
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

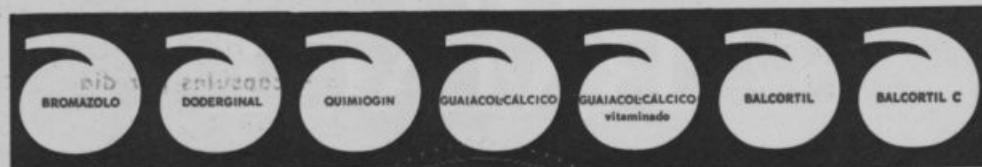
ECOS E FACTOS

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

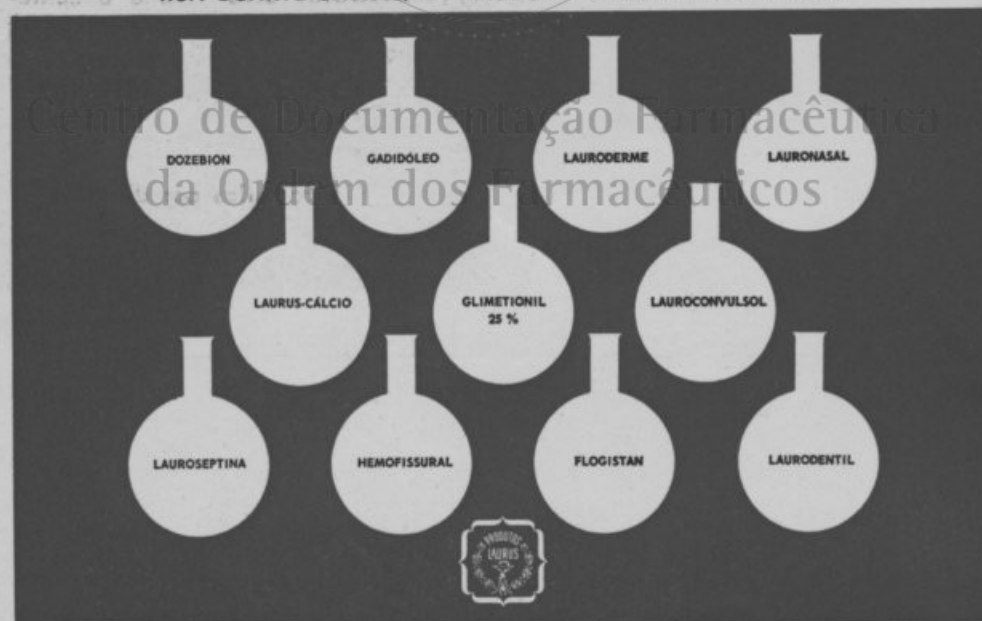
✦ *Anotando... Novo acordo EFTA* 43

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.^a 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.

8 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

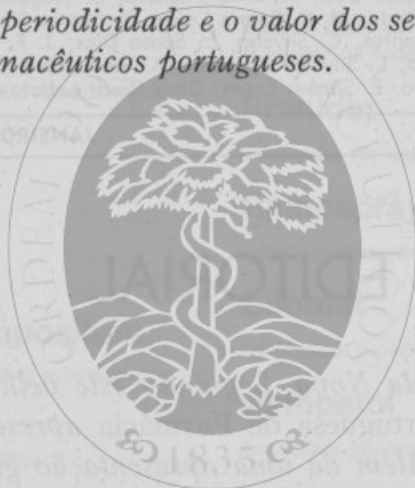
EDITORIAL

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

Luis 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, estabilidade 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- α -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 α , de mais baixo ponto de fusão. No entanto, esta forma, sendo a metaestável, tende a converter-se, lentamente, nas formas β_1 e β , 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 β e a forma B por cristais tipo α .

«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 (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, β -monoidrato e α -monoidrato. A relação entre as taxas de dissolução da Forma I e do α -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/cm²/h) da fase menos energética, α -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, β -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 α -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. BRANDSTRETTNER-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 attivita' 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 α — and β — 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.

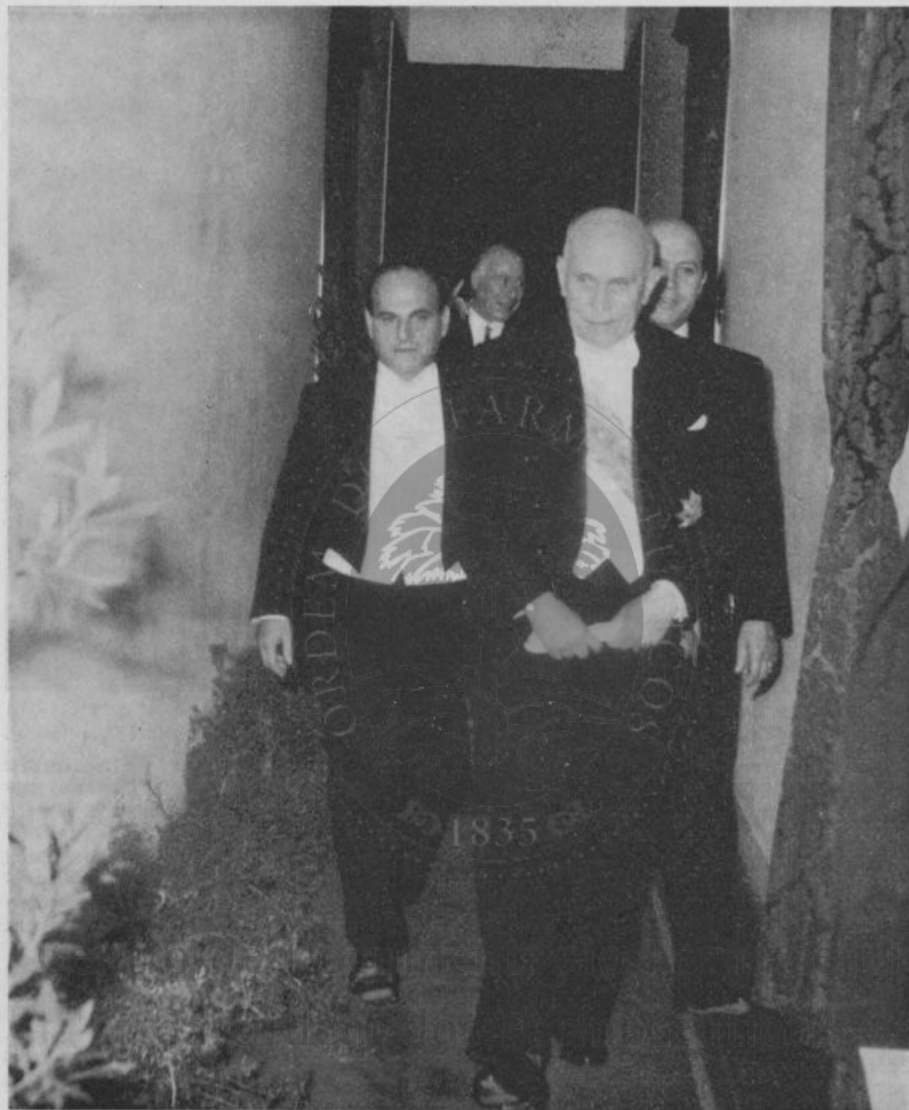
Após as palavras de abertura do Presidente do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos iniciaram-se os discursos que constiuíram como que uma evocação de alguns dos muitos factos que emolduram a vida da Farmácia Portuguesa.

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 pergamino, 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 musicoterápia 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.^a 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 «último» 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.^o secretário, recusou a eleição para 1.^o, 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 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
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 «os 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 arregimentar 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» exprimiua 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 diretrizes 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 quizá conduzir a programas de acção mais realista. Sem que isso implique, aliás, em qualquer unilateralidade, pois s 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.^{mo} Senhor Professor Doutor Alberto Correia da Silva que tratou o aliciante e sempre actual tema: O «Ensino da Farmácia em Portugal».

Ex.^{mo} Senhor Presidente da República:

São naturalmente para V. Ex.^a as minhas primeiras palavras, não apenas pela elevada posição que V. Ex.^a 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.^a 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.^{mo} Senhor Ministro da Educação Nacional

A presença do V. Ex.^a 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.^a 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.^a os nossos respeitosos cumprimentos, seja-nos permitido manifestar a esperança de que uma nova época em breve se inicie para o Ensino farmacêutico.

Ex.^{mo} Senhor Ministro das Corporações e Previdência Social

Permita-me V. Ex.^a 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.^a 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.^{mo} Senhor Ministro da Saúde e Assistência

Creio ser esta a primeira vez que V. Ex.^a 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.^a 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.^a saberá imprimir à sua resolução, desejamos significar-lhe neste momento o espírito de franca e leal colaboração que nos anima.

Ex.^m Senhor Presidente da República
 Ex.^{mos} Senhores Ministros
 Ex.^{mos} 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 insignes, 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 farmacéutica foi desdobrada, os cursos de Toxicologia e Hidrologia foram transformados em cadeiras, foi criado o curso de Técnica Farmacéutica, 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 Farmacéutica 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».

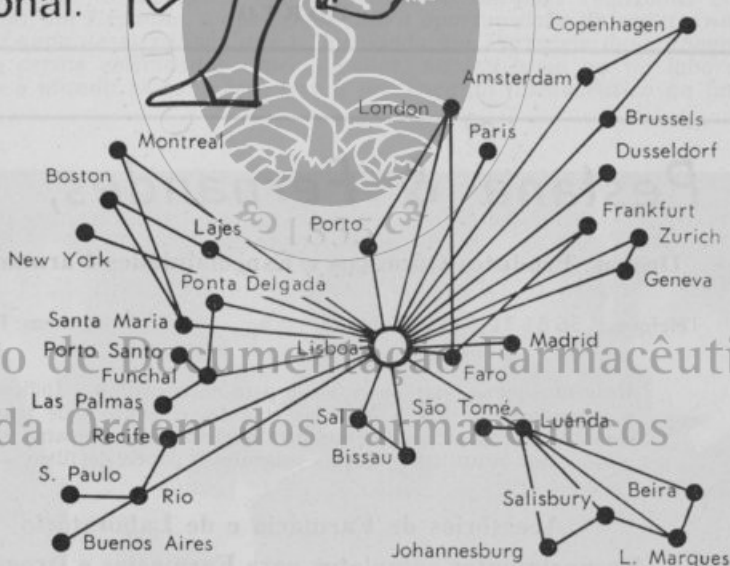
Tais são por conseguinte, segundo a Organização Mundial de Saúde, as funções mais correntemente desempenhadas pelo diplomado em Farmácia, funções estas que, ao serem enumeradas, dão uma ideia sumária das modernas exigências a ter em vista na sua preparação universitária. A afirmação não constitui novidade 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.^a
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*, sümula 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.

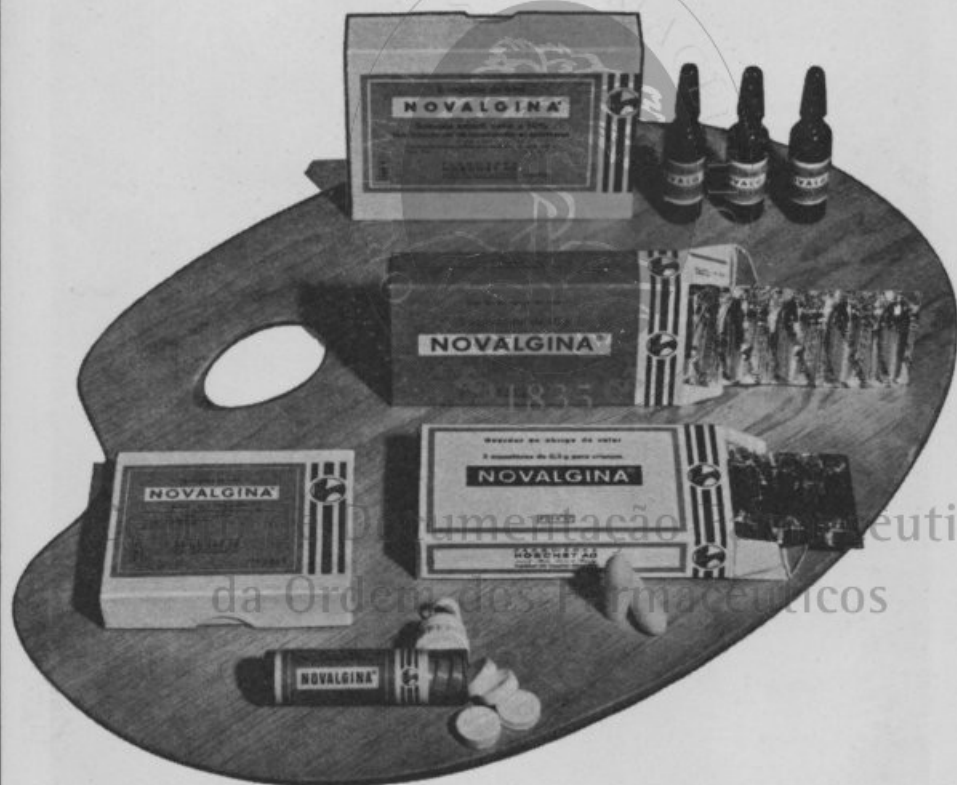
NOTAS DA SECRETARIA



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

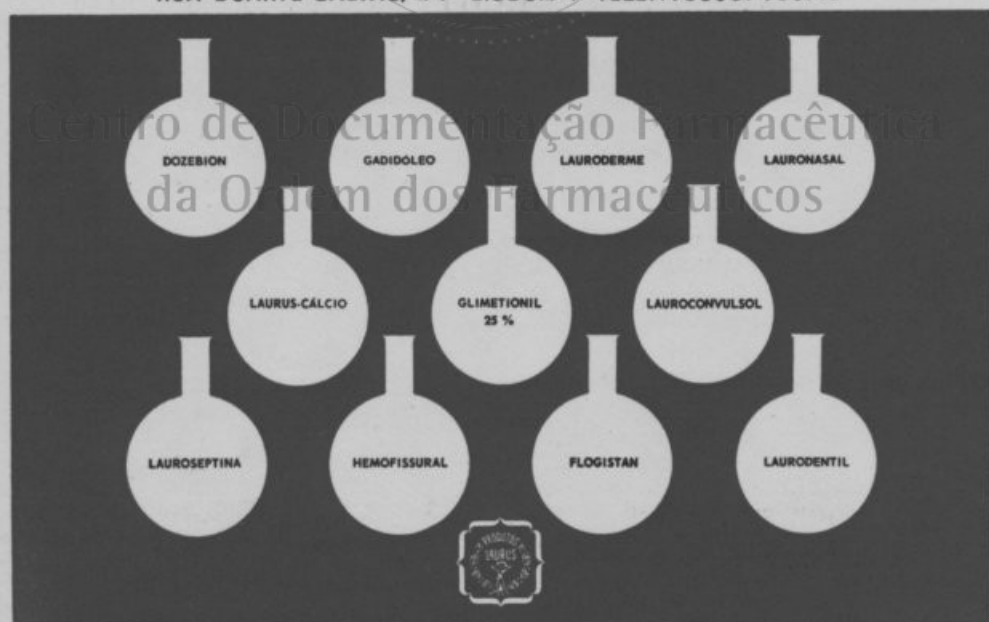
✦ Goma Arábica 207/208

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), DÉRIBÉRÉ (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;

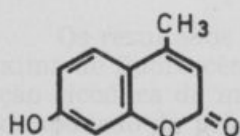
- c) estudar a estabilidade das soluções do fluorogénio com o tempo;
- d) estudar o modo de variação da intensidade de fluorescência emitida com o pH do meio.

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 β -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 graficamente 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 Sørensen 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

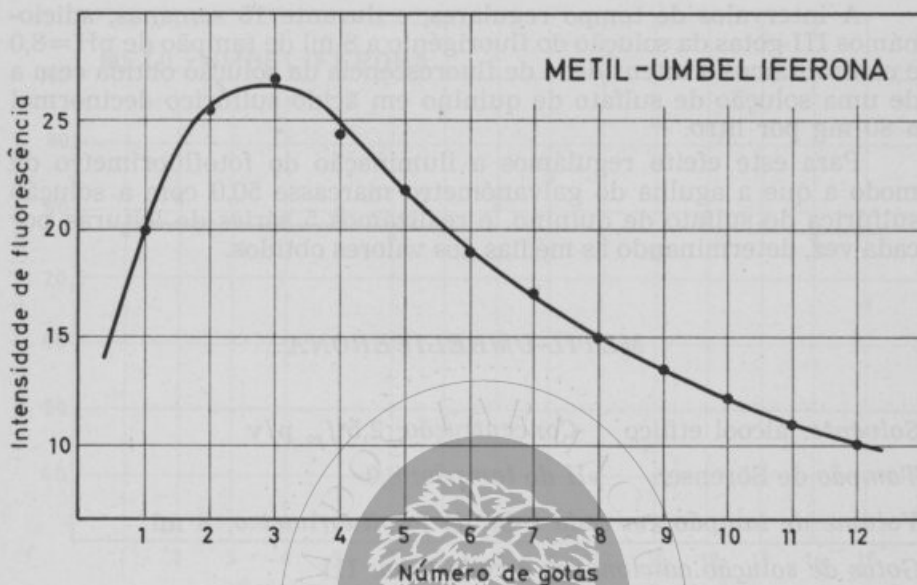


Fig. 1

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⁻¹.

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 H₂SO₄ 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

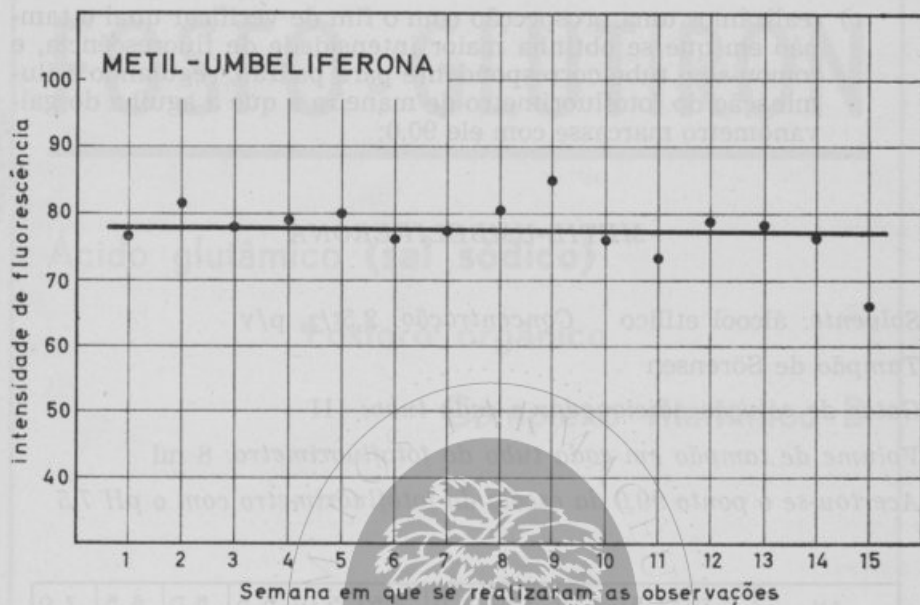


Fig. 2

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

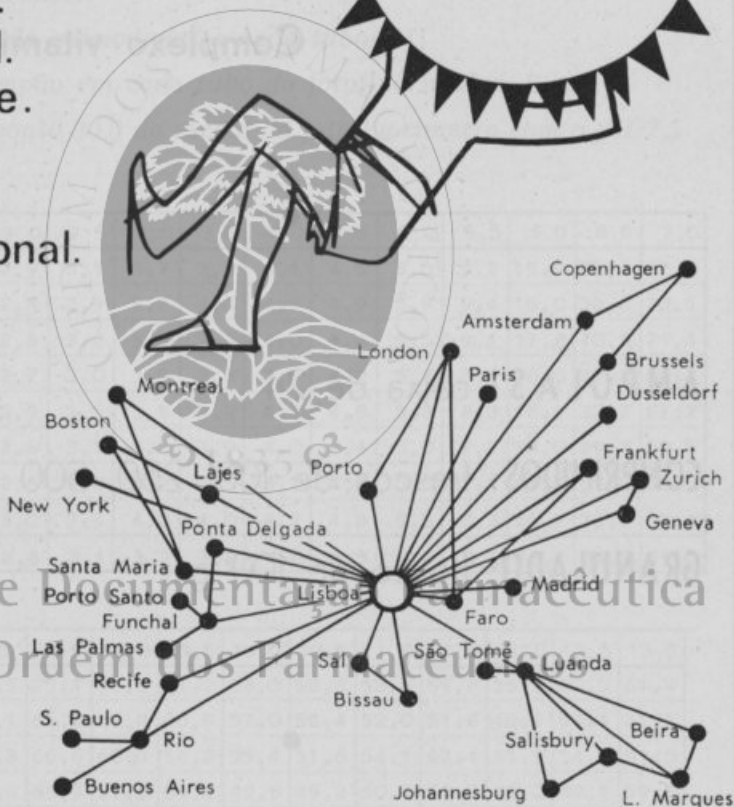
GRANULADO: frasco de 100 g.

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

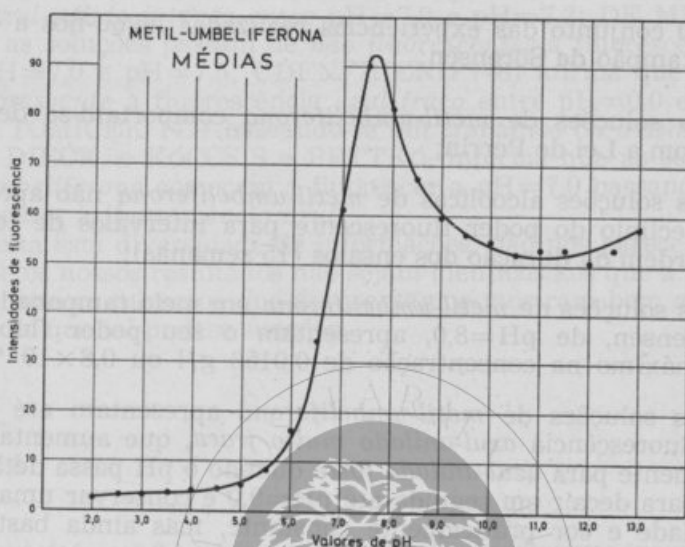


Fig. 3

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⁻¹;
- 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⁻¹;
- 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

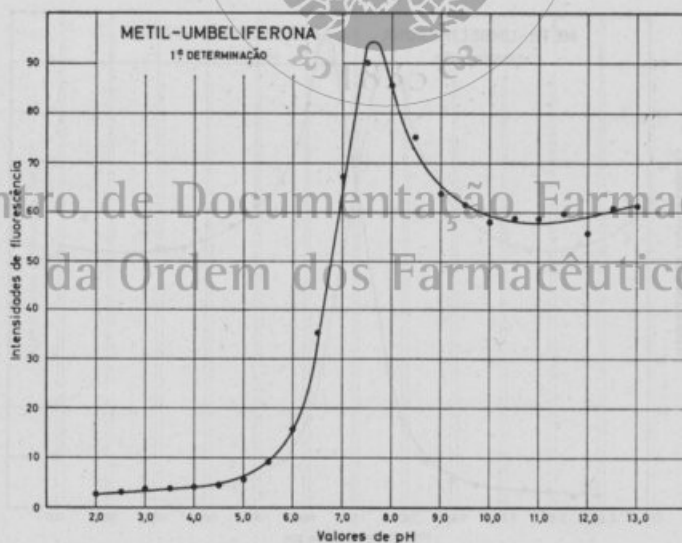


Fig. 4

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

2.^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	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. ^a 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. ^a 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. ^a 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. ^a 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. ^a	81,5	66,0	62,0	57,4	57,0	52,5	52,5	51,2	49,6	59,0	51,6
2. ^a	81,2	65,5	61,3	56,6	57,0	52,3	51,8	51,2	49,0	58,3	52,8
3. ^a	81,8	66,5	59,5	57,1	58,0	53,3	53,0	52,0	50,1	59,3	52,0
4. ^a	81,2	66,0	62,0	57,0	57,0	52,2	51,8	50,9	47,6	58,0	49,8
5. ^a	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

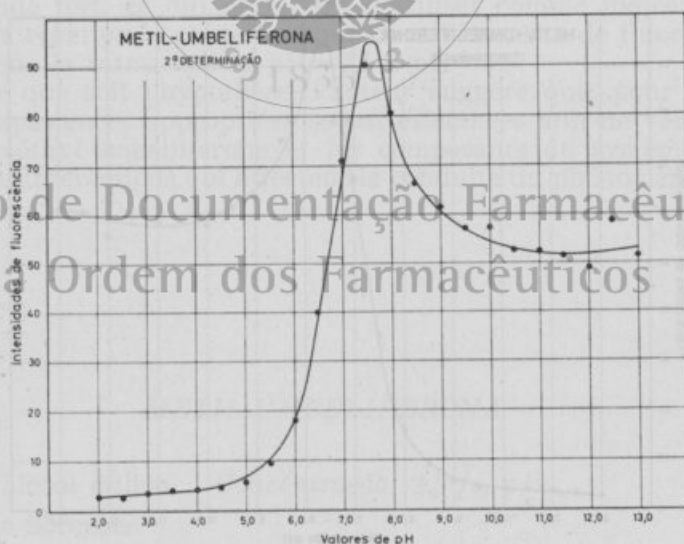


Fig. 5

Variação do poder fluorescente das soluções de *metil-umbeliferona* com o pH do meio (2.^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. ^o 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. ^o 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. ^o 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. ^o 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. ^o 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. ^o	81,0	67,0	61,0	55,0	56,0	52,0	55,0	55,1	53,0	54,8	61,8
2. ^o	80,2	67,2	60,9	53,6	55,8	51,9	54,0	53,0	52,0	55,0	62,4
3. ^o	81,4	67,3	61,3	54,8	57,0	51,3	54,1	53,5	51,8	53,8	61,2
4. ^o	80,0	66,0	60,1	54,0	54,3	51,0	53,9	52,5	51,0	53,2	61,0
5. ^o	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

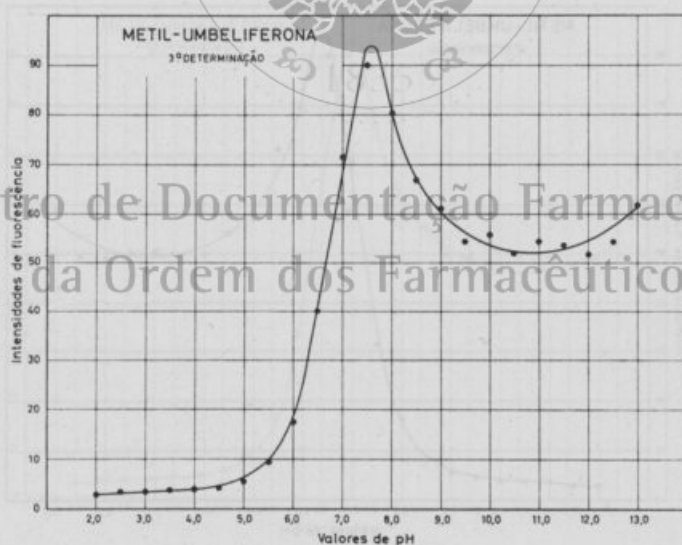


Fig. 6

Variação do poder fluorescente das soluções de metil-umbeliferona com o pH do meio (3.^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	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

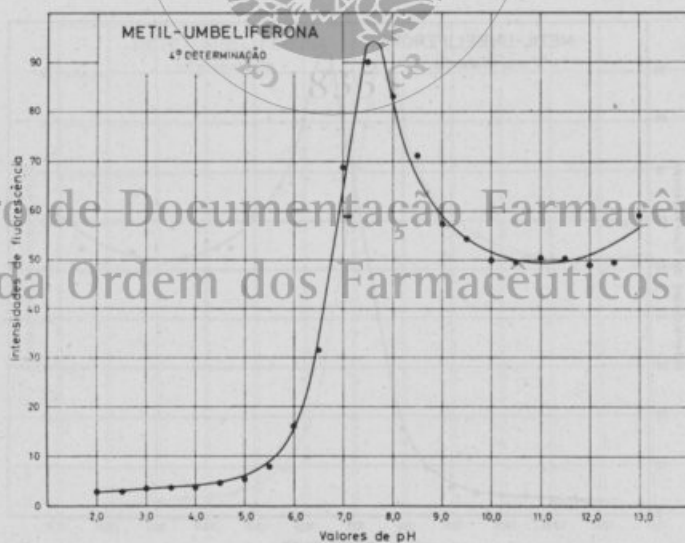


Fig. 7

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

5.^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	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. ^a 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. ^a 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. ^a 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. ^a 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. ^a	78,8	62,5	55,6	49,1	49,2	46,5	48,8	46,8	47,0	48,7	54,0
2. ^a	78,3	61,3	54,6	49,3	48,7	44,8	48,2	46,9	46,2	48,0	53,6
3. ^a	78,8	61,0	54,3	48,6	50,0	46,5	50,2	46,6	46,1	48,0	53,6
4. ^a	77,8	60,0	55,8	49,6	49,5	46,3	50,6	47,0	46,6	49,0	54,8
5. ^a	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

Varição do poder fluorescente das soluções de *metil-umbeliferona* 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
1. ^a 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. ^a 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. ^a 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. ^a 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. ^a 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. ^a	83,2	69,9	65,8	59,0	59,3	55,5	57,0	55,2	51,8	50,5	56,0
2. ^a	82,5	70,4	65,0	61,1	60,2	56,5	57,3	56,0	53,2	51,5	58,6
3. ^a	84,0	69,0	65,0	62,0	60,6	55,2	58,0	55,0	52,0	51,5	58,8
4. ^a	83,0	68,5	64,3	61,0	59,0	56,0	56,3	55,5	52,0	50,4	57,3
5. ^a	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

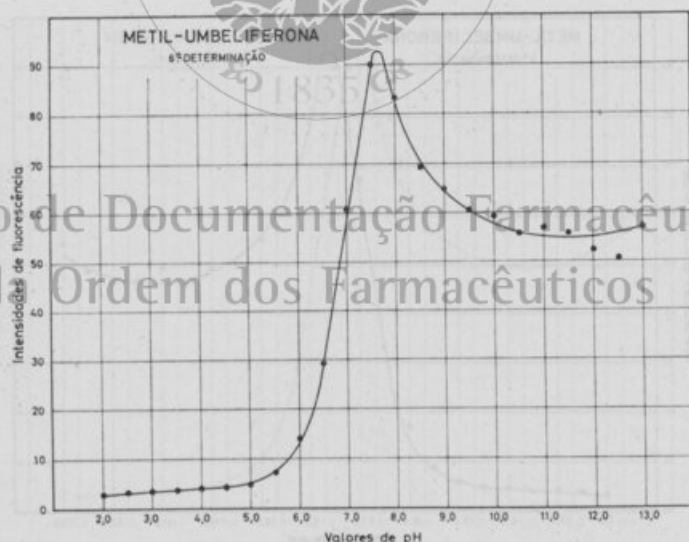


Fig. 9

Variação do poder fluorescente das soluções de *metil-umbeliferona* com o pH do meio (6.^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
1. ^o 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. ^o 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. ^o 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. ^o 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. ^o 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. ^o	82,0	71,2	59,0	56,9	53,0	53,5	54,5	52,8	50,5	51,0	55,2
2. ^o	82,0	70,6	59,0	57,2	54,2	53,2	55,0	52,2	51,0	50,5	56,2
3. ^o	82,7	70,8	58,0	57,0	54,6	53,8	53,4	51,8	51,4	51,0	56,0
4. ^o	82,0	70,4	58,3	57,7	54,0	53,7	53,6	51,8	49,3	51,0	56,8
5. ^o	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

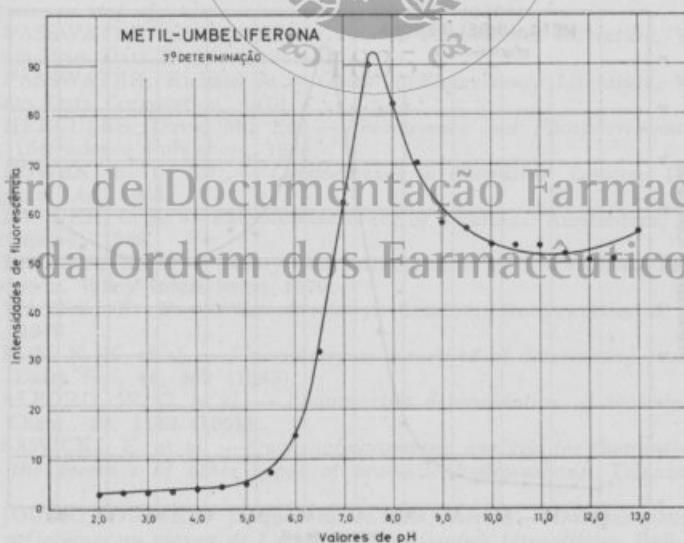


Fig. 10

Variação do poder fluorescente das soluções de metil-umbeliferona com o pH do meio (7.^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
1. ^o 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. ^o 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. ^o 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. ^o 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. ^o 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. ^o	81,0	65,2	55,1	56,3	54,0	52,0	51,8	48,4	51,2	51,9	57,6
2. ^o	81,5	65,3	55,1	56,1	53,0	52,4	51,5	48,0	51,4	53,7	57,7
3. ^o	80,6	65,3	55,2	56,3	52,8	50,6	51,3	47,7	52,5	53,0	58,0
4. ^o	82,0	66,0	55,2	56,4	55,2	51,3	52,0	48,8	51,8	52,3	58,5
5. ^o	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

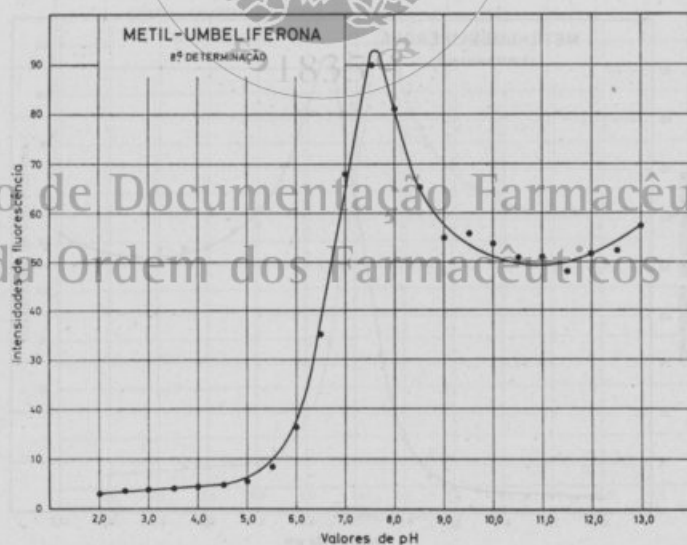


Fig. 11

Variação do poder fluorescente das soluções de *metil-umbeliferona* com o pH do meio (8.^a 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 KELENTEI 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

Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

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)

SUPOSITÓRIOS C

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. 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)

SUPOSITÓRIOS 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
Médias					0,084	0,076	0,107	0,102
N.º de ensaios					(10)	(10)	(10)	(10)

QUADRO IV

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 ²	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 ⁵¹	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

SUPPOSITÓRIOS 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

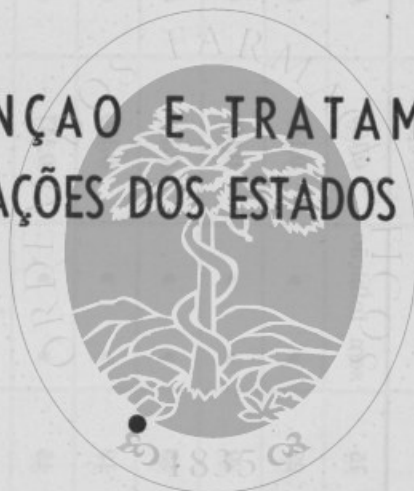
Rectofenicol

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

Nomes	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

SUPPOSITÓRIOS 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.^ª
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)

SUPPOSITÓRIOS 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 desinfesta, elimina a inflamação e activa as defesas naturais da pele.

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

EM BISPAGAS 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.^a 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).