alto peso molecular; como tem poucas funções redutoras, é praticamente inerte do ponto de vista químico. Contudo requiere cerca de 10 a 12% de humidade para se obter uma compressão adequada, o que pode limitar o seu emprego.

#### 4.10 — Manitol e Sorbitol cristalizado

Estudos realizados com manitol (74) (75) e com sorbitol cristalizado (76), mostraram que ambos os produtos também podem ser utilizados como adjuvantes de compressão directa.

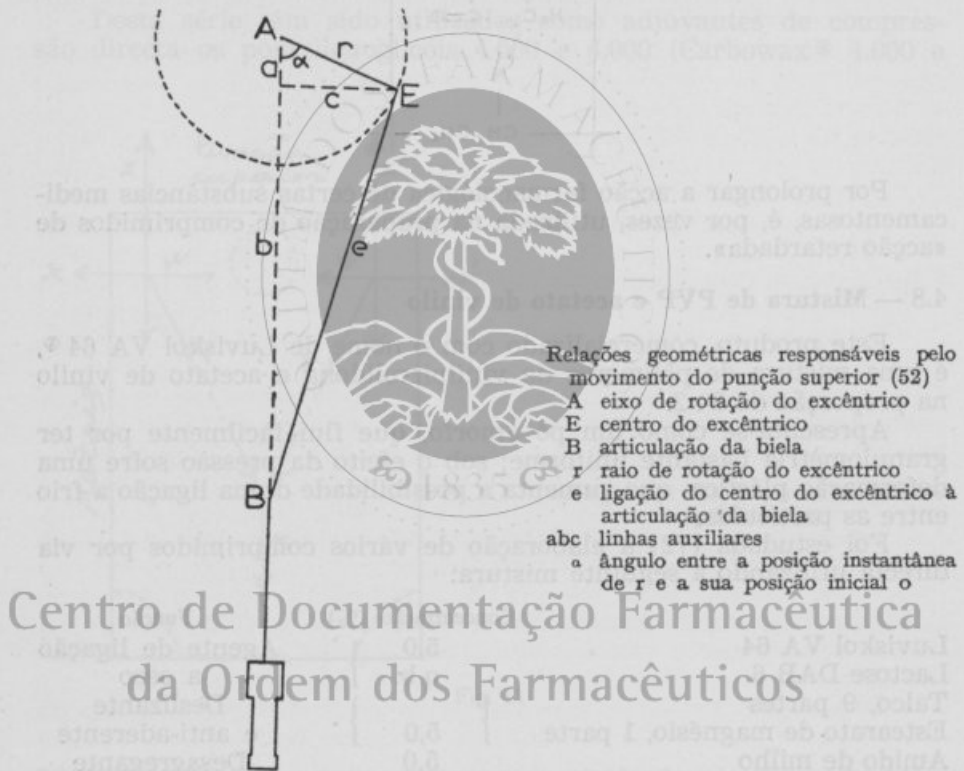


Fig. 12

## 5. A FABRICAÇÃO DE COMPRIMIDOS POR COMPRESSÃO DIRECTA

### 5.1 — Processos de fabrico

Na compressão directa, como é evidente, pretende-se sempre obter misturas de pós directamente compressíveis, de modo a reduzir ao mínimo o número de operações de manipulação.

No caso mais desejável, os princípios activos serão misturados com o aglutinante «a seco», adicionado ou não de outros adjuvantes (diluentes, desagregantes, lubrificantes), sendo depois essa mistura de pós directamente comprimida numa vulgar máquina de comprimidos.

No entanto, e embora a indústria farmacêutica já disponha hoje de adjuvantes com grande poder de aglomeração de pós (fosfatos bicalcicos, celulosas microcristalinas, etc.), a verdade é que nem sempre se conseguirá obter aquela facilidade de processos.

Em primeiro lugar, as próprias substâncias activas podem não se apresentar com a forma mais aconselhável; convém frisar o facto da indústria farmacêutica, ao aceitar para a fabricação de comprimidos a forma sob a qual a substância é produzida pelo químico, nem sempre disporá de substâncias com as características mais apropriadas do ponto de vista da sua tecnologia de fabrico (14). Nomeadamente no método da compressão directa, características como a granulometria, forma das partículas, densidades dos pós, etc., poderão influenciar extraordinariamente o processo de compressão. Por isso, muitas vezes haverá que submeter as substâncias medicamentosas a prévias e criteriosas operações de pulverização, calibração e secagem. Cabe aqui dizer que os fabricantes de matérias-primas já produzem, nalguns casos, substâncias com as características apropriadas para a compressão: ácido ascórbico recoberto, ácidos acetilsalicílicos com determinados tipos de cristalização, dioctilsulfocinato de sódio granulado, etc.

Por outro lado, nem sempre será possível encontrar um adjuvante de aglutinação «a seco» que permita a compressão directa de misturas de pós, nomeadamente quando se trata de substâncias pulverulentas de difícil compressão. Nestes casos haverá que recorrer à dupla compressão, ou mesmo a uma granulação prévia por via húmida, do todo ou parte das substâncias activas; o aglutinante será então misturado com o granulado obtido, que só então será comprimido na forma definitiva. Embora não haja aqui simplificação do processo de fabrico, muitas vezes esta modificação torna possível fazer comprimidos com melhores características tecnológicas do que os obtidos pelos processos tradicionais.

Finalmente temos a considerar a inconveniência da compressão directa quando a própria substância activa, por figurar já na fórmula em quantidade elevada, não aconselha à sua diluição no peso adequado do adjuvante de compressão. Será o caso dos comprimidos que contenham 500 mg ou mais de substância activa; a junção da quantidade necessária de aglutinante «a seco» para comprimir directamente, levaria à obtenção de comprimidos com um volume muito grande.

## 5.2 — Estudos de formulação

A simplicidade do método da compressão directa, não dispensa a realização de ensaios com vista a obter fórmulas de comprimidos que apresentem maior actividade terapêutica, máxima estabilidade e melhores características físicas dos comprimidos.

5.2.1 — *Actividade terapêutica*

A maior preocupação no estudo de fórmulas galénicas será a de obter preparados terapêuticamente eficazes. Em relação aos comprimidos essa eficácia dependerá, principalmente, do teor dos princípios activos presentes e da disponibilidade dessas mesmas substâncias medicamentosas.

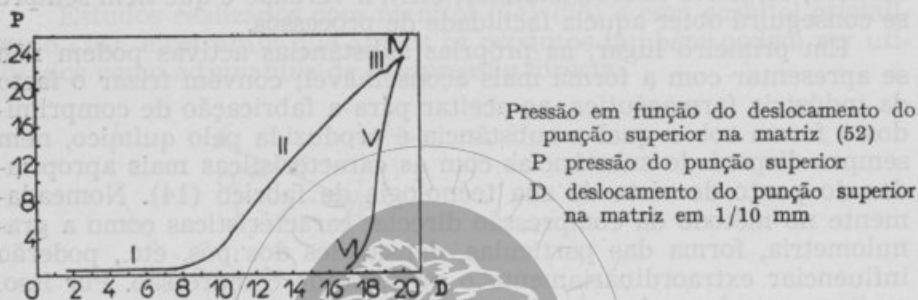


Fig. 13

No método da compressão directa, para que haja uniformidade no teor do princípio activo presente por comprimido, é necessário que os diversos componentes da fórmula tenham granulometrias e densidades muito aproximadas, de modo a evitar a separação de algum dos componentes. Os pós também deverão fluir com facilidade, a fim de encher com regularidade as matrizes das máquinas de comprimir.

Além disso, a fórmula ensaiada também deverá permitir que o medicamento fique rapidamente à disposição do organismo, com vista a obter uma acção imediata (a menos que se pretenda uma acção prolongada, como em certos tipos de medicação «retard»). Por isso, os comprimidos devem desagregar-se em pouco tempo, e nas condições que permitam assegurar a dispersão dos elementos constituintes em partículas muito finas ou coloidais (77). O líquido utilizado no ensaio de desagregação deverá ficar opalescente e, praticamente, sem partículas depositadas no fundo do recipiente.

Entre os factores susceptíveis de exercer uma influência determinante sobre a velocidade de desagregação dos comprimidos citam-se: o estado de divisão das substâncias (39), a utilização de desagregantes com grande poder de absorção de água (78) e a porosidade dos comprimidos.

Utilizando-se na compressão directa substâncias muito divididas, obtém-se geralmente comprimidos com velocidades de desagregação grandes e com boa dispersão dos seus elementos constituintes.

Mais importante que a prova de desagregação, como processo de avaliação da actividade medicamentosa, será a determinação da velocidade de dissolução das substâncias activas, a partir das partículas desagregadas (79). Isto por que a velocidade e grau de resposta terapêutica, como consequência imediata da absorção medicamentosa, está



profundamente dependente da velocidade e taxa de dissolução das substâncias activas.

Por esta razão, a eficácia terapêutica dos comprimidos deverá ser sempre controlada por provas de dissolução (80) (81).

Vários trabalhos (27) mostraram que comprimidos de fenobarbital sódico e de sulfato de anfetamina, obtidos por compressão directa com a ajuda de celulose microcristalina, apresentam velocidades de dissolução maiores que os obtidos por granulação húmida.

Provavelmente isto será devido à maior superfície específica das partículas constituintes dos comprimidos obtidos por compressão directa, um dos factores a influir na cinética da dissolução, conforme indica a equação de Nernst.

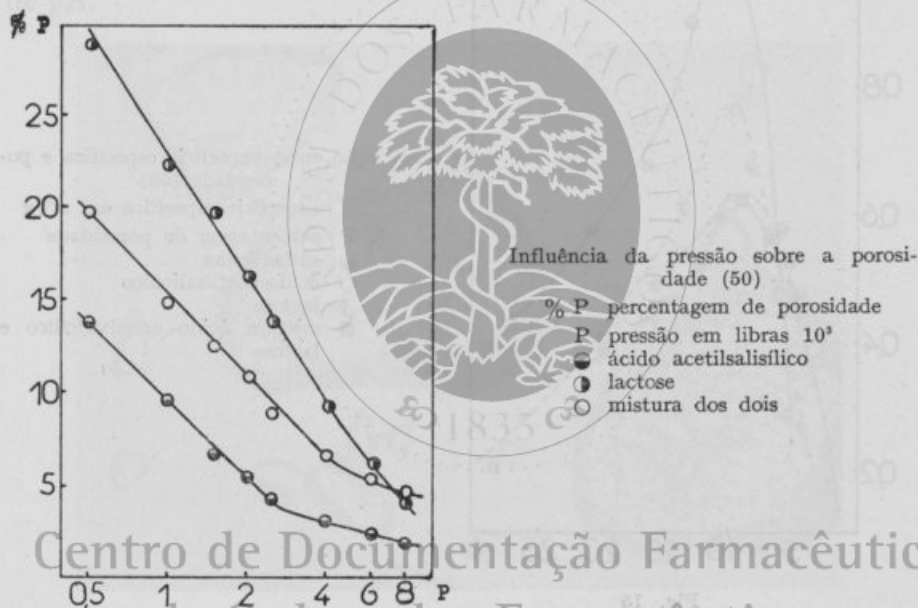


Fig. 14

É interessante notar que um aumento da força de compressão pode determinar um acréscimo do efeito dissolutivo da substância activa do comprimido, reduzindo assim o tempo de dissolução, acção precisamente contrária à que ocorre com o tempo de desagregação. O facto, aparentemente estranho, pode explicar-se da seguinte maneira: as partículas esmagadas pela elevada compressão, criam uma textura que se opõe à pronta desintegração, mas oferecem uma maior interfase entre sólidos e líquidos do meio, o que vem facilitar o processo dissolutivo. Este efeito divergente, resultante do acréscimo da pressão utilizada, foi estudado em comprimidos de fenindiona (82), concluindo-se que o facto só é ocorrível entre certos valores de compressão.

### 5.2.2 — Estabilidade dos comprimidos

Fundamentalmente, a degradação dos princípios activos nos comprimidos poderá ser devida a:

- processo de fabrico utilizado;
- incompatibilidade entre os excipientes e os medicamentos;
- adjuvantes que favoreçam a absorção da humidade;

e, naturalmente, ao tipo de embalagem escolhido, que deverá proteger da humidade os comprimidos nela acondicionados.

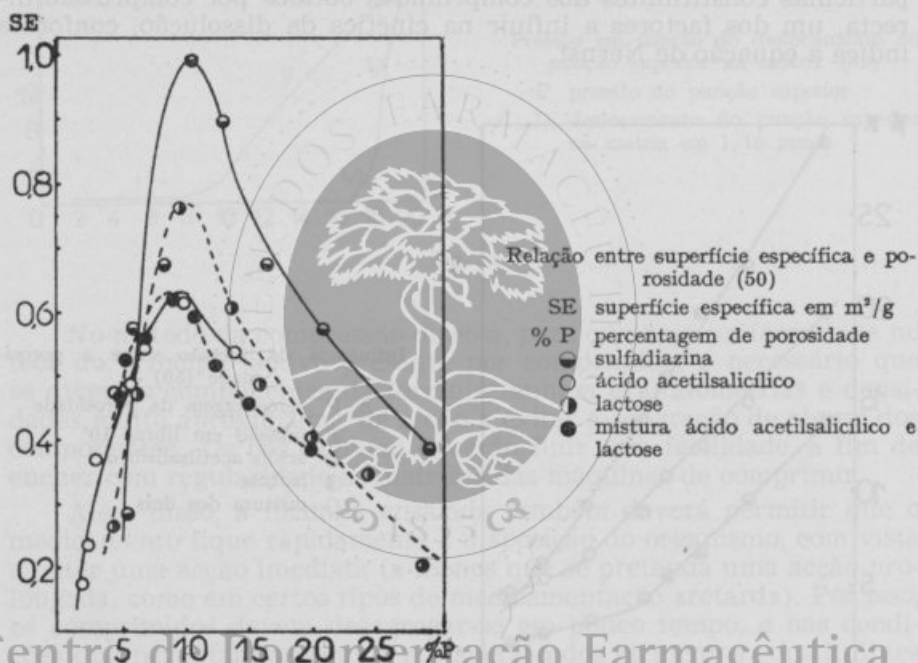


Fig. 15

Como no método da compressão directa não há intervenção de calor ou de líquidos, este processo de fabrico mostra-se bastante aconselhável para substâncias activas termolábeis ou que se degradem pela acção de solventes.

Também são pouco numerosas as incompatibilidades que podem existir entre os adjuvantes de aglomeração «a seco», mais usualmente utilizados, e a grande maioria dos fármacos. Contudo, estando descritas algumas incompatibilidades, haverá sempre que contar com esta eventualidade.

Assim, convém assinalar que certas variedades de lactose são susceptíveis de reagir com numerosas substâncias aminadas e peptonas, produzindo compostos de adição de coloração castanha. Esta reacção, mais conhecida por reacção de Maillard, manifesta-se principalmente com a lactose atomizada, preconizada para a compressão directa; ela

será devida à presença no adjuvante de 5-(hidroximetil)-2-furaldeído, e que poderá ser determinado por um método colorimétrico simples utilizando o ácido 2-tiobarbitúrico (83).

Também a dextrose-maltose cristalizada (Celutab®), poderá reagir com algumas substâncias aminadas.

Em relação às variedades de Emcompress® são de esperar as incompatibilidades resultantes do fosfato bicálcico. Tendo uma reacção ligeiramente alcalina, podem provocar a lenta degradação de substâncias cuja estabilidade máxima se situa na zona ácida. Será, por exemplo, o caso do carbimazol, que a pH superior a 4 se vai desdobrando em metimazol. Torna-se então aconselhável utilizar outros adjuvantes com reacção ligeiramente ácida (celulose microcristalina, por exemplo) e, se necessário, tamponados para determinados valores de pH.



Fig. 16

Lactose «extra-fine crystals» — aumento 160 vezes (41)

Convém ainda referir que a alteração das substâncias medicamentosas pode ser devida, não ao adjuvante de aglomeração escolhido, mas sim a impurezas eventualmente presentes noutros excipientes utilizados. Por exemplo, a presença de impurezas alcalinas em certos lubrificantes, como o estearato de magnésio (84) e o monoesteárate de glicerilo (85), podem provocar a degradação de certas substâncias sensíveis aos alcalis (alcalóides do grupo da beladona, ácido acetilsalicílico, etc.). Também o talco poderá conter quantidades apreciáveis de impurezas alcalinas, prejudiciais à boa conservação de certas substâncias activas, nomeadamente o ácido acetilsalicílico (86). Deste modo, a utilização de um talco purificado por lavagem ácida será

útil nos casos em que os princípios activos correm o risco de sofrer uma degradação sob a acção de substâncias alcalinas.

Os adjuvantes podem igualmente exercer um papel indirecto sobre a estabilidade dos princípios activos, ao favorecerem a absorção da humidade. Esta capacidade de absorção de água depende das propriedades de dureza e de porosidade que os adjuvantes conferem aos comprimidos (87), tendo-se constatado que a celulose microcristalina confere aos comprimidos de ácido acetilsalicílico e de ácido ascórbico uma estabilidade mais marcada que a amilose, a lactose atomizada, a polivinilpirrolidona e as associações de lactose e de manitol.

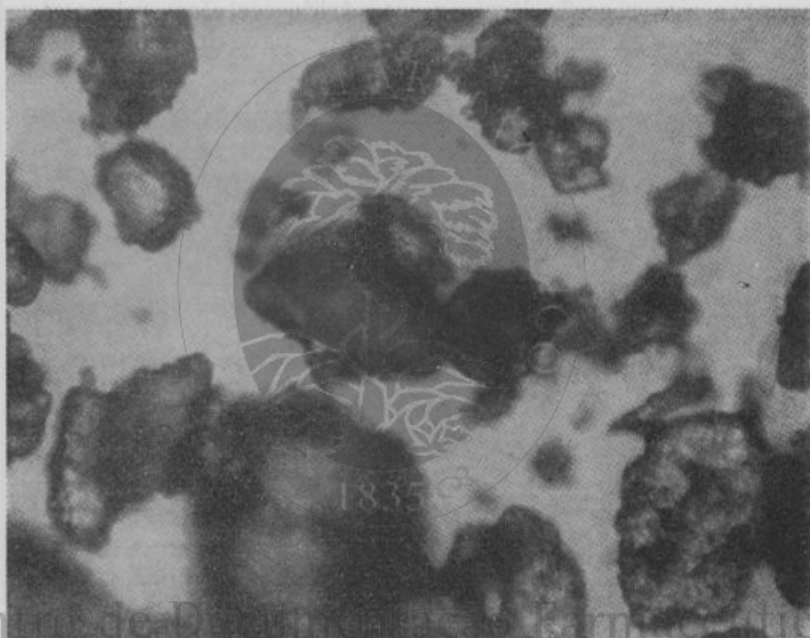


Fig. 17

Microfotografia da lactose «Spray dried». Aumento 200 vezes (2 cm=100  $\mu$ ) (27)

Os próprios adjuvantes podem, em determinadas condições, absorver quantidades apreciáveis de água. Para uma permanência de 72 horas em atmosfera com 79% de humidade relativa e a 20° C, referem-se as seguintes capacidades de absorção de água (66):

Fosfato bicálcico (Emcompress/Special®)	0,13 %
Lactose atomizada	0,29 %
Dextrose-maltose (Celutab® hidratada)	2,30 %
Lactose anidra	3,55 %
Dextrose-maltose (Celutab® anidra)	4,38 %
Celulose microcristalina (Avicel®)	5,65 %

Os estudos de estabilidade deverão ainda ser completados com ensaios de envelhecimento acelerado, efectuados a temperaturas altas, e de conservação em ambientes com humidade relativa elevada. Será assim possível prever degradações dos princípios activos ou alterações nas durezas e tempos de desagregação dos comprimidos.

Embora se trate de um assunto pouco estudado, refere-se (66) que os adjuvantes para compressão directa adiante indicados, quando comprimidos e conservados durante 8 dias a 50° C, mostram o seguinte comportamento:

Celutab® — Pequeno aumento da dureza e do tempo de desagregação;

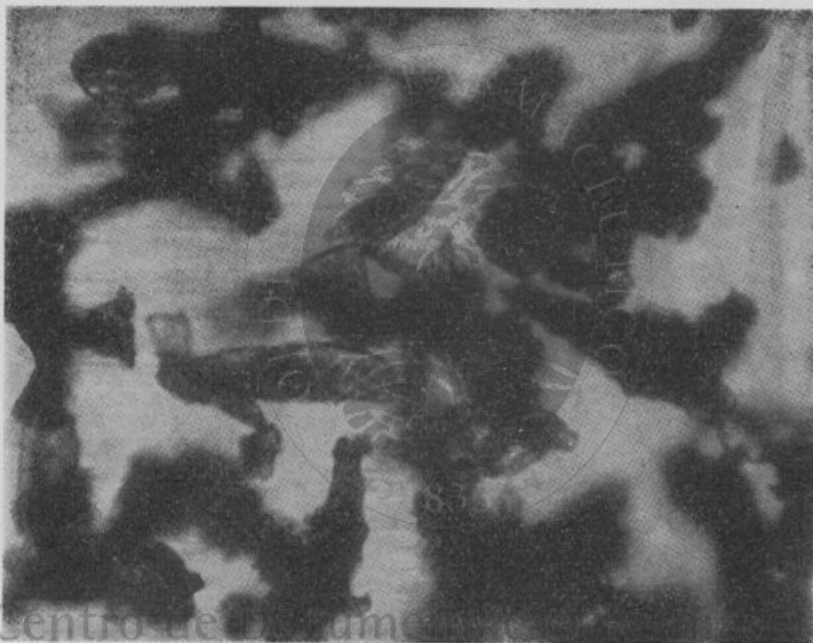


Fig. 18  
Excipiente FP 11 — aumento 160 vezes (41)

Emcompress/Special® — Pequena diminuição da dureza e do tempo de desagregação.

Ensaio efectuado com comprimidos de Avicel®, conservados durante 4 semanas, indicam o seguinte (88):

— o aumento da temperatura durante a conservação não provoca modificação sensível do peso e da dureza, principalmente a partir do momento em que os 3,1% de humidade retida pelos comprimidos são eliminados;

— pelo contrário, em presença de 75% de humidade relativa, nota-se um aumento de 4,5% no peso e de 5-8% na espessura, assim como uma diminuição de 33-50% na dureza dos comprimidos; a explicação parece residir no facto da absorção de água à superfície dos cristais de celulose provocar uma ruptura das ligações hidrogenadas.



Facto curioso é a reversibilidade das modificações mencionadas, uma vez que a humidade ambiente seja eliminada.

### 5.2.3 — Características físicas dos comprimidos

— **Aspecto das superfícies.** Os comprimidos devem apresentar-se com as superfícies lisas e homogéneas, características normalmente dependentes duma boa lubrificação.

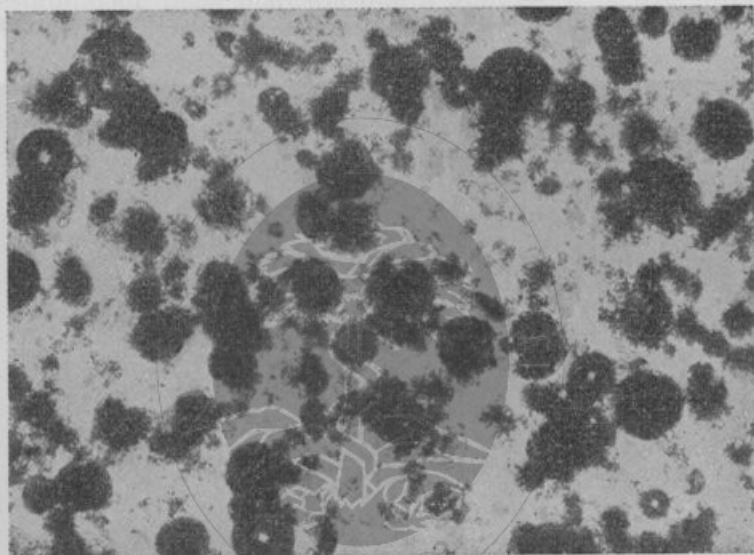


Fig. 19

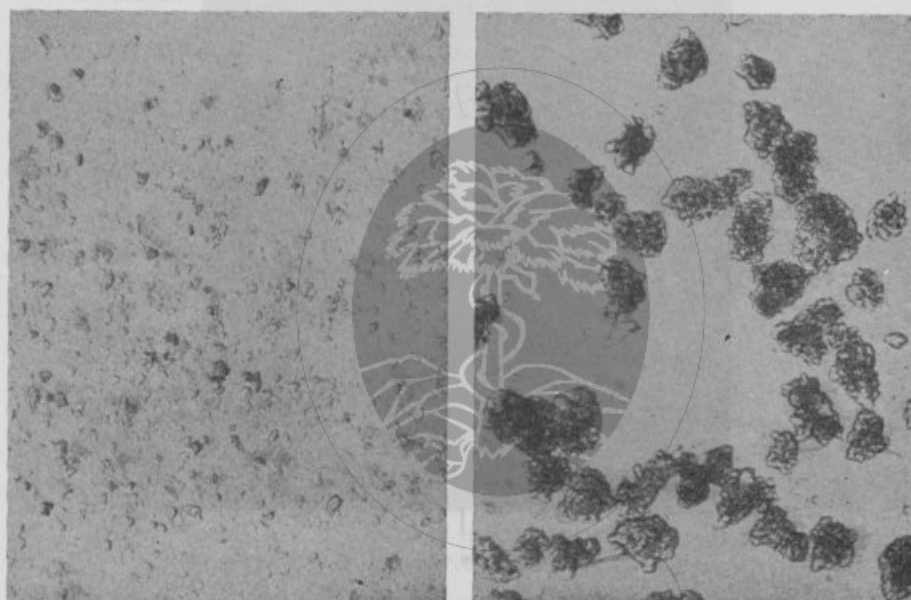
Microfotografia da celulose microcristalina. Aumento 200 vezes (27)

Embora alguns adjuvantes de aglomeração «a seco» apresentem boas propriedades lubrificantes, como por exemplo o Precirol®, recomenda-se geralmente a adição de 1 a 2% de estearato de magnésio ou de ácido estearico. Contudo, o poder lubrificante poderá ser influenciado pelas características dos próprios princípios activos incorporados. Assim, uma mistura de Avicel® com 30% de lactose comprime perfeitamente sem adição de lubrificante (89). Em presença de um sal ionizável, formado de um ácido forte e de uma base orgânica (sulfato de anfetamina, por exemplo), não se modificam as características de não aderência da mistura; pelo contrário, no caso de um sal de um ácido orgânico e de uma base forte (fenobarbital sódico, por exemplo), surgem dificuldades na ejeção dos comprimidos, facto devido à formação de películas aderentes aos punções e materiais.

O aspecto das superfícies do comprimido poderá ainda estar dependente da cor de algum dos componentes da mistura comprimida. Como os adjuvantes de compressão directa são brancos, ou quanto muito levemente amarelados, a sua mistura com princípios corados poderá originar comprimidos com aspecto «granitado». Este problema,

de difícil resolução mesmo tratando-se de misturas muito perfeitas, poderá exigir a prévia coloração dos adjuvantes, pulverizando-os convenientemente com solutos corados.

— **Resistência.** A determinação da resistência dos comprimidos, por intermédio de ensaios de dureza, constitui geralmente o processo de avaliação da compressibilidade das substâncias. Na compressão directa, a maior ou menor coesão dos comprimidos estará dependente do poder de aglomeração a «seco» dos adjuvantes empregados, da quantidade presente e, naturalmente, das características de compressibilidade dos princípios activos e da pressão utilizada.



(A)

(B)

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

Fig. 20

(A) Fosfato bicálcico, dihidratado (forma normal)

(B) (Emcompress®) (66)

Da intervenção de tantos factores resulta a impossibilidade de estabelecer normas gerais orientadoras, devendo cada fórmula ser convenientemente ensaiada.

No entanto, trabalhos comparativos (66) parecem indicar que o poder de coesão dos adjuvantes para compressão directa estará ordenado da seguinte maneira: Avicel® > Celutab® anidra > Celutab® hidratada > Lactose anidra > Emcompress/Special® > Lactose seca «em spray».

Outro aspecto importante refere-se ao que se poderá chamar «potencial de diluição», ou seja, a percentagem de adjuvante que deverá estar presente na fórmula de modo a possibilitar uma boa compressibilidade. Claro que este será grandemente influenciado pelas características próprias das substâncias a comprimir, devendo-se aceitar com

reservas os números genéricos indicados pelos fabricantes destes materiais para compressão directa.

Simplesmente para dar uma ideia das percentagens aconselhadas, referiremos as seguintes:

Emcompress «Standard»® — 30 a 50% do peso total quando misturado com produtos de pequena compressibilidade;

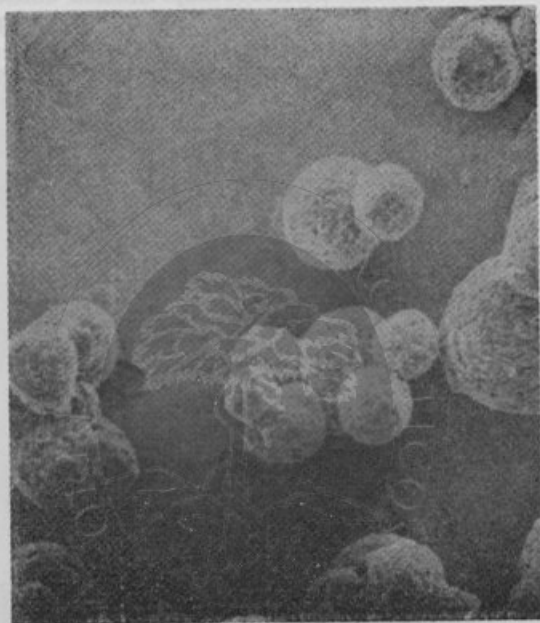


Fig. 21

Microfotografia do Celutab®, aumentado 100 vezes (66)

Celutab® — 10 a 20% do peso total quando misturado com substâncias que apresentem boa fluidez;

Avicel® — cerca de 25% do peso total.

Duma maneira geral estes adjuvantes acabam por figurar nas fórmulas em percentagens mais elevadas, pois simultaneamente são usados como diluentes. Ensaio complementares da determinação da dureza, como os de avaliação da friabilidade, poderão igualmente dar boas indicações sobre a resistência dos comprimidos. De qualquer modo, estes assuntos ainda estão por ser convenientemente estudados nos comprimidos, elaborados pelo método da compressão directa.

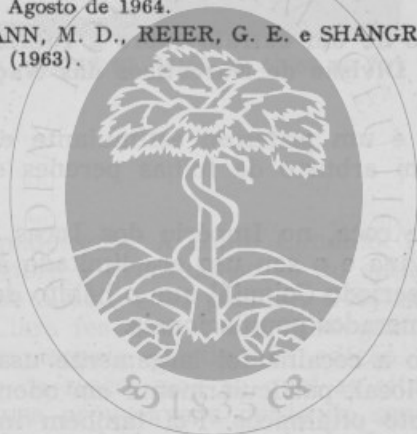
## BIBLIOGRAFIA

- [1] PIETSCH, W., *Pharm. Ind.*, 13, 58 (1970).
- [2] CONTINI, S. e ATASAY, K., *Pharm. Ind.*, 28, 144 (1966).
- [3] COOPER, J., SWARTZ, J. e SUYDAM, W. J., *J. Pharm. Sci.*, 50, 67 (1961).
- [4] ROLAND, M., *Prod. et Prob. Pharm.*, 21, 70 (1966).
- [5] GOETZEL, C. G., *Treatise on powder metallurgy Inc.*, New York, 1, 259 (1949).
- [6] HUTTENRAUCH, R., *Die Pharmazie*, 23, 473 (1968).
- [7] TURBA, E. e RUMPF, H., *Chem.-Ing.-Techn.*, 36, 230 (1964).
- [8] RUMPF, H., *Chem. Ing.-Techn.*, 30, 144 (1958).
- [9] JAMINET, FR. e HESS, H., *J. Pharm. Belg.*, 21, 267 (1966).
- [10] LAZARUS, J. e LACHAMAN, L., *J. Pharm. Sci.*, 55, 1121 (1966).
- [11] JAFFE, J. e FOSSE, N., *J. Amer. Pharm. Sci.*, 1, 26 (1959).
- [12] SHELL, J. W., *J. Pharm. Sci.*, 52, 100 (1963).
- [13] DELONCA, H., PUECH, A. e YOUAKIM, J., *J. Pharm. Belg.*, 23, 265 (1968).
- [14] BURLINSON, H., *The Pharmaceutical Journal*, 201, 247 (1968).
- [15] SHOTTON, E. e GANDERTON, D., *J. Pharm. Pharmacol.*, 13, 144 (1961).
- [16] JAMINET, FR., *Pharm. Acta Helv.*, 43, 228 (1968).
- [17] SHOTTON, E. e LEVIS, C. L., *J. Pharm. Pharmacol.*, 16, 111 T (1964).
- [18] SHOTTON, E. e REES, J. E., *J. Pharm. Pharmacol.*, 18, 160 S (1966).
- [19] HERVEY, J. A., GUNSEL, B. e SHOTTON, E., *J. Pharm. Pharmacol.*, 19, 24 S (1967).
- [20] SPEISER, P., *Il Farmaco*, ed. pr., 4, 181 (1967).
- [21] BRUNAUER, S., EMMETT, P. H. e TELLER, E., *J. Amer. Chem. Soc.* 60, 309 (1938).
- [22] HIGUCHI, T., RAO, A. N., BUSSE, L. W. e SWINTOSKY, J. V., *J. Am. Pharm. Ass. (sci. ed.)*, 42, 194 (1953).
- [23] HIGUCHI, T., ELOWE, L. N. e BUSSE, L. W., *J. Am. Pharm. Ass. (sci. ed.)*, 43, 685 (1954).
- [24] BÜTLER, A. O. e RANSEY, J. C., *Drug Standards*, 20, 217 (1952).
- [25] GUILLOT, M., Evolution du problème physique de la compression, Conférence Journée Pharmaceutiques Françaises (1958).
- [26] SETH, P. L. e coll., *Pharm. Acta Helv.*, 41, 385 (1966).
- [27] ENEZIAN, G. M., *Prod. Prob. Pharm.*, 23, 185 (1968).
- [28] SHLANTA, J. S. e MILOSOVICH, G., *J. Pharm. Sci.*, 53, 562 (1964).
- [29] VARSANO, J. e LACHMAN, L., *J. Pharm. Sci.*, 55, 1128 (1966).
- [30] MÜNZEL, K., *Journées pharmaceutiques Françaises*, 43 (1952).
- [31] SHAH, M. A. e WILSON, R. G., *J. Pharm. Sci.*, 57, 181 (1968).
- [32] SHOTTON, E. e HARB, N., *J. Pharm. Pharmacol.*, 18, 175 (1966).
- [33] MILOSOVICH, G., *Drug and Cosmetic Industry*, 92, 557 (1963).
- [34] TRAIN, D., *J. Pharm. Sci.*, 49, 265 (1960).
- [35] SHOTTON, E., DEER, J. J. e GANDERTON, D., *J. Pharm. Pharmacol.*, 15, 106 T (1963).
- [36] SETH, P. L., The influence of physical and mechanical factors in tablet making, Ten House, Calcuttá India (1956).
- [37] JONES, T. M. e PILPEL, N., *J. Pharm. Pharmacol.*, 18, 81 (1966).
- [38] NELSON, E., *J. Amer. Pharm. Ass. (Sci. Ed.)*, 44, 435 (1955).

- [39] JAMINET, FR., La granulometrie et son importance en technologie galénique, Recueil des conférences du 4<sup>e</sup> colloque de Pharmacie industrielle, Gand, 47 (1965).
- [40] KANENIWA, N., IKEKAWA, A. e AOKI, H., Chem. Pharm. Bull., 15, 1441 (1967).
- [41] JAMINET, FR., Extrait du Bulletin Technique Gattefossé N.º 63 (Notice OL 0077).
- [42] GUNSEL, W. C. e LACHMAN, L., J. Pharm. Sci., 52, 178 (1963).
- [43] TRAIN, D., J. Pharm. Pharmacol., 10, 127 T (1958).
- [44] GOLD, G. e PALERMO, B. T., J. Pharm. Sci., 54, 310 (1965).
- [45] RITSCHHEL, W. A., Pharm. Ind., 28, 689 (1966).
- [46] von CZETSCH-LINDENWALD, H. e ASKER, A. F., Pharm. Ind., 28, 614 (1966).
- [47] TAWASHI, R., Pharm. Ind., 25, 64 (1963).
- [48] DJANE, A., DUCHÈNE, D. e PUISIEUX, F., Prod. et Prob. Pharm., 25, 847 (1970).
- [49] NELSON, E., NAQUI, S. M., BUSSE, L. W. e HIGUCHI, T., J. Amer. Pharm. Ass. (Sci. Ed.), 43, 596 (1954).
- [50] HIGUCHI, T., NELSON, E. e BUSSE, L. W., J. Amer. Pharm. Ass. (Sci. Ed.), 43, 695 (1954).
- [51] SHOTTON, E. e GANDERTON, D., J. Pharm. Pharmacol., 12, 87 T (1960).
- [52] FUHRER, C., Deutsch Apotheker-Zeitung, 102, 827 (1962).
- [53] KNOECHEL, L., SPERRY, C., ROSS, E. e LINTNER, J., J. Pharm. Sci., 56, 109 (1967).
- [54] KNOECHEL, L., SPERRY, C., ROSS, E. e LINTNER, J., J. Pharm. Sci., 56, 116 (1967).
- [55] BOGS, U. e MOLDENHAUER, H., Pharmazie, 18, 704 (1963).
- [56] MARSHALL, K., J. Pharm. Pharmacol., 15, 413 (1963).
- [57] NELSON, E., J. Amer. Pharm. Ass. (sc. ed.), 44, 494 (1955).
- [58] WINDHEUSEL, J. J., MISRA, J., ERIKSEN, S. P. e HIGUCHI, T., J. Pharm. Sci., 52, 767 (1963).
- [59] NELSON, E., J. Amer. Pharm. Ass., 45, 354 (1956).
- [60] TRAIN, D., J. Pharm. Pharmacol., 8, 745 (1956).
- [61] FUHRER, C., Pharm. Ind., 25, 734 (1963).
- [62] NELSON, E., ARNDT, J. R. e BUSSE, L. W., J. Amer. Pharm. Ass. (Sc. Ed.), 46, 257 (1957).
- [63] N. F., XIII ed., 300 (1970).
- [64] REIER, G. R. e SHANGRAW, R. F., J. Pharm. Sci., 55, 510 (1966).
- [65] N. F. XIII ed., 143 (1970).
- [66] Advanced Techniques in the art of Direct Compression, Informação do Serviço Técnico da Edward Mendell Co. Inc.
- [67] Boletim Técnico da E. Mendell Co. Inc.
- [68] JAMINET, FR. e HAZÉE, A., Pharm. Acta Helv., 41, 530 (1966).
- [69] MILLER, B. e CHAVKIN, L., J. Amer. Pharm. Assoc. Sci. Ed., 44, 486 (1954).
- [70] SPERANDIO, G. J. e DEKAY, H. G., J. Amer. Pharm. Assoc. Sci. Ed., 41, 245 (1952) e 43, 12 (1954).
- [71] Plasdone ® (PVP) for oral pharmaceuticals, Boletim Técnico 7583-017 (1966) da General Aniline e Film Corporation, New York.
- [72] TAWASHI, R., Pharm. Ind., 26, 682 (1964).
- [73] KWAN, K. C. e MILOSOVICH, G., J. Pharm. Sci., 55, 340 (1966).
- [74] KANIG, J. L., J. Pharm. Sci., 53, 188 (1964).
- [75] Granular Mannitol Pharmaceutical Bulletin, Atlas Chemical Industries, Wilmington, Delaware, Junho (1966).
- [76] Crystalline Sorbitol, Tablet Type, Data Sheet n.º 615, Charles Pfizer Company, New York (1966).
- [77] ROLAND, M., J. Pharm. Belg., 22, 67 (1967).



- [78] JAMINET, FR. DELATTRE, L. e GODFRIAUX, G., J. Pharm. Belg., 22, 95 (1967).
- [79] PARROTT, E. L., WURSTER, D. E. e HIGUCHI, T., J. Am. Pharm. Assoc. sci. ed.), 44, 269 (1955).
- [80] MORRISON, A. B. e CAMPBELL, J. A., J. Pharm. Sci., 54, 1 (1965).
- [81] LEVY, G., Canad. med. Ass. I., 90, 978 (1964).
- [82] GANDERTON, D. HADGRAFT, J. W., RISPIN, W. T. e THEMPSON, A. G., Pharm. Acta Helv., 42, 152 (1967).
- [83] BROWNLEY Jr. C. A. e LACHMAN, L., J. Pharm. Sci., 53, 452 (1964).
- [84] RIBIERO, D., STEVENSON, D., SAMYN, J., MILOSOVICH, G. e MATTOCKS, A. M., J. Amer. Pharm. Ass. (sci. ed.), 44, 226 (1955).
- [85] JAMINET, FR. e LOUIS, G., Pharm. Acta Helv., 43, 153 (1968).
- [86] GOLD, G. e CAMPBELL, J. A., J. Pharm. Sci., 53, 52 (1964).
- [87] LEE, S., DEKAY, H. G. e BANKER, G. S., J. Pharm. Sci., 54, 1153 (1965).
- [88] REIER, G. E., Tese da Universidade de Maryland, apresentada à secção científica dos A. Ph. A. em Agosto de 1964.
- [89] FOX, C. D., RICHMANN, M. D., REIER, G. E. e SHANGRAN, R., Drug and Cosmetic Ind., 92, 161 (1963).



## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

# ECOS E FACTOS

## **Alertando...**

**Transcrição de um extrato sobre a cocaína, retirado do serviço informativo da Divisão de Narcóticos das Nações Unidas.**

A cocaína é um poderoso estimulante extraído das folhas da planta coca, um arbusto de folhas perenes originário da América do Sul.

A folha de coca, no Império dos Incas, foi considerada como uma planta divina e o seu uso era limitado à família imperial. Foi mais tarde no período Colonial que o hábito de mascá-la se estendeu a grandes aglomerados populacionais.

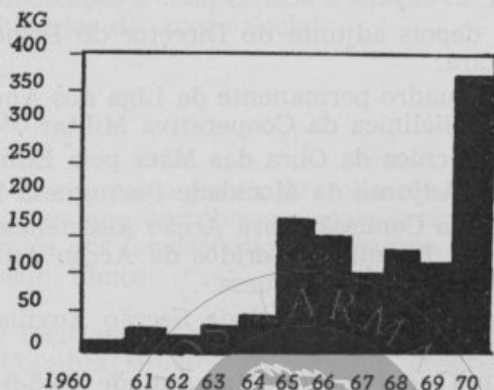
No passado a cocaína foi largamente usada na medicina como um anestésico local, particularmente em odontologia, cirurgia nasal e em tratamento oftálmicos. Foi também introduzida como anestésico de superfície na cirurgia ocular em 1884. O seu uso, contudo, tem declinado consideravelmente nos anos recentes como resultado do desenvolvimento de novas drogas sintéticas, que são menos tóxicas e mais apropriadas. O consumo mundial de cocaína legalmente permitida para uso médico tem diminuído como resultado da preferência dos anestésicos sintéticos locais: de 3,541 kg. em 1936 foi reduzido para 714 kg. em 1969.

O abuso da cocaína começou no fim do século XIX, principalmente na Europa mas estendeu-se também à América do Norte e outras partes do mundo.

Como droga de habituação a cocaína é geralmente absorvida por inalações, às vezes é consumida associada com outros narcóticos especialmente heroína. Como estimulante a cocaína dá origem a um estado de excitação, reduzindo a sensação de fadiga e causando uma sensação geral de euforia, mas este estado termina algumas vezes com ansiedade e alucinações.

Houve um aumento na quantidade de cocaína apreendida, no tráfico ilícito, durante o período de 1960 a 1970 como está indicado no gráfico abaixo. A quantidade total apreendida em todo o mundo

aumentou, assim de 10 kg. em 1960 para 385 em 1970. Isto parece indicar um aumento no abuso desta droga embora relativamente poucos casos sejam denunciados.



## Respondendo...

O nosso colega madeirense António Cândido Varela solicitou-nos esclarecimentos sobre a eventual acção do sulfato de zinco no tratamento da perda do olfacto e do paladar. Gostosamente a colega Maria Manuela Luz Clara fez uma busca bibliográfica e encontrou apenas na Extra Farmacopeia Martindale, edição 25.<sup>a</sup>, uma referência sobre o sulfato de zinco, mas na qual se citava que o composto de zinco em causa provocava a perda do sentido do olfacto, quando usado sob a forma de aerossol em solução a 1%. Tal actividade parece dever-se à destruição de certas células da mucosa.

## Centro de Documentação Farmacêutica

### Relembrando...

● Fez um ano que a Ex.<sup>ma</sup> Senhora Dr.<sup>a</sup> Maria Luísa Van Zeller deixou de exercer as funções de Directora Geral de Saúde que durante sete anos desempenhou com inescrivível brilho. A Classe Farmacêutica cumprimenta e presta a sua sincera homenagem transcrevendo os factos mais importantes da sua vida profissional:

A Dr.<sup>a</sup> Maria Luísa de Saldanha da Gama Van Zeller, licenciou-se em medicina e cirurgia na Faculdade de Medicina de Lisboa em 1932 tendo obtido altas classificações e distinção em todos os exames de Estado.

Foi Assistente Estrangeira da Faculdade de Medicina de Paris esteve inscrita na Ordem dos Médicos na especialidade de ginecologia.

Desempenhou os seguintes cargos:

— Interna dos Hospitais Cívicos de Lisboa.

— Assistente Voluntária da 1.<sup>a</sup> Clínica Cirúrgica da Faculdade

de Medicina de Lisboa (Hospital Escolar) onde trabalhou vários anos.

- Assistente do quadro do Pessoal do Instituto Português de Oncologia.
- Médica e depois adjunta do Director do Dispensário Popular de Alcântara.
- Médica do quadro permanente da Liga dos Amigos dos Hospitais e da Policlínica da Cooperativa Militar.
- Directora Técnica da Obra das Mães pela Educação Nacional.
- Comissária Adjunta da Mocidade Portuguesa Feminina.
- Presidente da Comissão para Acção Assistencial, Enfermagem e Socorros a Doentes e Feridos da Acção Auxiliar Feminina da Cruz Vermelha Portuguesa.
- Membro da Conselho Geral da Secção Auxiliar Feminina da Cruz Vermelha Portuguesa.
- Subdirectora do Instituto Maternal de 10-5-945 a 13-IX-952.
- Directora interina do Instituto Maternal de 13-IX-1952 a 16-I-956.
- Directora efectiva do Instituto Maternal de 16-I-956 a 5-XI-963 data em que tomou posse do cargo de Directora-Geral de Saúde. Nomeada definitivamente nessas funções em 2-I-967.
- Presidiu à Comissão Técnica dos Novos Medicamentos, à Junta Sanitária de Águas e à Comissão de Protecção Contra Radiações Ionisantes.
- Deputada à II, III e IV Legislatura onde teve largas intervenções nas diferentes sessões legislativas.
- Secretária da Juventude Universitária Católica Feminina.
- Presidente Geral da Liga Universitária Católica Feminina.
- Tomou parte activa em diversos congressos simpósios, reuniões e encontros nacionais e estrangeiros para o estudo de assuntos médicos, sociais e médico-sociais. Chefiou as Delegações Portuguesas às XVII, XVIII, XIX, XX, XXII e XXIII Assembleias Mundiais de Saúde.
- Publicou trabalhos profissionais e artigos de carácter social e literário em revistas médicas e culturais. Os seus discursos constam das Actas da Assembleia Nacional e das da Organização Mundial de Saúde.
- É sócia da Sociedade das Ciências Médicas de Lisboa, sócia efectiva da Sociedade Portuguesa de Obstetrícia e Ginecologia e sócia correspondente da Sociedade Brasileira de Ginecologia.

Tem as seguintes condecorações:

- Oficial da Ordem da Instrução Pública; Cruz Vermelha de Benemerência.
- Comenda da Ordem de Benemerência

— Medalha de serviços distintos — ouro — do Ministério da Saúde e Assistência.

Actualmente a Dr.<sup>a</sup> Maria Luísa Van Zeller exerce com o seu habitual zelo, dedicação e competência a função de Vogal Permanente do Conselho Superior da Acção Social.

## Noticiando...

Jubilosamente temos o prazer de transcrever nesta nossa rubrica duas manifestações que corroboram, mais uma vez, o interesse e a capacidade técnica dos farmacêuticos no campo das análises químico-biológicas. Assim, temos:

- Cursos de reciclagem (1971/72) organizados pela Faculdade de Farmácia de Coimbra sujeitos ao seguinte programa:

### SESSÃO INAUGURAL

(13 de Dezembro de 1971)

17 horas: SESSÃO INAUGURAL sob a Presidência do Ex.<sup>mo</sup> Senhor Reitor da Universidade.

*Alocução:* cursos de reciclagem e análises químico-biológicas — Prof. Doutor JOSÉ RAMOS BANDEIRA.

*Conferência:* A estatística no Laboratório de análises químico-biológicas — Prof.<sup>a</sup> Doutora MARIA SERPA DOS SANTOS.

Centro de Documentação de *Biologia e Bioquímica Aplicada* — Edifício do Museu — Couraça dos Apóstolos, 51 r/c Esq. — Tel. 227 88.

(As sessões de trabalhos realizam-se sempre à mesma hora: 20 <sup>1</sup>/<sub>2</sub> - 23 <sup>1</sup>/<sub>2</sub> horas)

### Semana de 13 a 17 de Dezembro de 1971

- Incompatibilidades sanguíneas feto-maternas
- Mielogramas
- Hemogramas com formas anormais

Trabalhos dirigidos pela Dr.<sup>a</sup> ERMELINDA GOMES VIEIRA GASPAR, a realizar no *Departamento de Biologia e Bioquímica Aplicada* — Edifício do Museu — Couraça dos Apóstolos, 51 r/c Esq. — Tel. 227 88.



### Semana de 10 a 14 e 17 a 21 de Janeiro de 1972

- Amostras para análises químico-biológicas. Sua colheita e conservação.
- Causas de erro nas análises de aplicação à clínica.
- Analisadores automáticos.
- Ensaio de qualidade no laboratório de análises químico-biológicas.
- Imunofluorescência: fundamentos e aplicações.
- Determinação espectrofotométricas de tetraciclinas em líquidos biológicos.  
(Projecção de um filme *Technicon*).

Trabalhos dirigidos pela Prof.<sup>a</sup> Doutora MARIA SERPA DOS SANTOS e Dr.<sup>a</sup> MARIA ELISETTE DA SILVA DIAS CARVALHAS a realizar no *Departamento de Biologia e Bioquímica Aplicada* — Edifício do Museu — Couraça dos Apóstolos, 51 r/c Esq. — Tel. 227 88.

### Semana de 24 a 28 de Janeiro de 1972

- Determinação de anfetaminas e outras aminas estimulantes em líquidos biológicos.
- Determinação de estrogénios em líquidos biológicos por métodos espectrofotométricos fotofluorimétricos e biológicos.

Trabalhos dirigidos pelo Prof. Doutor ANTÓNIO PROENÇA MARIO AUGUSTO DA CUNHA, Dr.<sup>a</sup> ODETE DE LURDES RODRIGUES ROQUE e Dr.<sup>a</sup> MARIA MARGARIDA DUARTE RAMOS CARAMONA, a realizar no *Departamento de Ciências Naturais Aplicadas* — Edifício dos Mellos — Rua do Norte — Tel. 236 81.

### Semana de 31 de Janeiro a 4 e 7 a 11 de Fevereiro de 1972

- Determinação de caroteno no sangue.
- Determinação de vitamina A no sangue.
- Determinação da vitamina A na urina.
- Determinação da tiamina na urina.
- Determinação de ácido piúvico na urina.
- Determinação de riboflavina na urina.
- Determinação de ácido nicotínico no sangue.
- Determinação de dicotinamida na urina.
- Determinação de piridoxina na urina.
- Determinação de vitamina C no sangue.
- Determinação de vitamina C na urina.
- Determinação de ácido p-aminobenzóico no sangue.
- Determinação de ácido p-aminobenzóico na urina.
- Determinações no leite humano: densidade, gordura, sólidos totais, cinzas, proteínas, lactose, vitamina C.
- Cromatografia em placa para a pesquisa de diversas vitaminas no sangue.

- Cromatografia em placa para pesquisa de diversas vitaminas na urina.
- Cromatografia em placa para pesquisa de diversas vitaminas no leite.

Trabalhos dirigidos pelo Prof. Doutor JOSÉ BAETA CARDOSO DO VALE e Dr.<sup>a</sup> MARIA DE FÁTIMA REBELO GARÇÃO, a realizar no *Departamento de Ciências Naturais Aplicadas* — Edifício dos Mellos — Rua do Norte — Tel. 236 81.

### Semanas de 21 a 25 e 28 de Fevereiro a 3 de Março

#### Barbitúricos

- Extracção.
- Pesquisa no sangue e urina, após extracção e purificação.
- Separação em cromatografia em camada delgada dos barbitúricos presentes no sangue, urina e líquido gástrico.
- Dosagem no sangue, urina e líquido gástrico por espectrofotometria no U.V.

#### Insecticidas

Identificação e dosagem de insecticidas organoclorados em:

- a) Meios complexos (produtos alimentares).
- b) Meios biológicos.

Identificação e dosagem de organo-fosforados em:

- a) Meios complexos (produtos alimentares).
- b) Meios biológicos.

#### Álcool etílico

Pesquisa e dosagem do álcool etílico em produtos biológicos.

Trabalhos dirigidos por: Prof. Doutor ANDRÉ DA SILVA CAMPOS NEVES, Dr.<sup>a</sup> MARIA LUÍSA SÁ E MELO, Dr.<sup>a</sup> MARIA TERESA COSTA PINHO e Dr.<sup>a</sup> MARIA DA GRAÇA RALHA GONÇALVES, a realizar no *Departamento de Química Farmacêutica* — Casa dos Contadores — Rua do Norte — Tel. 244 93.

### Semanas de 6 a 10 e 13 a 17 de Março

- Determinações de catecolaminas.
- Fluorimetria em enzimologia.
- Enzimologia clínica: doseamentos clássicos e «kits».
- Doseamento de ácido hidroxí-indol-acético na urina.
- Doseamento do ácido vanilmandélico na urina.
- Determinação do iodo proteico.

Trabalhos dirigidos pelo Dr. ORLANDO PINTO, Dr.<sup>a</sup> HELENA AUGUSTA ANDRADE COSTA RAMOS e Dr. ADRIANO TEIXEIRA BARBOSA DE SOUSA, a realizar no *Departamento de Biologia e Bioquímica Aplicada* — Edifício do Museu — Couraça dos Apóstolos, 51 r/c Esq. — Tel. 227 88.

#### Semana de 10 a 14 de Abril

Provas bioquímicas no diagnóstico microbiológico:

— Métodos clássicos

- . Reacções bioquímicas, incluindo o estudo das fermentações açucaradas pelo emprego de Taso-discos
- . Reacções de aglutinação

— Métodos industrializados

- . Micrométodo API para identificação rápida de enterobacteriáceas
- . Micrométodo «Enterotube» para identificação diferencial de enterobacteriáceas
- . Tiras reagentes Pathotec
- . Lâminas Uricult

Trabalhos dirigidos pela Dr.<sup>a</sup> OLGA GODINHO CRAVO RODRIGUES, a realizar no *Departamento de Biologia e Bioquímica Aplicada* — Edifício do Museu — Couraça dos Apóstolos, 51 r/c Esq. — Tel. 227 88.

#### Semana de 17 a 21 de Abril

- Soro diagnóstico da sífilis pelo método qualitativo de KOLMER.
- Soro diagnóstico da sífilis pelo método quantitativo de KOLMER (escalas de hemólise).
- Soro diagnóstico da sífilis pelo método qualitativo de REITER.
- Soro diagnóstico da sífilis pelo método quantitativo de REITER.
- Soro diagnóstico da sífilis pelo método qualitativo de KLINE.
- Soro diagnóstico da sífilis pelo método quantitativo de KLINE.

Trabalhos dirigidos pela Dr.<sup>a</sup> MARIA ELISETTE DA SILVA DIAS CARVALHAS, a realizar no *Departamento de Biologia e Bioquímica Aplicada* — Edifício do Museu — Couraça dos Apóstolos, 51 r/c Esq. — Tel. 227 88.

**Semana de 24 a 28 de Abril**

- Proteinograma do soro humano, por electroforese em papel.
- Glucidograma do soro humano por electroforese em papel.
- Lipidograma do soro humano por electroforese em papel.

Trabalhos dirigidos pelo Prof. Doutor ANTÓNIO PINHO DE BRÓJO, a realizar no *Departamento de Biologia e Bioquímica Aplicada* — Edifício do Museu — Couraça dos Apóstolos, 51 r/c Esq. — Tel. 227 88.

**Semana de 1 a 5 de Maio**

- Dosagem do sódio por fotometria de chama (soro e plasma).
- Dosagem do potássio por fotometria de chama (soro, plasma e glóbulos).
- Medição do diâmetro dos eritrócitos.
- Estudo da hemoglobina sanguínea por electroforese.

Trabalhos dirigidos por Dr.<sup>a</sup> CLARISSE COSTA RAMOS BANDEIRA e Dr.<sup>a</sup> MARIA ISABEL CASTILHO MAMEDE DOS SANTOS, a realizar no *Departamento de Biologia e Bioquímica Aplicada* — Edifício do Museu — Couraça dos Apóstolos, 51 r/c Esq. — Tel. 227 88.

**Semana de 8 a 12 de Maio**

- Proteinograma do soro por electroforese em acetato de celulose.
- Glucidograma do soro humano por electroforese em acetato de celulose.
- Lipidogramado soro humano por electroforese em acetato de celulose.
- Iso-enzigrama.

Trabalhos dirigidos pelo Dr. ORLANDO PINHEIRO RAFAEL PINTO e Dr.<sup>a</sup> CLARISSE COSTA RAMOS BANDEIRA, a realizar no *Departamento de Biologia e Bioquímica Aplicada* — Edifício do Museu — Couraça dos Apóstolos, 51 r/c Esq. — Tel. 227 88.

**Semana de 15 a 19 de Maio**

- Numeração globular pelo celoscópio.
- Provas funcionais.
- Estudo dos lípidos.
- Espectrofotometria de absorção atómica (cálcio e magnésio) em análises clínicas. Demonstração prática com *Varian* — *Techtron*.
- Organização de um laboratório de análises químico-biológicas.
- Documentação diversa sobre equipamento de análises químico-biológicas.

- Organização da Informação bibliográfica pessoal e metodologia do trabalho de investigação.
- Visita a uma unidade industrial.
- Almoço de confraternização.
- Sessão de encerramento, sob a Presidência do Ex.<sup>mo</sup> Senhor Reitor da Universidade.

Trabalhos dirigidos por Prof. Doutor JOSÉ RAMOS BANDEIRA, Dr. ORLANDO PINHEIRO RAFAEL PINTO, Dr.<sup>a</sup> CLARISSE COSTA RAMOS BANDEIRA, Dr.<sup>a</sup> MARIA LUÍSA DA CUNHA PINTO, e Dr.<sup>a</sup> LUCÍLIA MATOS PAIVA, a realizar no *Departamento de Biologia e Bioquímica Aplicada* — Edifício do Museu — Couraça dos Apóstolos, 51 r/c Esq. — Tel. 227 88.

● Sumário de duas reuniões técnicas promovidas pelo núcleo de especialistas em análises químico-biológicas do Distrito de Santarém:

Realizou-se no mês de Maio em Tomar promovida pelas Sessões de Estudo uma reunião de Química Clínica extensiva a todos os colegas do continente, os quais comparaceram em número superior a uma centena, durante dois dias consecutivos (sábado à tarde e domingo de manhã).

Os temas sujeitos depois a discussão e acompanhados de diapositivos e filmes foram os seguintes: Quantidades e Unidades em Química Clínica segundo o preceituado pela Federação Internacional de Química Clínica (Dr. Santos Silva), Glicose (Dr.<sup>a</sup> Maria Fernanda Galo), Cloretos (Dr.<sup>a</sup> Rosa Maria dos Santos), Billirrubina (Dr. Pereira de Almeida), Colesterol (Dr.<sup>a</sup> Suzette Esperto), Cálcio (Dr. Fernando Alvarenga), Ureia (Dr.<sup>a</sup> Filomena Lopes), Protrombina (Dr. Virgílio dos Santos), Fosfatases (Dr.<sup>a</sup> Maria do Carmo Cavalheiro), Hemoglobina (Dr. Santos Silva), Trigliceridos (Dr.<sup>a</sup> Filomena Lopes), Ácido Úrico (Dr. João Tavares) e Imunoglobulinas (Dr.<sup>a</sup> Maria Laura de Palma-Carlos).

Dentro de um programa de «Educação Laboratorial Contínua» foram distribuídas publicações sobre metodologia referentes a temas discutidos nas Sessões de Estudo.

Ficou assente que para o próximo ano as Sessões de Estudo se ocupassem do «Controlo de Qualidade» em Química Clínica à semelhança do que vem acontecendo em quase todos os países da Europa e nos Estados Unidos da América.

Ao mesmo tempo decorreu uma exposição por parte das firmas representantes da indústria biológica sobre aparelhos e reagentes para Química Clínica.

Em Novembro teve lugar a primeira sessão do presente ano lectivo que se efectuou no domingo 7 pelas 10 horas. A escolha de domingo para reuniões ao nível distrital tornou-se aconselhável por os interessados estarem livres dos seus afazeres profissionais, à semelhança do que já acontece em certos países.



A sessão foi subordinada ao tema EXAME BACTERIOLÓGICO DE URINAS esteve a cargo da Dr.<sup>a</sup> Maria Filomena Lopes que dissertou sobre a colheita de urina pela técnica do «Midistream» em vez da algaliação, conduta laboratorial para a identificação das bactérias e contagem de colónias, merecendo esta, larga dissertação, por quanto a contagem de colónias reveste-se de grande significado nas crianças, diabéticos e gravídicas. Depois de fazer um estudo comparativo das várias técnicas de contagem de colónias estudou uma nova técnica a do URICULT que permite uma contagem rápida e que comparado com a técnica «standard» das placas dão resultados sobreponíveis. Esta dissertação foi acompanhada de projecção de diapositivos e de um filme efectuado pelos laboratórios ORION da Universidade de Helsínquia com comentários dos Dr. Jan Podvivinec que esteve presente e que relatou o desquite em massa efectuado na Holanda e na Finlândia.

A seguir o Dr. H. Santos Silva como complemento dissertou sobre ANTIBIOGRAMA fazendo um apelo para que os pormenores técnicos descritos sejam seguidos por todos os colegas de modo a obter-se uniformidade nos resultados, visto que as estatísticas nos tem revelado que nem sempre se tem observado, o que traduz resultados diferentes na interpretação laboratorial. Deste modo foi estudado o meio de cultura, inóculo, discos de sensibilidade (que deveriam ser controlados pelo Estado), critério de escolha dos fármacos e interpretação laboratorial dos testes.

## Festejando...

É um prazer anunciarmos à Classe Farmacêutica a existência de mais um Doutor. Trata-se do nosso colega Dâmaso José da Silva Gomes que, nos dias 11 e 13 de Dezembro passado, perante um Júri presidido pelo Vice-Reitor da Universidade do Porto e constituído pelos actuais Catedráticos da Faculdade de Farmácia e ainda pelo Prof. jubilado Laroze Rocha, defendeu a sua Dissertação — Estudos sobre fluorescência, variação do poder fluorescente das soluções de diversas substâncias como a concentração e o pH do meio — e, ainda, os pontos sorteados que versavam os assuntos: «Ligação carbono-carbono» e «Alterações de medicamentos. Ensaio de decomposição acelerada».

É de realçar que, no seu vasto e interessante «curriculum», o novo Doutor possui a Licenciatura em Ciências Físico-Químicas e desempenha, desde 1961, Funções Docentes na Escola Naval.

# ADENDA DA FARMACOPEIA

## CORRIGENDA E ANOTAÇÕES

### ÁLCOOL CETÍLICO

(Adenda 1961)

Onde se lê: «Aqueça à ebulição uma mistura de 0,5 g de álcool cetílico...», deve ler-se: «Aqueça à ebulição uma mistura de 2 g de álcool cetílico...».

### ALGODÃO

(Pág. 50)

Acrescentar, depois da pesquisa de «*matérias corantes*»:  
Examinado à luz ultra-violeta filtrada, não deve apresentar fluorescência (*branqueadores fluorescentes*).

### ÂMIDOFEBRINA

(Págs. 56 e 57)

Onde se lê: «pouco solúvel no éter», deve ler-se: «solúvel em cerca de 13 partes de éter».

Onde se lê: «Fusível a cerca de 108°», deve ler-se: «Fusível entre 106 e 108°».

Substituir o doseamento pelo seguinte: «Dissolva 0,25 g da amidofebrina em 20 ml de ácido acético anidro e 20 ml de dioxano; ajunte III gotas da solução acética de cloreto de metil-rosanilina e ácido perclórico decinormal até a viragem. Repita o ensaio nas mesmas condições mas sem a adição da amidofebrina. Calcule a percentagem multiplicando a diferença entre os números de mililitros do ácido gastos nos dois ensaios por 9,252».

### AMINOFILINA

(Adenda 1961)

Na pesquisa de *alcaloides estranhos* utilizar 5 ml da solução em vez de 2 ml.

## AZOTITO DE AMILO

(Pág. 77)

Na pesquisa de *aldeído valérico* o aquecimento deve fazer-se apenas durante um minuto.

## BISSULFITO DE SÓDIO

(Pág. 97)

Acrescentar no fim do artigo:

Pode substituir-se o Metabissulfito de sódio — *Natrii metabissulfis* — ou *pirossulfito de sódio*, pó-branco, cristalino, de cheiro sulfuroso, mais estável, muito solúvel na água, com reacção ácida ao tornassol, menos no álcool.

O produto deve conter, no mínimo, 90 por cento de  $S_2 O_5 Na_2$  quando doseado por técnica análoga à referida para o bissulfito, mas utilizando o coeficiente 2,377.

## BITARTARATO DE POTÁSSIO

(Pág. 98)

Na pesquisa do cálcio, onde se lê: «não deve turvar...», deve ler-se: «não deve precipitar...».

## BITIOL

(Pág. 99)

Acrescentar no fim do artigo:

Não confunda com o Tumenolsulfonato de amónio ou Tumenol-amónio — *Ammonii thumenolas* — produto obtido igualmente por destilação seca de xistos betuminosos e subsequentes tratamentos pelo ácido sulfúrico e pela amónia, mas que contém cerca de metade do enxofre total. É também um líquido espesso, de cor anegrada, de propriedades físico-químicas vizinhas do bitiol.

## CÂNHAMO INDIANO E SEU EXTRACTO

(Págs. 121 e 250)

Eliminar as respectivas monografias.

## CIANOCOBALAMINA

(Adenda 1961)

Na pesquisa da *pseudocianocobalamina*, onde se lê: «rejeite a camada inferior...» deve ler-se: «separe a camada inferior...».

## CITRATO DE SÓDIO

(Pág. 158)

Na determinação de «*limite de ácidos livres*» e «*limite de álcalis*» as quantidades das soluções decinormais utilizadas deverão ser 0,5 ml e não 0,1 ml.

## CLORANFENICOL

(Adenda 1961)

Na primeira reacção de identificação, onde se lê: «misture ao líquido 0,01 g de acetato de sódio anidro», deve ler-se: «misture ao líquido 0,1 g de acetato de sódio anidro».

Acrescentar depois da nota do Palmitato de cloranfenicol mais o seguinte:

O produto apresenta-se sob três formas cristalinas, uma das quais é destituída de interesse terapêutico.

O preparado cristalino habitual, por dissolução em duas partes de álcool e adição, agitando, a igual volume de água, dá um produto activo que é conhecido com o nome de Palmitato de cloranfenicol amorfo.

## CLORIDRATO DE EFEDRINA

(Pág. 176)

Inserir no artigo a seguinte indicação:

Não confunda com a Efedrina — *Ephedrinum* — ou Efedrina básica, cristais incolores ou pó branco, cristalino, fusível entre 38 e 41°, muito solúvel no álcool, no clorofórmio e no éter; solúvel nos óleos e na água, com reacção alcalina ao tornassol.

## CLORIDRATO DE PAPAVERINA

(Pág. 182)

Eliminar a pesquisa de «*substâncias orgânicas carbonizáveis*» e de «*criptopina*».

## CLORIDRATO DE PIRIDOXINA

(Adenda 1961)

No doseamento, onde se lê: «ajunte II gotas de solução a 0,5 por cento de eosina e solução decinormal...», deve ler-se: «ajunte II gotas de solução a 0,5 por cento de eosina, 5 ml de ácido acético e solução decinormal...».

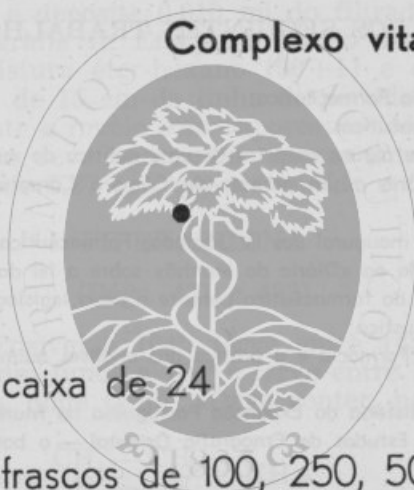
# FOSFO-GLUTIRON

---

Acido glutâmico (sal sódico)

Fósforo orgânico

Complexo vitamínico B



**AMPOLAS:** caixa de 24

**COMPRIMIDOS:** frascos de 100, 250, 500 e 1000

**GRANULADO:** frasco de 100 g.

da Ordem dos Farmacêuticos

**LABORATÓRIO SAÚDE, LDA.**

RUA DE SANTO ANTÓNIO À ESTRELA, 44 - LISBOA



# FACTOS E PROBLEMAS DA FARMÁCIA PORTUGUESA

Pelo Prof. A. C. CORREIA DA SILVA

EDIÇÃO DE CONJUNTO NUM ÚNICO VOLUME,  
COM PREFÁCIO DO

**Prof. GUILHERME BRAGA DA CRUZ,**

DOS SEGUINTE TRABALHOS:

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

Centro de Documentação Farmacêutica

da Ordem dos Farmacêuticos

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

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

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

## CLORETO DE BENZALCÓNIO

(Adenda 1961)

Onde se lê: «solução vigesinormal de ferricianeto», deve ler-se: «solução vigesimolar de ferricianeto».

## PARACETOFENETIDINA

(Págs. 410 e 421)

Acrescentar o seguinte ensaio:

«Agite 1 g de paracetofenetidina com 5 ml de éter, filtre ao fim de 15 minutos e deposite 0,010 ml do filtrado numa placa de sílica para cromatografia II. Efectue o ensaio usando como líquido desenvolvvente a mistura éter-hexano (99+1) e deixe que a fase móvel suba a cerca de 15 cm da linha de partida; seque a placa à temperatura ambiente e revele com vapores de iodo.

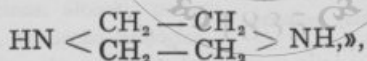
O cromatograma deve apresentar apenas uma mancha acastanhado de Rf cerca de 0,27 (*p*-cloro-acetanilida e outras substâncias estranhas)».

## PIPERAZIDINA

(Págs. 431 e 432)

Onde se lê: «Fusível a 104°; ferve entre 145 e 146°...», deve ler-se: «Quando anidra funde a 104° e ferve entre 145 e 146°...».

No doseamento, onde se lê: «Deve conter, no mínimo, 98 por cento de



deve ler-se: «Deve conter, no mínimo, 98 por cento de



No mesmo doseamento utilizar-se-á o coeficiente 7,770, em vez de 3,445.

Acrescentar no fim do artigo:

O Adipato de piperazidina — *Piperazidini adipas* — é um pó branco, cristalino, inodoro, solúvel na água, insolúvel no álcool, fusível a 250°, com decomposição. Equivale a cerca de 37 por cento de piperazidina anidra.

## POLISSORBATO

(Suplemento 1961)

Acrescentar, depois da densidade:  
Índice de refração 1,471 a 1,472.

Acrescentar, depois do índice de saponificação:

Não confunda com o Polissorbato 20 — *Polissorbatum 20* — ou Tween 20, mistura complexa de éteres poli-oxietilénicos de estéres lauricos parciais de anidridos do sorbitol, líquido, viscoso, límpido, amarelo-claro, de índice de refração 1,461 a 1,462, que por diluição com dois terços do seu volume de água não dá massa gelatinosa.



## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

## ENCERADO CONTRA OS CALOS

DA  
FARMÁCIA SOBREIRO  
TOMAR

FARMACOPEIA EUROPEIA aplicação e  
— Preço 130 Francos — Edição  
neuve S. A. — 1971.

Volume encadernado de cerca de 570 páginas, esta 2.<sup>a</sup> parte da Farmacopeia Europeia, também publicada sob a orientação do Prof. Carl Stainier, que entrará oficialmente em vigor nos países do «Mercado Comum», tem como fim principal a tentativa de unificação das farmacopeias nacionais e a normalização e controle industrial dos medicamentos.

As primeiras 70 páginas tratam de métodos analíticos gerais: fluorometria, cromatografia gasosa, identificação de hormonas esteroides por cromatografia em placa, alguns métodos de doseamento (alumínio, cálcio e fenol nas vacinas, álcool), poder hemolítico das drogas, titulação biológica de antibióticos, ensaios de esterilidade, ensaio de pirogêneos, etc.

## EDIÇÕES A VENDA NO SINDICATO

Lei do Exercício da Profissão Farmacêutica —  
(Dec. Lei n.º 48 547) ... 10\$00

Estatística Aplicada a Medicamentos (Série de 8 lições, stencil ..... 60\$00

Propriedade de Farmácia  
Estudo crítico, pelo  
monógrafo de Doutor Braga da  
de 290 páginas e os ensaios dos fármacos apresentam a mesma sistematização do I volume; e pode dizer-se que quase na sua totalidade são drogas clássicas, já inscritas nas edições menos recentes das outras farmacopeias.

A última parte do volume (cerca de 50 páginas) constitui um capítulo bastante desenvolvido de «Análise estatística dos resultados dos doseamentos e ensaios biológicos», com os conceitos e definições básicas, tipos de técnicas e exemplos de ensaios (com os respectivos cálculos).

A. Marques Leal

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

Acrescentar, depois do índice de saponificação:

Não confunda com o Polissorbato 20 — *Polissorbatum 20* — ou Tween 20, mistura complexa de éteres poli-oxietilénicos de estéres lauricos parciais de anidridos do sorbitol, líquido, viscoso, límpido, amarelo-claro, de índice de refração 1,461 a 1,462, que por diluição com dois terços do seu volume de água não dá massa gelatinosa.

...micina

...m., 21 (2), 77 (1971)

Na página 126, Tabela 2, deve ler-se:  $P < 0,001$

$P < 0,001$

$P < 0,05$

$P > 0,4$

Na página 128, Tabela 4, na última coluna deveria estar  $P > 0,2$

$P < 0,01$

$P > 0,05$

$P > 0,7$

Na página 130, Tabela 7, onde está  $P > 0,6$  deveria estar  $P < 0,6$

Na página 131,

Onde se representa ..... Sup C

devia estar ..... Sup S-Labr 50

Na página 137, linha 11.<sup>a</sup>, leia-se:

O confronto dos supositórios preparados com a Massa Estarinum e os obtidos com polietilenoglicóis não mostraram diferenças significativas à 1 h e às 5 horas. À 1/2 h e às 3 horas, são diferentemente significativas (sendo mais elevadas à 1/2 hora e mais baixas às 3 horas, no caso do emprego de polietilenoglicol).

Na página 137, linha 35.<sup>a</sup>, leia-se: obtidos pelo emprego da hialuronidase, às 1/2 e 1 horas.

Na página 138, linha 44.<sup>a</sup>, leia-se: with the suppositories obtained with Massa Estarinum than those prepared with polyethyleneglycol.

Na página 139, linha 3.<sup>a</sup>, leia-se: pocire at 1 hour and at 5 hours. The difference is significant at 1/2 and 3 hours, being the blood levels higher at 1/2 hour and lower at 3 hours in the case of the polyethyleneglycol base.



## ENCERADO CONTRA OS CALOS

DA  
FARMÁCIA SOBREIRO  
TOMAR

O calicida de fácil aplicação e  
excelentes resultados.

Distribuidores:

ESTABELECIMENTOS  
BARRAL, LDA.

Pr. José Fontana, 4 — Lisboa

## EDIÇÕES A VENDA NO SINDICATO

Lei do Exercício da Pro-  
fissão Farmacêutica —  
(Dec. Lei n.º 48 547) ... 10\$00

Estatística Aplicada a Me-  
dicamentos (Série de 8  
lições, stencil ..... 60\$00

Propriedade de Farmácia  
(Estudo crítico, pelo  
Prof. Doutor Braga da  
Cruz) ..... 30\$00

Noções de Educação Sani-  
tária (Trad. da Dr.ª M.  
Serpa dos Santos) ..... 80\$00

A Cobrança acrescem as despesas

## REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

### ASSINATURAS:

Série de 4 Tomos (1 ano)

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

### ANÚNCIOS:

1 Pág. ....	600\$00
1/2 > .....	350\$00
1/4 > .....	200\$00
1/8 > .....	100\$00

Na capa : Exterior 900\$00 ; Interior 600\$00

Há descontos para séries anuais e os preços líquidos são acrescidos 10%  
para o imposto do selo.

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

# SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS

**ESTATUTO APROVADO**

**PELO DECRETO-LEI N.º 46 997**



**HORÁRIO DO EXPEDIENTE E DA BIBLIOTECA:**

**DIAS ÚTEIS:**

— das 9,30 às 12,30 h e das 14,30 às 18 h.

**SABADOS:**

— das 9,30 às 12,30 h.

**REUNIÕES DA DIRECÇÃO:** Às 5.<sup>as</sup> feiras, das 21 às 24 h.

NA GRIPE  
E DOENÇAS  
INFECCIOSAS  
DA ÁRVORE RESPIRATÓRIA



**Bêcê**  
ORAL

Centro de Doenças da Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

**REFORÇA AS DEFESAS  
DO ORGANISMO**

**PREVINE AS REACÇÕES  
SECUNDÁRIAS DOS ANTIBIÓTICOS  
E QUIMIOTERÁPICOS**

CAIXAS DE 10 CARTEIRAS DE GRANULADO SOLÚVEL  
CONTENDO

ALTAS DOSES DE COMPLEXO B +  
VITAMINA C 500 mg



LUSOFÁRMACO · LISBOA · MILÃO

# TROPODERM

SUPOSITÓRIOS  
CREME

NEOMICINA  
DIFENILPIRALINA  
NILIDRINA  
HIDROCORTISONA

**Bial**

Excipiente  
dermatofílico

Inocuidade  
absoluta

Tolerabilidade  
perfeita

UMA CONSTELAÇÃO ÚNICA  
DE PROPRIEDADES TERAPÊUTICAS  
NO UNIVERSO DAS MEDICAÇÕES  
PROCTOLÓGICAS E DERMATOLÓGICAS

Anestesia  
local

Actividade  
antiflogística

Activação  
da  
circulação

Actividade  
antialérgica

Actividade  
bactericida

TROPODERM **Bial** é um produto apresentado em Portugal  
sob licença exclusiva de Troponwerke Alemanha

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos