

## FLOXINA

*Solvente:* álcool etílico

*Concentração:* 2% p/v

*Tampão de:* Sorensen

*pH do tampão:* 6,0

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

*Gotas da solução do fluorigénio adicionados a cada tubo:* IV

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

As determinações foram realizadas semanalmente durante 15 semanas

Semana	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1ª série	33,0	31,2	32,2	31,5	33,0	34,6	32,2	36,2	34,3	35,3	33,2	37,0	37,3	32,0	33,8
2ª série	32,9	31,5	32,8	31,5	33,0	34,3	32,3	36,2	34,3	35,3	33,1	37,2	36,9	32,0	33,8
3ª série	33,0	31,7	33,0	31,5	33,0	34,7	32,6	36,2	34,3	35,3	33,0	37,0	37,1	32,3	33,7
4ª série	32,8	31,3	32,5	31,5	33,0	34,8	32,2	36,2	34,3	34,9	33,1	37,0	37,3	32,3	33,9
5ª série	33,0	31,3	32,7	31,5	33,0	34,9	32,2	36,2	34,3	35,0	33,1	37,0	37,2	33,0	34,0
médias	32,9	31,4	32,6	31,5	33,0	34,6	32,3	36,2	34,3	35,1	33,1	37,0	37,1	32,3	33,8

Quadro 2

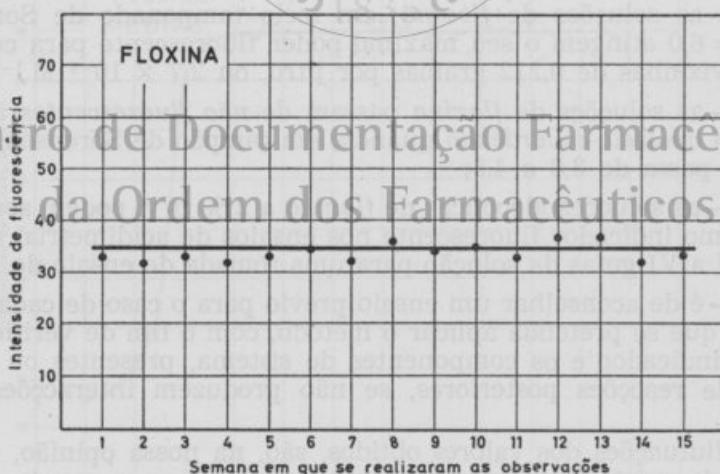


Fig. 2

Estabilidade das soluções de floxina em função do tempo

para RADLEY and GRANT [106] tem comportamento igual; para DÉRIBÉRE [107, 108] passa de *não fluorescente* a *amarelo-tijolo* no mesmo intervalo de pH; DE MENT [109], UDENFRIEND [110], LANGE [111] e os serviços técnicos de EASTMAN KODAK [112], perfilham, ou reciprocamente, as afirmações de KONSTANTINOVA-SHLEZINGER.

TOMICZEK [113], não se lhe refere, indicando em contrapartida o comportamento da *floxina BA extra*, ou *tetracloro-tetrabromo-fluoresceína dissódica*, diferente daquela com que trabalhamos, que é a *diclono-tetrabromo-fluoresceína-dissódica*.

As leves diferenças entre os limites da zona de aparecimento da fluorescência explicam-se facilmente atentos os trabalhos de KENNY and KURTZ [114], e de ERDEY e colaboradores [115], e ainda considerando que a apreciação do matiz de uma cor é operação delicada, que raramente, como tivemos ocasião de comprovar, leva a unanimidade de pontos de vista [116].

Parece-nos assim que, relativamente à fluorescência da *floxina* se pode considerar que se não verificam disparidades de pontos de vista, no que respeita ao seu comportamento com a variação do pH do meio.

7. Para concluir, podemos afirmar, como resultado das nossas próprias experiências, que:

a) — as soluções de *floxina* mostram um comportamento que se enquadra nas prescrições da Lei de Perrin;

b) — as soluções de *floxina*, em meio tamponado de Sorensen de pH = 6,0 atingem o seu máximo poder fluorescente para concentrações vizinhas de 0,212 gramas por litro, ou  $2,7 \times 10^{-4}$  M.l<sup>-1</sup>;

c) — as soluções de *floxina* passam de *não fluorescentes* à fluorescência *amarelo-esverdeado* quando, em tampão de Sorensen, o pH do meio passa de 3,0 a 4,5;

d) — as soluções alcoólicas de *floxina* a 2% p/v, podem ser utilizadas como indicador fluorescente nos ensaios de acidimetria, adicionando II a VI gotas da solução para uma tomada de ensaio de 10 ml;

e) — é de aconselhar um ensaio prévio para o caso de cada substância a que se pretenda aplicar o método, com o fim de verificar se, entre o indicador e os componentes do sistema, presentes ou resultantes de reacções posteriores, se não produzem interacções prejudiciais.

As flutuações dos valores obtidos, são, na nossa opinião, consequência da existência de flutuações da tensão da corrente do sector, não absorvidas pelo estabilizador do fotofluorímetro, ou de variações de temperatura, cuja influência, de acordo com KOWALSKI [117], se faz sentir de maneira ponderosa, ou ainda, como é de admitir, por razões acidentais [118, 119].

## FLOXINA

## Resumo dos resultados experimentais apresentados em Apêndice

pH	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0
1ª determ.	18,4	16,2	25,0	55,5	80,4	87,1	84,6	87,8	86,7	88,3	88,4
2ª determ.	11,4	14,9	20,8	47,6	81,5	91,7	90,0	89,7	90,1	91,9	90,2
3ª determ.	20,2	22,5	26,9	37,9	75,5	84,7	86,2	86,6	87,4	87,6	88,2
4ª determ.	16,1	21,3	24,5	38,2	80,7	90,8	90,2	90,8	90,2	90,5	91,2
5ª determ.	12,1	13,7	20,6	38,5	80,2	90,0	91,3	87,8	88,9	88,6	90,2
6ª determ.	20,0	21,2	21,8	35,8	75,1	88,1	87,9	88,8	88,6	89,6	87,5
7ª determ.	14,6	12,4	19,8	39,0	80,6	90,1	89,8	90,6	91,0	91,8	92,0
8ª determ.	10,1	11,3	18,6	39,7	78,2	87,5	89,4	89,7	88,7	91,4	90,1
médias	15,3	16,7	22,2	35,2	79,0	88,7	88,6	88,9	88,9	89,9	89,7

pH	7,5	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0	10,5	11,0	11,5	12,0	12,5	13,0
1ª	88,1	89,0	98,0	88,5	89,8	89,6	88,9	90,4	88,9	89,5	90,0	82,3
2ª	91,8	90,8	91,8	91,0	90,2	91,2	91,0	91,1	90,1	90,2	90,0	82,6
3ª	87,5	88,5	89,4	89,1	88,8	88,5	89,0	90,0	88,8	87,9	90,0	81,0
4ª	88,2	90,2	90,8	91,8	90,0	91,0	91,8	90,0	90,3	90,2	90,0	83,9
5ª	86,9	90,6	90,7	90,7	88,6	90,9	90,0	91,2	90,0	90,5	90,0	78,5
6ª	86,8	89,4	90,6	90,2	89,6	90,9	90,1	91,5	88,0	89,8	90,0	85,5
7ª	91,7	91,6	91,5	92,7	93,0	91,0	91,1	91,6	90,1	92,4	90,0	82,5
8ª	89,8	91,3	92,0	92,2	88,8	92,0	91,7	91,9	89,9	92,4	90,0	80,7
m.	88,8	90,1	90,6	90,7	89,8	90,6	90,4	90,9	89,5	90,3	90,0	82,1

Quadro 3

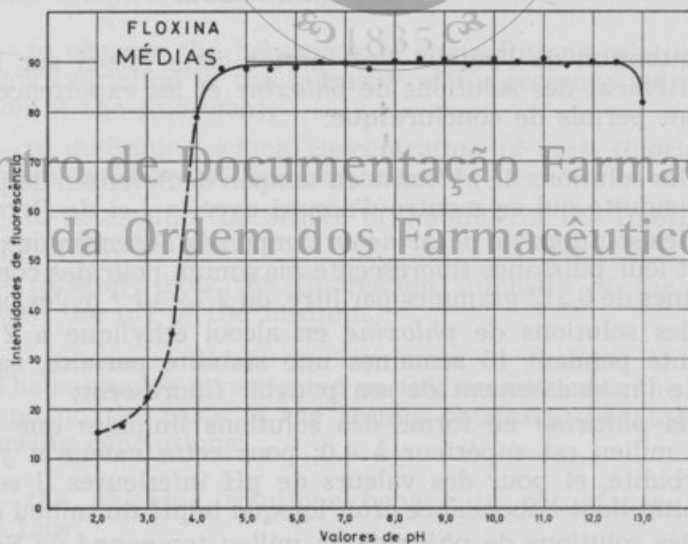


Fig. 3

Variação do poder fluorescente das soluções de **floxina** com o pH do meio

## RÉSUMÉ

1. Les différences trouvées dans la bibliographie consultée, conjuguées à un certain doute entrevu chez KONSTANTINOVA-SHLEZINGER et chez RADLEY and GRANT sur le degré de confiance qui doit être apporté aux valeurs indiquées, ont amené l'auteur à réaliser une investigation systématique sur la conduite de diverses substances fluorescentes en fonction du pH du milieu.

L'auteur a utilisé dans les déterminations un photofluorimètre *Coleman* à filtres, et a employé comme *filtre primaire* le filtre 12-225 (B-1-S) en verre *Corning* n.° 5874 perméable aux radiations de 365 nm, et comme *filtre secondaire*, le filtre 14-218 (PC-8) en verre *Corning* n.° 3060, perméable pour radiations de longueurs d'onde comprises entre 405 et 750 nm, selon les indications du fabricant.

2. L'étude réalisée s'est développée suivant quatre lignes directrices parallèles et complémentaires:

a) — vérification de la conduite des solutions par rapport à la *Loi de Perrin* (variation de l'intensité de fluorescence des solutions avec la concentration du fluorigène);

b) — détermination de la concentration à laquelle, pour chaque fluorigène, correspond la puissance fluorescente maximum;

c) — détermination de la stabilité des solutions des fluorigènes avec le temps;

d) — étude de la façon dont varie la puissance fluorescente des solutions des fluorigènes avec le pH du milieu.

3. L'attention de l'auteur s'est portée cette fois-ci sur le comportement des solutions de *phloxine* et les expériences réalisées lui ont permis de conclure que:

a) — les solutions de *phloxine* en tampon de Sorensen de pH=6,0 ont une conduite qui se montre d'accord avec la *Loi de Perrin*;

b) — les solutions de *phloxine* en tampon de Sorensen de pH=6,0 présentent leur puissance fluorescente maximum pour des concentrations voisines de 0,212 grammes par litre, ou  $2,7 \times 10^{-4}$  moles par litre;

c) — les solutions de *phloxine* en alcool éthylique à 2 % p/v ont présenté pendant 15 semaines une stabilité parfaite, sans que l'on vérifie un abaissement de son pouvoir fluorescent;

d) — la *phloxine* ne forme des solutions limpides que lorsque le pH du milieu est supérieur à 4,0; pour cette valeur il y a une légère turbidité, et pour des valeurs de pH inférieures il se forme des précipités dont l'abondance croît lorsque le pH du milieu décroît;

e) — les solutions de *phloxine* en milieu tamponné de Sorensen présentent un saut brusque de l'intensité de fluorescence, passant de *non fluorescentes* à la fluorescence *jaune-verdâtre* lorsque le pH du milieu s'élève de 3,0 à 4,5;

f) — les solutions de *phloxine* en alcool éthylique à 2 % p/v sont susceptibles d'être utilisées comme indicateur de fluorescence, en prenant de II à VI gouttes pour une prise d'essai de 8 à 10 ml;

g) — l'auteur est d'avis que, pour chaque cas, des expériences appropriées soient effectuées afin de vérifier si, entre la *phloxine* et les composants du système — titrant et titrés —, il se produit des interactions qui affectent la conduite du phénomène.

### SUMMARY

1. The disparities mentioned in the literature allied to a certain doubt, suggested in KONSTANTINOVA-SHLEZINGER and in RADLEY and GRANT about the degree of reliance we may place on the available data, led the author to perform a systematic investigation of the behaviour of several fluorescent substances in terms of the pH of the medium.

The author has used to obtain his data a Coleman filter-type photofluorimeter, and used as *primary filter* the 12-225 (B-1-S) filter, Corning glass number 5874, permeable by radiations of 365 nm, and as *secondary filter* the 14-218 (PC-8) filter, Corning glass number 3060, permeable by radiations of wavelengths between 405 and 750 nm, in accordance with the instructions of the manufacturer.

2. The author has conducted his investigation along four parallel and complementary lines:

a) — to observe the behaviour of the solutions relative to Perrin's Law (variation in the intensity of fluorescence with the concentration of the fluorigen);

b) — to determine which concentration of each fluorigen gives a maximum intensity of fluorescence;

c) — to determine the degree of stability of the fluorigen solutions over a suitable period;

d) — to study how the fluorescent intensity of the solutions varies with the pH of the medium.

3. The substance investigated on this occasion was the *phloxine*, and on the basis of the results obtained, the author forms the following conclusions:

a) — the *phloxine* solutions behave in accordance with the Perrin's Law;

b) — the maximum intensity of fluorescence of the *phloxine* solutions is obtained in a concentration proximate to 0,212 grammes per litre, or  $2,7 \times 10^{-4}$  moles per litre;

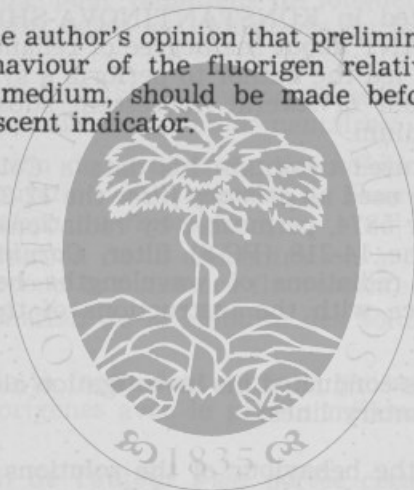
c) — the degree of stability of fluorescence of the *phloxine* solutions is high, and its intensity of fluorescence did not decrease over a period of 15 weeks;

d) — the *phloxine* solutions are turbid when the medium has pH is lower; after pH=4,0 the solutions are quite limpid;

e) — The *phloxine* solutions in the buffered medium, do not fluoresce up to pH=3,0, but have an intense yellow-green fluorescence at pH = 4,5 and above;

f) — the *phloxine* solutions in ethyl alcohol in the concentration of 2% w/v can be used as fluorescent indicators and the author considers that some number of drops of this solution between II and IV is a convenient quantity for a volume of 8 to 10 ml of the titrate solution;

g) — it is the author's opinion that preliminary experiments concerning the behaviour of the fluorigen relative to the substances present in the medium, should be made before such fluorigen is used as a fluorescent indicator.



## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

## APÊNDICE

## FLOXINA

Solvente: álcool etílico

Concentração: 2% p/v

Volume de tampão em cada tubo do fotofluorímetro: 8 ml

Gotas de solução do fluorigénio adicionadas a cada tubo: IV

Acertou-se o ponto 90,0 da escala do fotofluorímetro com o pH 12,5

## 1.ª determinação

pH	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5
1ª série	19,0	16,8	25,0	54,2	80,0	86,3	84,1	88,5	86,2	88,7	88,0	88,0
2ª série	19,0	16,5	25,2	55,1	80,2	87,0	84,2	87,0	86,7	88,2	88,0	87,8
3ª série	18,7	16,0	25,0	55,7	80,1	86,5	84,6	88,5	86,8	88,3	88,1	87,3
4ª série	17,8	16,0	25,0	56,8	81,0	87,8	84,8	87,3	87,0	88,2	89,0	89,0
5ª série	17,8	15,8	24,8	56,0	80,8	88,2	85,3	88,0	87,0	88,2	89,3	88,4
médias	18,4	16,2	25,0	55,5	80,4	87,1	84,6	87,8	86,7	88,3	88,4	88,1

pH	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0	10,5	11,0	11,5	12,0	12,5	13,0
1º	89,0	88,0	88,1	89,8	89,5	88,8	89,8	88,0	89,5	90,0	83,0
2º	88,3	88,2	88,3	89,1	89,2	89,6	90,5	89,1	89,0	90,0	82,1
3º	88,0	87,0	87,8	88,5	88,3	88,8	90,6	90,1	90,0	90,0	82,4
4º	89,8	88,1	89,3	90,8	90,8	88,8	90,6	91,2	90,0	90,0	82,6
5º	90,2	89,0	89,0	90,2	90,3	88,7	90,8	90,2	89,2	90,0	81,7
m.	89,0	88,0	88,5	89,8	89,6	88,9	90,4	88,9	89,5	90,0	82,3

Quadro 4

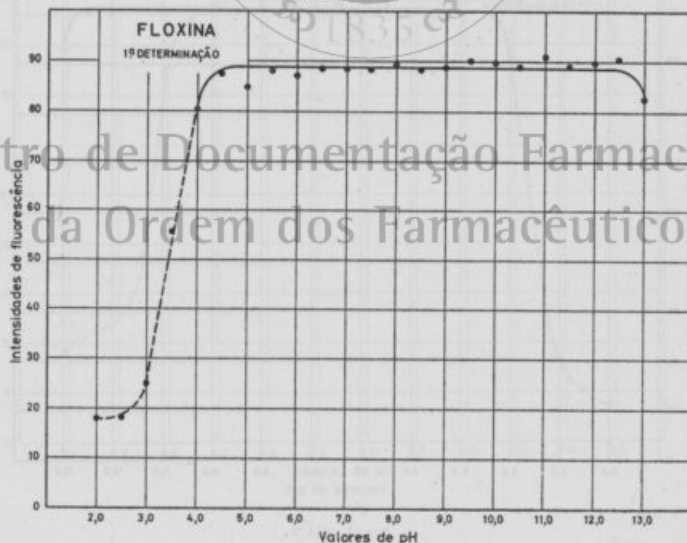


Fig. 4

Varição do poder fluorescente das soluções de **floxina** com o pH do meio (1.ª determinação)

## 2.ª determinação

pH	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5
1.ª série	12,8	15,2	20,3	47,6	81,0	91,7	89,9	89,9	90,1	91,8	90,2	91,5
2.ª série	12,0	15,0	21,0	47,3	81,0	91,1	89,3	89,4	90,0	91,8	90,0	91,8
3.ª série	11,3	14,8	21,0	47,5	81,8	92,0	90,9	88,9	90,1	91,9	90,5	91,9
4.ª série	11,0	14,9	21,0	47,8	82,0	92,0	90,0	90,1	90,3	82,0	90,1	92,0
5.ª série	11,2	14,8	21,0	48,0	82,0	92,0	90,0	90,3	90,3	92,2	90,3	92,0
médias	11,4	14,9	20,8	47,6	81,5	91,7	90,0	89,7	90,1	91,9	90,2	91,8

pH	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0	10,5	11,0	11,5	12,0	12,5	13,0
1.ª	91,0	92,0	89,2	90,6	91,5	91,0	91,8	90,0	90,0	90,0	82,0
2.ª	91,0	91,5	91,0	89,9	91,0	91,0	91,2	90,2	90,0	90,0	83,0
3.ª	90,8	92,0	91,8	90,3	91,2	91,0	91,3	90,3	90,5	90,0	83,1
4.ª	90,6	91,5	91,5	90,2	91,2	91,0	91,3	90,2	90,7	90,0	83,0
5.ª	90,7	92,1	91,6	90,3	91,1	91,0	91,1	90,1	90,0	90,0	82,0
m.	90,8	91,8	91,0	90,2	91,2	91,0	91,1	90,1	90,2	90,0	82,6

Quadro 5

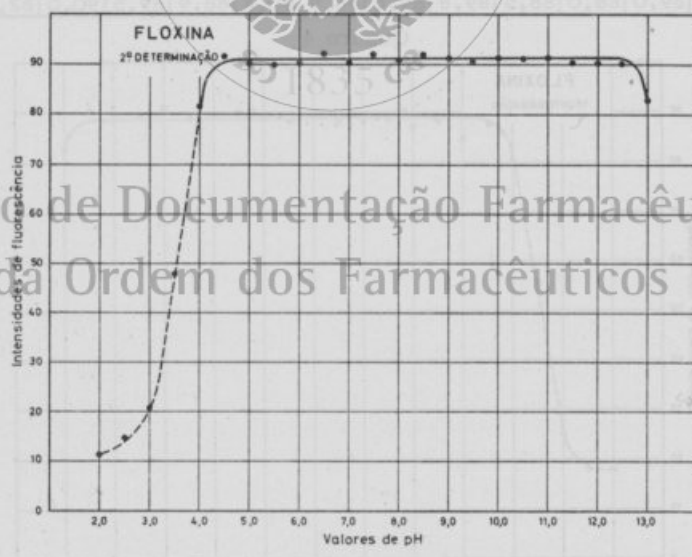


Fig. 5

Variação do poder fluorescente das soluções de **floxina** com o pH do meio (2.ª determinação)



## 3.ª determinação

pH	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5
1.ª série	21,1	22,0	26,3	37,0	75,0	84,1	85,0	86,0	87,8	88,0	88,0	87,0
2.ª série	20,2	22,8	27,0	38,0	35,3	85,0	85,9	85,8	86,9	87,3	88,0	87,7
3.ª série	21,0	23,0	27,0	38,0	75,2	84,5	86,6	87,0	87,8	89,0	88,0	87,0
4.ª série	19,4	22,7	27,0	38,0	75,8	85,0	86,7	86,8	87,5	87,0	88,2	87,8
5.ª série	19,5	22,3	27,3	38,5	76,7	85,0	86,8	87,7	87,0	87,0	89,0	88,3
médias	20,2	22,5	26,9	37,9	75,5	84,7	86,2	86,6	87,4	87,6	88,2	87,5

pH	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0	10,5	11,0	11,5	12,0	12,5	13,0
1.ª	88,0	88,2	88,9	88,5	89,0	89,2	90,0	88,0	88,0	90,0	81,0
2.ª	88,3	89,0	89,0	88,8	88,0	89,0	90,0	88,6	87,8	90,0	81,3
3.ª	88,0	90,0	88,9	88,8	88,6	88,5	89,3	89,7	87,3	90,0	81,0
4.ª	89,2	89,7	88,9	88,4	87,3	88,8	90,0	88,3	88,3	90,0	81,0
5.ª	89,0	90,3	90,0	89,6	89,0	89,7	90,8	89,6	88,3	90,0	81,0
m.	88,5	89,4	89,1	88,8	88,5	89,0	90,0	88,8	87,9	90,0	81,0

Quadro 6

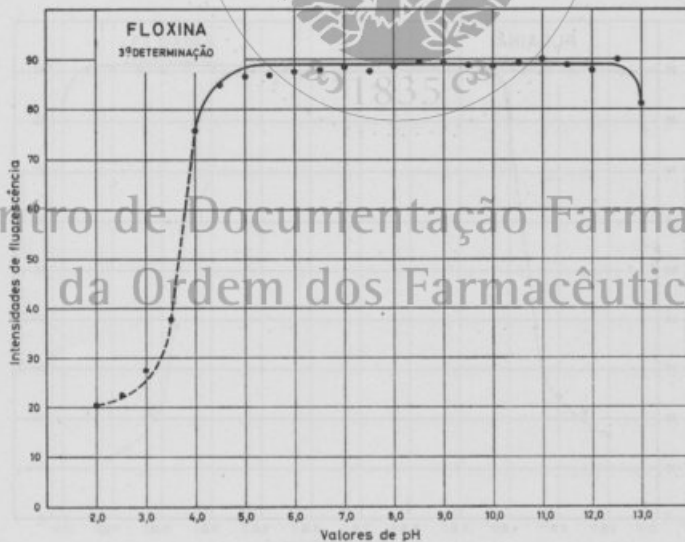


Fig. 6

Varição do poder fluorescente das soluções de **floxina** com o pH do meio (3.ª determinação)

## 4.ª determinação

pH	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5
1ª série	16,8	22,8	24,2	37,9	79,8	90,5	89,6	90,0	90,4	92,6	90,8	88,0
2ª série	16,8	21,7	24,1	37,9	80,0	90,7	90,0	90,3	91,1	92,2	91,0	87,4
3ª série	16,2	21,3	23,8	38,3	80,9	90,8	90,2	91,0	91,8	92,7	91,2	88,6
4ª série	15,6	20,8	22,6	38,3	81,0	91,0	90,2	91,0	91,0	92,3	91,2	88,2
5ª série	15,1	20,2	23,0	38,8	82,0	91,0	91,2	91,8	91,8	92,8	91,8	88,9
médias	16,1	21,3	24,5	38,2	80,7	90,8	90,2	90,8	90,2	92,5	91,2	88,2

pH	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0	10,5	11,0	11,5	12,0	12,5	13,0
1ª	90,0	90,2	91,2	90,2	91,0	91,3	89,6	90,8	90,6	90,0	84,3
2ª	90,1	90,3	91,8	90,0	91,2	92,4	89,8	90,2	90,1	90,0	84,3
3ª	90,2	91,0	92,3	90,0	91,0	91,7	90,0	90,3	90,1	90,0	83,8
4ª	90,0	90,5	91,8	89,8	90,5	91,4	89,8	89,8	89,9	90,0	83,2
5ª	91,0	92,1	92,2	90,0	91,5	92,3	90,8	90,7	90,4	90,0	84,0
m.	90,2	90,8	91,8	90,0	91,0	91,8	90,0	90,3	90,2	90,0	83,9

Quadro 7



Fig. 7

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

## 5.ª determinação

pH	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5
1ª série	13,0	14,5	21,1	38,3	79,9	90,0	90,2	87,4	88,8	88,1	90,5	86,3
2ª série	12,2	13,6	19,8	38,2	80,2	90,2	91,2	87,7	88,8	88,3	90,0	86,8
3ª série	12,5	13,8	21,0	38,4	80,6	89,6	90,7	87,5	88,1	88,2	89,8	86,5
4ª série	11,7	13,6	21,0	38,8	79,7	90,2	91,6	88,1	89,1	89,0	90,0	87,2
5ª série	11,2	13,0	20,2	38,9	80,8	90,0	91,8	88,3	89,8	89,6	90,8	87,8
médias	12,1	13,7	20,6	38,5	80,2	90,0	91,3	87,8	88,9	88,6	90,2	86,9

pH	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0	10,5	11,0	11,5	12,0	12,5	13,0
1ª	89,9	90,0	89,3	87,2	90,8	89,5	89,5	89,0	90,0	90,0	78,3
2ª	90,8	90,7	90,7	88,8	90,5	90,5	91,8	90,4	91,2	90,0	77,8
3ª	89,8	89,2	90,2	88,7	91,4	90,0	91,1	90,0	90,2	90,0	78,5
4ª	91,1	91,6	91,3	88,7	91,0	90,0	91,8	90,0	91,2	90,0	79,1
5ª	91,5	92,2	91,8	89,8	90,8	90,0	91,8	90,7	90,1	90,0	78,8
m.	90,6	90,7	90,7	88,6	90,9	90,0	91,2	90,0	90,5	90,0	78,5

Quadro 8



Fig. 8

Variação do poder fluorescente das soluções de **floxina** com o pH do meio (5.ª determinação)

## 6.ª determinação

pH	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5
1ª série	20,2	20,4	20,8	35,0	75,6	89,3	87,8	88,8	88,8	90,0	87,8	86,2
2ª série	20,2	22,2	22,2	35,0	75,8	89,0	89,2	90,0	90,0	90,2	88,2	87,2
3ª série	20,0	22,2	22,2	35,8	75,0	88,2	88,2	89,0	88,8	90,0	88,2	87,6
4ª série	20,2	22,5	22,2	36,8	74,3	87,0	87,0	88,2	87,4	88,8	86,8	86,0
5ª série	19,4	19,8	21,7	36,6	74,8	88,0	87,3	88,2	88,0	89,3	87,6	87,0
médias	20,0	21,2	21,8	35,8	75,1	88,1	87,9	88,8	88,6	89,6	87,5	86,8

pH	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0	10,5	11,0	11,5	12,0	12,5	13,0
1ª	90,8	91,0	90,3	90,2	91,5	90,2	91,8	88,0	90,2	90,0	86,5
2ª	88,2	90,0	90,0	89,0	90,5	90,2	91,2	87,9	88,6	90,0	85,5
3ª	90,0	90,8	90,0	90,0	91,0	90,3	91,0	87,9	90,2	90,0	85,0
4ª	88,6	90,6	90,2	90,0	90,8	89,8	91,0	87,0	89,8	90,0	84,5
5ª	89,5	90,6	90,6	89,0	90,8	90,2	92,6	89,3	90,5	90,0	86,0
m.	89,4	90,6	90,2	89,6	90,9	90,1	91,5	88,0	89,8	90,0	85,5

Quadro 9

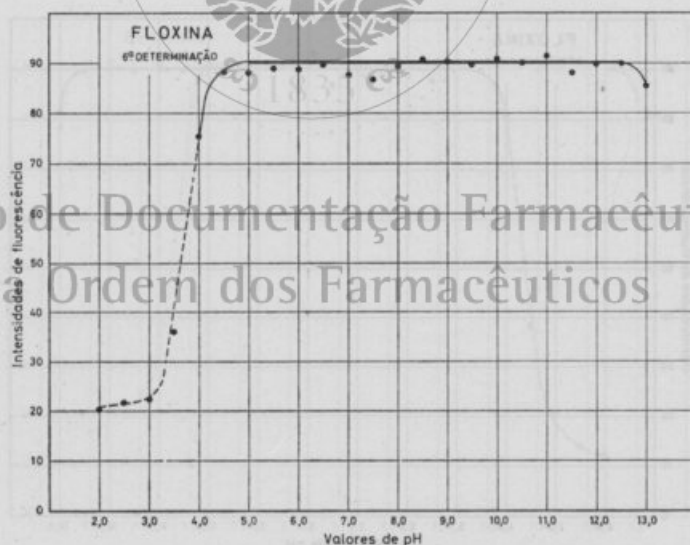


Fig. 9

Variação do poder fluorescente das soluções de **floxina** com o pH do meio (6.ª determinação)

## 7.ª determinação

pH	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5
1ª série	15,2	13,0	20,2	38,6	82,0	90,0	89,3	90,2	90,8	91,0	91,8	91,8
2ª série	14,5	12,3	19,8	38,5	80,0	89,2	89,2	89,8	90,3	90,8	91,0	91,3
3ª série	14,6	12,0	19,9	39,0	80,0	90,5	90,0	91,5	91,2	92,8	93,0	91,8
4ª série	14,3	12,5	19,8	39,4	80,5	90,6	90,8	91,6	92,0	92,4	92,2	91,8
5ª série	14,5	12,5	19,4	39,6	80,5	90,3	90,0	90,0	91,0	92,0	92,0	91,8
médias	14,6	12,4	19,8	39,0	80,6	90,1	89,8	90,6	91,0	91,8	92,0	91,7

pH	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0	10,5	11,0	11,5	12,0	12,5	13,0
1ª	91,8	91,8	92,6	93,0	91,2	91,0	91,2	89,8	91,0	90,0	82,0
2ª	92,0	91,8	92,8	92,8	90,9	91,0	92,0	90,8	92,8	90,0	83,0
3ª	91,4	91,8	92,8	93,2	91,2	91,4	91,6	90,0	92,6	90,0	82,3
4ª	91,3	91,1	92,8	93,0	90,9	91,0	91,0	90,1	92,0	90,0	82,4
5ª	91,7	91,3	92,8	93,0	90,9	91,1	91,8	90,0	92,8	90,0	82,8
m.	91,6	91,5	92,7	93,0	91,0	91,1	91,6	90,1	92,4	90,0	82,5

Quadro 10



Fig. 10

Variação do poder fluorescente das soluções de **floxina** com o pH do meio (7.ª determinação)

## 8.ª determinação

pH	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5
1ª série	10,3	11,2	18,6	39,0	77,6	87,5	90,0	89,8	88,5	90,2	90,0	90,3
2ª série	10,2	11,2	18,5	39,0	78,0	87,0	88,6	89,2	88,5	90,6	90,0	90,0
3ª série	10,2	11,3	18,8	40,5	78,0	87,8	89,2	89,6	89,0	90,5	90,0	89,9
4ª série	10,3	11,7	18,6	40,1	79,0	88,2	89,8	90,0	89,3	91,0	90,6	89,5
5ª série	9,8	11,3	18,6	39,7	78,5	87,2	89,6	90,0	88,3	91,0	90,0	89,6
médias	10,1	11,3	18,6	39,7	78,2	87,5	89,4	89,7	88,7	91,4	90,1	89,8

pH	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0	10,5	11,0	11,5	12,0	12,5	13,0
1ª	91,4	91,8	92,0	88,0	91,7	91,3	91,3	90,0	92,4	90,0	81,0
2ª	91,0	91,7	93,0	89,6	92,0	91,3	91,8	89,5	92,0	90,0	80,6
3ª	91,2	91,8	91,7	88,8	91,3	91,4	92,0	90,0	92,5	90,0	81,0
4ª	91,7	92,2	93,0	89,0	92,3	92,0	92,2	90,0	92,4	90,0	80,5
5ª	91,3	92,8	91,4	88,6	92,7	92,7	92,5	90,0	92,8	90,0	80,6
m.	91,3	92,0	92,2	88,8	92,0	91,7	91,9	89,9	92,4	90,0	80,7

Quadro 11

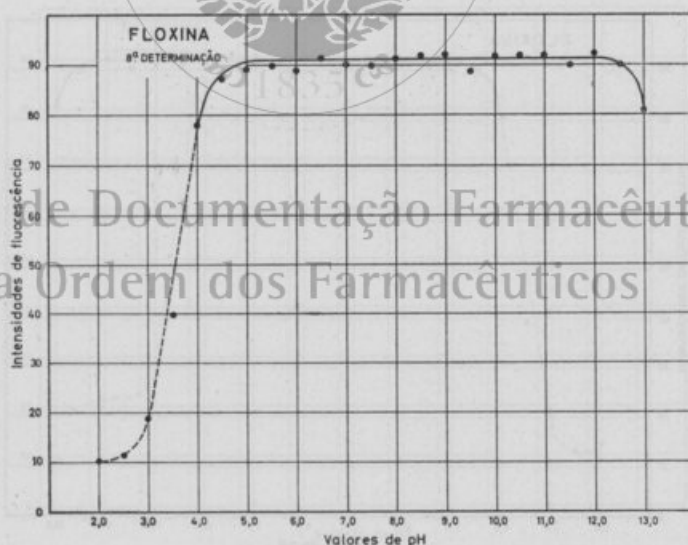


Fig. 11

Variação do poder fluorescente das soluções de **floxina** com o pH do meio (8.ª determinação)

## BIBLIOGRAFIA

- [1] DUTT, S. — *Fluorescence in organic compounds*. J. Ind. chem. Soc., **7**, 505 (1931).
- [2] PRINGSHEIM, P. — *The fluorescence of organic compounds in solution*. Trans. Faraday Soc., **35**, 28 (1939).
- [3] BOWEN, J. — *Light emission from organic molecules*. Chem. Brit., **2**, 249 (1966).
- [4] BALLY, E. C. — *Theory of absorption, fluorescence and phosphorescence*. Astrophys. J., **42**, 4 (1915).
- [5] BREWSTER, Sir David — *On the colours of natural bodies*. Trans. roy. Soc. (Edinburgh), **12**, 542 (1833).
- [6] LÉPINE, M. G. — *Étude expérimentale sur la fluorescence des solutions*. Ann. Phys. (Paris), **4**, 207 (1915).
- [7] PERRIN, Jean — *Observations sur la fluorescence*. C. R. Acad. Sci. (Paris), **177**, 469 (1923).
- [8] JETTE, E. and WEST, W. — *Studies on fluorescence and photosensitization. II. Fluorescence in aqueous solutions*. Proc. roy. Soc. (London), **A 121**, 299 (1928).
- [9] FONDA, G. R. — *The fundamental Principles of Fluorescence*. Trans. Amer. Inst. elec. Eng., **57**, 1 (1938).
- [10] BOWEN, E. J. — *Fluorescence in solution*. Trans. Faraday Soc., **35**, 15 (1939).
- [11] BOUTARIC, A. — *La fluorescence des solutions*. Rev. Gén. Sci., **51**, 176 (1941).
- [12] ADAMS, D. A. W. — *Fluorescent brightening agents*. J. Soc. Dyers Colour., **75**, 22 (1959).
- [13] EHRENBERG, Anders and THEORELL, Hugo — *Fluorescence*. Comprehensive Biochemistry (M. Florkin and E. H. Statz, Ed.), Amsterdam, Elsevier Publishing Co, **3**, 169 (1962).
- [14] BOWEN, E. J. — *Luminescence*. Ciba Rev., **12**, 2 (1960).
- [15] FONDA, G. R. — *Luminescência y Luminóforos*. Enc. Tecn. Quím. (Kirk y Othmer, Ed.), México, UTEHA, **10**, 275 (1962).
- [16] WILLIAMS, R. T. and BRIDGES, J. W. — *Fluorescence of solutions: A review*. J. clin. Path., **17**, 371 (1964).
- [17] BOWEN, E. J. and GARLICK, G. F. L. — *Luminescence*. Intern. Sci. Technol., **56**, 18 (1966).
- [18] WOOD, R. W. — *Anti-Stokes Radiation of Fluorescent Liquids*. Phil. Mag., **6**, 310 (1928).
- [19] AGARBICEAU, I. I. — *Sur les termes antistokes dans le spectre de fluorescence de I<sub>2</sub>*. C. R. Acad. Sci. (Paris), **194**, 1338 (1932).
- [20] JABLONSKI, A. — *Über die Fluoreszenzausbeute in wasserigen Fluoreszeinlösungen bei antistokesscher Erregung*. Acta Phys. Pol., **2**, 97 (1933).
- [21] JABLONSKI, A. — *Efficiency of anti-stokes fluorescence in dyes*. Nature, **131**, 839 (1933).
- [22] PRINGSHEIM, P. — *Some remarks concerning the difference between luminescence and temperature radiation. Anti-Stokes fluorescence*. J. Phys. USSR, **10**, 495 (1946).
- [23] LANDAV, L. — *On the thermodynamics of photoluminescence*. J. Phys. USSR, **10**, 503 (1946).
- [24] JABLONSKI, A. — *Yield of anti-stokes fluorescence of dye solutions*. Acta Phys. Pol., **13**, 239 (1954).

- [25] NEPORENT, B. S. and BORISEVICH, N. A. — *A study of anti-stokes fluorescence of vapours of aromatic compounds*. Dokl. Akad. Nauk SSSR, **94**, 447 (1954).
- [26] STOKES, George C. — *On the change of refrangibility of light*. Phil. Trans. roy. Soc. (London), **142**, 463 (1852).
- [27] STOKES, George C. — *On the change of refrangibility of light. N.º II*. Phil. Trans. roy. Soc. (London), **143**, 385 (1853).
- [28] BOHR, N., KRAMMERS, H. A. and SLATER, J. C. — *Quantum theory of radiation*. Phil. Mag., **47**, 832 (1924).
- [29] VINOKUROV, L. and LEVSHIN, V. — *Extinction of fluorescence*. C. R. Acad. Sci. (Moscow), **2**, 125 (1936).
- [30] VAVILOV, S. — *Some remarks on the Stokes Law*. J. Phys. USSR, **9**, 68 (1945).
- [31] STEPANOV, B. J. — *Vavilov's rule (luminescent yield)*. Usp. Fiz. Nauk, **58**, 3 (1956).
- [32] COLOMBIER, M. — *Quelques applications de la lumière de Wood*. Ann. Falsif. Fraudes, **24**, 89 (1931).
- [33] MELLET, R. et BISHOFF, M. A. — *Réactions chimiques et titrages volumétriques en lumière de Wood*. C. R. Acad. Sci. (Paris), **182**, 1616 (1926).
- [34] BOURDON, R. — *Le phénomène de fluorescence et ses applications analytiques*. M. P. Chim. anal., **15**, 1 (1967).
- [35] CLAVERA, José Maria — *Los indicadores fluorescentes en las medidas de acidez de los vinos tintos*. An. Soc. Esp. Fis. Quim., **29**, 494 (1931).
- [36] CAMPO, A. del y SIERRA, F. — *Nueva volumetria de ortowolframatos con indicadores fluorescentes*. An. Soc. Esp. Fis. Quim., **33**, 364 (1935).
- [37] DÉRIBÈRE, Maurice — *L'analyse par les indicateurs fluorescents*. Ann. Chim. anal. Chim. appl., **18**, 37 (1936).
- [38] DÉRIBÈRE, Maurice — *Dispositifs simples pour les analyses au moyen d'indicateurs fluorescents*. Ann. Chim. anal. Chim. appl., **23**, 123 (1941).
- [39] DEIBNER, Léonce — *Dispositif permettant l'observation aisé, à la température normal, du virage des indicateurs fluorescents en lumière de Wood ainsi que la lecture facile, dans l'obscurité, des volumes sur les microburettes*. Chim. anal., **33**, 346 (1951).
- [40] CRIDDLE, Dean W. and TORNEAU, Robert L. — *Fluorescent indicator adsorption method for hydrocarbon-type analysis*. Anal. Chem., **23**, 1620 (1951).
- [41] VECEREK, B. and SHORONSKY, O. — *Titracni fluorometer*. Chem. Listy, **47**, 272 (1953).
- [42] BROOK, J. H. T. — *Use of indicators to follow acid-base reactions in benzene*. Trans. Faraday Soc., **63**, 2034 (1967).
- [43] KOLTHOFF, I. M. et alii — *Quantitative Chemical Analysis*, 4th edn. London, The Macmillan Co, 1969.
- [44] KONSTANTINOVA-SHLEZINGER, M. A., Ed. — *Fluorimetric Analysis* (Transl. N. Kaner). Jerusalem, Israel Program for Scientific Translations, 1965, p. 108.
- [45] RADLEY, J. A. and GRANT, Julius — *Fluorescence analysis in ultra-violet light*, 4th edn. London, Chapman & Hall Ltd, 1954, p. 421.
- [46] DÉRIBÈRE, Maurice — *Les applications pratiques de la luminescence*, 3ème ed. Paris, Dunod, 1955.
- [47] BAYLE, Edmond et FABRE, René — *Recherches sur la fluorescence de quelques composés organiques*. C. R. Acad. Sci. (Paris), **178**, 632 (1924).
- [48] CAMPBELL, N. — *La fluorescence des composés organiques*. Endeavour, **5**, 155 (1946).
- [49] RADLEY, J. A. and GRANT, Julius — *Fluorescence analysis in ultra-violet light*, 4th edn. London, Chapman & Hall Ltd, 1954, p. 421.
- [50] MERCK, E. — *Buffer Substances. Buffer Solutions. Buffer Titrissols*. Darmstadt, E. Merck, s/d.
- [51] DIEM, Konrad — *Documenta Geigy, Tables Scientifiques*, 6ème ed. Bâle, J. R. Geigy S. A., 1963.



- [52] CHASE, Merrill W. — *Buffers*. Meth. Immun. Immunochem., Vol. 2, William Chase, Ed., New York, Academic Press, 1968, p. 365.
- [53] BATES, Roger G. — *Determination of pH. Theory and Practice*. New York, John Wiley & Sons Inc, 1965.
- [54] GOMES, DÁMASO José da Silva — *ESTUDOS SOBRE FLUORESCÊNCIA. Variação do poder fluorescente das soluções de diversas substâncias com a concentração e o pH do meio*. Dissertação de Doutoramento apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, Lisboa, 1971.
- [55] GOMES DÁMASO José da Silva — *Estudos sobre fluorescência. I. Variação da intensidade de fluorescência das soluções de metil-umbeliferona com a concentração e o pH do meio*. Rev. Port. Farm., **21**, 55 (1971).
- [56] GOMES, DÁMASO José da Silva — *Études sur la fluorescence. II. Variation de l'intensité de fluorescence des solutions de luminol avec la concentration et le pH du milieu*. Rev. Port. Farm., **21**, 219 (1971).
- [57] GOMES, DÁMASO José da Silva — *Estudos sobre fluorescência. III. Variação da intensidade de fluorescência das soluções de metil-esculetina com a concentração e o pH do meio*. Rev. Port. Farm., **21**, 245 (1971).
- [58] GOMES, DÁMASO José da Silva — *Studies on fluorescence. IV. Variation of the fluorescence intensity of the solutions of 1-naphthol as a function of the concentration, and as a function of the pH of the medium*. Rev. Port. Farm., **21**, 338 (1971).
- [59] PERRIN, Francis — *Loi de décroissance du pouvoir fluorescent en fonction de la concentration*. C. R. Acad. Sci. (Paris), **178**, 1978 (1924).
- [60] PERRIN, Francis — *La fluorescence des solutions*. Ann. Phys. (Paris), **12**, 169 (1929).
- [61] VAVILOV, S. I. — *The Theory of the Influence of Concentration on the Fluorescence of Solutions*. J. Phys. USSR, **7**, 141 (1943).
- [62] HEINTZ, E. — *Sur l'intensité de la fluorescence de solutions*. J. Chim. phys., **47**, 676 (1950).
- [63] PARKER, C. A. and REES, W. T. — *Fluorescence spectrometry*. Analyst, **87**, 83 (1962).
- [64] HOWERTON, H. K. and WASILEWSKI, J. C. — *A new instrument for automatic colorimetric and fluorimetric titrations*. Titrimetric Methods, New York, Plenum Press Corporation, 1961.
- [65] KAVANAGH, Frederik — *New photoelectric fluorimeter and some applications*. Ind. Eng. Chem., Anal. Ed., **13**, 108 (1941).
- [66] PARKER, C. A. and BARNES, W. J. — *Some experiments with spectrofluorimeters and filter fluorimeters*. Analyst, **82**, 606 (1957).
- [67] CORNING GLASS WORKS — *Glass Color Filters*. New York, Corning, 1965.
- [68] STECHER, Paul G., Ed. — *The Merck Index of Chemicals and Drugs*, 8th edn. Rahway, New Jersey, U. S. A., Merck & Co, 1968.
- [69] ROSE, Arthur and Elizabeth — *The Condensed Chemical Dictionary*, 7th edn. New York, Reinhold Publishing Corporation, 1969.
- [70] FOURNIER, E. — *Sur l'expérience à la fluoresceine au gouffre du Paradis*. C. R. Acad. Sci. (Paris), **200**, 480 (1935).
- [71] GALANIN, M. D. — *Effect of the temperature on the duration of luminescence of fluorescein solutions*. Dokl. Akad. Nauk SSSR, **70**, 989 (1950).
- [72] FUJIMORI, E. — *Fluorescent reactions. III. Fluorescence of fluorescein derivatives*. J. chem. Soc. (Japan), Pure Chem. Sec., **72**, 315 (1951).
- [73] YOSHIDA, Z. et alii — *The relation between fluorescence and chemical constitution of organic compounds*. Bull. Inst. Chem. Res. Kyoto Univ., **28**, 76 (1952).
- [74] CORKHILL, J. M. and GRAHAM-BRYCE, I. J. — *The luminescence of some substituted naphthalenes*. J. chem. Soc. (London), **1961**, 3893 (1961).
- [75] FORSTER, Leslie S. and DUDLEY, Daniel — *Luminescence of fluorescein dyes*. J. phys. Chem., **66**, 838 (1962).

- [76] FLECK, H. R. et alii — *Some examples of fluorescence acidimetric adsorption indicators*. Analyst, **60**, 32 (1935).
- [77] WOOD, R. W. — *Fluorescence and Photo-Chemistry*. Phil. Mag., **43**, 757 (1922).
- [78] ESCOUROU, R. — *La fluorescence des produits aromatiques*. Chim. Ind., **24**, 779 (1930).
- [79] RADLEY, J. A. — *Ultra-violet light as an aid to volumetric analysis*. Chem. Age, **1936**, 152 (1936).
- [80] GRANT, Julius — *Fluorescence in Ultra-Violet Light as an aid to Chemical Analysis*. Curr. Sci., **4**, 801 (1936).
- [81] SVESHNIKOV, B. — *The quenching of fluorescence of dyes by foreign substances*. Acta Physicochim. USSR, **4**, 453 (1936).
- [82] BOUTARIC, A. et BOUCHARD, J. — *Étude du pouvoir fluorescent de quelques solutions fluorescentes excités par la radiation U. V. J. Phys.*, **8**, 1 (1937).
- [83] KENNY, Frederik and KURTZ, R. B. — *Dark-chamber titrimeter for chemiluminescent indicator titrations in coloured solutions*. Anal. Chem., **23**, 382 (1951).
- [84] ODA, R. and YOSHIDA, Z. — *Theory on the fluorescence and chemical constitution of organic compounds*. Mem. Fac. Eng. Kyoto Univ., **13**, 108 (1951).
- [85] NURMUKLAMETOV, R. W. et alii — *Luminescence and structure of axo compounds*. Fiz. Probl. Spektroskopiya Akad. Nauk SSSR, materialy 13-go Soveshch, **1**, 283 (1962).
- [86] MELIKADZE, D. D. — *Fluorescence of organic compounds*. Dokl. Inst. Khim., Akad. Nauk Gruz. SSSR, **16**, 31 (1962).
- [87] McCAPRA, Frank — *The chemiluminescence of organic compounds*. Quart. Rev. chem. Soc. (London), **20**, 485 (1966).
- [88] HAAS, John W. — *Chemiluminescent Reactions in Solutions*. J. chem. Educ., **44**, 396 (1967).
- [89] AMERICAN INSTRUMENT Co INC — *Luminescence Data Sheet n.º 2392-11*. Maryland, American Instrument Co Inc, 1969.
- [90] CANALS, M. E. et alii — *Sur la fluorescence des sels de quinine*. Bull. Soc. chim. France, **2**, 21 (1935).
- [91] LINNEWIEL, H. A. and VISSER, B. J. — *Fluorescence of Quinine in an Alkaline Medium and in Absolute Ethanol*. Nature, **195**, 699 (1962).
- [92] DROBNIK, Jaroslav and YEARGERS, Edward — *On the use of Quinine Sulfate as a fluorescent standard*. J. molec. Spectrosc., **19**, 454 (1966).
- [93] CONNORS, Kenneth A. — *A Textbook of Pharmaceutical Analysis*. New York, John Wiley & Sons Inc, 1967, p. 219.
- [94] CHEN, Raymond F. — *Some characteristics of the fluorescence of quinine*. Anal. Biochem., **19**, 374 (1967).
- [95] RUSAKOWICZ, R. and TESTA, A. C. — *A comparison of quinine bisulfate and 9,10-diphenylanthracene as fluorescence standards*. J. phys. Chem., **72**, 793 (1968).
- [96] VOLMAR, Y. — *Variation de la fluorescence en fonction du pH*. Bull. Soc. chim. France, **41**, 302 (1927).
- [97] VOMAR, Y. — *Les phénomènes de fluorescence en analyse chimique: volumétrie par fluorescence*. Arch. Phys. biol., **6**, 61 (1927-1928).
- [98] DÉRIBÈRE, Maurice — *L'application des indicateurs fluorescents à l'analyse volumétrique et aux mesures du pH et du rH*. Bull. Assoc. chim., **55**, 275 (1938).
- [99] VOLMAR, Y. — *Acidimétrie-alcalimétrie en présence de quelques indicateurs fluorescents*. Chim. Ind., **37**, 446 (1936).
- [100] KAVANAGH, F. and GOODWIN, R. H. — *The use of pH-fluorescence curves to identify fluorescent organic compounds*. Arch. Biochem., **20**, 315 (1949).
- [101] NEELAKANTAM, K. and VISVANATH, G. — *Fluorescent indicators for acid-base titrations. I*. Curr. Sci. (India), **19**, 15 (1950).
- [102] KISHORE, J. et alii — *Intensity of fluorescence of dyes in solution*. Indian J. Phys., **36**, 415 (1962).

- [103] CONRAD, Anne L. — *Fluorimetry*. Treatise on Analytical Chemistry (I. M. Kolthoff and P. J. Elving, Ed.), New York, Interscience Publishers, Parte I, 5, 3057 (1966).
- [104] TEMKINA, V. Ya. et alii — *New Fluorescent Indicators*. J. anal. Chem. USSR, 22, 547 (1967).
- [105] KONSTANTINOVA-SHLEZINGER, M. A., Ed. — *Fluorimetric Analysis* (Transl. N. Kaner). Jerusalem, Israel Program for Scientific Translations, 1965, p. 109.
- [106] RADLEY, J. A. and GRANT, Julius — *Fluorescence Analysis in ultra-violet light*, 4th edn. London, Chapman & Hall Ltd, p. 421.
- [107] DÉRIBÈRE, Maurice — *Les applications pratiques de la luminescence*, 3ème ed. Paris, Dunod, 1955, p. 119.
- [108] DÉRIBÈRE, Maurice — *Les indicateurs fluorescents. Leur emploi. L'importance du rH en fluorescence*. Tiba, 1937, 349 (1937).
- [109] DE MENT, Jack — *Fluorescent indicators*, in «Handbook of Chemistry and Physics», 49th edn, Robert C. Weast Ed., Cleveland, Ohio, The Chemical Rubber Co, 1968, p. D83.
- [110] UDENFRIEND, Sidney — *Fluorescence Assay in Biology and Medicine*, 3th Print., New York, Academic Press, 1964, p. 472.
- [111] LANGE, Norbert Adolph — *Handbook of Chemistry*, 10th edn. rev. New York, McGraw-Hill Book Co, 1967, p. 980.
- [112] EASTMAN KODAK COMPANY — *Fluorescent Indicators*. Org. chem. Bull., 29 (4), 1957.
- [113] TOMICEK, O. — *Chemical Indicators* (Transl. A. R. Weier). London, Butterworths Scientific Publications, 1951.
- [114] KENNY, Frederic and KURTZ, R. B. — *Luminol as a Chemiluminescent Indicator*. Anal. Chem., 23, 339 (1951).
- [115] ERDEY, L. et alii — *Luminol as a fluorescent acid-base indicator*. Talanta, 13, 463 (1966).
- [116] GEORGE, Henri et BAYLE, Edmond — *Définition spectrophotométrique des couleurs de fluorescence*. C. R. Acad. Sci. (Paris), 178, 1895 (1924).
- [117] KOWALSKI, J. de — *Influence de la température sur la Loi de Stokes*. Radium, 7, 56 (1910).
- [118] BOUCHARD, Jean — *Influence de la viscosité sur la décroissance du pouvoir fluorescent des solutions de certaines matières colorantes en fonction de la concentration*. C. R. Acad. Sci. (Paris), 199, 43 (1934).
- [119] BOWEN, E. J. — *Viscosity and temperature effects in fluorescence*. Disc. Faraday Soc., 27, 40 (1959).

## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

Este trabalho foi realizado nos Laboratórios do Instituto Nacional de Investigação Industrial, e constituiu encargo exclusivo desta Instituição.

## DOSAGEM NEFELOMÉTRICA DE HIDROLATOS

L. Nogueira Prista, M. Branquinho, M. T. Serra e R. Ramos Morgado

### 1. Introdução

A dosagem das essências contidas nos hidrolatos tem sido feita por variados processos (1-6), a maioria dos quais não permite um grau de rigor adequado, porquanto se trata de preparações muito diluídas que exigem o recurso a técnicas delicadas, de difícil execução.

Fundamentalmente, os processos clássicos de dosagem baseiam-se na extracção da essência por intermédio de solventes não miscíveis com a água, na sua precipitação, com subsequente medida de volume, ou na determinação da tensão superficial do hidrolato.

Qualquer dos métodos citados não permite avaliar o grau de saturação da água aromática e, em muitos casos, a sua aplicação não é praticável sem que sobrevenham erros grosseiros na dosagem.

Em face das dificuldades mencionadas, Cooper e Brecht (6) experimentaram a adição aos hidrolatos de volumes determinados de soluções saturadas de diversos sais que produziam turvação proporcional ao teor em essência daqueles. Tendo trabalhado com as águas aromáticas mais correntemente utilizadas nos Estados Unidos da América do Norte, aqueles autores verificaram ser o citrato de sódio o sal mais adequado para o efeito. Em linhas gerais, a técnica seguida consiste na determinação do volume de solução saturada de citrato de sódio necessário para produzir turvação persistente com uma dada quantidade de hidrolato. Construíram, assim, curvas-padrão relacionando percentagens de saturação do hidrolato e volumes de solução citratada, as quais tornavam possível determinar, por interpolação, o teor em essência do hidrolato-problema.

Dada a simplicidade do processo, propusemo-nos elucidar a viabilidade da sua aplicação aos hidrolatos inscritos na Farmacopeia Portuguesa mas deparámos com inúmeras dificuldades, pois só conseguimos obter turvações proporcionais ao grau de saturação com águas de hortelã-pimenta e de canela. O emprego de outras soluções salinas como reagentes de turvação mostrou-se, também, improficuo, tendo por isso desistido da utilização da técnica de Cooper e Brecht.

Entretanto, o método sugeriu-nos a ideia de ensaiar outros reagentes de turvação que não os sais, apreciando-se a opalescência obtida por meio de um nefelómetro. Com efeito, um hidrolato é, geralmente, uma solução coloidal, cujas partículas de essência dispersa têm diâmetros extremamente pequenos, o que se deve à destilação por arrastamento pelo vapor de água ou a outros artifícios de técnica. Os hidrolatos comportam-se, por isso, tal como as dispersões muito perfeitas obtidas a partir das essências por acção solubilizante de tensoactivos dotados de EHL muito alto. Nestas circunstâncias, a adição a um hidrolato de um emulgente de água no óleo, de baixo EHL, deve produzir uma turvação, tanto mais acentuada quanto maior for o teor de essência dispersa.

Pensámos, pois, em utilizar os ésteres dos sorbitanos e sorbidos (Spans) como meio de originar a baixa do EHL do hidrolato, com aparecimento de uma subsequente turvação, que se determinou por nefelometria.

Na presente publicação descrevemos os ensaios efectuados para a escolha do emulgente adequado e sua concentração, bem como as condições técnicas operatórias seguidas.

## 2. Parte experimental

Segundo a técnica inscrita na Farmacopeia Portuguesa IV (7), prepararam-se amostras de hidrolatos naturais de Canela e de Tília (arrastamento pelo vapor de água) e de água de essência de canela (hidrolato artificial). Em qualquer dos casos, as drogas (casca de canela do Ceilão, flores de tília e essência de canela) satisfaziam às exigências oficiais. Para efeito de ensaio, considerou-se que as preparações obtidas correspondiam a uma saturação de 100 por cento em essência

### 2.1. Dosagem pelo método de Cooper e Brecht

Os três hidrolatos referidos diluíram-se com água destilada, de modo a conseguirem-se preparações cuja concentração, em relação às respectivas águas saturadas, variasse entre 50 e 95 por cento. O volume de cada amostra assim obtida foi de 15 ml, indicando-se na Tabela I as diluições efectuadas.

TABELA I

Concentração em essência das amostras de hidrolato ensaiado

Concentração (%)	N.º de ml de Hidrolato	N.º de ml de água adicionados
100 %	15	—
95 %	14,25	0,75
90 %	13,50	1,5
85 %	12,75	2,25
80 %	12	3
75 %	11,25	3,75
70 %	10,50	4,5
65 %	9,75	5,25
60 %	9	6
55 %	8,25	6,75
50 %	7,50	7,50
45 %	6,75	8,25
40 %	6	9
35 %	5,25	9,75
30 %	4,5	10,5

## Centro de Documentação Farmacêutica

Tanto o hidrolato natural como o hidrolato artificial de canela foram susceptíveis de dosagem pela técnica apontada. Os resultados obtidos com água de canela preparada por destilação encontram-se expressos na Tabela II e no gráfico I.

TABELA II

Volumes de solução saturada de citrato de sódio necessários para a obtenção de uma turvação persistente com amostras de hidrolato natural de canela (15 ml), de diversa concentração em essência

Concentração de hidrolato (%)	N.º de ml de solução saturada de citrato de sódio
100	1,00
95	1,10
90	1,30
85	1,60
80	2,80
75	3,20
70	6,20
65	6,30
60	7,50
55	12,00
50	28,80

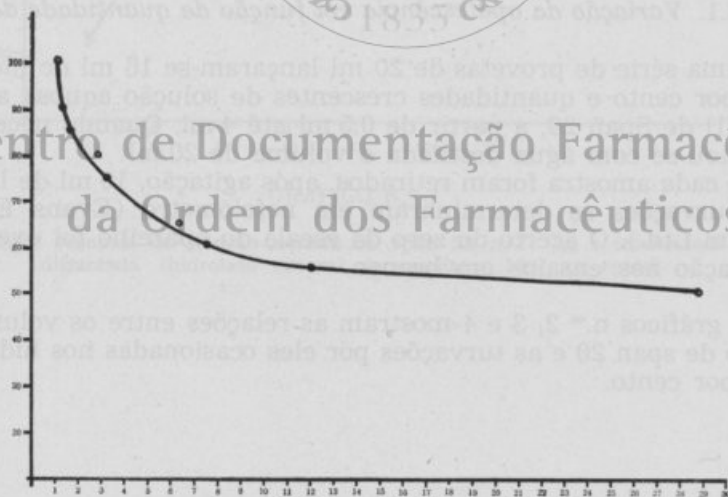


GRÁFICO N.º 1

Relação entre percentagem de hidrolato (saturação em essência) e o n.º de mililitros de solução saturada de citrato de sódio necessários para produzir turvação persistente

A aplicação da técnica de Cooper e Brecht à água de tília não resultou eficaz, tendo-se observado que, mesmo para o hidrolato a 100 por cento, não se conseguia turvação com o citrato de sódio. A substituição da solução saturada daquele sal por outras soluções saturadas, designadamente de citrato de potássio, cloreto de cálcio, sulfato de magnésio, fosfato de potássio, tartarato de sódio e potássio, cloreto de alumínio, cloreto de sódio, sulfato de sódio, brometo de sódio, brometo de cálcio, cloreto de amónio, brometo de potássio, cloreto de potássio, brometo de amónio, nitrato de potássio, fosfato de sódio e bitartarato de sódio, não deu melhores resultados, o mesmo acontecendo com misturas de sais como citrato de sódio, cloreto de cálcio e tartarato de sódio e potássio, e fosfato monossódico com fosfato trissódico.

## 2.2. *Dosagem nefelométrica em presença de monolaurato de sorbitano (Span 20)*

Tendo-se verificado, em ensaios qualitativos, que a adição de soluções de vários spans aos hidrolatos de diversas concentrações provocava turvação, aparentemente relacionada com a riqueza daqueles em essência, e notando-se, também, que esse fenómeno era mais nítido sempre que as soluções de emulgente estavam diluídas, escolhemos para as nossas experiências um span cujo EHL não fosse demasiado baixo. Explica-se, deste modo, a eleição do span 20 (EHL = 8,6) em detrimento de outros, como o span 80, que apresentam equilíbrios hidrófilos lipófilos aparentemente mais adequados para obter turvações.

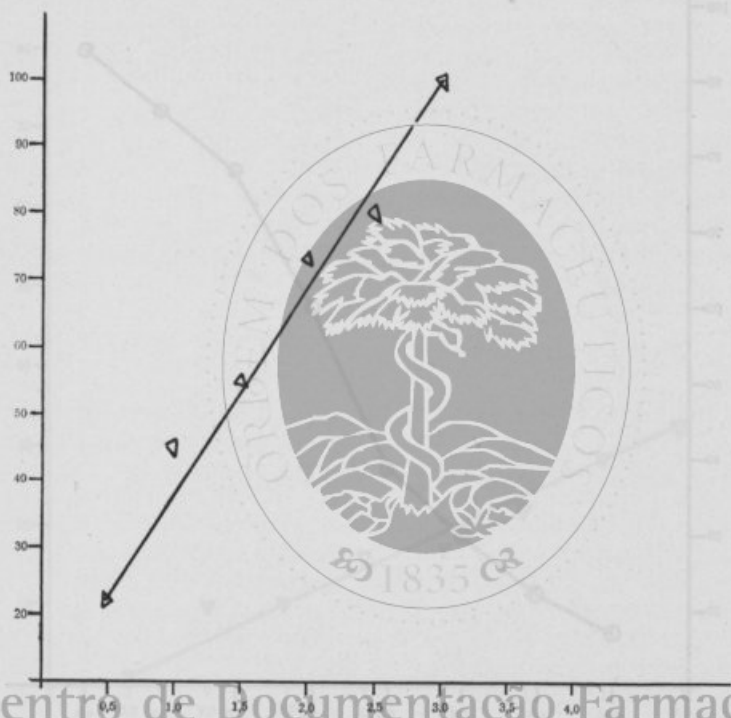
### 2.2.1. *Variação da opalescência em função da quantidade de span.*

Numa série de provetas de 20 ml lançaram-se 16 ml de hidrolato a 100 por cento e quantidades crescentes de solução aquosa a 1 por mil (g/l) de Span 20, a partir de 0,5 ml até 4 ml. Quando necessário, completou-se com água destilada o volume de 20 ml.

De cada amostra foram retirados, após agitação, 10 ml de líquido, cujas turvações se determinaram em nefelómetro (Evans Electro-selenium Ltd.). O acerto do zero da escala do aparelho foi executado em relação aos ensaios em branco.

Os gráficos n.ºs 2, 3 e 4 mostram as relações entre os volumes de solução de span 20 e as turvações por eles ocasionadas nos hidrolatos a 100 por cento.



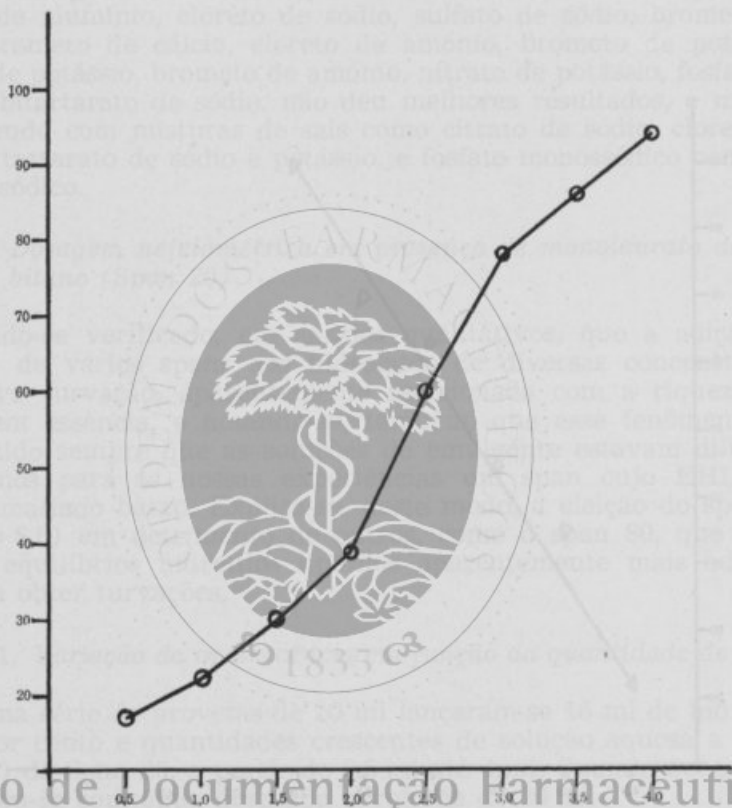


Centro de Documentação Farmacêutica

GRAFICO N.º 2  
da Ordem dos Farmacêuticos

Relação entre volumes de solução aquosa de span 20 a 1 ‰ e intensidade de luz difractada (hidrolato natural de canela a 100 por cento)

A aplicação da teoria de Cooper e Brecht à água de illa não resultou eficaz tendo-se observado que mesmo para o número 20 a 100 por cento, não se mantinha a relação constante entre o volume da solução aquosa e a intensidade de luz difractada.



Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

GRÁFICO N.º 3

Relação entre volumes de solução aquosa de span 20 a 1 %/100 e intensidade de luz difractada (hidrolato artificial de canela a 100 por cento)

Os gráficos n.º 3, 4 e 5 mostram as relações entre os volumes de solução de span 20 e as turbações por eles ocasionadas nos hidrolatos a 100 por cento.

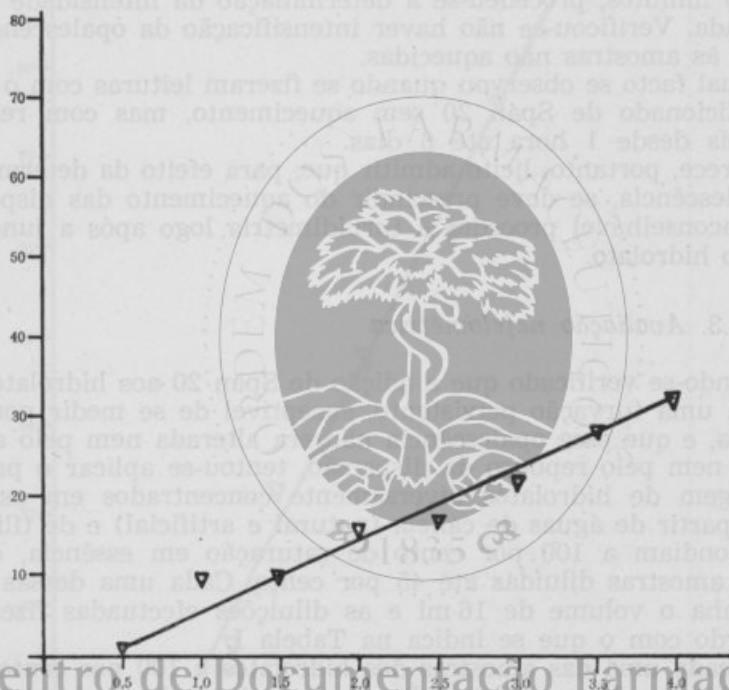
2.3.3. Influência da temperatura e do intervalo de tempo entre a leitura de span 20 nos hidrolatos e a leitura difractiva

Procurou-se determinar as condições óptimas de temperatura para obtenção do máximo de opalescência quando se adicionava o span 20 aos hidrolatos em estado. Para isso foram aquecidas a 70° durante períodos de tempo que variaram entre 30 minutos e 6 horas, amostras de 10 ml de cada hidrolato com 2 ml de span 20 e 2 ml de água destilada. Após períodos de repouso compreendidos entre 10 e 30 minutos procedeu-se à determinação da intensidade da luz difractada. Verificou-se não haver intensificação da opalescência em relação às amostras não aquecidas.

Para o facto se observar quando se fizeram leituras com hidrolato adicionado de span 20, verificou-se que o procedimento, mas com repouso variável desde 1 hora até 6 horas, não influenciava este facto da determinação da opalescência. Porém, para a obtenção de resultados mais precisos, sendo mantido o span 20 em hidrolato

2.3.3. Aquecimento

Tendo-se verificado que a opalescência dos hidrolatos de span 20 aquecidos a 70° e que se mediram após o processo de aquecimento, não se aplicou a mesma nem período de repouso, nem a diluição dos hidrolatos em água, a dosagem de hidrolato em água (100%) e a diluição que correspondiam a 100% de hidrolato em água. Assim, foram-se amostras diluídas em água por um factor de diluição de 100% para as amostras de 10 ml e as diluições foram-se de acordo com o que se indica na Tabela 4.



Centro de Documentação Farmacêutica

### GRÁFICO N.º 4 da Ordem dos Farmacêuticos

Relação entre volumes de solução aquosa de span 20 a 1 %/100 e intensidade de luz difractada (hidrolato de tília a 100 por cento)

### 2.2.2. *Influência da temperatura e do intervalo de tempo entre a adição de Span 20 aos hidrolatos e a leitura nefelométrica*

Procurou-se determinar as condições óptimas de temperatura para obtenção do máximo de opalescência quando se adicionava o span 20 aos hidrolatos em estudo. Para isso foram aquecidas a 70°, durante períodos de tempo que variaram entre 30 minutos e 6 horas, amostras de 16 ml de cada hidrolato com 2 ml de span 20 e 2 ml de água destilada. Após períodos de repouso compreendidos entre 10 e 20 minutos, procedeu-se à determinação da intensidade da luz difractada. Verificou-se não haver intensificação da opalescência em relação às amostras não aquecidas.

Igual facto se observou quando se fizeram leituras com o hidrolato adicionado de Span 20 sem aquecimento, mas com repouso variáveis desde 1 hora até 6 dias.

Parece, portanto, lícito admitir que, para efeito da determinação da opalescência, se deve prescindir do aquecimento das dispersões, sendo aconselhável proceder à turbidimetria logo após a junção do span ao hidrolato.

### 2.2.3. *Avaliação nefelométrica*

Tendo-se verificado que a adição de Span 20 aos hidrolatos ocasionava uma turvação persistente, susceptível de se medir por nefelometria, e que essa opalescência não era alterada nem pelo aquecimento, nem pelo repouso da dispersão, tentou-se aplicar o processo à dosagem de hidrolatos diversamente concentrados em essência.

A partir de águas de canela (natural e artificial) e de tília, que correspondiam a 100 por cento de saturação em essência, obtiveram-se amostras diluídas até 45 por cento. Cada uma dessas amostras tinha o volume de 16 ml e as diluições efectuadas fizeram-se de acordo com o que se indica na Tabela I.

A cada uma das amostras dos hidrolatos a 100 por cento e das suas diluições foram adicionados 2 ml de água destilada e 2 ml de solução aquosa de Span 20 a 1 por mil (g/l). A escolha deste volume foi um pouco arbitrária, pois apenas nos interessou eleger uma zona de opalescência que correspondesse a hidrolatos mais concentrados do que 50 por cento, sem que se obtivessem valores nefelométricos demasiado altos.

Os gráficos n.º 5, 6 e 7 mostram o aspecto das curvas obtidas com os hidrolatos ensaiados.



GRÁFICO N.º 5

Relação entre concentrações de hidrolato natural de canela e intensidades de luz difractada

2.2.2. *Influência da temperatura e do intervalo de tempo entre a adição de Spun 20 aos hidrolatos e a leitura nefelométrica*

Procurou-se determinar as condições óptimas de temperatura para obtenção do máximo de opalescência quando se adicionava o spun 20 aos hidrolatos em estudo. Para isso foram aquecidas a 70°, durante períodos de tempo que variaram entre 30 minutos e 4 horas, amostras de 10 ml de cada hidrolato com 2 ml de spun 20 e 2 ml de água destilada. Nos períodos de aquecimento compreendidos entre 10 e 20 minutos, procedeu-se à determinação da intensidade da luz difractada verificando-se não haver inversão da opalescência em relação às amostras não aquecidas.

Após isto se observou que se fizeram leituras com o hidrolato aquecido de Spun 20 e sem o mesmo, mas com repouso variável desde 1 hora até 24 horas.

Para se observar o efeito da duração da difracção da opalescência, foram feitas leituras em diferentes distâncias, sendo sempre utilizada a mesma distância de 10 cm e a duração do spun ao hidrolato.

2.2.3. *Relação entre a concentração de hidrolato e a intensidade da luz difractada*

Para se estabelecer a relação entre a concentração de hidrolato e a intensidade da luz difractada, foram feitas leituras com amostras de 10 ml de cada hidrolato com 2 ml de spun 20 e 2 ml de água destilada, a uma distância de 10 cm, a uma temperatura de 70° e com repouso de 1 hora.

A partir de água destilada e de Spun 20, foram feitas leituras com amostras de 10 ml de cada hidrolato com 2 ml de spun 20 e 2 ml de água destilada, a uma distância de 10 cm, a uma temperatura de 70° e com repouso de 1 hora.

Os resultados obtidos são apresentados no Gráfico N.º 6, onde se vê que a intensidade da luz difractada aumenta com a concentração de hidrolato.

## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

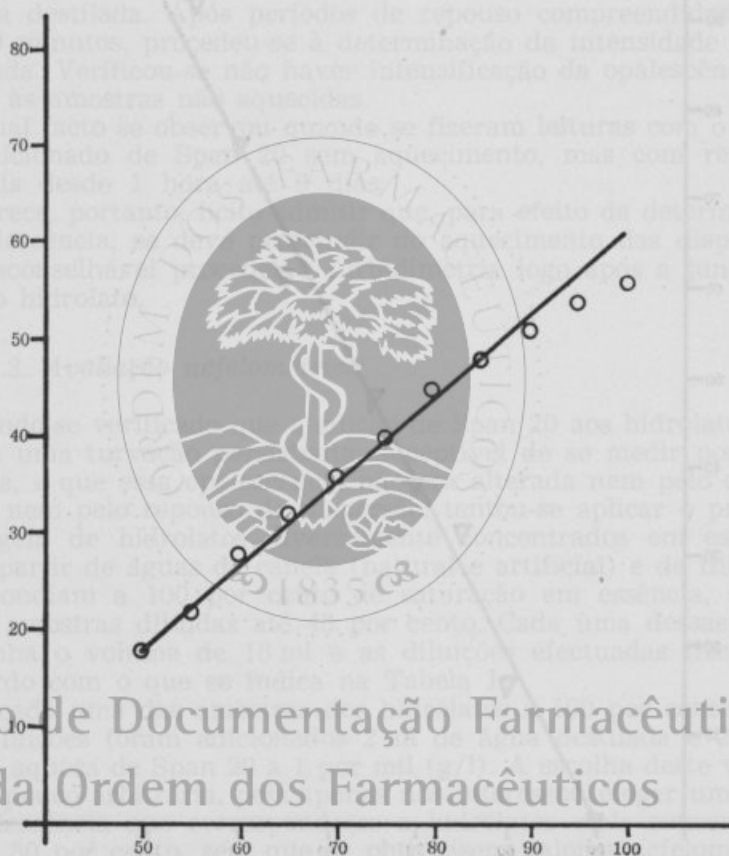


GRÁFICO N.º 6

Relação entre concentrações de hidrolato artificial de canela e intensidades de luz difractada

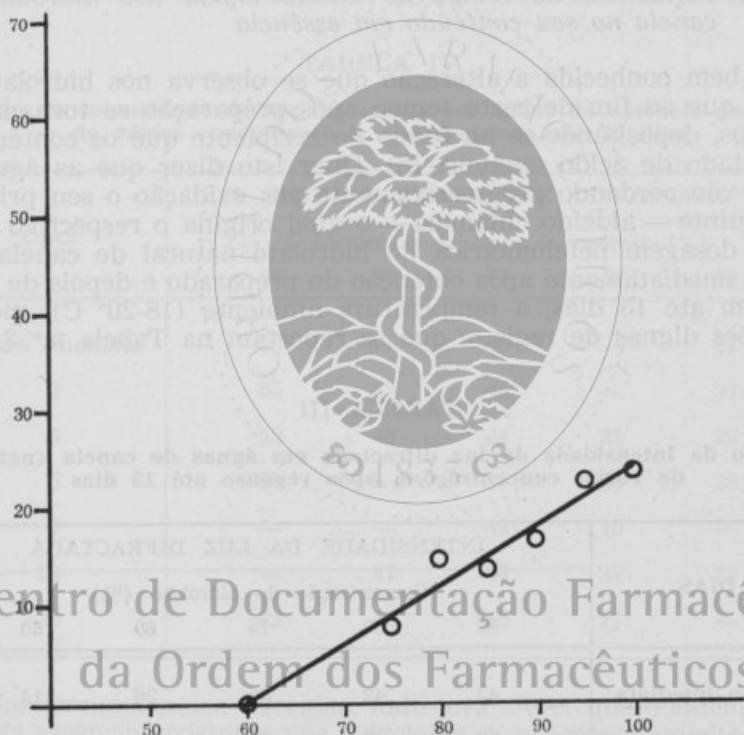


GRÁFICO N.º 7

Relação entre concentrações de hidrolato de tília e intensidades de luz difractada

A quase perfeita rectilíneidade do traçado revela haver proporcionalidade entre a turvação obtida e a concentração em essência nas amostras de hidrolato ensaiadas.

Para hidrolatos mais diluídos do que 70 por cento (o que na prática poucas vezes poderá verificar-se) o volume de solução de span 20 a juntar deve ser aumentado. Assim, por exemplo, para hidrolatos de tília, cuja concentração em essência se estime entre 40-60 por cento, deverão empregar-se 3 ml de solução de span 20, e para valores mais baixos do que aqueles é recomendável empregar 4 ml da solução emulgente.

### 2.3. *Influência do tempo de armazenagem dos hidrolatos de canela no seu conteúdo em essência*

É bem conhecida a alteração que se observa nos hidrolatos de canela que ao fim de certo tempo após preparação se tornam mais límpidos, depositando-se no fundo do recipiente que os contém, um precipitado de ácido cinâmico (8). Quer isto dizer que as águas de canela vão perdendo progressivamente por oxidação o seu principal constituinte — aldeído cinâmico — o qual origina o respectivo ácido.

A dosagem nefelométrica do hidrolato natural de canela, executada imediatamente após obtenção do preparado e depois de armazenagem até 15 dias, à temperatura ambiente (18-20° C), mostrou variações dignas de registo, que se reportam na Tabela n.º 3.

TABELA III

Varição da intensidade da luz difractada em águas de canela (naturais), de várias concentrações, após repouso até 15 dias

DIAS	INTENSIDADE DA LUZ DIFRACTADA				
	Concentração do hidrolato (%)				
	85	80	75	60	50
leitura imediata	43	42	35	26	14
1	29	26	19	—	—
3	26	24	—	16	12
4	21	19	15	—	12
7	20	18	14	—	12
15	17	18	—	13	12

Pela análise da Tabela n.º 3 nota-se uma acentuada baixa da turvação ao fim dos primeiros dias de preparação dos hidrolatos, estabelecendo-se um equilíbrio quando tenham decorrido cerca de



7 dias. Este equilíbrio parece atingir-se tanto mais rapidamente quanto mais diluída é a água aromática.

Outro tanto se registou com as águas artificiais de canela, indicando-se na Tabela n.º 4 os resultados dos ensaios conduzidos nesse sentido. Entretanto, as diminuições de turvação observadas com este hidrolato são menores do que as que se verificaram com o hidrolato natural, o que, quanto a nós, encontra explicação no facto de a primeira água ser uma dispersão imperfeita, cuja fase interna é constituída por gotículas de essência de dimensões relativamente elevadas. Assim, ao passo que a maior superfície da fase dispersa dos hidrolatos naturais justifica uma acentuada oxidação, esse fenómeno tem menor acuidade nos hidrolatos artificiais, cuja essência está menos dividida.

TABELA IV

Variação da intensidade da luz difractada em águas de essência de canela, de várias concentrações, após repouso até 15 dias

DIAS	INTENSIDADE DA LUZ DIFRACTADA				
	Concentração da água de essência (%)				
	90	80	75	55	50
leitura imediata	58	—	46	—	27
2	55	53	46	—	37
3	53	48	44	32	29
5	53	—	44	36	28
7	—	—	44	40	—
10	—	47	44	38	22
15	52	45	40	27	—

Nas circunstâncias referidas, tudo leva a crer que o aldeído cinâmico da essência, existente nos hidrolatos, é, progressivamente, transformado por oxidação, sendo esta mais pronunciada nas preparações em que a fase descontínua apresenta maior superfície.

Dada a impossibilidade de confirmar esta hipótese por dosagem do teor de aldeído cinâmico dos hidrolatos, em função do tempo de armazenagem, e isto porque estas preparações são demasiado diluídas para lhes aplicar os processos de titulação convencionais, optou-se pela improvisação de um método indirecto, que permitisse dosear grosseiramente aquele aldeído. O ensaio baseou-se na determinação do volume de  $\text{KMnO}_4$  N/100 que é necessário para oxidar os princípios contidos em 20 ml de hidrolato. O termo da titulação era dado pelo aparecimento de cor, devido ao excesso de permanganato. Estabeleceu-se, por outro lado, uma relação empírica entre o volume de

KMnO<sub>4</sub> N/100 e percentagens de aldeído cinâmico. Para isso, foram tituladas directamente pelo permanganato de potássio amostras de uma essência de canela cujo teor em aldeído cinâmico fora determinado pelo processo inscrito na Farmacopeia Portuguesa. O termo do ensaio reconhecia-se pela mudança de cor e pelo forte aroma a amêndoas amargas, o que, certamente, se devia à libertação do aldeído benzóico.

Partindo-se de amostras de essência que titulavam (processo inscrito na F. P. IV) 58,2 por cento de aldeído cinâmico, pode estabelecer-se que cada ml de KMnO<sub>4</sub> N/100 equivalia a 0,48 g de aldeído cinâmico (2,4 por cento).

Na Tabela n.º 5 indicam-se os resultados da titulação de amostras de hidrolato natural de canela, após armazenagem de alguns dias.

TABELA V

Teor aproximado do aldeído cinâmico em hidrolatos de canela, em função do tempo de armazenagem

DIAS	N.º de ml de KMnO <sub>4</sub> N/100 gastos	Aldeído cinâmico	
		(%)	(g)
1	1,3	3,12	0,62
3	1,1	2,64	0,52
4	0,9	2,16	0,43
5	0,5	1,20	0,24
6	0,3	0,72	0,14
7	0,3	0,72	0,14
8	0,3	0,72	0,14
9	0,3	0,72	0,14

A análise da Tabela n.º 5 mostra que os hidrolatos sofrem, inicialmente, uma quebra acentuada em aldeído cinâmico, atingindo-se um estado de equilíbrio ao fim de cerca de uma semana após a sua preparação.

Se bem que o processo utilizado só tenha interesse por permitir comparar os hidrolatos entre si (pois que os teores de aldeído cinâmico encontrados não devem corresponder à realidade), tornou possível confirmar a hipótese suscitada pelos resultados da dosagem nefelométrica das preparações.

Parece pois lícito admitir que se torna necessário um repouso, de cerca de oito dias, dos hidrolatos naturais de canela, sem o que

as preparações se apresentam muito diversamente concentradas em essência. Do mesmo modo, a titulação nefelométrica destes hidrolatos só dará resultados reprodutíveis quando aplicada às preparações que satisfaçam às condições anteriormente mencionadas.

### BIBLIOGRAFIA

- [1] Ranwez, F. — Proc. Am. Pharm. Assoc., 41, 398 (1893).
- [2] Ewers, E. — Proc. Am. Pharm. Assoc., 47, 403 (1899).
- [3] Guillaume, A. e Adnot, Y. — Chem. Abs., 29, 886 (1935).
- [4] Baird, J. — Proc. Am. Pharm. Assoc., 59, 96 (1911).
- [5] Mansel, A. e Vella, A. — Chem. Abs., 44, 3212 (1950).
- [6] Cooper, B. e Brecht, E. — J. Am. Pharm. Assoc., 41, 394 (1952).
- [7] Farmacopeia Portuguesa, IV, 2.<sup>a</sup> ed., Lisboa (1946).
- [8] Goris, A. e Liot, A. — Pharmacie Galénique, Masson et Cie., Paris (1949).



## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

# PREPARAÇÃO DE SUPOSITÓRIOS ESTRATIFICADOS. TÉCNICA DE COLORAÇÃO E ESTUDO DA ESTABILIDADE

E. Azedo e L. Nogueira Prista

## 1. Introdução

Com a finalidade de serem evitadas incompatibilidades entre os fármacos componentes de uma preparação farmacêutica tem-se recorrido a vários artificios de técnica, dos quais salientamos, no caso dos supositórios, a estratificação em camadas perpendiculares ao seu eixo maior.

Embora pouco generalizada, tem-se intentado, nos últimos anos, a coloração dos estratos constituintes da forma, de tal modo que não só se beneficie o aspecto dos supositórios, mas, também, se tornem facilmente visíveis as suas diferentes camadas (1, 2, 3).

Uma vez que a maioria dos corantes permitidos por lei é hidrossolúvel, a coloração de supositórios cujo excipiente seja lipófilo (e estes representam a quase totalidade) ou é irregular, por haver má distribuição, ou obriga a preparar corantes solúveis nos óleos.

Recentemente, Balatre *et al.* (3) sugeriram a transformação de corantes hidrossolúveis em lipossolúveis por simples reacção com tensoactivos catiónicos, dispersando-se, em óxido de titânico, o material obtido que, assim, se incorporava no excipiente.

No presente trabalho descreve-se a preparação de corantes lipossolúveis, conseguidos a partir de corantes permitidos entre nós para a alimentação, os quais se fizeram reagir com cloreto de benzalcónio.

A copulação decorreu a pH 9 e o corante lipófilo foi extraído pelo clorofórmio, dispersando-se no excipiente a solução corada. Por aquecimento, auxiliado pelo vácuo, procedeu-se, depois, à eliminação do dissolvente.

Alguns dos corantes preparados utilizaram-se para dar coloração às camadas de supositórios estratificados, contendo fármacos incompatíveis entre si, designadamente amidofebrina, ácido acetilsalicílico e ácido l-ascórbico.

Os supositórios obtidos submeteram-se a condições deletérias de calor, humidade e irradiação ultravioleta, apreciando-se, por dosagem dos fármacos incorporados, as alterações sofridas. Estudaram-se, também, os valores de cedência de cada um dos três princípios acti-

vos, quando os supositórios eram fundidos a 37°C, em condições próximas das fisiológicas.

Dos ensaios efectuados parece lícito poder concluir-se que:

- 1.º O processo de obtenção de corantes lipossolúveis agora descrito é aplicável aos corantes permitidos, que constam da lista oficial portuguesa, parecendo-nos mais fácil de executar do que a técnica proposta por Balatre *et al.*;
- 2.º Os corantes ensaiados não aceleram a destruição dos fármacos estudados, pela luz ultravioleta;
- 3.º O processo de estratificação mostra-se aconselhável, pois não se verificaram interações dos fármacos componentes dos supositórios;
- 4.º A cedência dos princípios activos, incorporados em supositórios estratificados, faz-se de modo regular, libertando-se a totalidade dos fármacos num período de cerca de 30 minutos.

## 2. Parte experimental

### 2.1. Preparação de corantes lipossolúveis

Tomando por base o trabalho de Balatre e colaboradores, ensaiou-se a reacção de vários corantes hidrossolúveis, permitidos para a alimentação (tartrazina, amarelo naftol-S, amarante e indigotina) com o cloreto de benzalcónio, já que este é o único tensioactivo de amónio quaternário inscrito na Farmacopeia Portuguesa.

Empregaram-se soluções aquosas a 0,5 por cento dos referidos corantes, tipicamente aniónicos, as quais se levaram a pH 9 por intermédio de solução a 10 por cento de carbonato de sódio anidro. Adicionou-se, seguidamente, solução a 1 por cento de cloreto de benzalcónio e agitou-se.

Em regra, cada ml de solução corada carecia de 2 ml de solução de carbonato, sendo a complexação melhor conseguida quando se empregavam 20 ml da solução de cloreto de benzalcónio.

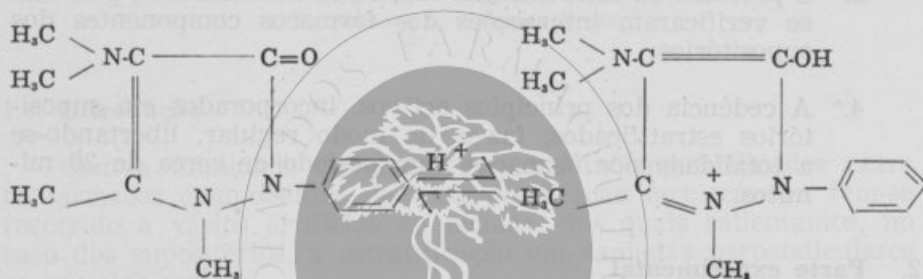
O complexo formado era, então, extraído pelo clorofórmio (cerca de 5 ml para as proporções indicadas), para o que se tornava necessária forte agitação, até que todo o pigmento fosse removido. Separada a fase clorofórmica, em ampola de decantação, procedia-se à sua mistura com um peso de excipiente (Massa Estarinum BB) sensivelmente igual ao peso da solução final do corante. O excipiente corado, contendo clorofórmio, era seguidamente aquecido a 39-40°C, auxiliando-se a eliminação do dissolvente por meio do vazio.

A massa, assim obtida, constituía como que uma solução-mãe de corante a utilizar, posteriormente, para a coloração de outros intermédios.

Além dos corantes indicados, ensaiou-se o carmim a 0,1 por cento que, em virtude da sua pequena ou nula solubilidade nos óleos, se utilizou em dispersão fina no excipiente fundido.

## 2.2. Preparação de supositórios estratificados

A amidofebrina ou piramido é uma substância sensível à luz, para a qual se têm descrito variadas incompatibilidades, designadamente com os ácidos e com os metais pesados (4). Com o ácido acetilsalicílico parece originar salicilato de amidofebrina (5), de cor amarelada, o que julgamos se deva ao carácter catiónico de que pode revestir-se:



As circunstâncias referidas têm levado a empregar antioxidantes e catalizadores negativos nos supositórios que contenham amidofebrina, sendo corrente o emprego de ácido nor-di-hidroguaiarético ou de palmitato de ascorbilo como protectores. O efeito antioxidante destes dois compostos é efectuado à custa da sua própria oxidação, implicando, por isso, a acção protectora na destruição do redutor.

Parece, por conseguinte, provada a incompatibilidade entre a amidofebrina, o ácido acetilsalicílico e a vitamina C, razão por que os supositórios contendo os três fármacos em mistura sofrem degradações mais ou menos pronunciadas.

Foi preparado um lote de 24 supositórios, de acordo com a seguinte fórmula:

Amidofebrina .....	0,2 g
Ácido acetilsalicílico .....	0,2 g
Ácido l-ascórbico .....	0,1 g
Massa Estarinum BB q.b.p. 1 supositório	

Os três fármacos incorporaram-se, separadamente, no intermédio, constituindo essas misturas as três camadas dos supositórios estratificados. A zona correspondente à amidofebrina não se corou, enquanto que se utilizou o carmim (a 0,1 %) para tingir o estrato correspondente ao ácido acetilsalicílico e o amarelo n.º 1 (a 0,1 %) para a secção que respeitava à vitamina C.

A calibração dos moldes a utilizar mostrou que supositórios exclusivamente formados por excipiente pesavam, em média, 2,7 g.

Dadas as relações quantitativas entre a amidofebrina, ácido acetilsalicílico e vitamina C (2: 2: 1) decidiu-se proceder à incorporação de cada uma destas substâncias em quantidades proporcionais de intermédio. Assim, a camada correspondente à amidofebrina devia pesar 1,08 g, a do ácido acetilsalicílico 1,08 g e a da vitamina C 0,54 g.

Considerando que, para qualquer dos compostos em causa, os factores de deslocamento são iguais a 0,7, as quantidades de excipiente necessárias são respectivamente de 0,94 g (piramido), 0,94 g (ácido acetilsalicílico) e 0,47 g (vitamina C).

Admitindo que a densidade da massa é de 0,94, transformaram-se estes pesos nos volumes que iriam ocupar nos moldes, considerando-se, assim, que as camadas correspondentes ao piramido e ao ácido acetilsalicílico ocupariam 1 cm<sup>3</sup> cada, enquanto que a da vitamina C teria um volume de 0,5 ml.

A técnica de obtenção dos supositórios consistiu em misturar, sepadamente, cada uma das substâncias activas com a quantidade de excipiente, incolor ou corado, que lhes correspondia, vertendo-se nos moldes, por meio de pipetas aquecidas, os volumes determinados. Em cada molde foram, pois, lançados, sucessivamente, 0,5 ml de massa contendo 0,1 g de ácido ascórbico, 1 ml de massa contendo 0,2 g de ácido acetilsalicílico e 1 ml de massa contendo 0,2 g de amidofebrina. Após o lançamento de uma camada deixava-se solidificar a massa e, logo que esse fenómeno se observava, adicionava-se o volume correspondente ao estrato seguinte.

Na fig. n.º 1 estão representados, esquematicamente, os supositórios obtidos.



### 2.2.1. Ensaio de estabilidade

Os fármacos utilizados na preparação dos supositórios foram, previamente, doseados pelos processos inscritos na Farmacopeia Portuguesa IV (6), cifrando-se o seu teor, nos valores seguintes:

Amidofebrina .....	97,1 %
Ácido acetilsalicílico .....	100,0 %
Vitamina C .....	98,7 %

Procedeu-se, também, à sua dosagem nos supositórios, imediatamente após a preparação, encontrando-se valores que se consideram consentâneos com uma distribuição homogénea. Esta dosagem efectuou-se seccionando mecânicamente os supositórios, o que permitiu obter as camadas correspondentes a cada um dos três fármacos. Cada secção separada foi fundida em 30 ml de água destilada, aquecida a 40°C, procedendo-se à titulação sobre as fases aquosas extractivas, de acordo com o que se especifica na F. P. para fármacos isolados (\*). A Tabela I reporta os valores médios encontrados (4 determinações).

Os supositórios foram então submetidos a condições deletérias de calor e de humidade, para o que se conservaram durante 15 dias, numa estufa de climatização (marca Vötsch) a 25°C em atmosfera com 80 por cento de humidade relativa.

A Tabela II indica as quebras de teor verificadas (valores médios de 4 determinações).

**TABELA I**  
**Quantidades de princípios activos existentes nos supositórios imediatamente após preparação**

Fármacos	g/supositório	Percentagem em relação à quantidade teórica
Amidofebrina .....	0,194	97
Ácido acetilsalicílico .....	0,194	97
Vitamina C .....	0,096	96

## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

(\*) O ácido acetilsalicílico foi apreciado segundo a técnica sugerida por Abel Pereira e Nunes de Oliveira, que é uma modificação do processo oficial (7).



Laboratoire  
Lyocentre

## *Pela primeira vez*

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

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

Prevenção e tratamento dos  
acidentes da antibioterapia



# antibiophilus

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

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

CENTRO DE LIOFILIZAÇÃO  
FARMACÊUTICA

MALAKOFF (FRANÇA)

REPRESENTANTES:

GIMENEZ-SALINAS & C.ª

Av. dos Estados Unidos da América, 10

LISBOA-5

## **COLEOCLINOL — GRANULADO**

### **Estimulante Hepato-Biliar**

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

*Colecistoquímico — Colagogo — Colofluidificante*

## **BELAGASTRINA — PÓ**

### **Hipercloridria — Gastralgias**

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

*Perturbações gastro-intestinais*

## **FOSFOVITAM — INJECTAVEL**

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

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

*Estimulante geral do metabolismo*

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

# **Pestana & Fernandes, Lda.**

**Drogas, Produtos Químicos e Especialidades Farmacêuticas**

Telefones: 36 61 71 (PPC-5 linhas)

Telegramas: PEBRANDES

Centro de Documentação Farmacêutica

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

**Acessórios de Farmácia e de Laboratório**

**Fornecimentos completos para Farmácias e Drogarias**

Fornecedores dos Hospitais e Laboratórios oficiais

Rua dos Sapateiros, 39 (Armazéns Gerais e Escritório)

Rua da Prata, 153 (Representações)

Rua da Madalena, 179 (Químicos)

LISBOA

TABELA II

Quantidades de princípios activos existentes nos supositórios, após armazenagem, durante 15 dias, a 25° C, em atmosfera com 80 por cento de humidade relativa

Fármacos	g/supositório	Percentagem de destruição
Ácido acetilsalicílico .....	0,172	14
Amidofebrina .....	0,130	35
Vitamina C .....	0,070	30

Os supositórios foram seguidamente ensaiados para se apreciar a cedência dos fármacos componentes (tempos de dissolução a 37°C). Para isso, cada camada constituinte foi separada mecânicamente e aquecida a 37°C em contacto com 10 ml de água destilada, num saco de polietileno. Utilizou-se para o ensaio um aparelho adequado, de marca ERWEKA (ERWEKA — Apparatebau — G.m.b.H), termorregulado e provido de agitação. Ao fim de cada 10 minutos de aquecimento retirou-se a solução aquosa formada, juntando-se nova quantidade de água destilada. O ensaio decorreu até que toda a massa do estrato ficasse fundida, o que acontecia ao fim de cerca de 30 minutos.

A Tabela III indica os valores de cedência conseguidos para cada uma das substâncias activas (valores médios de 4 determinações).

## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

TABELA III

Valores de cedência dos fármacos incorporados em supositórios estratificados. Armazenagem de 15 dias, a 25° C, em atmosfera com 80 por cento de humidade

Fármacos	Percentagem de fármaco cedido			
	10 min.	20 min.	30 min.	Total
Amidofebrina .....	49,56	25,53	10,51	85,60
Ácido acetilsalicílico .....	32,10	19,05	13,60	64,75
Vitamina C .....	61,00	5,25	0	66,25

A análise dos resultados mostra que foi possível recuperar a quase totalidade dos fármacos incorporados, sendo gradual a libertação do piramido e do ácido acetilsalicílico, enquanto que o ácido l-ascórbico é, fundamentalmente, cedido, durante os 10 primeiros minutos do ensaio. Este diverso comportamento é, em última instância, devido à diferente solubilidade das três substâncias, compreendendo-se que a vitamina C, mais hidrossolúvel, tem menor afinidade para o excipiente, representando a sua camada a zona de mais elevado potencial termodinâmico dos supositórios.

Os supositórios mantidos, durante 15 dias, a 25°C, em atmosfera com 80 por cento de humidade, foram, seguidamente, expostos à irradiação ultravioleta (lâmpada de vapor de mercúrio de 40 watts, colocada à distância de cerca de 20 centímetros) por um período de 5 dias.

Após a exposição procedeu-se à análise dos componentes activos, reportando a Tabela IV os resultados encontrados (valores médios de 4 determinações).

TABELA IV

Valores de cedência dos fármacos incorporados em supositórios estratificados. Armazenagem de 15 dias, a 25° C, em atmosfera com 80 por cento de humidade, seguida de irradiação ultravioleta durante 5 dias

Fármacos	Porcentagem de fármaco cedido			
	10 min.	20 min.	30 min.	Total
Amidofebrina .....	52,60	22,50	9,01	84,10
Ácido acetilsalicílico .....	11,72	5,84	2,92	20,48
Vitamina C .....	8,806	1,887	0	10,693

A observação dos resultados constantes da Tabela IV mostra que a degradação do piramido não é, praticamente, influenciada pela acção da luz ultravioleta. Com efeito, os supositórios anteriores titulavam 85,60 %, tendo, por isso, havido uma quebra de 1,5 %, o que é insignificante e até poderá atribuir-se ao pequeno rigor do método de dosagem. Julgamos que tal resultado mostra, ao contrário do que poderia pensar-se, que a amidofebrina, quando incorporada em massa Estarium BB, é pouco susceptível de alteração pelas radiações ultravioleta.

Em contrapartida, o ácido acetilsalicílico sofre uma quebra de 39,27 % quando submetido à irradiação ultravioleta, nas condições anteriormente citadas. Este facto talvez possa relacionar-se com certo grau de hidrólise dos gliceridos semi-sintéticos constituintes do intermédio, uma vez que a degradação do ácido acetilsalicílico é favorecida por baixo pH (reacção de primeira ordem).

A vitamina C, como era de esperar, dada a facilidade de conversão em ácido de-hidroascórbico, foi o mais afectado dos fármacos

ensaiados. Com efeito, a sua taxa de destruição, após tratamento pela luz ultravioleta, cifrou-se em 55,57 %.

Procurou-se, seguidamente, determinar a influência exercida pelos corantes na destruição do ácido acetilsalicílico e da vitamina C.

Foram expostas à irradiação ultravioleta amostras de massas constituídas por aquelas substâncias e Estarinum BB ou pelas substâncias e Estarinum BB adicionado de corantes. As massas assim preparadas foram fundidas e lançadas numa superfície plana, em camada delgada.

Procedeu-se à análise, diária, dos dois fármacos, indicando-se na Tabela V os valores encontrados.

TABELA V

Influência dos corantes na degradação do ácido acetilsalicílico e vitamina C, pela luz ultravioleta

Dias	Percentagem de fármaco encontrado			
	Ácido acetilsalicílico		Ácido l-ascórbico	
	Massa sem corante	Massa com corante	Massa sem corante	Massa com corante
Imediato	100	99	100	100
1	76,04	60	88	95
2	29,2	35,1	88	92
3	29,2	—	92	—
4	29,2	32,2	—	100
5	29,2	35,1	86	100

As oscilações que se observam nos nossos resultados podem explicar-se pelo facto da acção da luz ultravioleta se exercer apenas à superfície das massas, o que se traduz em erros de dosagem por ser imperfeita a distribuição.

Apesar disso, os resultados mostram que a degradação dos dois fármacos não é favorecida pela presença dos corantes. Parece até que o amarelo naftol S protege a vitamina C, o que pode dever-se não só a certo efeito opacizante e filtrante, mas também à sua própria facilidade de oxidação.

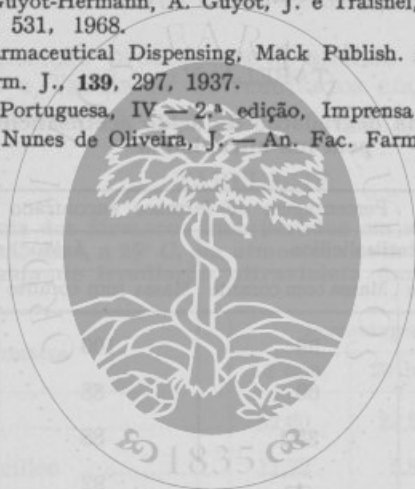
Embora de modo menos nítido, o carmim parece evitar parcialmente a hidrólise do ácido acetilsalicílico, o que poderá atribuir-se ao poder protector exercido pelos hidroxilos do núcleo antraquinónico do ácido carmínico.

Outro facto curioso a assinalar é a destruição do ácido acetilsalicílico se processar bruscamente, atingindo-se um equilíbrio ao fim

de 2 dias de irradiação ultravioleta. Tudo leva a crer que a velocidade específica de decomposição é dependente da concentração do fármaco, nas condições operatórias, assemelhando-se a sua cinética à de uma reacção de primeira ordem.

#### BIBLIOGRAFIA

- [1] Munzel, K. e Fuller, W. — Pharm. Acta Helv., **44**, 208, 1969.
- [2] Schrenzel, M. e Hess, H. — Int. Pharm. Abs., **7**, 72753, 1970.
- [3] Balatre, P., Guyot-Hermann, A. Guyot, J. e Traisnel, M. — Prod. Prob. Pharmaceutiques, **23**, 531, 1968.
- [4] Husa's — Pharmaceutical Dispensing, Mack Publish. Co., Easton, 1966.
- [5] Anon. — Pharm. J., **139**, 297, 1937.
- [6] Farmacopeia Portuguesa, IV — 2.<sup>a</sup> edição, Imprensa Nacional de Lisboa, 1946.
- [7] Pereira, A. e Nunes de Oliveira, J. — An. Fac. Farm. Porto, **7**, 73, 1947.



Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

# REVISÃO DE CONJUNTO

## ASPECTOS TECNOLÓGICOS DA FABRICAÇÃO DE COMPRIMIDOS POR COMPRESSÃO DIRECTA

António C. C. Cavaco

*Licenciado em Farmácia*

### 1. INTRODUÇÃO

Na técnica de fabricação de comprimidos, assume fundamental importância a fase de aglomeração prévia de pós com vista à compressão.

Tratando-se, normalmente, de pós compostos mais ou menos complexos resultantes da mistura de substâncias medicamentosas com adjuvantes, a distribuição uniforme dos princípios activos será tanto mais facilitada quanto maior for a tenuidade dos pós simples componentes da mistura. A subsequente compressão destas misturas de pós muito finos, sem qualquer tratamento prévio, oferece, na maioria dos casos, grandes dificuldades técnicas. Assim, além de não fluírem com facilidade nos distribuidores das máquinas de comprimir, originando enchimentos irregulares das matrizes, a compressão só seria obtida com movimentos verticais de grande curso dos punções, dado o elevado volume que tais pós exibem. Em tais circunstâncias a velocidade de trabalho das máquinas de comprimir seria bastante reduzida.

Também, para a maioria dos casos, a coesão entre partículas não será suficiente para originar comprimidos duros e pouco friáveis, consequências estas extremamente inconvenientes nesta forma farmacêutica.

Recorrendo aos métodos de aglomeração, as misturas de pós são transformadas em produtos granulares de composição uniforme, fluindo com facilidade nos distribuidores das máquinas de comprimir, libertando pouco pó durante a compressão e dando, por efeito desta, comprimidos com dureza suficiente.

Em técnica farmacêutica essa aglomeração é, por via de regra, conseguida através de processos de granulação por via húmida ou por via seca. Destes dois métodos, a granulação húmida é, sem dúvida, o processo de aglomeração mais generalizado na indústria farmacêutica. Isto apesar de certas restrições, susceptíveis de virem a limitar a aplicação geral do método (1). Além do reconhecido inconveniente da alteração de certas substâncias com a humidade e temperatura, outras desvantagens têm sido apontadas. Assim, com a gene-

realização do emprego de substâncias micronizadas em comprimidos, põe-se cada vez mais o problema do «crescimento dos critais», traduzido inevitavelmente por uma quebra de actividade.

Aspectos importantes a considerar são também os de ordem económica. A granulação húmida requiere, normalmente, equipamento bastante diversificado, por vezes de pequeno rendimento e grande utilização de mão-de-obra. A demora da secagem, o emprego em certos casos de líquidos de granulação de custo elevado, e as quebras, relativamente altas, verificadas durante o processo de fabrico, são outros factores a agravar os custos de produção. Freqüentes são também as dificuldades em fazer sincronizar os rendimentos do diverso equipamento. Além de dificultar a programação de fabrico, tal circunstância ocasiona «tempos-mortos» muito elevados e toda uma série de inconvenientes, contraditórios com os modernos conceitos de rentabilidade a alcançar nos processos fabris.

É evidente que, mercê dos factos apontados e a fim de diminuir o custo de produção, numerosas modificações se têm introduzido nas técnicas convencionais de granulação por via húmida. Entre as mais importantes citam-se a redução do número das fases de fabrico e a sua duração, pelo emprego de: estufas de secagem em leito flutuante, permitindo reduzir o tempo de secagem para 30/60 minutos (2); secadores rotativos (3); métodos de humedecimento de pós por vaporização da solução aglutinante, praticados em granuladores-secadores de leito flutuante (2). Estê último equipamento, de aparecimento recente, permite realizar automaticamente as fases de mistura, humedecimento, malaxação, granulação, secagem e calibração. Os rendimentos podem alcançar 100/150 kg de granulado/hora.

Apesar de todo o avanço tecnológico, esta aparelhagem é bastante dispendiosa e, por isso, nem sempre acessível à indústria farmacêutica. Esta razão, associada às restrições já atrás apontadas, tem vindo a provocar um interesse cada vez maior pela fabricação de comprimidos por via seca. Com o aparecimento de substâncias que possibilitam a aglomeração dos pós «a seco», começa-se a assistir à generalização dos métodos de compressão directa.

A rapidez de execução, a estabilidade conferida aos princípios activos e o facto de não exigirem, normalmente, equipamento especial, tornam as técnicas de fabricação de comprimidos por via directa, susceptíveis de virem a ocupar uma posição de destaque na tecnologia farmacêutica.

Por outro lado, a necessidade crescente desta simplificação de técnicas, tem conduzido ao estudo e interpretação dos fenómenos decorrentes durante a compressão. Graças a isto, a técnica de fabricação de comprimidos tem evoluído extraordinariamente nos últimos anos, e as bases em que assentava, quase todas elas de ordem empírica, estão a ser actualmente encaradas em termos mais racionais (4). Na realidade, os estudos publicados sobre o assunto, mormente sobre os aspectos da chamada física de compressão, são cada vez mais numerosos, permitindo fazer luz sobre assuntos de complexidade bastante grande. O aparecimento destas comunicações, raras vezes referenciadas nas revistas portuguesas da especialidade, sugeriu-nos a ideia de



elaborar uma revisão de conjunto sobre os aspectos tecnológicos recentes mais relacionados com a fabricação de comprimidos por compressão directa.

## 2. FACTORES FÍSICOS QUE INTERVÊM NA COESÃO DE PARTÍCULAS SÓLIDAS

Múltiplos e complexos factores podem concorrer para uma maior ou menor coesão interpartículas, estando ainda por esclarecer, em muitos casos, o papel que verdadeiramente desempenham e em que medida actuam.

Duma maneira geral a coesão estará dependente do somatório das acções parciais desses factores, por via de regra interligados e interdependentes, onde se torna difícil destrinçar quais os factores mais preponderantes.

Com a ideia de estabelecer uma sistematização, que ajude a dar uma certa orientação à complexidade do assunto, poderemos referir os seguintes factores físicos, normalmente apontados como os mais importantes.

### 2.1 — Natureza das forças de coesão

A natureza das forças que asseguram a coesão das partículas num comprimido é ainda mal conhecida. É evidente que o problema ultrapassa o domínio dos pós farmacêuticos e situa-se em muitos outros campos, como o dos adesivos, cimentos e pós metálicos.

Diversas explicações têm sido propostas (5) (6), admitindo-se geralmente a intervenção de forças atómicas, de forças de adesão (soldagem a frio) e de enredamento mecânico.

No domínio dos corpos sólidos, admite-se que as forças de coesão, responsáveis pela sua aglomeração, sejam principalmente (4):

- de natureza interatómica primária, do tipo electrostático ou covalente; têm nível energético elevado, da ordem dos 50 a 200 Kcal/m;
- de natureza electrostática por atracção intermolecular, do tipo de forças de Van der Waals ou de ligação de hidrogénio; apresentam níveis energéticos mais baixos, compreendidos entre 1 e 10 Kcal/m, sendo responsáveis pela ligação das moléculas orgânicas.

#### 2.1.1 — Forças de Van der Waals

Parecem ser deste tipo as forças de coesão que principalmente intervêm na aglomeração dos pós (7). A intensidade destas forças, geralmente resultantes de uma orientação de moléculas dipolares, ou tornadas dipolares (por indução provocada pela vizinhança de um

ião, duma molécula dipolar ou molécula de polaridade descontínua), pode ser expressa pelas seguintes relações (8):

$$F = \frac{A \cdot d}{24 a^2} \quad (\text{quando } a < 1.000 \text{ \AA})$$

$$\text{ou } F = \frac{B \cdot d}{36 a^3} \quad (\text{quando } a > 2.000 \text{ \AA})$$

em que  $A$  e  $B$  são constantes características da matéria,  $d$  o diâmetro das partículas e  $a$  a distância média entre as partículas.

Para que estas forças adquiram valor apreciável, é necessário que superfícies suficientemente importantes da matéria sejam aproximadas a distâncias extremamente pequenas (da ordem dos 100 Å). Tal facto só acontecerá quando partículas facilmente deformáveis sejam submetidas a altas pressões.

Por outro lado, a adesão de um sólido a outro só será possível, desde que as superfícies em contacto estejam isentas de películas adsorvidas, e que os corpos a aderir sejam suficientemente finos.

Tudo isto implica a ideia de que, sendo as forças de coesão directamente proporcionais às superfícies de contacto, a deformação e o aumento da superfície específica, resultantes da compressão no espaço muito limitado da matriz, multiplica as possibilidades de ligação entre as partículas até se atingir uma adesão irreversível.

#### 2.1.2 — Formação de pontes de matéria sólida

Outro mecanismo de ligação, posto em jogo para garantir a coesão dos pós, é representado pela formação de cadeias de matéria sólida (8) resultantes, por exemplo, da aglomeração a quente de corpos com baixo ponto de fusão, do endurecimento de ligamentos ou da cristalização de substâncias dissolvidas. Isto explica o emprego de substâncias sólidas muito fusíveis, como por exemplo o Polietilenoglicol 4.000, como agente de ligação dos pós (9).

#### 2.1.3 — Ligações por enredamento de matérias filamentosas

Certos produtos de natureza fibrosa e forma irregular, geralmente substâncias macromoleculares do tipo dos derivados celulósicos, provocam a retenção dos pós por entrelaçamento das partículas filamentosas (8).

#### 2.1.4 — Formação de pontes de matéria líquida

Este modo de ligação será devido à tensão superficial e formação de aderência capilar, por contacto com líquidos livres de se deslocarem (8).

### 2.1.5 — Formação de pontes de ligamento imobilizado

Outra possível ligação interpartículas será devida às forças de coesão existentes ao nível dos pontos de ligamento imobilizado, do tipo das películas de líquidos absorvidos ou de produtos de ligação viscosos (8).

### 2.2 — Características cristalinas

Para muitos AA parece ser um factor decisivo a considerar na coesão interpartículas. Estudos realizados sobre a compressibilidade do cloreto de potássio mostraram que os cristais apresentando um número importante de faces planas e arestas vivas, reunidos em conjuntos mais ou menos compactos, se comprimem melhor do que as formas aproximadamente esféricas (10).

O papel desempenhado pela forma cristalina pode explicar-se pelo facto das partículas com forma paralelepípedica apresentarem, para um mesmo volume, superfícies muito mais importantes do que os cristais com formatos cúbicos e esféricos.

Por outro lado, estudos de compressibilidade já realizados com cristais pertencentes a diversos sistemas cristalinos, tinham mostrado que o sistema cúbico seria o melhor (11).

Também estudos cristalográficos aos raios X mostraram, não só a influência dominante da forma cristalina no comportamento do cristal durante a compressão, como também, e de um modo geral, a importância do conjunto das restantes características cristalinas (faces dominantes, direcções principais) (12).

Finalmente, a estrutura cristalina natural dará uma melhor coesão mecânica do que a estrutura cristalina artificial obtida por granulação a seco (13).

### 2.3 — Granulometria

Diversos trabalhos têm demonstrado a influência do tamanho das partículas e sua distribuição, não só sobre a coesão, como também na regularidade do peso dos comprimidos obtidos no decurso da compressão e na velocidade de desagregação dos mesmos (14) (15) (16) (17) (18) (19).

Para certos autores (10) os pós serão directamente compressíveis se, pelo menos, 75% das partículas tiverem um tamanho superior a 420  $\mu$ . Quando se trata de cristais simples, a dureza aumenta quando o tamanho das partículas diminui. Contudo, abaixo de 100  $\mu$  uma redução das dimensões pode conduzir a comprimidos menos resistentes.

Também outros factores, estreitamente relacionados com as características granulométricas e as irregularidades das superfícies das partículas, se mostram muito importantes para o estudo da compressão e permitem apreciar a compressibilidade dos pós. São: a superfície específica, a densidade aparente e a porosidade.

## 2.4 — Superfície específica

Para as substâncias sólidas reduzidas a pó, esta característica é definida pela relação existente entre a superfície das partículas e o peso das mesmas.

Para partículas com aspecto muito regular e forma aproximadamente esférica, a superfície específica pode ser determinada por medidas granulométricas (20). Sem entrar em detalhes, esta análise é feita de acordo com os pontos seguintes:

- determina-se o número médio de partículas referentes a cada classe de grandeza e para um dado campo microscópico;
- determina-se a frequência média ( $n_i$ ) de cada classe em relação a uma unidade de campo de observação;
- calcula-se o diâmetro médio das partículas ( $d_i$ ) por classe;
- calcula-se o volume das partículas de cada classe ( $V_i$ );

$$V_i = d_i^3 n_i \alpha \quad (\alpha = \text{factor da forma})$$

- determina-se a repartição volumétrica das partículas ( $V_i$ ) (% proporção  $V_i / \sum V_i$ )

$$V_i = \frac{d_i^3 n_i 100}{\sum d_i^3 n_i}$$

- calcula-se o diâmetro correspondente ao volume médio das partículas ( $d$ )

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

$$d = \frac{\sum d_i^4 V_i}{\sum d_i^3 V_i}$$

- determina-se a repartição da frequência das somas (percentagem dos volumes de partículas abaixo duma grandeza de classe determinada)
- determina-se a grandeza média ( $d_{50}$ ) (média das dimensões de partículas de todas as grandezas de classe)
- a superfície específica será:

$$\text{em cm}^2/\text{g} = \frac{6 \cdot 10^4}{p d_{50}} \quad (p = \text{densidade})$$

Para as partículas já sujeitas à acção de forças compressoras, as medidas mais rigorosas são feitas recorrendo a métodos de maior complexidade, como o de avaliação da isotérmica de adsorção de um gás inerte (21).

Estudos efectuados mostram que em certas misturas, quando submetidas a pressões crescentes, o valor da superfície específica aumenta até atingir um valor máximo, a partir do qual diminui (22). Este aumento primário da superfície específica é explicado pela formação de novas superfícies, resultantes do esmagamento das partículas. A diminuição será devida à adesão estabelecida entre as partículas. A evolução da superfície específica depende da estrutura das substâncias, como mostra o gráfico da fig. 1 (23).

O estabelecimento de curvas deste género permitirá classificar as substâncias segundo a pressão crítica de adesão interpartículas.

A capacidade que certas substâncias têm em aumentar a sua superfície específica, quando submetidas a pressões crescentes, o que indica claramente a formação de novas superfícies de contacto, explica muito provavelmente a acção aglutinante que essas substâncias têm quando utilizadas como adjuvantes de ligação «a seco» na compressão directa. Será, por exemplo, o caso de certas variedades de lactose (23).

## 2.5 — Densidade aparente do volume total

Condicionada pelo volume real ocupado pelas partículas sólidas, valor sempre constante para cada substância, e pelo volume dos espaços interpartículas, variável com a compressão, é um valor estreitamente ligado às características granulométricas da matéria. O seu valor, que representa um critério de apreciação da compressibilidade dos pós, pode ser determinado por métodos normalizados bastante simples como, por exemplo, o de determinação do volume de pó acamado, em determinadas condições, praticado em proveta graduada (24).

As matérias pulvulentas com densidade aparente elevada (superior a 1,0), ou seja, as substâncias cuja forma cristalina seja vizinha da esfericidade, são, duma maneira geral, de difícil compressão (18).

## 2.6 — Porosidade

A porosidade exprime a percentagem de espaços vazios existentes num pó, e define-se como o volume daqueles em relação à densidade aparente do volume total (porosidade total).

A porosidade desempenha um papel desfavorável na dureza dos comprimidos, e portanto na coesão dos pós, mas vantajosa relativamente ao tempo de desagregação dos mesmos. Como a densidade aparente aumenta em função linear do logaritmo da força compressora, até atingir um valor limite, que se aproxima da densidade verdadeira, invariável (22), a porosidade decresce em função linear do logaritmo

da força compressorá até às altas pressões, a partir das quais tende a atingir também um valor limite (fig. 14).

Esta evolução da porosidade relaciona-se com a estrutura molecular das substâncias.

### 2.7 — Estado das superfícies

É importante o papel que desempenha na coesão. Com efeito, foi constatado (25) que os corpos idênticos podem aderir melhor ou pior, sob o efeito da pressão, segundo o estado da superfície das partículas: assim, em certas condições de integridade da superfície, as partículas podem aderir bem entre si; mas, se o corpo foi manipulado e as superfícies manchadas, então será necessária uma pressão considerável para obter os mesmos efeitos.

### 2.8 — Plasticidade

Certos corpos, quando submetidos a forças de pressão, têm a propriedade de sofrer uma deformação permanente. Esta plasticidade conduz a um aumento da superfície de contacto, melhorando deste modo a coesão entre partículas.

Estudos feitos sobre as deformações plásticas, elásticas e elástico-plásticas (26) (27), permitiram concluir que as substâncias são aptas à compressão directa desde que tenham:

- fraco módulo de elasticidade;
- grande poder de deslocação.

Outros AA (28) (29) demonstraram que a tendência das substâncias em sofrer uma deformação plástica depende, principalmente, da natureza destas últimas. Por exemplo o cloreto de potássio, ao sofrer uma deformação de carácter plástico mais marcado que o citrato de potássio, comprime melhor.

## da Ordem dos Farmacêuticos

### 2.9 — Água de cristalização ou inclusão

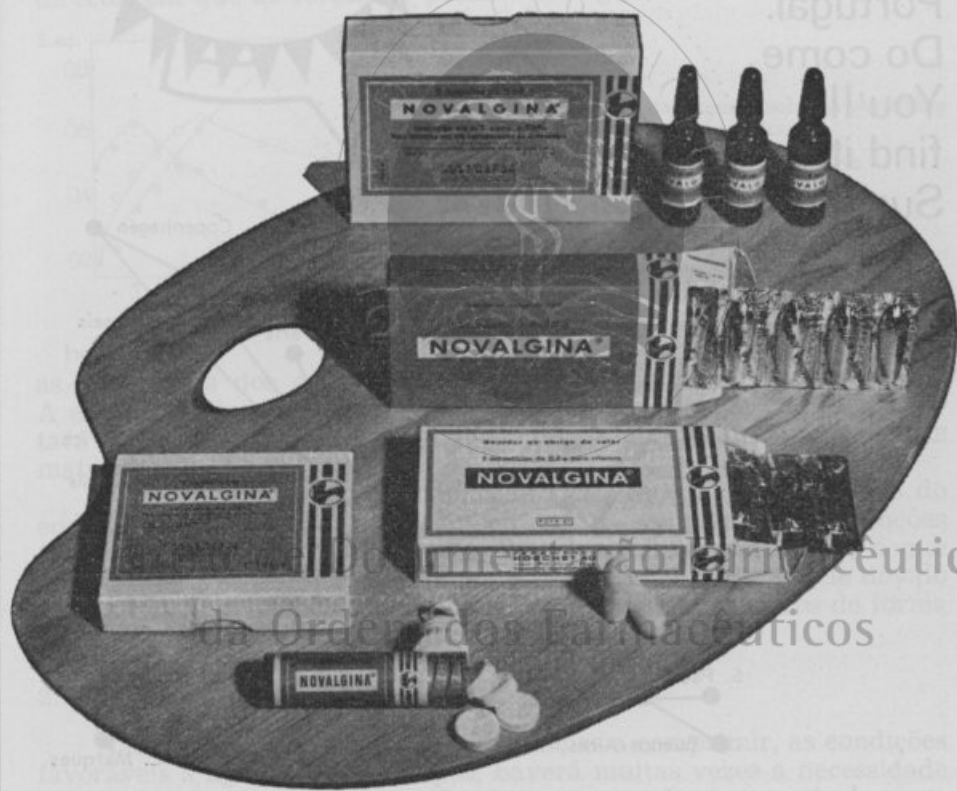
A presença de água de cristalização ou de inclusão favorece, igualmente, a compressibilidade dos pós (30). Por outro lado, facilita a repartição das forças de pressão exercidas ao nível da massa do pó (acção idêntica à dos lubrificantes), como foi demonstrado para o cloreto de sódio (18).

### 2.10 — Humidade

Diversos trabalhos (10) (31) (32) confirmam a influência da humidade na fabricação dos comprimidos e demonstram que uma elevada humidade diminui a coesão dos pós.

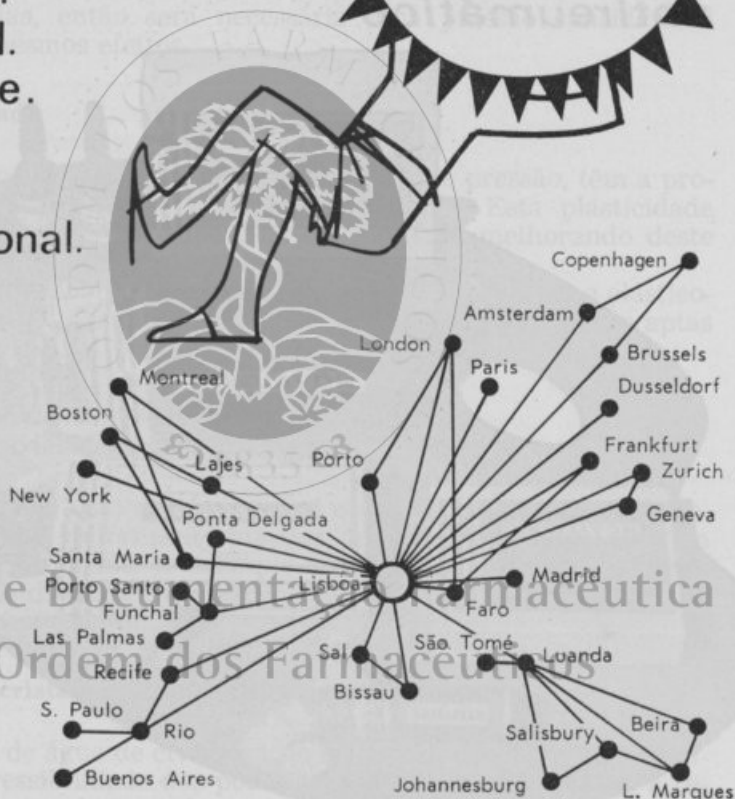
# NOVALGINA®

**analgésico  
antipirético  
antireumático**



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

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



**TAP**

**PORTUGUESE AIRWAYS  
TRANSPORTES AÉREOS PORTUGUESES**

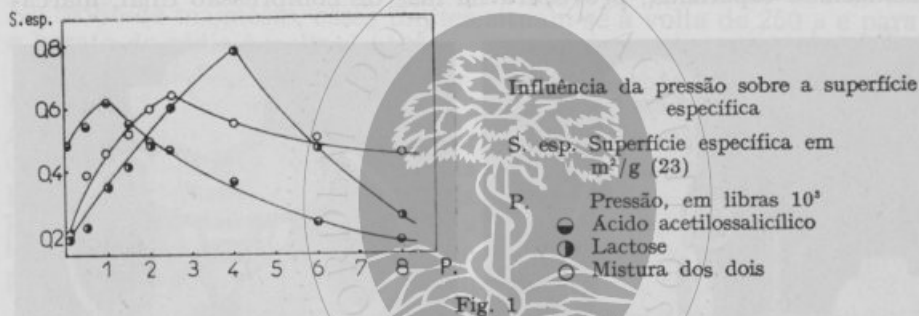


## 2.11 — Equipamento utilizado

É evidente que o equipamento pode influenciar grandemente a coesão dos pós, modificando as características tecnológicas dos comprimidos obtidos.

Assim, no que diz respeito a misturadoras, estas não devem modificar a granulometria dos produtos a comprimir, nem aumentar as cargas de electricidade estática das partículas, o que dificultaria o escoamento dos pós nas tremonhas das máquinas de comprimir. Por vezes, a mudança de um misturador para um de tipo mais conveniente, poderá traduzir-se em melhorias sensíveis na compressão (33). Além disso, o misturador de pós deve dar uma boa homogeneidade e evitar as separações por densidade (34).

A utilização de máquinas de comprimir rotativas na compressão directa, em que as forças de pressão são igualmente exercidas sobre



as duas faces dos comprimidos, é habitualmente aconselhada (35). A existência de um dispositivo de alimentação forçada (fig. 2), facilitará o escoamento dos pós e, portanto, o enchimento uniforme das matrizes.

Também deverá merecer uma atenção especial certas peças do equipamento, como por exemplo os punções. A utilização de punções fortemente bicôncavos provocará uma tendência à clivagem, o que não acontecerá com punções de faces planas (13), facto aquele devido a uma má repartição das forças de pressão nos comprimidos de forma aproximadamente esférica (36).

## 2.12 — Adjuvantes

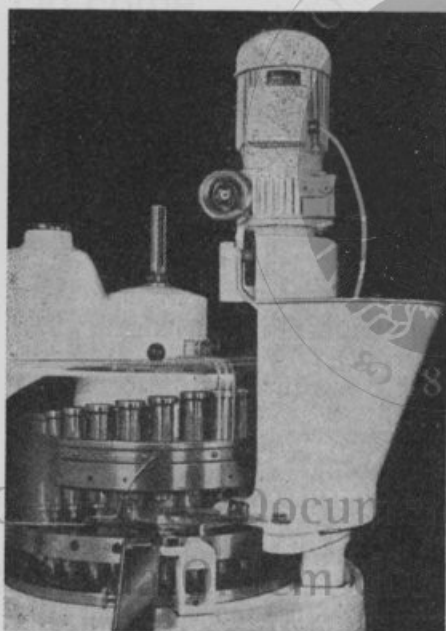
Não sendo fácil reunir, nas substâncias a comprimir, as condições favoráveis à aglomeração dos pós, haverá muitas vezes a necessidade de recorrer a adjuvantes, que favoreçam a coesão das partículas, por mecanismos já anteriormente referidos, tais como:

- formação entre as partículas de pontes de matéria sólida;
- a criação de forças de adesão entre películas de líquido absorvido;
- atracção entre partículas sólidas, sob a forma de forças de atracção de natureza electrostática;

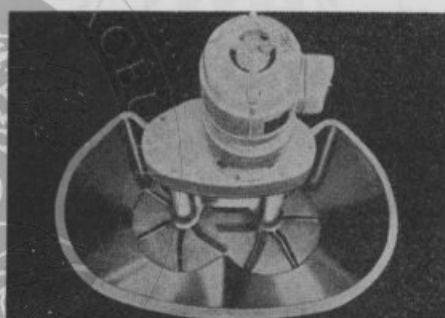
— formação de ligações por enredamento de substâncias filamentosas.

Parece que este último processo (utilizando como adjuvantes a etilcelulose, a celulose microcristalina ou a celulose em pó), como mostra a fig. 3, provoca uma maior coesão do que a obtida com substâncias que formem, por fusão, pontes de matéria sólida (Carbowax®, por exemplo).

Se a propriedade de ligamento dos adjuvantes representa a propriedade mais importante que se procura para a compressão directa dos pós, convém ter em conta os possíveis efeitos secundários que estes produtos podem ocasionar. Assim, com uma dureza elevada pode-se correr, não só o risco de prolongar os tempos de desagregação, como também, em operações de pré-compressão ou granulação por via seca, produzir granulados cuja distribuição granulométrica, demasiado espalhada, provocará na fase de compressão final, marca-



(A)



(B)

Dispositivo de alimentação forçada  
«Wilhem Fette»

(A) Vista de lado, equipando uma máquina de comprimidos rotativa

(B) Vista de cima

Fig. 2

das irregularidades de peso e defeitos de aspecto na superfície dos comprimidos (9).

A utilização de substâncias com baixo ponto de fusão, poderá provocar aderências aos punções.

Convém ainda referir o eventual retardamento no tempo de dissolução de princípios activos, chamados a agir rapidamente.

Carbowax® — Union Carbide Chemicals Company.

### 2.13 — Fluidez dos pós

A aglomeração depende, também, da facilidade com que deslizam nos distribuidores das máquinas de comprimir os pós, que vão encher as matrizes para serem comprimidos.

Os factores que favorecem o deslizamento dos granulados, principalmente a forma das partículas e suas dimensões (37) (38) (40), intervêm igualmente nos pós. A estas características, próprias dos produtos, aliam-se outros factores, como por exemplo, a geometria e dimensões dos distribuidores das máquinas de comprimir.

Trabalhos interessantes, utilizando óxido de magnésio (37) ou borato de sódio e ácido bórico (40), mostraram que o escoamento é máximo para dimensões de partículas compreendidas entre certos limites bem definidos, qualquer que seja o orifício da tremonha (fig. 4). No óxido de magnésio, esses limites situam-se à volta de 250  $\mu$  e para o borato de sódio à volta de 100  $\mu$ .

Também ensaios efectuados com diferentes variedades de lactose (41), demonstraram que o melhor poder de deslizamento se manifesta com a variedade «fine crystals», cuja dimensão das partículas se situa entre 170 e 250  $\mu$  (as dimensões médias das partículas para as variedades «coarse crystals» e «extra-fine crystals» são, respectivamente, 410-700  $\mu$  e 105-250  $\mu$ ). Por isso é aconselhável utilizar lactose sob a forma atomizada (tipo «spray dried»), pois as suas propriedades deslizantes são muito superiores à da lactose vulgar (42).

A fluidez dos pós pode ser apreciada pelos métodos directos utilizados para os granulados, tais como: medida do ângulo de repouso (43); determinação do tempo de escoamento de uma determinada quantidade de substância, utilizando um funil normalizado (39), ou aparelho próprio, como o «Granulate-Flow-Tester» da Erweka.

Convém ainda referir, que as dificuldades de escoamento podem ser devidas aos efeitos de fricção que sofrem as partículas durante o movimento, o que provocará o aparecimento à sua superfície de cargas de electricidade estática. A importância destas poderá ser apreciada, nas condições de um dado escoamento, por medida das cargas negativas produzidas, com a ajuda de um ionostato (44) ou, ainda, por um método muito simples, que consiste em determinar a quantidade de substância fixada numa vareta de vidro, electrizada positivamente por fricção (45). Este processo permite, não só precisar se um pó se carrega de electricidade estática, mas também determinar, com uma boa aproximação, a quantidade de agente antistático a utilizar, para assegurar a neutralização dessas cargas.

Pode-se ainda recorrer a um método indirecto, que consiste em determinar, no decurso da compressão, as variações de peso dos comprimidos e, em particular, o seu desvio padrão. Este método, entre outras vantagens, permite apreciar muito objectivamente a influência exercida pelos adjuvantes que favorecem o deslizamento das misturas de pós, e que se pretendem comprimir por um processo directo.

Utilizando excipientes com estruturas microcristalinas, ou com forma vizinha da esfericidade, é geralmente possível melhorar as pro-

priedades de deslizamento dos pós e obter, deste modo, comprimidos com pequena variação de peso durante a fabricação.

Outros processos podem ainda ser utilizados para conseguir um melhor deslizamento dos pós. Com esta finalidade aconselha-se o emprego de substâncias com elevada densidade, como por exemplo o fosfato bicalcico, e de substâncias ditas «deslizantes».

Neste último grupo, os adjuvantes classificam-se em duas categorias, segundo o seu mecanismo de acção:

- deslizantes que actuam como regularizadores da superfície das partículas, obturando as pequeníssimas concavidades que se encontram à sua superfície, de maneira a torná-las o mais lisas possível;

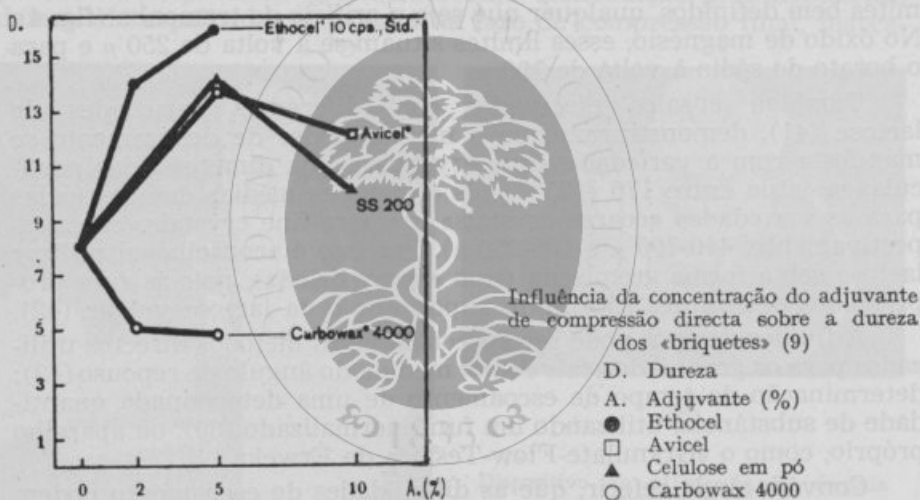


Fig. 3

- deslizantes que formam, à superfície das partículas, uma película isolante que se opõe ao aparecimento, pelo efeito do atrito, de cargas de electricidade estática.

Os deslizantes mais activos e pertencentes à primeira categoria, são principalmente derivados de sílica. Entre estes é muito utilizado o Aerosil®, óxido de silício de grande tenuidade, com dimensões de partículas da ordem de 3 a 15  $\mu$ . Melhora-se sensivelmente o deslizamento de diferentes pós, utilizando quantidades não superiores a 1% (46) (47).

Também é muito eficaz um óxido de silício semelhante ao Aerosil®, o Cab-O-Sil® e um silicoaluminato de sódio, o Zeolex®.

Aerosil® — Degussa AG, Frankfurt.

Cab-O-Sil® — Cabot Corporation, Boston, Mass., USA.

Zeolex® — J. M. Huber Corporation, New York, Ny, USA.

Obtêm-se a eficácia máxima dos deslizantes, desde que se assegure, à superfície de cada partícula de pó, a formação de uma película contínua de adjuvante. A quantidade necessária pode ser determinada utilizando a seguinte fórmula (47):

$$Q = \frac{P_2 \cdot D_2}{P_1 \cdot D_1} \times 4$$

em que  $Q$  representa a quantidade de adjuvante a empregar,  $P_1$  e  $D_1$ , a densidade e a dimensão média das partículas de pó a comprimir e  $P_2$  e  $D_2$ , a densidade e a dimensão média das partículas do deslizante.

Para os casos em que as dificuldades de enchimento possam ser atribuídas ao aparecimento de cargas de electricidade estática à superfície das partículas de pó, convirá recorrer a agentes ditos «antis-táticos». As substâncias mais eficazes parecem ser o estearato de magnésio, o polietilenoglicol 4.000, o laurilsulfato de sódio e o talco (44).

### 3. COMPORTAMENTO DAS PARTÍCULAS SÓLIDAS DURANTE A COMPRESSÃO

A compressão resulta das acções de forças de sentido oposto, dirigidas do exterior para o interior dos corpos que se encontram sujeitos a elas. Estes só se encontram sob a acção de forças compressoras se estas, além de opostas, se encontrarem aplicadas segundo o mesmo eixo.

Nas máquinas de comprimidos essas forças, resultantes do movimento descendente do punção superior e de reacção do punção inferior (nas máquinas de excêntrico) ou dos movimentos descendentes e ascendentes do punção superior e do punção inferior (nas máquinas rotativas), actuam sobre as partículas a comprimir no espaço muito pequeno e delimitado pelos punções e matriz.

As partículas comprimidas podem então apresentar diferentes comportamentos possíveis (26):

- comportamento elástico ideal, quando os produtos submetidos à compressão diminuem instantaneamente de volume, mas retomam o volume inicial quando a pressão cessa;
- comportamento plástico ideal, quando o produto, depois da compressão, conserva as dimensões que adquiriu no momento da máxima pressão suportada;
- comportamento misto, quando depois da compressão o produto só retoma em parte o seu volume inicial;
- comportamento de deformação lenta («fluage»), quando as substâncias, contrariamente às precedentes, só apresentam uma redução instantânea do volume no início da compressão, diminuindo depois de volume de maneira progressiva. É possível distinguir vários tipos de «fluages», de acordo com a evolução das dimensões quando cessa as forças compressoras (fig. 5).

As substâncias medicamentosas diferem, entre si, na sua elasticidade mais ou menos importante.

As substâncias difíceis de comprimir apresentam, geralmente, uma grande elasticidade. Durante a compressão comportam-se da seguinte maneira (48): quando o punção superior desce e entra em contacto com a substância, produz-se a simples aproximação das partículas; os espaços vazios são progressivamente preenchidos e a densidade aparente da massa aumenta. Quando a pressão exercida se torna maior, os pontos de contacto entre as partículas, que não representavam mais do que fracas superfícies, sofrem uma deformação elástica e as partículas rompem-se. Em seguida criam-se ligações entre as partículas (principalmente as ligações «a frio») e, no momento da pressão mais elevada, o comprimido apresenta a densidade máxima. Quando o punção sobe, as partículas, deformadas elásticamente, tendem à sua forma inicial; a massa dilata-se e uma grande parte das ligações são rompidas, apresentando o comprimido, assim obtido, o fenómeno bem conhecido do «descabeçamento» ou, pelo menos, características mecânicas muito fracas.

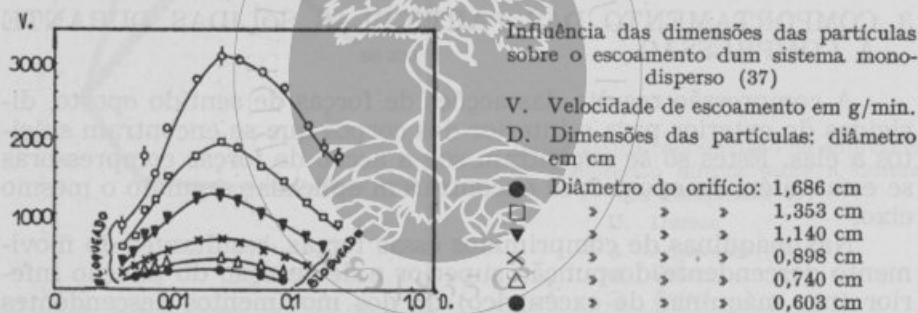


Fig. 4

As substâncias de fácil compressão apresentam, geralmente, pequeno módulo de elasticidade e são susceptíveis de fluir sob pressão. Os fenómenos produzidos no início da compressão são idênticos aos dos produtos difíceis de comprimir, ou seja, aumento da densidade e uma certa deformação elástica. Quando a pressão aumenta o comportamento torna-se diferente: produz-se uma deformação plástica e criam-se numerosas ligações entre as partículas. Quando a pressão cessa há uma certa expansão elástica, mas esta será muito mais fraca do que a observada nas substâncias do grupo anterior, pelo que os comprimidos obtidos possuem boas propriedades mecânicas.

Um outro aspecto muito importante do comportamento das substâncias durante a compressão, refere-se à transmissão das forças no interior do comprimido e, paralelamente, aos métodos utilizados para o estudo da compressibilidade dos produtos.

Durante muito tempo considerou-se a matriz e os punções como um sistema cilindro-punção comprimindo um líquido: a pressão seria, então, igualmente transmitida em todos os sentidos. Como mais tarde foi demonstrado, tratava-se de uma aplicação errada do princípio de

Pascall, que é válido para os líquidos mas não para os aglomerados sólidos.

Os primeiros trabalhos experimentais (49) sobre a dinâmica da compressão, efectuados em máquinas de excêntrico, provaram uma heterogeneidade na distribuição das forças de ligação no interior da massa dos comprimidos. Duma maneira geral, estes e outros trabalhos do mesmo género, estudaram o comportamento de granulados durante a compressão, mas é lógico admitir comportamento análogo para os pós sujeitos à compressão directa.

Todos estes estudos só foram possíveis, graças ao aperfeiçoamento dos métodos de medida de pressão exercida durante a compressão. Fundamentalmente estes processos constam de resistências eléctricas para extensometria, que permitem transformar uma pressão num fenómeno eléctrico (50) (51) (52); quando estas resistências sofrem uma elongação no sentido longitudinal, haverá uma modificação da resistência eléctrica porque varia o diâmetro. Com a ajuda de uma ponte de wheatstone, podem ser medidas as variações de resistência, sendo em seguida amplificadas e registadas num oscilógrafo. Para evitar qualquer variação causada, por exemplo, por uma mudança de temperatura, monta-se uma segunda resistência perpendicularmente à direcção da deformação, o que funciona como resistência de comparação.

Diversos métodos estão descritos para a montagem e fixação destas resistências nas máquinas de comprimir de excêntrico: no próprio chassis (50), directamente sobre os punções (51), assim como em máquinas rotativas (53) (54).

Outros dispositivos de medida podem ser utilizados, nomeadamente os captosres piezoeléctricos (55).

Além destes métodos dinâmicos para a medida da pressão, estão também descritos métodos estáticos, como: medida da variação da densidade aparente do aglomerado submetido a diferentes pressões (26); incorporação de grafite no comprimido e medida da condutibilidade eléctrica (56).

Em máquinas de excêntrico, com punções superior e inferior ligados a dispositivos permitindo medir em contínuo as pressões exercidas, NELSON e coll (49) obtiveram curvas oscilográficas, que exprimiam o valor da evolução das forças no decurso da compressão (fig. 6). Estes AA, principalmente interessados no estudo da influência dos lubrificantes na compressão, verificaram que, no caso de granulados sem lubrificante, havia uma grande diferença entre a pressão exercida pelo punção superior (1.390 kg) e a que é suportada pelo punção inferior (760 kg). Com o mesmo granulado, mas lubrificado, notaram uma quase igualdade nas referidas pressões: 1.010 e 980 kg.

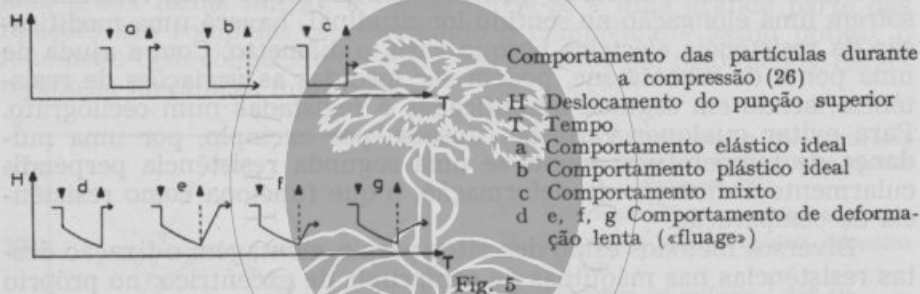
Partindo destes valores, tornou-se possível traduzir a eficiência dos diferentes lubrificantes, pelo factor:

$$R = \frac{\text{Máxima pressão do punção inferior}}{\text{Máxima pressão do punção superior}}$$

em que o melhor lubrificante, como é evidente, terá valores de R próximo da unidade.

Além disso, verificaram que a grande diferença entre as compressões actuantes sobre os dois punções, consequência da falta de lubrificantes, determina a necessidade de uma enérgica força ejectora do comprimido; o facto não se verifica quando o comprimido está bem lubrificado e as referidas pressões tendem para a igualdade.

Em trabalhos posteriores (57), utilizando uma máquina de excêntrico equipada com um dispositivo especial, verificou que num granulado de sulfatiazol as forças compressoras também não se distribuem uniformemente no plano perpendicular. Esse dispositivo (fig. 7), constituído por uma matriz munida de abertura lateral adaptada a um punção, perpendicular ao eixo da força compressora, e tendo os



punções lateral, superior e inferior ligados a dispositivo de registo de pressões, permitiu observar o seguinte:

- as pressões suportadas no decurso da compressão pelas paredes laterais da matriz, correspondem a cerca de 30% das pressões suportadas pelo punção inferior, quando se trata de aglomerados não lubrificados; quando o lubrificante é adicionado, as pressões transmitidas à parede da matriz aumentam até atingir um máximo de 40%.

A relação existente entre a pressão do punção superior e a pressão transmitida à matriz, permite traçar um diagrama em que as curvas obtidas podem ser divididas em três partes:

- princípio do segmento com inclinação mais ou menos elevada, e que corresponde ao empilhamento das partículas;
- zona média achatada, correspondente à ruptura das partículas;
- segmento terminal linear com inclinação elevada: corresponde ao momento em que se produz a deformação; as partículas unem-se e a transmissão das forças é favorecida.

Segundo as substâncias a zona média é mais ou menos longa. Prolongando-se o último terço da curva até encontrar o eixo das abcissas, obtém-se uma pressão correspondente ao «limiar de saída» do comprimido e que está em relação com a sua dureza (26) (58). O va-



lor obtido é uma constante para cada produto e corresponde à pressão mínima necessária para ultrapassar o limite de elasticidade; ele representa o início da deformação plástica e dá uma boa ideia do comportamento da substância à compressão (fig. 8).

Esta desigualdade na distribuição das forças compressoras, que a presença de um lubrificante tende a igualar sem nunca atingir, é uma consequência da desigualdade das forças de ligação criadas entre as partículas de pó comprimidas. Com efeito, se a pressão transmitida num plano perpendicular ao eixo da compressão é mais fraca do que a transmitida num plano vertical (paralelo ao eixo de compressão), isso significa que a ligação interpartículas será mais forte no plano perpendicular do que no plano vertical.

Foi ainda demonstrado que a diferença de coesão observada nos dois planos é proporcional à diferença de pressões registadas no punção superior e inferior, ou entre o punção inferior e o punção da matriz (59).

Esta explicação é confirmada pela medida das forças de clivagem segundo os planos paralelo e perpendicular ao eixo da compressão, praticada em comprimidos cúbicos (59). Verifica-se que no plano vertical, a clivagem se opõe a partículas muito ligadas, sendo portanto necessária uma força superior à da clivagem segundo um plano perpendicular, que se opõe a partículas menos ligadas (fig. 9).

Estes resultados são esquematicamente interpretados da seguinte maneira (fig. 10): a força global  $A$  da máquina, definida pela que se exerce ao nível do punção superior, é transmitida segundo as linhas de força  $B$ ; a matriz e o punção inferior reagem, opondo as forças  $C$  e  $E$ . A força de reacção  $E$  do punção inferior, é sempre menor do que a força  $A$ , devido à resistência  $D$  criada ao movimento descendente das partículas. Esta força  $D$  é proporcional à diferença de forças  $A$  e  $E$ , e dependerá ainda do coeficiente de fricção (inversamente proporcional ao grau de lubrificação) entre a parede da matriz e as partículas, ou seja:

$$D = A - E = \mu^5 P$$

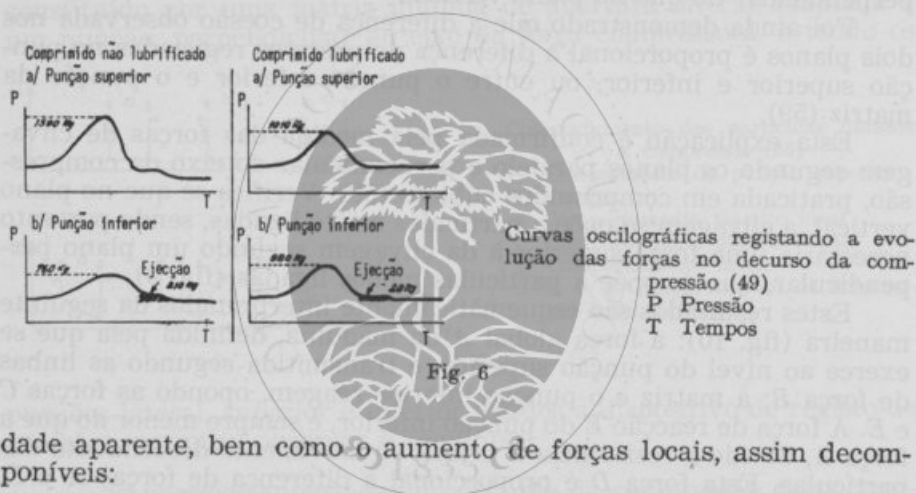
Estas conclusões foram confirmadas por TRAIN (60). Utilizando nos seus ensaios uma matriz compartimentada, sobrepôs alternadamente camadas de granulado corado e não corado. O comprimido obtido sem lubrificante, mostra um deslocamento diferencial das zonas coradas: enquanto as forças de fricção, aumentadas à superfície das paredes da matriz, se opõem ao movimento descendente das partículas, pelo contrário, no centro do comprimido, só as forças de fricção interpartículas normais, bastante mais fracas, se opõem a esse movimento descendente. Nos comprimidos correctamente lubrificados, as camadas são deslocadas mais regularmente (fig. 11).

Por outro lado, em secções destes comprimidos determinou as densidades relativas de diferentes zonas, o que permitiu verificar a existência de pontos com diferente compacidade. Com efeito, a estrutura mostrava três zonas de densidade elevada: os dois bordos superiores e um núcleo localizado no eixo do comprimido, junto à face in-

ferior. As zonas de mais baixa densidade situavam-se nos bordos inferiores e na parte axial superior.

Os comprimidos bem lubrificados apresentam-se com estruturas mais homogêneas, mas nunca haverá densidade absoluta uniforme nas diferentes zonas do comprimido.

A formação de zonas laterais-superiores de alta densidade, explica-se pelo facto de existirem ao longo da matriz forças de fricção que se opõem ao deslocamento das partículas, ficando assim mais apertadas nos bordos do que no centro do comprimido. À medida que desce o punção haverá, portanto, a tendência para as partículas se acumularem nos cantos. Deste facto resultarão zonas de alta densi-



dade aparente, bem como o aumento de forças locais, assim decomponíveis:

- as componentes longitudinais superiores  $Z$  e  $Z'$  anulam-se contra a resistência do punção superior;
- as componentes radiais  $X$  e  $X'$  anulam-se contra as paredes da matriz;
- as componentes  $W$  e  $W'$  anulam-se por reacção das partículas vizinhas e originam forças de ligação;
- as resultantes  $V$  e  $V'$  dirigem-se para o centro inferior e do seu encontro, resulta uma força  $T$  superior a cada uma das componentes, o que explica o aparecimento do terceiro ponto de alta densidade (fig. 12).

Já anteriormente tínhamos dito como reagem as substâncias quando submetidas a forças de compressão. Também TRAIN estudou este comportamento: aplicando muito lentamente a pressão a um granulado, mediu a altura do aglomerado e calculou o volume após cada aumento de pressão. Traduzindo os resultados obtidos num gráfico, tendo em ordenadas logarítmicas a pressão aplicada e em abcissas o volume relativo (obtido pela relação volume observado/vo-

lume do produto no estado inicial), distinguiu quatro fases na compressão:

— 1.ª: Empilhamento

A diminuição do volume relativo corresponde ao deslizamento das partículas, o que conduz a um empilhamento mais perfeito. Esta diminuição é limitada, pois as partículas acabam por ficar imóveis umas contra as outras.

— 2.ª: Resistência

A mistura das partículas estrutura-se para resistir à pressão crescente; formam-se «colunas» e «abóbadas» que protegem os espaços vazios e suportam a carga. A diminuição de volume é pequena.

— 3.ª: Adesão

A estrutura desaparece por esmagamento. Com efeito, as partículas na 2.ª fase apresentam pontos e linhas de contacto que permitem a transmissão das forças compressoras de partícula a partícula; as pressões impostas acabam por provocar localmente a derrocada desta estrutura que, produzindo-se num espaço muito limitado, faz com que as superfícies fiquem muito próximas umas das outras e sob a influência de forças transversais mais fracas — condição favorável à ligação, que terá lugar conforme as propriedades adesivas e coesivas da substância.

— 4.ª: Elasticidade

A estrutura do comprimido torna-se suficientemente forte para suportar a pressão imposta. Uma diminuição de volume só se dará graças à compressibilidade do material. Quando a pressão diminui e o comprimido é ejectado, constata-se um aumento do seu volume relativo.

Os diagramas que representam a pressão em função do deslocamento do punção superior na matriz, permitem chegar a idênticas conclusões. Com efeito, é possível calcular a equação do movimento da extremidade do punção superior em função do tempo (52). A dedução para o movimento de uma máquina de excêntrico conduz às seguintes equações:

$$x = r \cdot \cos \alpha + \sqrt{e^2 - \sin^2 \alpha}$$

A posição inicial 0 pode ser escolhida arbitrariamente de maneira que sendo  $\alpha = 90^\circ$

$$x_0 = \sqrt{e^2 - r^2}$$

donde:

$$\Delta x = x - x_0 = r \cos \alpha + \sqrt{e^2 - r^2 \cdot \sin^2 \alpha} - \sqrt{e^2 - r^2}$$

Esta equação pode ser transformada numa equação em função do tempo. Com efeito:

$$\alpha = 2 \pi v t + \phi$$

ou:

$$\Delta x = r \cdot \cos (2 \pi v t + \phi) + \sqrt{e^2 - r^2 \cdot \sin^2 (2 \pi v t + \phi)} - \sqrt{e^2 - r^2}$$

em que (fig. 13):

$r$  — raio do excêntrico da máquina (distância do centro do excêntrico ao eixo de rotação)



Fig. 7

$v$  — frequência ou número de voltas/minuto

$\phi$  — fase à origem e que depende da escolha da fase inicial

$e$  — distância da articulação da biela ao centro do excêntrico

Só uma parte desta função é utilizada para a compressão: a que corresponde à penetração do punção superior na matriz. Esta penetração está dependente da regulação da dureza.

Com a ajuda desta função, um registo da pressão em função do tempo pode ser transformado num diagrama representando a pressão em função do deslocamento do punção superior na matriz. O diagrama obtido (fig. 14) apresenta seis zonas distintas, correspondendo as quatro primeiras aos momentos activos da compressão, já anteriormente descritos.

I — As partículas aproximam-se. A pressão eleva-se lentamente (empilhamento);

II — A aproximação das partículas atinge o seu máximo. A pressão aumenta então rapidamente (resistência);

- III — As partículas rompem-se. Novas superfícies aparecem e criam-se as ligações (adesão);
- IV — O comprimido torna-se coerente. A pressão continua a aumentar até que o punção superior atinja a sua posição limite (elasticidade);
- V e VI — Durante a subida do punção nota-se, em particular, o aparecimento no diagrama da expansão elástica do comprimido.

Cada substância dá nestas condições uma curva característica que fornece preciosas informações sobre a sua compressibilidade (61). Por outro lado, a medida de pressão em função do deslocamento do punção superior permite, igualmente, determinar a concentração óptima de adjuvante de ligação a incorporar numa formulação (26) (62).

Ainda no campo da dinâmica da compressão, apresenta muito interesse o estudo da influência da pressão sobre algumas características do produto a comprimir, tais como: superfície específica, porosidade e densidade aparente.

A influência da pressão sobre a superfície específica já foi anteriormente considerada. Quanto à densidade aparente o seu aumento é função da pressão aplicada (22), ao contrário da porosidade que diminui (23) (fig. 15).

Como mostra a fig. 15, também existe uma relação entre a superfície específica e a porosidade. A superfície específica, cuja influência sobre o tempo de desagregação é determinante, passa por um máximo para um certo valor da porosidade.

Como conclusão destas considerações de ordem dinâmica, pode-se dizer que a operação de compressão tem por efeito repartir as forças de ligação no interior das misturas comprimidas. Esta distribuição, sempre desigual em virtude da fricção das partículas ao longo das paredes da matriz, conduz a uma heterogeneidade da massa comprimida, onde é possível distinguir zonas de alta e baixa densidades.

Estes factos permitem compreender melhor certas particularidades da tecnologia dos comprimidos em geral e, particularmente, dos comprimidos obtidos por compressão directa, bem como possíveis acidentes de fabrico.

O papel do lubrificante ficou também definido: reduzir a fricção das partículas contra as paredes da matriz, e possibilitar aglomerados mais homogêneos, em virtude da transmissão mais regular das forças compressoras.

Incidentes de fabrico tão comuns, como o «descabeçamento» e a «laminagem» dos comprimidos, encontram uma explicação lógica à luz dos conhecimentos adquiridos. Na verdade, as três zonas de alta densidade atingem mais rapidamente o estado de deformação elástica do que as outras regiões do comprimido, ainda na fase de esmagamento e ligação. Ao dar-se a ejeção do comprimido, se as zonas de alta densidade se encontrarem já na fase de deformação elástica, terá lugar um relaxamento periférico e longitudinal, que atingirá as regiões vizinhas menos densas e ligadas; se as zonas em causa são os

cantos superiores de alta densidade haverá «descabeçamento»; produzir-se-á «laminagem» se for o núcleo central de alta densidade que estiver na fase de deformação elástica.

#### 4. ADJUVANTES PARA AGLOMERAÇÃO DE PÓS «A SECO»

O número de substâncias cristalinas susceptíveis de compressão directa é relativamente pequeno. De acordo com um trabalho de JAFFE e FOSSE (11), as principais são: ácido acetilsalicílico; sulfato de alumínio; brometo, carbonato, cloreto e iodeto de amónio; antraquinona; ácido benzóico; ácido bórico; óxido de cálcio; hidrato de cloral; sulfato ferroso; brometo de lítio; óxido e sulfato de magnésio; iodeto de mercúrio; brometo, clorato, cloreto, iodeto, permanganato, persulfato e tartarato de potássio; ácido salicílico; iodeto de prata; brometo, clo-

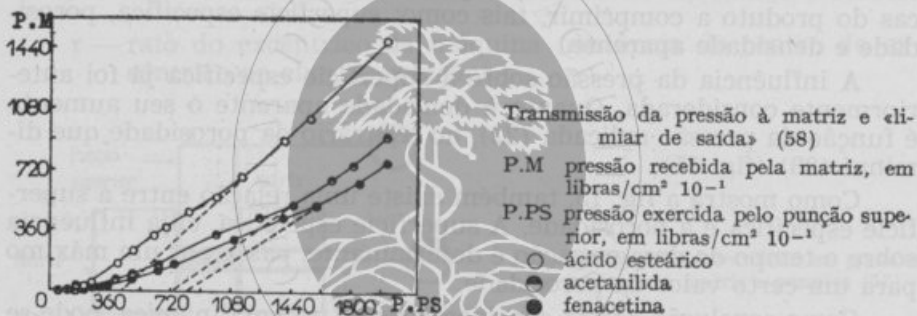


Fig. 8

reto e fosfato de sódio; enxofre; hidrato de terpina; tioureia; ureia; sulfato de zinco.

Portanto, a grande maioria de substâncias medicamentosas administradas sob a forma de comprimidos, são incapazes de se aglomerarem directamente por efeito da compressão. Para isso torna-se necessário modificar as suas propriedades físicas pela adição de adjuvantes, facilmente compressíveis, que formem uma adequada estrutura cristalina, retentora nas suas malhas de fragmentos de substâncias não compressíveis.

Estes adjuvantes, recentemente introduzidos na tecnologia dos comprimidos, devem apresentar as seguintes qualidades (27):

- Inertes, não provocando a aceleração das modificações químicas das substâncias medicamentosas, imputáveis à compressão ou às condições de conservação (duração, temperatura, humidade);
- Bom poder de ligação, mesmo no estado seco;
- Boas propriedades de fluidez, ausência de aderência e possibilidade de adaptação ao ritmo, cada vez mais rápido, das modernas máquinas rotativas;

- Fácil desagregação depois de comprimidas;
- Libertação satisfatória das substâncias medicamentosas.

Por outro lado, um produto destinado à compressão directa aproximar-se-á do comportamento ideal se os seus cristais apresentarem:

- fraco módulo de elasticidade;
- forte módulo de deslocação;
- rede cristalina móvel em todos os sentidos;
- partículas de pequena dimensão, forma irregular e que aumentem a sua superfície específica por compressão.

Entre os principais adjuvantes utilizados com esta finalidade citam-se os seguintes:

#### 4.1 — Lactoses microcristalinas

Ensaio efectuados com diversas variedades de lactoses microcristalinas (41), todas correspondentes à lactose monohidratada  $C_{12}H_{22}O_{11}$ ,  $H_2O$ , mostram que o seu comportamento como adjuvante de compressão directa depende, em grande parte, da forma e das dimensões médias das partículas. Os melhores resultados, principalmente no que se refere à uniformidade de peso dos comprimidos obtidos durante a compressão, foram conseguidos com a variedade «extra-fine crystals» (ver 2.13) (fig. 16).

Como já tínhamos dito, as lactoses apresentam a propriedade de aumentar a sua superfície específica, por formação de novas superfícies de contacto, quando são submetidas a pressões crescentes. Isto explica, muito provavelmente, a acção aglutinante destas substâncias quando usadas como adjuvantes na compressão directa (23).

A lactose atomizada (tipo «spray dried»), que é obtida pelo método de pulverização e secagem dito «spray drying», permite também obter comprimidos com uma dureza superior à dos comprimidos normais (42). Esta lactose contém cerca de 8% de substâncias amorfas e as suas partículas medem de 100 a 120  $\mu$  (fig. 17).

São também de referir os ensaios efectuados (41) com os excipientes FP (\*) 11, 12 e 13, que são produtos de origem láctea obtidos por atomização, constituídos por lactoglobulinas e lactose. Os excipientes de lactoglobulinas-lactose (fig. 18), cujas dimensões médias das partículas estão compreendidas entre 55 e 60  $\mu$ , parecem sofrer, pela acção das forças de compressão, uma deformação do tipo plástico, bastante favorável na obtenção de comprimidos por via directa. Determinações de dureza e friabilidade, parecem indicar que o seu poder de ligação é maior do que o das lactoses microcristalinas. No entanto, os tempos de desagregação são muito elevados, o que é provavelmente devido à finura das partículas.

(\*) Excipiente FP da Gattefossé.

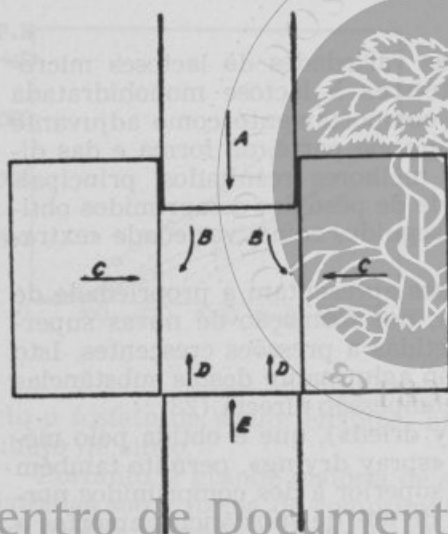
Ethocel® — Dow Chemical Co., Midland, Michigan (USA).

#### 4.2 — Derivados da celulose

Têm sido ensaiadas com êxito algumas substâncias derivadas da celulose (9) que, devido à sua natureza fibrosa e forma irregular, provocam a retenção dos pós por entrelaçamento das partículas filamentosas (8). Entre estas destacam-se:

— a Etilcelulose (63) (Ethocel®), éter etílico da celulose, é um pó branco que flui com facilidade. A etilcelulose tipo Standard, contendo 46,5 a 51 % de grupos etoxil ( $-O C_2H_5$ ) é solúvel no álcool mas insolúvel na água.

Ensaio efectuados, em determinadas condições, com um «compactador» Hutt (\*\*) mostraram que a etilcelulose, na concentração de 5 %, permite obter «briquetes» (\*\*\*) suficientemente duros (9); estes são partidos, calibrados e voltados a comprimir a fim de obter a forma definitiva.



Distribuição das forças no sistema matriz/punções (4)

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

Fig. 9

A própria celulose em pó (tipo SS 200) pode ser utilizada como adjuvante para compressão directa, embora origine comprimidos menos duros que os obtidos com etilcelulose (9).

— a Celulose microcristalina (Avicel®; Solka-Floc BW®), tem sido o derivado da celulose mais largamente ensaiado e de emprego mais generalizado (64) (27). É um pó cristalino, branco no estado

(\*\*) Optámos pelo aporuguesamento dos termos existentes nas línguas inglesa (Compacting), francesa (Compacteur) e alemã (Kompaktor) para designar uma máquina de alta pressão para granular a seco.

(\*\*\*) Chamamos «briquetes» aos comprimidos preliminares ou auxiliares, que se destinam a ser partidos e voltados a comprimir.

Avicel® — American Viscose Division, Marcus Hook, Pennylsania.



seco, inodoro e insípido, que se obtém da celulose da madeira e que é principalmente formado por  $\alpha$ -celulose (fig. 19). Quimicamente é constituída por polímeros de hidrato de carbono (polissacarídeos) de fórmula  $(C_6H_{10}O_5)_n$  e peso molecular compreendido entre 30.000 e 50.000 (65).

Outras características: densidade absoluta — 1,53 a 1,55; volume do pó não acamado — 0,30 a 0,80 ml/g; conteúdo em humidade — 4 a 6%; insolúvel na água (forma uma dispersão); parcialmente solúvel nos alcalis diluídos; insolúvel nos ácidos fracos e resistente; granulometria — aglomerado de partículas cristalinas com o comprimento de 10 a 50  $\mu$ , diâmetro de 1 a 10  $\mu$  e cuja dimensão não ultrapassa 100  $\mu$ .

Como todos os polímeros de peso molecular elevado, estas fibras de celulose apresentam regiões fortemente cristalizadas e ordenadas e regiões amorfas desordenadas. Certas propriedades, tais como a compressibilidade, a facilidade de absorção de água e de entumescimento, a resistência à tensão, a extensibilidade, dependem do número destes acidentes por cadeia de polímero. A sua determinação pode ser feita ao microscópio electrónico ou pelo número de microcristais obtidos após a destruição das regiões amorfas por hidrólise ácida.

A celulose microcristalina é inerte do ponto de vista do metabolismo, não é tóxica (\*) e é praticamente compatível com todas as substâncias orgânicas e inorgânicas.

Sob o aspecto tecnológico, a celulose microcristalina permite obter por compressão directa, quando presente em quantidades que oscilem entre 15 e 25% do peso total, comprimidos com dureza suficiente. Esta aumenta linearmente com a compressão e a desagregação é extraordinariamente rápida. Na realidade, a capilaridade da celulose microcristalina favorece a penetração mecânica da água no seio dos comprimidos, o que provoca a rápida ruptura das ligações interpartículas. O tempo de desagregação vai aumentando com a pressão até atingir um valor constante quando as estruturas dos espaços intermoleculares forem destruídas pelas forças de compressão, desaparecendo assim as propriedades de capilaridade (27).

## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

### 4.3 — Fosfato bicálcico (dihidratado)

O fosfato bicálcico  $(PO_4H_2Ca_2OH_2)$ , com a granulometria adequada à compressão directa, está comercializado com o nome de Emcompress/Special® (fig. 20). As partículas, de dimensão bastante uniforme, têm uma dimensão média compreendida entre 150 e 180  $\mu$ . Contém 2,6% de humidade, apresenta uma densidade aparente de 0,49 g/ml e uma densidade específica de 0,80 g/ml (66).

A Firma Mendell Co Inc. também apresenta o fosfato bicálcico misturado com outros adjuvantes, com a finalidade de tornar este

(\*) O Avicel® é apresentado em duas qualidades: Avicel utilizado na alimentação e aplicações farmacêuticas, classificado pela F. D. A. como um produto inofensivo; Avicel Técnico, que não pode ser utilizado em Farmácia.

Celutab® — Edward Mendell Co. Inc., New York.

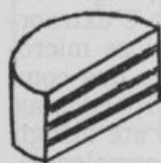
material de compressão directa tão completo quanto possível. Assim o Emcompress «Standard» é composto por:

	Concentração	Função
Fosfato bicálcico	89,0 %	Agentes de ligação a seco
Celulose microcristalina	2,5 %	
Amido de milho	7,5 %	Desagregante
Estearato de magnésio	1,0 %	Lubrificante

Esta mistura apresenta-se como um pó branco, cristalino. Contém cerca de 2% de humidade, tem uma densidade aparente compreendida entre 1 a 1,05 g/ml e o pH duma solução a 5% é de 7-7,5. A análise granulométrica deste pó mostra a seguinte distribuição do tamanho das partículas:

> 250 $\mu$	0,5 %
180 $\mu$ a 250 $\mu$	43,0 %
150 $\mu$ a 180 $\mu$	30,5 %
125 $\mu$ a 150 $\mu$	9,5 %
< 125 $\mu$	16,5 %

Este pó deve ser bem misturado antes do seu emprego, pois poderá haver separação dos seus componentes, dada a heterogeneidade da mistura.



(A)



(B)

Comprimidos em corte vertical

(A) Bem lubrificadas

(B) Mal lubrificadas

Fig. 10

Quando se pretende obter uma desagregação mais rápida, pode-se recorrer ao Emcompress «LP»<sup>®</sup>, com a seguinte composição (67): fosfato bicálcico, 89%; amido de milho, 7,5%; ácido alginico, 2,5%; estearato de magnésio, 1%. A inclusão de ácido alginico vem reforçar a acção desagregante do amido de milho.

#### 4.4 — Dextrose-maltose cristalizada

Esta mistura de açúcares, comercializada com o nome de Celutab<sup>®</sup>, é proveniente da hidrólise enzimática do amido. Apresenta-se em grânulos brancos, porosos e esféricos, formados por microcristais de dextrose intermisturados e combinados com uma pequena porção de açúcares, principalmente maltose (fig. 21). A composição é a se-

Emcompress «LP»<sup>®</sup> — Edward Mendell Co. Inc., New York.

Emcompress/Special<sup>®</sup> — Edward Mendell Co. Inc., New York.

guinte: 90 a 92% de dextrose, 3 a 5% de maltose, sendo o restante constituído por sacaridos com peso molecular mais elevado (66).

De acordo com o conteúdo de humidade, apresenta-se em duas formas: monohidratada (8,5 a 10,5%) e anidra (cerca de 0,5%).

O Celutab® tem a particularidade de ser doce e deixar uma sensação fresca na boca, pelo que está particularmente indicado na fabricação de comprimidos mastigáveis. Outras características: solúvel na água (pH de solução a 50% — 4,1 a 6,1); não é higroscópico à temperatura ambiente e é estável ao calor; densidade — 0,61 a 0,68 g/ml. A distribuição do tamanho das partículas é a seguinte:

> 840 $\mu$	0 %
420 $\mu$ a 840 $\mu$	18,4 %
250 $\mu$ a 420 $\mu$	42,9 %
180 $\mu$ a 250 $\mu$	25,1 %
150 $\mu$ a 180 $\mu$	8,8 %
100 $\mu$ a 150 $\mu$	5,0 %
< 100 $\mu$	1,8 %

A percentagem de partículas «finas» é, portanto, muito pequena.

#### 4.5 — Ésteres Palmíto-esteáricos do glicerol

Este novo intermédio, comercialmente designado por Precirol®, é uma mistura de esterés palmíto-esteáricos do glicerol, contendo 40%, 45% e 14%, respectivamente do triéster dipalmíto-esteárico, diéster palmíto-esteárico, monoéster esteárico e, ainda, 1% de glicerol. Trata-se de um pó branco, que se apresenta sob duas formas granulométricas diferentes — triturada e atomizada —, insolúvel na água mas solúvel no álcool, benzeno, clorofórmio e éter.

Este adjuvante apresenta a vantagem de ser, simultaneamente, aglutinante e lubrificante, permitindo (68):

- melhorar a coesão das partículas durante a compressão e aumentar, deste modo, a resistência mecânica dos comprimidos;
- reduzir ou suprimir os efeitos de fricção entre as partículas e as matrizes, causa importante da clivagem no momento da ejeção.

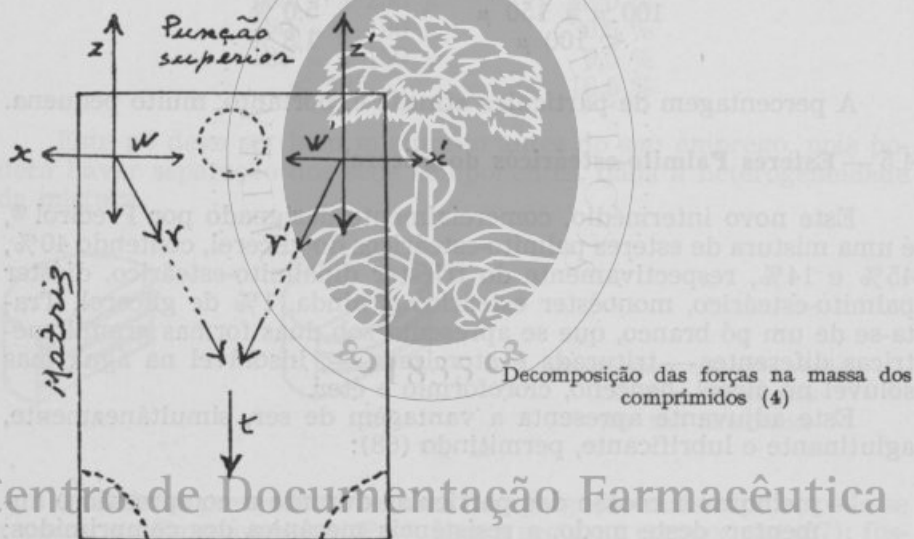
A variedade granulométrica a utilizar dependerá do comportamento do material a comprimir: se os grânulos não sofrem modificação da estrutura durante a compressão, torna-se preferível usar a variedade triturada; pelo contrário, se os grânulos se fragmentam, a utilização da variedade atomizada permitirá assegurar uma melhor coesão. A explicação parece residir no facto das partículas muito finas do adjuvante poderem deslocar-se facilmente nos espaços livres, situados entre os novos grânulos formados (68).

Quanto maior for a tenuidade do adjuvante e a quantidade empregada, menor será a velocidade de desagregação dos comprimidos; os valores desta podem ser corrigidos, adicionando desagregantes habituais, do tipo dos amidos.

#### 4.6 — Polietilenoglicóis

Os polietilenoglicóis são polímeros do óxido de etileno, de fórmula geral  $\text{HO} \text{CH}_2(\text{CH}_2\text{O} \text{CH}_2)_n - \text{CH}_2\text{OH}$ . Os produtos desta série são designados por um número que representa o seu peso molecular médio — 200, 300, 400, 600, 1.000, 1.500, 4.000 e 6.000.

Desta série têm sido utilizados como adjuvantes de compressão directa os polietilenoglicóis 4.000 e 6.000 (Carbowax® 4.000 e



Decomposição das forças na massa dos comprimidos (4)

Fig. 11

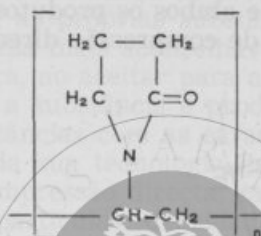
6.000 (9) (69), que se apresentam em partículas brancas, translúcidas, de aspecto ceroso e solúveis na água. Normalmente aconselha-se comprimir a mistura, adicionada de adjuvante na concentração de 5%, em máquinas com elevado poder de compressão; os «briquetes» obtidos são partidos, calibrados e voltados a comprimir de modo a obter a forma definitiva. Pelo efeito da compressão, os polietilenoglicóis fundem e aglomeram os pós por formação de pontes de matéria sólida (9).

O polietilenoglicol 4.000 também tem acção lubrificante (70), mas em concentrações superiores a 5% mostra tendência a aderir aos punções.

#### 4.7 — Polivinilpirrolidona (PVP)

Trata-se de um pó branco, inodoro, solúvel na água e em muitos solventes orgânicos, praticamente inerte do ponto de vista químico e atóxico por via oral. Apresenta a propriedade de formar películas adesivas, estando por isso indicado como adjuvante de compressão directa (71).

Quimicamente o PVP é um polímero de alto peso molecular da vinilpirrolidona, tendo a seguinte fórmula de estrutura:



Por prolongar a acção farmacológica de certas substâncias medicamentosas, é, por vezes, utilizada na preparação de comprimidos de «acção retardada».

#### 4.8 — Mistura de PVP e acetato de vinilo

Este produto, comercializado com o nome de Luviskol VA 64®, é uma mistura de polímeros da vinilpirrolidona e acetato de vinilo na proporção de 3 : 2.

Apresenta-se como um pó amorfo, que flui facilmente por ter granulometria bastante uniforme; sob o efeito da pressão sofre uma deformação plástica, que aumenta a possibilidade duma ligação a frio entre as partículas.

Foi estudada (72) a elaboração de vários comprimidos por via directa utilizando a seguinte mistura:

	Concentração (%)	Função
Luviskol VA 64	5,0	Agente de ligação a seco
Lactose DAB 6	q.b.	
Talco, 9 partes	5,0	Deslizante e anti-aderente
Estearato de magnésio, 1 parte		
Amido de milho	5,0	Desagregante
Aerosil	0,5	Deslizante

tendo sido obtidos bons resultados.

#### 4.9 — Amilose

Foi estudado o emprego de um tipo de amilose (Amilose Nepol®) como aglutinante na compressão directa (73). Este produto, de grande fluidez, é simultaneamente lubrificante e desagregante.

Luviskol VA 64® — BASF AG. Ludwigshafen.

Amilose Nepol® — A. E. Staley Manufacturing Co., Decatur Ill.

A amilose é constituída por polímeros da glucose, de alto peso molecular; como tem poucas funções redutoras, é praticamente inerte do ponto de vista químico. Contudo requiere cerca de 10 a 12% de humidade para se obter uma compressão adequada, o que pode limitar o seu emprego.

#### 4.10 — Manitol e Sorbitol cristalizado

Estudos realizados com manitol (74) (75) e com sorbitol cristalizado (76), mostraram que ambos os produtos também podem ser utilizados como adjuvantes de compressão directa.

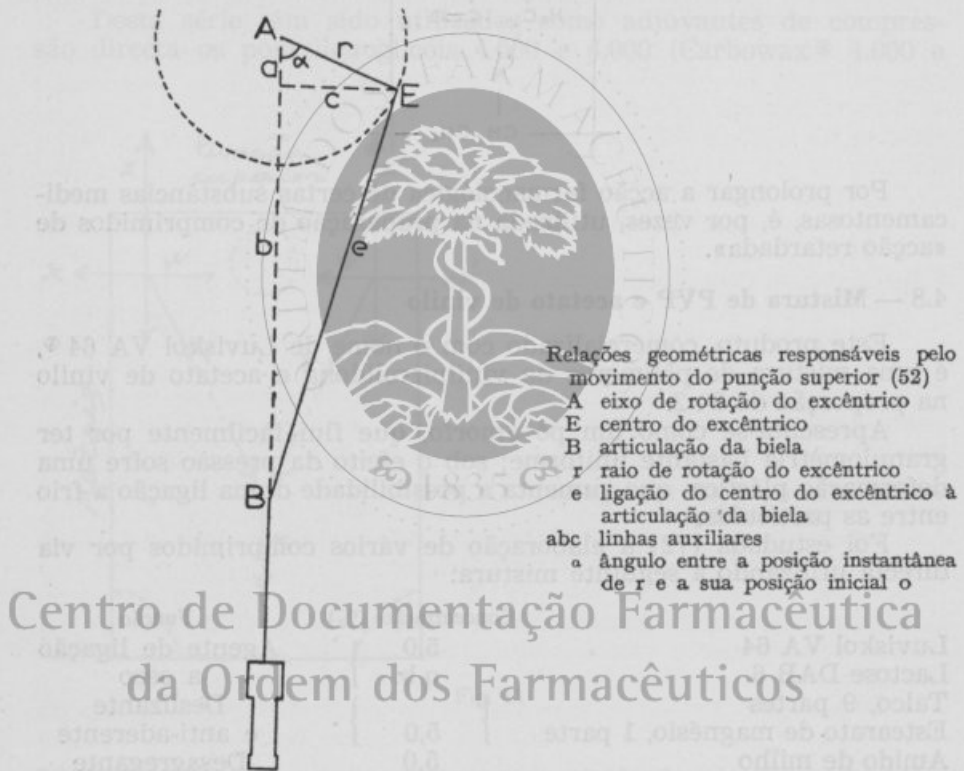


Fig. 12

## 5. A FABRICAÇÃO DE COMPRIMIDOS POR COMPRESSÃO DIRECTA

### 5.1 — Processos de fabrico

Na compressão directa, como é evidente, pretende-se sempre obter misturas de pós directamente compressíveis, de modo a reduzir ao mínimo o número de operações de manipulação.

No caso mais desejável, os princípios activos serão misturados com o aglutinante «a seco», adicionado ou não de outros adjuvantes (diluentes, desagregantes, lubrificantes), sendo depois essa mistura de pós directamente comprimida numa vulgar máquina de comprimidos.

No entanto, e embora a indústria farmacêutica já disponha hoje de adjuvantes com grande poder de aglomeração de pós (fosfatos bicalcicos, celulosas microcristalinas, etc.), a verdade é que nem sempre se conseguirá obter aquela facilidade de processos.

Em primeiro lugar, as próprias substâncias activas podem não se apresentar com a forma mais aconselhável; convém frisar o facto da indústria farmacêutica, ao aceitar para a fabricação de comprimidos a forma sob a qual a substância é produzida pelo químico, nem sempre disporá de substâncias com as características mais apropriadas do ponto de vista da sua tecnologia de fabrico (14). Nomeadamente no método da compressão directa, características como a granulometria, forma das partículas, densidades dos pós, etc., poderão influenciar extraordinariamente o processo de compressão. Por isso, muitas vezes haverá que submeter as substâncias medicamentosas a prévias e criteriosas operações de pulverização, calibração e secagem. Cabe aqui dizer que os fabricantes de matérias-primas já produzem, nalguns casos, substâncias com as características apropriadas para a compressão: ácido ascórbico recoberto, ácidos acetilsalicílicos com determinados tipos de cristalização, dioctilsulfocinato de sódio granulado, etc.

Por outro lado, nem sempre será possível encontrar um adjuvante de aglutinação «a seco» que permita a compressão directa de misturas de pós, nomeadamente quando se trata de substâncias pulverulentas de difícil compressão. Nestes casos haverá que recorrer à dupla compressão, ou mesmo a uma granulação prévia por via húmida, do todo ou parte das substâncias activas; o aglutinante será então misturado com o granulado obtido, que só então será comprimido na forma definitiva. Embora não haja aqui simplificação do processo de fabrico, muitas vezes esta modificação torna possível fazer comprimidos com melhores características tecnológicas do que os obtidos pelos processos tradicionais.

Finalmente temos a considerar a inconveniência da compressão directa quando a própria substância activa, por figurar já na fórmula em quantidade elevada, não aconselha à sua diluição no peso adequado do adjuvante de compressão. Será o caso dos comprimidos que contenham 500 mg ou mais de substância activa; a junção da quantidade necessária de aglutinante «a seco» para comprimir directamente, levaria à obtenção de comprimidos com um volume muito grande.

## 5.2 — Estudos de formulação

A simplicidade do método da compressão directa, não dispensa a realização de ensaios com vista a obter fórmulas de comprimidos que apresentem maior actividade terapêutica, máxima estabilidade e melhores características físicas dos comprimidos.

5.2.1 — *Actividade terapêutica*

A maior preocupação no estudo de fórmulas galénicas será a de obter preparados terapêuticamente eficazes. Em relação aos comprimidos essa eficácia dependerá, principalmente, do teor dos princípios activos presentes e da disponibilidade dessas mesmas substâncias medicamentosas.

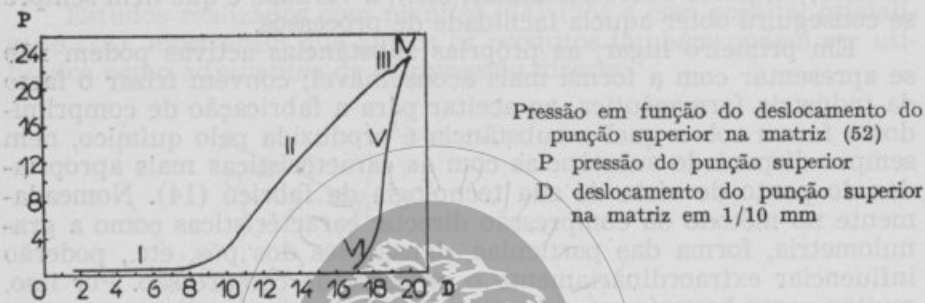


Fig. 13

No método da compressão directa, para que haja uniformidade no teor do princípio activo presente por comprimido, é necessário que os diversos componentes da fórmula tenham granulometrias e densidades muito aproximadas, de modo a evitar a separação de algum dos componentes. Os pós também deverão fluir com facilidade, a fim de encher com regularidade as matrizes das máquinas de comprimir.

Além disso, a fórmula ensaiada também deverá permitir que o medicamento fique rapidamente à disposição do organismo, com vista a obter uma acção imediata (a menos que se pretenda uma acção prolongada, como em certos tipos de medicação «retard»). Por isso, os comprimidos devem desagregar-se em pouco tempo, e nas condições que permitam assegurar a dispersão dos elementos constituintes em partículas muito finas ou coloidais (77). O líquido utilizado no ensaio de desagregação deverá ficar opalescente e, praticamente, sem partículas depositadas no fundo do recipiente.

Entre os factores susceptíveis de exercer uma influência determinante sobre a velocidade de desagregação dos comprimidos citam-se: o estado de divisão das substâncias (39), a utilização de desagregantes com grande poder de absorção de água (78) e a porosidade dos comprimidos.

Utilizando-se na compressão directa substâncias muito divididas, obtém-se geralmente comprimidos com velocidades de desagregação grandes e com boa dispersão dos seus elementos constituintes.

Mais importante que a prova de desagregação, como processo de avaliação da actividade medicamentosa, será a determinação da velocidade de dissolução das substâncias activas, a partir das partículas desagregadas (79). Isto por que a velocidade e grau de resposta terapêutica, como consequência imediata da absorção medicamentosa, está



profundamente dependente da velocidade e taxa de dissolução das substâncias activas.

Por esta razão, a eficácia terapêutica dos comprimidos deverá ser sempre controlada por provas de dissolução (80) (81).

Vários trabalhos (27) mostraram que comprimidos de fenobarbital sódico e de sulfato de anfetamina, obtidos por compressão directa com a ajuda de celulose microcristalina, apresentam velocidades de dissolução maiores que os obtidos por granulação húmida.

Provavelmente isto será devido à maior superfície específica das partículas constituintes dos comprimidos obtidos por compressão directa, um dos factores a influir na cinética da dissolução, conforme indica a equação de Nernst.

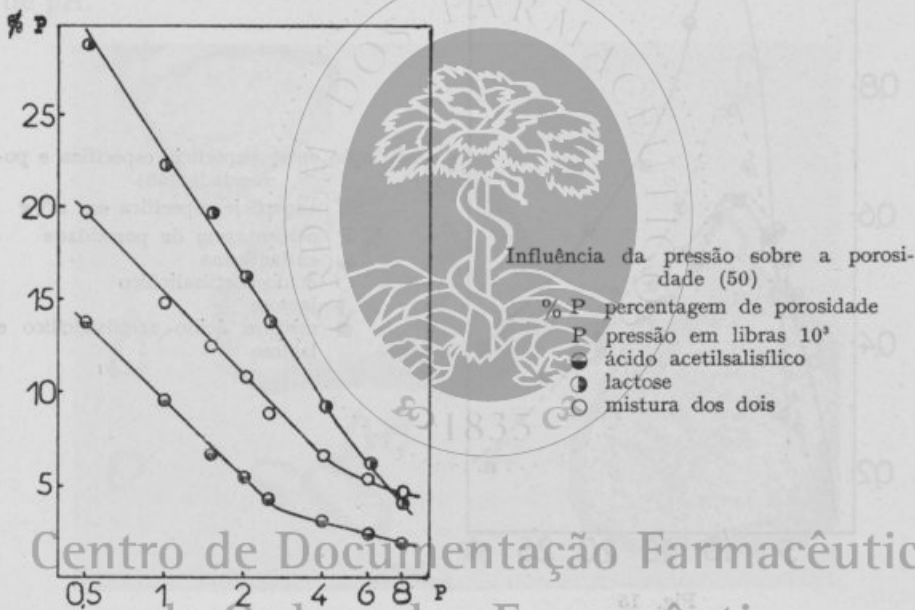


Fig. 14

É interessante notar que um aumento da força de compressão pode determinar um acréscimo do efeito dissolutivo da substância activa do comprimido, reduzindo assim o tempo de dissolução, acção precisamente contrária à que ocorre com o tempo de desagregação. O facto, aparentemente estranho, pode explicar-se da seguinte maneira: as partículas esmagadas pela elevada compressão, criam uma textura que se opõe à pronta desintegração, mas oferecem uma maior interface entre sólidos e líquidos do meio, o que vem facilitar o processo dissolutivo. Este efeito divergente, resultante do acréscimo da pressão utilizada, foi estudado em comprimidos de fenindiona (82), concluindo-se que o facto só é ocorrível entre certos valores de compressão.

### 5.2.2 — Estabilidade dos comprimidos

Fundamentalmente, a degradação dos princípios activos nos comprimidos poderá ser devida a:

- processo de fabrico utilizado;
- incompatibilidade entre os excipientes e os medicamentos;
- adjuvantes que favoreçam a absorção da humidade;

e, naturalmente, ao tipo de embalagem escolhido, que deverá proteger da humidade os comprimidos nela acondicionados.

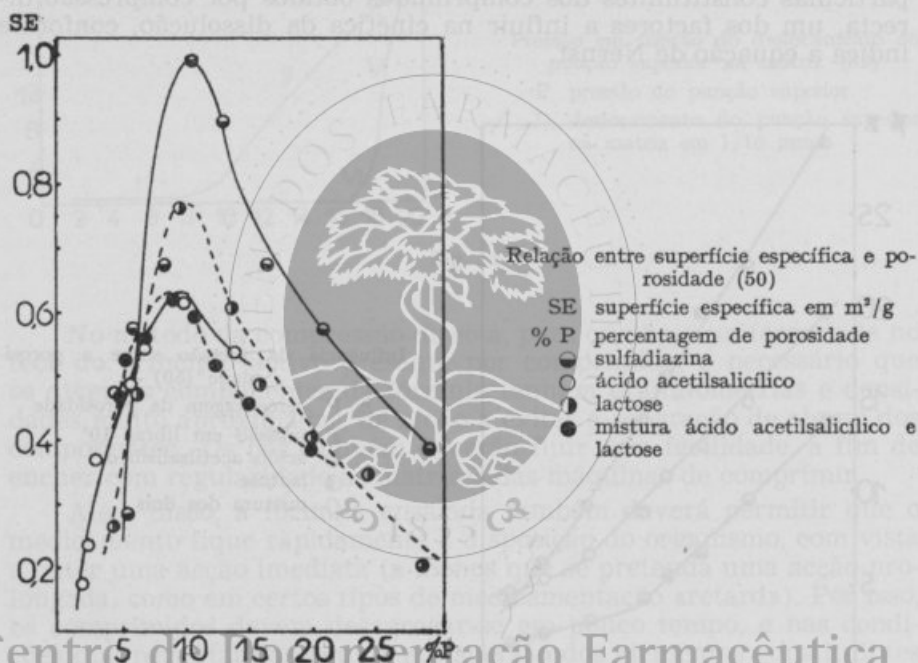


Fig. 15

Como no método da compressão directa não há intervenção de calor ou de líquidos, este processo de fabrico mostra-se bastante aconselhável para substâncias activas termolábeis ou que se degradem pela acção de solventes.

Também são pouco numerosas as incompatibilidades que podem existir entre os adjuvantes de aglomeração «a seco», mais usualmente utilizados, e a grande maioria dos fármacos. Contudo, estando descritas algumas incompatibilidades, haverá sempre que contar com esta eventualidade.

Assim, convém assinalar que certas variedades de lactose são susceptíveis de reagir com numerosas substâncias aminadas e peptonas, produzindo compostos de adição de coloração castanha. Esta reacção, mais conhecida por reacção de Maillard, manifesta-se principalmente com a lactose atomizada, preconizada para a compressão directa; ela

será devida à presença no adjuvante de 5-(hidroximetil)-2-furaldeído, e que poderá ser determinado por um método colorimétrico simples utilizando o ácido 2-tiobarbitúrico (83).

Também a dextrose-maltose cristalizada (Celutab®), poderá reagir com algumas substâncias aminadas.

Em relação às variedades de Emcompress® são de esperar as incompatibilidades resultantes do fosfato bicálcico. Tendo uma reacção ligeiramente alcalina, podem provocar a lenta degradação de substâncias cuja estabilidade máxima se situa na zona ácida. Será, por exemplo, o caso do carbimazol, que a pH superior a 4 se vai desdobrando em metimazol. Torna-se então aconselhável utilizar outros adjuvantes com reacção ligeiramente ácida (celulose microcristalina, por exemplo) e, se necessário, tamponados para determinados valores de pH.



Fig. 16

Lactose «extra-fine crystals» — aumento 160 vezes (41)

Convém ainda referir que a alteração das substâncias medicamentosas pode ser devida, não ao adjuvante de aglomeração escolhido, mas sim a impurezas eventualmente presentes noutros excipientes utilizados. Por exemplo, a presença de impurezas alcalinas em certos lubrificantes, como o estearato de magnésio (84) e o monoesteárate de glicerilo (85), podem provocar a degradação de certas substâncias sensíveis aos alcalis (alcalóides do grupo da beladona, ácido acetilsalicílico, etc.). Também o talco poderá conter quantidades apreciáveis de impurezas alcalinas, prejudiciais à boa conservação de certas substâncias activas, nomeadamente o ácido acetilsalicílico (86). Deste modo, a utilização de um talco purificado por lavagem ácida será

útil nos casos em que os princípios activos correm o risco de sofrer uma degradação sob a acção de substâncias alcalinas.

Os adjuvantes podem igualmente exercer um papel indirecto sobre a estabilidade dos princípios activos, ao favorecerem a absorção da humidade. Esta capacidade de absorção de água depende das propriedades de dureza e de porosidade que os adjuvantes conferem aos comprimidos (87), tendo-se constatado que a celulose microcristalina confere aos comprimidos de ácido acetilsalicílico e de ácido ascórbico uma estabilidade mais marcada que a amilose, a lactose atomizada, a polivinilpirrolidona e as associações de lactose e de manitol.

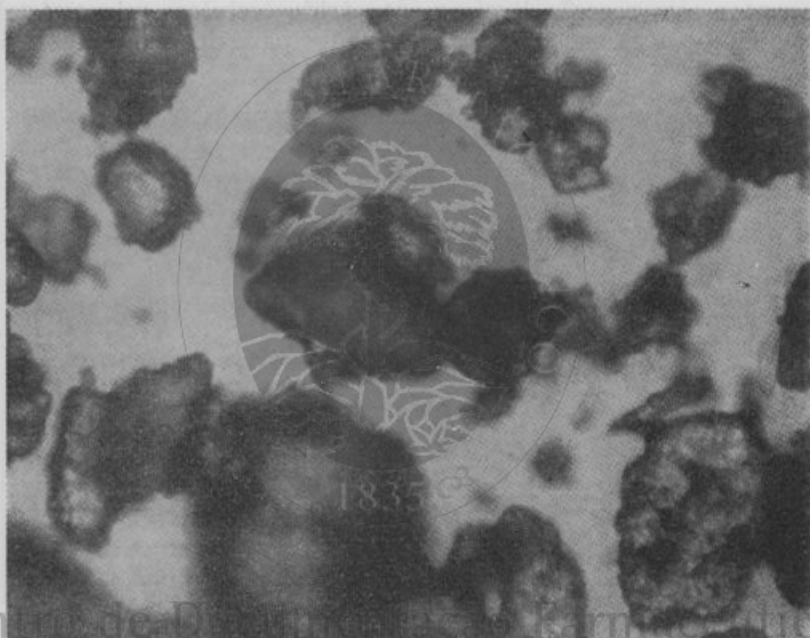


Fig. 17

Microfotografia da lactose «Spray dried». Aumento 200 vezes (2 cm=100  $\mu$ ) (27)

Os próprios adjuvantes podem, em determinadas condições, absorver quantidades apreciáveis de água. Para uma permanência de 72 horas em atmosfera com 79% de humidade relativa e a 20° C, referem-se as seguintes capacidades de absorção de água (66):

Fosfato bicálcico (Emcompress/Special®)	0,13 %
Lactose atomizada	0,29 %
Dextrose-maltose (Celutab® hidratada)	2,30 %
Lactose anidra	3,55 %
Dextrose-maltose (Celutab® anidra)	4,38 %
Celulose microcristalina (Avicel®)	5,65 %

Os estudos de estabilidade deverão ainda ser completados com ensaios de envelhecimento acelerado, efectuados a temperaturas altas, e de conservação em ambientes com humidade relativa elevada. Será assim possível prever degradações dos princípios activos ou alterações nas durezas e tempos de desagregação dos comprimidos.

Embora se trate de um assunto pouco estudado, refere-se (66) que os adjuvantes para compressão directa adiante indicados, quando comprimidos e conservados durante 8 dias a 50° C, mostram o seguinte comportamento:

Celutab® — Pequeno aumento da dureza e do tempo de desagregação;

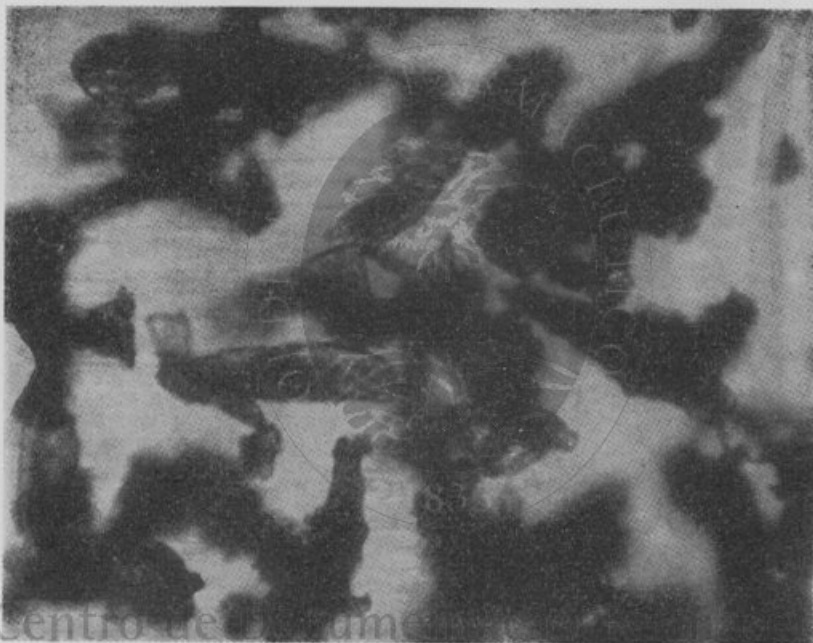


Fig. 18  
Excipiente FP 11 — aumento 160 vezes (41)

Emcompress/Special® — Pequena diminuição da dureza e do tempo de desagregação.

Ensaaios efectuados com comprimidos de Avicel®, conservados durante 4 semanas, indicam o seguinte (88):

— o aumento da temperatura durante a conservação não provoca modificação sensível do peso e da dureza, principalmente a partir do momento em que os 3,1% de humidade retida pelos comprimidos são eliminados;

— pelo contrário, em presença de 75% de humidade relativa, nota-se um aumento de 4,5% no peso e de 5-8% na espessura, assim como uma diminuição de 33-50% na dureza dos comprimidos; a explicação parece residir no facto da absorção de água à superfície dos cristais de celulose provocar uma ruptura das ligações hidrogenadas.

Facto curioso é a reversibilidade das modificações mencionadas, uma vez que a humidade ambiente seja eliminada.

### 5.2.3 — Características físicas dos comprimidos

— **Aspecto das superfícies.** Os comprimidos devem apresentar-se com as superfícies lisas e homogéneas, características normalmente dependentes duma boa lubrificação.

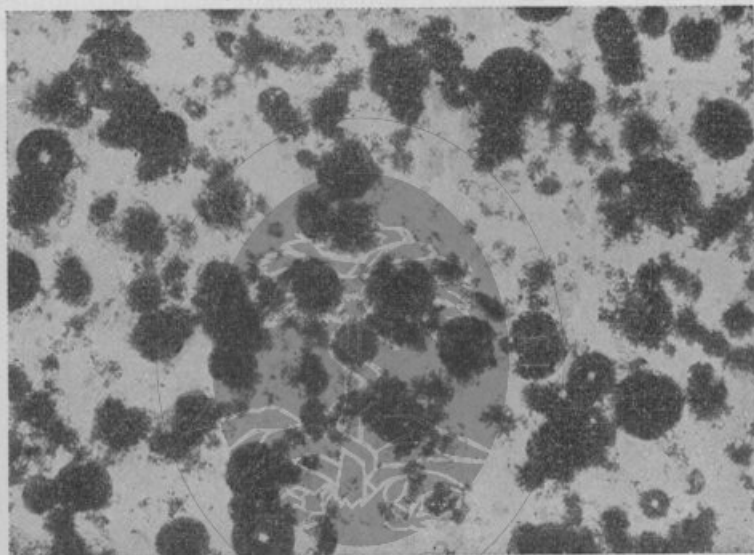


Fig. 19

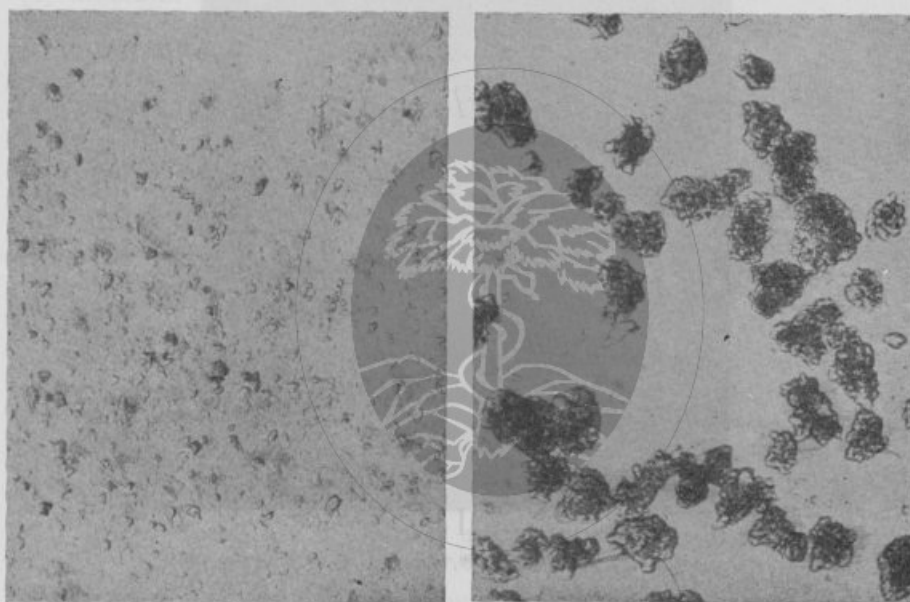
Microfotografia da celulose microcristalina. Aumento 200 vezes (27)

Embora alguns adjuvantes de aglomeração «a seco» apresentem boas propriedades lubrificantes, como por exemplo o Precirol®, recomenda-se geralmente a adição de 1 a 2% de estearato de magnésio ou de ácido estearico. Contudo, o poder lubrificante poderá ser influenciado pelas características dos próprios princípios activos incorporados. Assim, uma mistura de Avicel® com 30% de lactose comprime perfeitamente sem adição de lubrificante (89). Em presença de um sal ionizável, formado de um ácido forte e de uma base orgânica (sulfato de anfetamina, por exemplo), não se modificam as características de não aderência da mistura; pelo contrário, no caso de um sal de um ácido orgânico e de uma base forte (fenobarbital sódico, por exemplo), surgem dificuldades na ejeção dos comprimidos, facto devido à formação de películas aderentes aos punções e materiais.

O aspecto das superfícies do comprimido poderá ainda estar dependente da cor de algum dos componentes da mistura comprimida. Como os adjuvantes de compressão directa são brancos, ou quanto muito levemente amarelados, a sua mistura com princípios corados poderá originar comprimidos com aspecto «granitado». Este problema,

de difícil resolução mesmo tratando-se de misturas muito perfeitas, poderá exigir a prévia coloração dos adjuvantes, pulverizando-os convenientemente com solutos corados.

— **Resistência.** A determinação da resistência dos comprimidos, por intermédio de ensaios de dureza, constitui geralmente o processo de avaliação da compressibilidade das substâncias. Na compressão directa, a maior ou menor coesão dos comprimidos estará dependente do poder de aglomeração a «seco» dos adjuvantes empregados, da quantidade presente e, naturalmente, das características de compressibilidade dos princípios activos e da pressão utilizada.



(A)

(B)

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

Fig. 20

(A) Fosfato bicálcico, dihidratado (forma normal)

(B) (Emcompress®) (66)

Da intervenção de tantos factores resulta a impossibilidade de estabelecer normas gerais orientadoras, devendo cada fórmula ser convenientemente ensaiada.

No entanto, trabalhos comparativos (66) parecem indicar que o poder de coesão dos adjuvantes para compressão directa estará ordenado da seguinte maneira: Avicel® > Celutab® anidra > Celutab® hidratada > Lactose anidra > Emcompress/Special® > Lactose seca «em spray».

Outro aspecto importante refere-se ao que se poderá chamar «potencial de diluição», ou seja, a percentagem de adjuvante que deverá estar presente na fórmula de modo a possibilitar uma boa compressibilidade. Claro que este será grandemente influenciado pelas características próprias das substâncias a comprimir, devendo-se aceitar com

reservas os números genéricos indicados pelos fabricantes destes materiais para compressão directa.

Simplesmente para dar uma ideia das percentagens aconselhadas, referiremos as seguintes:

Emcompress «Standard»® — 30 a 50% do peso total quando misturado com produtos de pequena compressibilidade;

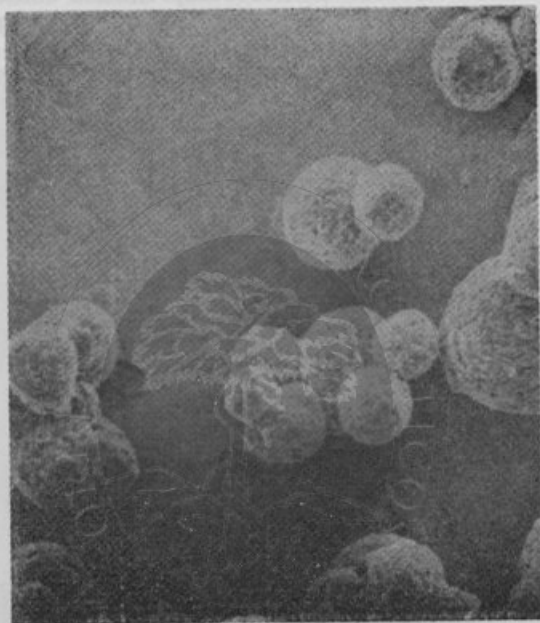


Fig. 21

Microfotografia do Celutab®, aumentado 100 vezes (66)

Celutab® — 10 a 20% do peso total quando misturado com substâncias que apresentem boa fluidez;

Avicel® — cerca de 25% do peso total.

Duma maneira geral estes adjuvantes acabam por figurar nas fórmulas em percentagens mais elevadas, pois simultaneamente são usados como diluentes. Ensaio complementares da determinação da dureza, como os de avaliação da friabilidade, poderão igualmente dar boas indicações sobre a resistência dos comprimidos. De qualquer modo, estes assuntos ainda estão por ser convenientemente estudados nos comprimidos, elaborados pelo método da compressão directa.

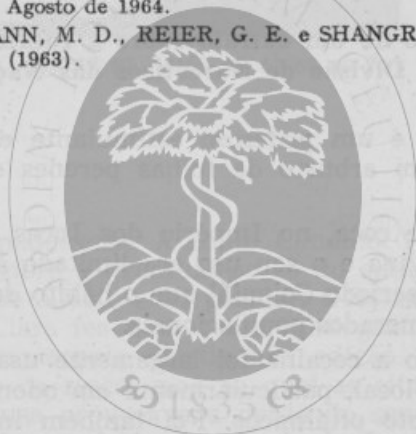


## BIBLIOGRAFIA

- [1] PIETSCH, W., *Pharm. Ind.*, 13, 58 (1970).
- [2] CONTINI, S. e ATASAY, K., *Pharm. Ind.*, 28, 144 (1966).
- [3] COOPER, J., SWARTZ, J. e SUYDAM, W. J., *J. Pharm. Sci.*, 50, 67 (1961).
- [4] ROLAND, M., *Prod. et Prob. Pharm.*, 21, 70 (1966).
- [5] GOETZEL, C. G., *Treatise on powder metallurgy Inc.*, New York, 1, 259 (1949).
- [6] HUTTENRAUCH, R., *Die Pharmazie*, 23, 473 (1968).
- [7] TURBA, E. e RUMPF, H., *Chem.-Ing.-Techn.*, 36, 230 (1964).
- [8] RUMPF, H., *Chem. Ing.-Techn.*, 30, 144 (1958).
- [9] JAMINET, FR. e HESS, H., *J. Pharm. Belg.*, 21, 267 (1966).
- [10] LAZARUS, J. e LACHAMAN, L., *J. Pharm. Sci.*, 55, 1121 (1966).
- [11] JAFFE, J. e FOSSE, N., *J. Amer. Pharm. Sci.*, 1, 26 (1959).
- [12] SHELL, J. W., *J. Pharm. Sci.*, 52, 100 (1963).
- [13] DELONCA, H., PUECH, A. e YOUAKIM, J., *J. Pharm. Belg.*, 23, 265 (1968).
- [14] BURLINSON, H., *The Pharmaceutical Journal*, 201, 247 (1968).
- [15] SHOTTON, E. e GANDERTON, D., *J. Pharm. Pharmacol.*, 13, 144 (1961).
- [16] JAMINET, FR., *Pharm. Acta Helv.*, 43, 228 (1968).
- [17] SHOTTON, E. e LEVIS, C. L., *J. Pharm. Pharmacol.*, 16, 111 T (1964).
- [18] SHOTTON, E. e REES, J. E., *J. Pharm. Pharmacol.*, 18, 160 S (1966).
- [19] HERVEY, J. A., GUNSEL, B. e SHOTTON, E., *J. Pharm. Pharmacol.*, 19, 24 S (1967).
- [20] SPEISER, P., *Il Farmaco*, ed. pr., 4, 181 (1967).
- [21] BRUNAUER, S., EMMETT, P. H. e TELLER, E., *J. Amer. Chem. Soc.* 60, 309 (1938).
- [22] HIGUCHI, T., RAO, A. N., BUSSE, L. W. e SWINTOSKY, J. V., *J. Am. Pharm. Ass. (sci. ed.)*, 42, 194 (1953).
- [23] HIGUCHI, T., ELOWE, L. N. e BUSSE, L. W., *J. Am. Pharm. Ass. (sci. ed.)*, 43, 685 (1954).
- [24] BÜTLER, A. O. e RANSEY, J. C., *Drug Standards*, 20, 217 (1952).
- [25] GUILLOT, M., Evolution du problème physique de la compression, *Conférence Journée Pharmaceutiques Françaises (1958)*.
- [26] SETH, P. L. e coll., *Pharm. Acta Helv.*, 41, 385 (1966).
- [27] ENEZIAN, G. M., *Prod. Prob. Pharm.*, 23, 185 (1968).
- [28] SHLANTA, J. S. e MILOSOVICH, G., *J. Pharm. Sci.*, 53, 562 (1964).
- [29] VARSANO, J. e LACHMAN, L., *J. Pharm. Sci.*, 55, 1128 (1966).
- [30] MÜNZEL, K., *Journées pharmaceutiques Françaises*, 43 (1952).
- [31] SHAH, M. A. e WILSON, R. G., *J. Pharm. Sci.*, 57, 181 (1968).
- [32] SHOTTON, E. e HARB, N., *J. Pharm. Pharmacol.*, 18, 175 (1966).
- [33] MILOSOVICH, G., *Drug and Cosmetic Industry*, 92, 557 (1963).
- [34] TRAIN, D., *J. Pharm. Sci.*, 49, 265 (1960).
- [35] SHOTTON, E., DEER, J. J. e GANDERTON, D., *J. Pharm. Pharmacol.*, 15, 106 T (1963).
- [36] SETH, P. L., The influence of physical and mechanical factors in tablet making, *Ten House, Calcuttá India (1956)*.
- [37] JONES, T. M. e PILPEL, N., *J. Pharm. Pharmacol.*, 18, 81 (1966).
- [38] NELSON, E., *J. Amer. Pharm. Ass. (Sci. Ed.)*, 44, 435 (1955).

- [39] JAMINET, FR., La granulometrie et son importance en technologie galénique, Recueil des conférences du 4<sup>e</sup> colloque de Pharmacie industrielle, Gand, 47 (1965).
- [40] KANENIWA, N., IKEKAWA, A. e AOKI, H., Chem. Pharm. Bull., 15, 1441 (1967).
- [41] JAMINET, FR., Extrait du Bulletin Technique Gattefossé N.º 63 (Notice OL 0077).
- [42] GUNSEL, W. C. e LACHMAN, L., J. Pharm. Sci., 52, 178 (1963).
- [43] TRAIN, D., J. Pharm. Pharmacol., 10, 127 T (1958).
- [44] GOLD, G. e PALERMO, B. T., J. Pharm. Sci., 54, 310 (1965).
- [45] RITSCHHEL, W. A., Pharm. Ind., 28, 689 (1966).
- [46] von CZETSCH-LINDENWALD, H. e ASKER, A. F., Pharm. Ind., 28, 614 (1966).
- [47] TAWASHI, R., Pharm. Ind., 25, 64 (1963).
- [48] DJANE, A., DUCHÈNE, D. e PUISIEUX, F., Prod. et Prob. Pharm., 25, 847 (1970).
- [49] NELSON, E., NAQUI, S. M., BUSSE, L. W. e HIGUCHI, T., J. Amer. Pharm. Ass. (Sci. Ed.), 43, 596 (1954).
- [50] HIGUCHI, T., NELSON, E. e BUSSE, L. W., J. Amer. Pharm. Ass. (Sci. Ed.), 43, 695 (1954).
- [51] SHOTTON, E. e GANDERTON, D., J. Pharm. Pharmacol., 12, 87 T (1960).
- [52] FUHRER, C., Deutsch Apotheker-Zeitung, 102, 827 (1962).
- [53] KNOECHEL, L., SPERRY, C., ROSS, E. e LINTNER, J., J. Pharm. Sci., 56, 109 (1967).
- [54] KNOECHEL, L., SPERRY, C., ROSS, E. e LINTNER, J., J. Pharm. Sci., 56, 116 (1967).
- [55] BOGS, U. e MOLDENHAUER, H., Pharmazie, 18, 704 (1963).
- [56] MARSHALL, K., J. Pharm. Pharmacol., 15, 413 (1963).
- [57] NELSON, E., J. Amer. Pharm. Ass. (sc. ed.), 44, 494 (1955).
- [58] WINDHEUSEL, J. J., MISRA, J., ERIKSEN, S. P. e HIGUCHI, T., J. Pharm. Sci., 52, 767 (1963).
- [59] NELSON, E., J. Amer. Pharm. Ass., 45, 354 (1956).
- [60] TRAIN, D., J. Pharm. Pharmacol., 8, 745 (1956).
- [61] FUHRER, C., Pharm. Ind., 25, 734 (1963).
- [62] NELSON, E., ARNDT, J. R. e BUSSE, L. W., J. Amer. Pharm. Ass. (Sc. Ed.), 46, 257 (1957).
- [63] N. F., XIII ed., 300 (1970).
- [64] REIER, G. R. e SHANGRAW, R. F., J. Pharm. Sci., 55, 510 (1966).
- [65] N. F. XIII ed., 143 (1970).
- [66] Advanced Techniques in the art of Direct Compression, Informação do Serviço Técnico da Edward Mendell Co. Inc.
- [67] Boletim Técnico da E. Mendell Co. Inc.
- [68] JAMINET, FR. e HAZÉE, A., Pharm. Acta Helv., 41, 530 (1966).
- [69] MILLER, B. e CHAVKIN, L., J. Amer. Pharm. Assoc. Sci. Ed., 44, 486 (1954).
- [70] SPERANDIO, G. J. e DEKAY, H. G., J. Amer. Pharm. Assoc. Sci. Ed., 41, 245 (1952) e 43, 12 (1954).
- [71] Plasdone ® (PVP) for oral pharmaceuticals, Boletim Técnico 7583-017 (1966) da General Aniline e Film Corporation, New York.
- [72] TAWASHI, R., Pharm. Ind., 26, 682 (1964).
- [73] KWAN, K. C. e MILOSOVICH, G., J. Pharm. Sci., 55, 340 (1966).
- [74] KANIG, J. L., J. Pharm. Sci., 53, 188 (1964).
- [75] Granular Mannitol Pharmaceutical Bulletin, Atlas Chemical Industries, Wilmington, Delaware, Junho (1966).
- [76] Crystalline Sorbitol, Tablet Type, Data Sheet n.º 615, Charles Pfizer Company, New York (1966).
- [77] ROLAND, M., J. Pharm. Belg., 22, 67 (1967).

- [78] JAMINET, FR. DELATTRE, L. e GODFRIAUX, G., J. Pharm. Belg., 22, 95 (1967).
- [79] PARROTT, E. L., WURSTER, D. E. e HIGUCHI, T., J. Am. Pharm. Assoc. sci. ed.), 44, 269 (1955).
- [80] MORRISON, A. B. e CAMPBELL, J. A., J. Pharm. Sci., 54, 1 (1965).
- [81] LEVY, G., Canad. med. Ass. I., 90, 978 (1964).
- [82] GANDERTON, D. HADGRAFT, J. W., RISPIN, W. T. e THEMPSON, A. G., Pharm. Acta Helv., 42, 152 (1967).
- [83] BROWNLEY Jr. C. A. e LACHMAN, L., J. Pharm. Sci., 53, 452 (1964).
- [84] RIBIERO, D., STEVENSON, D., SAMYN, J., MILOSOVICH, G. e MATTOCKS, A. M., J. Amer. Pharm. Ass. (sci. ed.), 44, 226 (1955).
- [85] JAMINET, FR. e LOUIS, G., Pharm. Acta Helv., 43, 153 (1968).
- [86] GOLD, G. e CAMPBELL, J. A., J. Pharm. Sci., 53, 52 (1964).
- [87] LEE, S., DEKAY, H. G. e BANKER, G. S., J. Pharm. Sci., 54, 1153 (1965).
- [88] REIER, G. E., Tese da Universidade de Maryland, apresentada à secção científica dos A. Ph. A. em Agosto de 1964.
- [89] FOX, C. D., RICHMANN, M. D., REIER, G. E. e SHANGRAN, R., Drug and Cosmetic Ind., 92, 161 (1963).



## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

# ECOS E FACTOS

## **Alertando...**

**Transcrição de um extrato sobre a cocaína, retirado do serviço informativo da Divisão de Narcóticos das Nações Unidas.**

A cocaína é um poderoso estimulante extraído das folhas da planta coca, um arbusto de folhas perenes originário da América do Sul.

A folha de coca, no Império dos Incas, foi considerada como uma planta divina e o seu uso era limitado à família imperial. Foi mais tarde no período Colonial que o hábito de mascá-la se estendeu a grandes aglomerados populacionais.

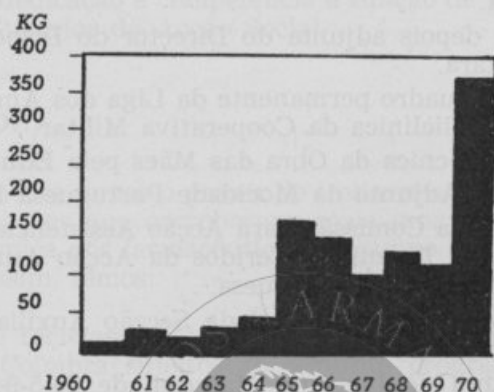
No passado a cocaína foi largamente usada na medicina como um anestésico local, particularmente em odontologia, cirurgia nasal e em tratamento oftálmicos. Foi também introduzida como anestésico de superfície na cirurgia ocular em 1884. O seu uso, contudo, tem declinado consideravelmente nos anos recentes como resultado do desenvolvimento de novas drogas sintéticas, que são menos tóxicas e mais apropriadas. O consumo mundial de cocaína legalmente permitida para uso médico tem diminuído como resultado da preferência dos anestésicos sintéticos locais: de 3,541 kg. em 1936 foi reduzido para 714 kg. em 1969.

O abuso da cocaína começou no fim do século XIX, principalmente na Europa mas estendeu-se também à América do Norte e outras partes do mundo.

Como droga de habituação a cocaína é geralmente absorvida por inalações, às vezes é consumida associada com outros narcóticos especialmente heroína. Como estimulante a cocaína dá origem a um estado de excitação, reduzindo a sensação de fadiga e causando uma sensação geral de euforia, mas este estado termina algumas vezes com ansiedade e alucinações.

Houve um aumento na quantidade de cocaína apreendida, no tráfico ilícito, durante o período de 1960 a 1970 como está indicado no gráfico abaixo. A quantidade total apreendida em todo o mundo

aumentou, assim de 10 kg. em 1960 para 385 em 1970. Isto parece indicar um aumento no abuso desta droga embora relativamente poucos casos sejam denunciados.



## Respondendo...

O nosso colega madeirense António Cândido Varela solicitou-nos esclarecimentos sobre a eventual acção do sulfato de zinco no tratamento da perda do olfacto e do paladar. Gostosamente a colega Maria Manuela Luz Clara fez uma busca bibliográfica e encontrou apenas na Extra Farmacopeia Martindale, edição 25.<sup>a</sup>, uma referência sobre o sulfato de zinco, mas na qual se citava que o composto de zinco em causa provocava a perda do sentido do olfacto, quando usado sob a forma de aerosol em solução a 1%. Tal actividade parece dever-se à destruição de certas células da mucosa.

## Centro de Documentação Farmacêutica

### Relembrando...

● Fez um ano que a Ex.<sup>ma</sup> Senhora Dr.<sup>a</sup> Maria Luísa Van Zeller deixou de exercer as funções de Directora Geral de Saúde que durante sete anos desempenhou com inescrivível brilho. A Classe Farmacêutica cumprimenta e presta a sua sincera homenagem transcrevendo os factos mais importantes da sua vida profissional:

A Dr.<sup>a</sup> Maria Luísa de Saldanha da Gama Van Zeller, licenciou-se em medicina e cirurgia na Faculdade de Medicina de Lisboa em 1932 tendo obtido altas classificações e distinção em todos os exames de Estado.

Foi Assistente Estrangeira da Faculdade de Medicina de Paris esteve inscrita na Ordem dos Médicos na especialidade de ginecologia.

Desempenhou os seguintes cargos:

— Interna dos Hospitais Cívicos de Lisboa.

— Assistente Voluntária da 1.<sup>a</sup> Clínica Cirúrgica da Faculdade

de Medicina de Lisboa (Hospital Escolar) onde trabalhou vários anos.

- Assistente do quadro do Pessoal do Instituto Português de Oncologia.
- Médica e depois adjunta do Director do Dispensário Popular de Alcântara.
- Médica do quadro permanente da Liga dos Amigos dos Hospitais e da Policlínica da Cooperativa Militar.
- Directora Técnica da Obra das Mães pela Educação Nacional.
- Comissária Adjunta da Mocidade Portuguesa Feminina.
- Presidente da Comissão para Acção Assistencial, Enfermagem e Socorros a Doentes e Feridos da Acção Auxiliar Feminina da Cruz Vermelha Portuguesa.
- Membro da Conselho Geral da Secção Auxiliar Feminina da Cruz Vermelha Portuguesa.
- Subdirectora do Instituto Maternal de 10-5-945 a 13-IX-952.
- Directora interina do Instituto Maternal de 13-IX-1952 a 16-I-956.
- Directora efectiva do Instituto Maternal de 16-I-956 a 5-XI-963 data em que tomou posse do cargo de Directora-Geral de Saúde. Nomeada definitivamente nessas funções em 2-I-967.
- Presidiu à Comissão Técnica dos Novos Medicamentos, à Junta Sanitária de Águas e à Comissão de Protecção Contra Radiações Ionisantes.
- Deputada à II, III e IV Legislatura onde teve largas intervenções nas diferentes sessões legislativas.
- Secretária da Juventude Universitária Católica Feminina.
- Presidente Geral da Liga Universitária Católica Feminina.
- Tomou parte activa em diversos congressos simpósios, reuniões e encontros nacionais e estrangeiros para o estudo de assuntos médicos, sociais e médico-sociais. Chefiou as Delegações Portuguesas às XVII, XVIII, XIX, XX, XXII e XXIII Assembleias Mundiais de Saúde.
- Publicou trabalhos profissionais e artigos de carácter social e literário em revistas médicas e culturais. Os seus discursos constam das Actas da Assembleia Nacional e das da Organização Mundial de Saúde.
- É sócia da Sociedade das Ciências Médicas de Lisboa, sócia efectiva da Sociedade Portuguesa de Obstetrícia e Ginecologia e sócia correspondente da Sociedade Brasileira de Ginecologia.

Tem as seguintes condecorações:

- Oficial da Ordem da Instrução Pública; Cruz Vermelha de Benemerência.
- Comenda da Ordem de Benemerência

— Medalha de serviços distintos — ouro — do Ministério da Saúde e Assistência.

Actualmente a Dr.<sup>a</sup> Maria Luísa Van Zeller exerce com o seu habitual zelo, dedicação e competência a função de Vogal Permanente do Conselho Superior da Acção Social.

## Noticiando...

Jubilosamente temos o prazer de transcrever nesta nossa rubrica duas manifestações que corroboram, mais uma vez, o interesse e a capacidade técnica dos farmacêuticos no campo das análises químico-biológicas. Assim, temos:

- Cursos de reciclagem (1971/72) organizados pela Faculdade de Farmácia de Coimbra sujeitos ao seguinte programa:

### SESSÃO INAUGURAL

(13 de Dezembro de 1971)

17 horas: SESSÃO INAUGURAL sob a Presidência do Ex.<sup>mo</sup> Senhor Reitor da Universidade.

*Alocução:* cursos de reciclagem e análises químico-biológicas — Prof. Doutor JOSÉ RAMOS BANDEIRA.

*Conferência:* A estatística no Laboratório de análises químico-biológicas — Prof.<sup>a</sup> Doutora MARIA SERPA DOS SANTOS.

Centro de Documentação de *Biologia e Bioquímica Aplicada* — Edifício do Museu — Couraça dos Apóstolos, 51 r/c Esq. — Tel. 227 88.

(As sessões de trabalhos realizam-se sempre à mesma hora: 20 <sup>1</sup>/<sub>2</sub> - 23 <sup>1</sup>/<sub>2</sub> horas)

### Semana de 13 a 17 de Dezembro de 1971

- Incompatibilidades sanguíneas feto-maternas
- Mielogramas
- Hemogramas com formas anormais

Trabalhos dirigidos pela Dr.<sup>a</sup> ERMELINDA GOMES VIEIRA GASPAS, a realizar no *Departamento de Biologia e Bioquímica Aplicada* — Edifício do Museu — Couraça dos Apóstolos, 51 r/c Esq. — Tel. 227 88.

**Semana de 10 a 14 e 17 a 21 de Janeiro de 1972**

- Amostras para análises químico-biológicas. Sua colheita e conservação.
- Causas de erro nas análises de aplicação à clínica.
- Analisadores automáticos.
- Ensaio de qualidade no laboratório de análises químico-biológicas.
- Imunofluorescência: fundamentos e aplicações.
- Determinação espectrofotométricas de tetraciclinas em líquidos biológicos.  
(Projecção de um filme *Technicon*).

Trabalhos dirigidos pela Prof.<sup>a</sup> Doutora MARIA SERPA DOS SANTOS e Dr.<sup>a</sup> MARIA ELISETTE DA SILVA DIAS CARVALHAS a realizar no *Departamento de Biologia e Bioquímica Aplicada* — Edifício do Museu — Couraça dos Apóstolos, 51 r/c Esq. — Tel. 227 88.

**Semana de 24 a 28 de Janeiro de 1972**

- Determinação de anfetaminas e outras aminas estimulantes em líquidos biológicos.
- Determinação de estrogénios em líquidos biológicos por métodos espectrofotométricos fotofluorimétricos e biológicos.

Trabalhos dirigidos pelo Prof. Doutor ANTÓNIO PROENÇA MARIO AUGUSTO DA CUNHA, Dr.<sup>a</sup> ODETE DE LURDES RODRIGUES ROQUE e Dr.<sup>a</sup> MARIA MARGARIDA DUARTE RAMOS CARAMONA, a realizar no *Departamento de Ciências Naturais Aplicadas* — Edifício dos Mellos — Rua do Norte — Tel. 236 81.

**Semana de 31 de Janeiro a 4 e 7 a 11 de Fevereiro de 1972**

- Determinação de caroteno no sangue.
- Determinação de vitamina A no sangue.
- Determinação da vitamina A na urina.
- Determinação da tiamina na urina.
- Determinação de ácido piúvico na urina.
- Determinação de riboflavina na urina.
- Determinação de ácido nicotínico no sangue.
- Determinação de dicotinamida na urina.
- Determinação de piridoxina na urina.
- Determinação de vitamina C no sangue.
- Determinação de vitamina C na urina.
- Determinação de ácido p-aminobenzóico no sangue.
- Determinação de ácido p-aminobenzóico na urina.
- Determinações no leite humano: densidade, gordura, sólidos totais, cinzas, proteínas, lactose, vitamina C.
- Cromatografia em placa para a pesquisa de diversas vitaminas no sangue.



- Cromatografia em placa para pesquisa de diversas vitaminas na urina.
- Cromatografia em placa para pesquisa de diversas vitaminas no leite.

Trabalhos dirigidos pelo Prof. Doutor JOSÉ BAETA CARDOSO DO VALE e Dr.<sup>a</sup> MARIA DE FÁTIMA REBELO GARÇÃO, a realizar no *Departamento de Ciências Naturais Aplicadas* — Edifício dos Mellos — Rua do Norte — Tel. 236 81.

### Semanas de 21 a 25 e 28 de Fevereiro a 3 de Março

#### Barbitúricos

- Extracção.
- Pesquisa no sangue e urina, após extracção e purificação.
- Separação em cromatografia em camada delgada dos barbitúricos presentes no sangue, urina e líquido gástrico.
- Dosagem no sangue, urina e líquido gástrico por espectrofotometria no U.V.

#### Insecticidas

Identificação e dosagem de insecticidas organoclorados em:

- a) Meios complexos (produtos alimentares).
- b) Meios biológicos.

Identificação e dosagem de organo-fosforados em:

- a) Meios complexos (produtos alimentares).
- b) Meios biológicos.

#### Álcool etílico

Pesquisa e dosagem do álcool etílico em produtos biológicos.

Trabalhos dirigidos por: Prof. Doutor ANDRÉ DA SILVA CAMPOS NEVES, Dr.<sup>a</sup> MARIA LUÍSA SÁ E MELO, Dr.<sup>a</sup> MARIA TERESA COSTA PINHO e Dr.<sup>a</sup> MARIA DA GRAÇA RALHA GONÇALVES, a realizar no *Departamento de Química Farmacêutica* — Casa dos Contadores — Rua do Norte — Tel. 244 93.

### Semanas de 6 a 10 e 13 a 17 de Março

- Determinações de catecolaminas.
- Fluorimetria em enzimologia.
- Enzimologia clínica: doseamentos clássicos e «kits».
- Doseamento de ácido hidroxí-indol-acético na urina.
- Doseamento do ácido vanilmandélico na urina.
- Determinação do iodo proteico.

Trabalhos dirigidos pelo Dr. ORLANDO PINTO, Dr.<sup>a</sup> HELENA AUGUSTA ANDRADE COSTA RAMOS e Dr. ADRIANO TEIXEIRA BARBOSA DE SOUSA, a realizar no *Departamento de Biologia e Bioquímica Aplicada* — Edifício do Museu — Couraça dos Apóstolos, 51 r/c Esq. — Tel. 227 88.

#### Semana de 10 a 14 de Abril

Provas bioquímicas no diagnóstico microbiológico:

— Métodos clássicos

- . Reacções bioquímicas, incluindo o estudo das fermentações açucaradas pelo emprego de Taso-discos
- . Reacções de aglutinação

— Métodos industrializados

- . Micrométodo API para identificação rápida de enterobacteriáceas
- . Micrométodo «Enterotube» para identificação diferencial de enterobacteriáceas
- . Tiras reagentes Pathotec
- . Lâminas Uricult

Trabalhos dirigidos pela Dr.<sup>a</sup> OLGA GODINHO CRAVO RODRIGUES, a realizar no *Departamento de Biologia e Bioquímica Aplicada* — Edifício do Museu — Couraça dos Apóstolos, 51 r/c Esq. — Tel. 227 88.

#### Semana de 17 a 21 de Abril

- Soro diagnóstico da sífilis pelo método qualitativo de KOLMER.
- Soro diagnóstico da sífilis pelo método quantitativo de KOLMER (escalas de hemólise).
- Soro diagnóstico da sífilis pelo método qualitativo de REITER.
- Soro diagnóstico da sífilis pelo método quantitativo de REITER.
- Soro diagnóstico da sífilis pelo método qualitativo de KLINE.
- Soro diagnóstico da sífilis pelo método quantitativo de KLINE.

Trabalhos dirigidos pela Dr.<sup>a</sup> MARIA ELISETTE DA SILVA DIAS CARVALHAS, a realizar no *Departamento de Biologia e Bioquímica Aplicada* — Edifício do Museu — Couraça dos Apóstolos, 51 r/c Esq. — Tel. 227 88.

**Semana de 24 a 28 de Abril**

- Proteinograma do soro humano, por electroforese em papel.
- Glucidograma do soro humano por electroforese em papel.
- Lipidograma do soro humano por electroforese em papel.

Trabalhos dirigidos pelo Prof. Doutor ANTÓNIO PINHO DE BRÓJO, a realizar no *Departamento de Biologia e Bioquímica Aplicada* — Edifício do Museu — Couraça dos Apóstolos, 51 r/c Esq. — Tel. 227 88.

**Semana de 1 a 5 de Maio**

- Dosagem do sódio por fotometria de chama (soro e plasma).
- Dosagem do potássio por fotometria de chama (soro, plasma e glóbulos).
- Medição do diâmetro dos eritrócitos.
- Estudo da hemoglobina sanguínea por electroforese.

Trabalhos dirigidos por Dr.<sup>a</sup> CLARISSE COSTA RAMOS BANDEIRA e Dr.<sup>a</sup> MARIA ISABEL CASTILHO MAMEDE DOS SANTOS, a realizar no *Departamento de Biologia e Bioquímica Aplicada* — Edifício do Museu — Couraça dos Apóstolos, 51 r/c Esq. — Tel. 227 88.

**Semana de 8 a 12 de Maio**

- Proteinograma do soro por electroforese em acetato de celulose.
- Glucidograma do soro humano por electroforese em acetato de celulose.
- Lipidogramado soro humano por electroforese em acetato de celulose.
- Iso-enzigrama.

Trabalhos dirigidos pelo Dr. ORLANDO PINHEIRO RAFAEL PINTO e Dr.<sup>a</sup> CLARISSE COSTA RAMOS BANDEIRA, a realizar no *Departamento de Biologia e Bioquímica Aplicada* — Edifício do Museu — Couraça dos Apóstolos, 51 r/c Esq. — Tel. 227 88.

**Semana de 15 a 19 de Maio**

- Numeração globular pelo celoscópio.
- Provas funcionais.
- Estudo dos lípidos.
- Espectrofotometria de absorção atómica (cálcio e magnésio) em análises clínicas. Demonstração prática com *Varian* — *Techtron*.
- Organização de um laboratório de análises químico-biológicas.
- Documentação diversa sobre equipamento de análises químico-biológicas.

- Organização da Informação bibliográfica pessoal e metodologia do trabalho de investigação.
- Visita a uma unidade industrial.
- Almoço de confraternização.
- Sessão de encerramento, sob a Presidência do Ex.<sup>mo</sup> Senhor Reitor da Universidade.

Trabalhos dirigidos por Prof. Doutor JOSÉ RAMOS BANDEIRA, Dr. ORLANDO PINHEIRO RAFAEL PINTO, Dr.<sup>a</sup> CLARISSE COSTA RAMOS BANDEIRA, Dr.<sup>a</sup> MARIA LUÍSA DA CUNHA PINTO, e Dr.<sup>a</sup> LUCÍLIA MATOS PAIVA, a realizar no *Departamento de Biologia e Bioquímica Aplicada* — Edifício do Museu — Couraça dos Apóstolos, 51 r/c Esq. — Tel. 227 88.

● Sumário de duas reuniões técnicas promovidas pelo núcleo de especialistas em análises químico-biológicas do Distrito de Santarém:

Realizou-se no mês de Maio em Tomar promovida pelas Sessões de Estudo uma reunião de Química Clínica extensiva a todos os colegas do continente, os quais comparaceram em número superior a uma centena, durante dois dias consecutivos (sábado à tarde e domingo de manhã).

Os temas sujeitos depois a discussão e acompanhados de diapositivos e filmes foram os seguintes: Quantidades e Unidades em Química Clínica segundo o preceituado pela Federação Internacional de Química Clínica (Dr. Santos Silva), Glicose (Dr.<sup>a</sup> Maria Fernanda Galo), Cloretos (Dr.<sup>a</sup> Rosa Maria dos Santos), Billirrubina (Dr. Pereira de Almeida), Colesterol (Dr.<sup>a</sup> Suzette Esperto), Cálcio (Dr. Fernando Alvarenga), Ureia (Dr.<sup>a</sup> Filomena Lopes), Protrombina (Dr. Virgílio dos Santos), Fosfatases (Dr.<sup>a</sup> Maria do Carmo Cavalheiro), Hemoglobina (Dr. Santos Silva), Trigliceridos (Dr.<sup>a</sup> Filomena Lopes), Ácido Úrico (Dr. João Tavares) e Imunoglobulinas (Dr.<sup>a</sup> Maria Laura de Palma-Carlos).

Dentro de um programa de «Educação Laboratorial Contínua» foram distribuídas publicações sobre metodologia referentes a temas discutidos nas Sessões de Estudo.

Ficou assente que para o próximo ano as Sessões de Estudo se ocupassem do «Controlo de Qualidade» em Química Clínica à semelhança do que vem acontecendo em quase todos os países da Europa e nos Estados Unidos da América.

Ao mesmo tempo decorreu uma exposição por parte das firmas representantes da indústria biológica sobre aparelhos e reagentes para Química Clínica.

Em Novembro teve lugar a primeira sessão do presente ano lectivo que se efectuou no domingo 7 pelas 10 horas. A escolha de domingo para reuniões ao nível distrital tornou-se aconselhável por os interessados estarem livres dos seus afazeres profissionais, à semelhança do que já acontece em certos países.

A sessão foi subordinada ao tema EXAME BACTERIOLÓGICO DE URINAS esteve a cargo da Dr.<sup>a</sup> Maria Filomena Lopes que dissertou sobre a colheita de urina pela técnica do «Midistream» em vez da algaliação, conduta laboratorial para a identificação das bactérias e contagem de colónias, merecendo esta, larga dissertação, por quanto a contagem de colónias reveste-se de grande significado nas crianças, diabéticos e grávidas. Depois de fazer um estudo comparativo das várias técnicas de contagem de colónias estudou uma nova técnica a do URICULT que permite uma contagem rápida e que comparado com a técnica «standard» das placas dão resultados sobreponíveis. Esta dissertação foi acompanhada de projecção de diapositivos e de um filme efectuado pelos laboratórios ORION da Universidade de Helsínquia com comentários dos Dr. Jan Podvivinec que esteve presente e que relatou o desquite em massa efectuado na Holanda e na Finlândia.

A seguir o Dr. H. Santos Silva como complemento dissertou sobre ANTIBIOGRAMA fazendo um apelo para que os pormenores técnicos descritos sejam seguidos por todos os colegas de modo a obter-se uniformidade nos resultados, visto que as estatísticas nos tem revelado que nem sempre se tem observado, o que traduz resultados diferentes na interpretação laboratorial. Deste modo foi estudado o meio de cultura, inóculo, discos de sensibilidade (que deveriam ser controlados pelo Estado), critério de escolha dos fármacos e interpretação laboratorial dos testes.

## Festejando...

É um prazer anunciarmos à Classe Farmacêutica a existência de mais um Doutor. Trata-se do nosso colega Dâmaso José da Silva Gomes que, nos dias 11 e 13 de Dezembro passado, perante um Júri presidido pelo Vice-Reitor da Universidade do Porto e constituído pelos actuais Catedráticos da Faculdade de Farmácia e ainda pelo Prof. jubilado Laroze Rocha, defendeu a sua Dissertação — Estudos sobre fluorescência, variação do poder fluorescente das soluções de diversas substâncias como a concentração e o pH do meio — e, ainda, os pontos sorteados que versavam os assuntos: «Ligação carbono-carbono» e «Alterações de medicamentos. Ensaio de decomposição acelerada».

É de realçar que, no seu vasto e interessante «curriculum», o novo Doutor possui a Licenciatura em Ciências Físico-Químicas e desempenha, desde 1961, Funções Docentes na Escola Naval.

# ADENDA DA FARMACOPEIA

## CORRIGENDA E ANOTAÇÕES

### ÁLCOOL CETÍLICO

(Adenda 1961)

Onde se lê: «Aqueça à ebulição uma mistura de 0,5 g de álcool cetílico...», deve ler-se: «Aqueça à ebulição uma mistura de 2 g de álcool cetílico...».

### ALGODÃO

(Pág. 50)

Acrescentar, depois da pesquisa de «*matérias corantes*»:  
Examinado à luz ultra-violeta filtrada, não deve apresentar fluorescência (*branqueadores fluorescentes*).

### ÂMIDOFEBRINA

(Págs. 56 e 57)

Onde se lê: «pouco solúvel no éter», deve ler-se: «solúvel em cerca de 13 partes de éter».

Onde se lê: «Fusível a cerca de 108°», deve ler-se: «Fusível entre 106 e 108°».

Substituir o doseamento pelo seguinte: «Dissolva 0,25 g da amidofebrina em 20 ml de ácido acético anidro e 20 ml de dioxano; ajunte III gotas da solução acética de cloreto de metil-rosanilina e ácido perclórico decinormal até a viragem. Repita o ensaio nas mesmas condições mas sem a adição da amidofebrina. Calcule a percentagem multiplicando a diferença entre os números de mililitros do ácido gastos nos dois ensaios por 9,252».

### AMINOFILINA

(Adenda 1961)

Na pesquisa de *alcaloides estranhos* utilizar 5 ml da solução em vez de 2 ml.

## AZOTITO DE AMILO

(Pág. 77)

Na pesquisa de *aldeído valérico* o aquecimento deve fazer-se apenas durante um minuto.

## BISSULFITO DE SÓDIO

(Pág. 97)

Acrescentar no fim do artigo:

Pode substituir-se o Metabissulfito de sódio — *Natrii metabissulfis* — ou *pirossulfito de sódio*, pó-branco, cristalino, de cheiro sulfuroso, mais estável, muito solúvel na água, com reacção ácida ao tornassol, menos no álcool.

O produto deve conter, no mínimo, 90 por cento de  $S_2 O_5 Na_2$  quando doseado por técnica análoga à referida para o bissulfito, mas utilizando o coeficiente 2,377.

## BITARTARATO DE POTÁSSIO

(Pág. 98)

Na pesquisa do cálcio, onde se lê: «não deve turvar...», deve ler-se: «não deve precipitar...».

## BITIOL

(Pág. 99)

Acrescentar no fim do artigo:

Não confunda com o Tumenolsulfonato de amónio ou Tumenol-amónio — *Ammonii thumenolas* — produto obtido igualmente por destilação seca de xistos betuminosos e subsequentes tratamentos pelo ácido sulfúrico e pela amónia, mas que contém cerca de metade do enxofre total. É também um líquido espesso, de cor anegrada, de propriedades físico-químicas vizinhas do bitiol.

## CÂNHAMO INDIANO E SEU EXTRACTO

(Págs. 121 e 250)

Eliminar as respectivas monografias.

## CIANOCOBALAMINA

(Adenda 1961)

Na pesquisa da *pseudocianocobalamina*, onde se lê: «rejeite a camada inferior...» deve ler-se: «separe a camada inferior...».

## CITRATO DE SÓDIO

(Pág. 158)

Na determinação de «*limite de ácidos livres*» e «*limite de álcalis*» as quantidades das soluções decinormais utilizadas deverão ser 0,5 ml e não 0,1 ml.

## CLORANFENICOL

(Adenda 1961)

Na primeira reacção de identificação, onde se lê: «misture ao líquido 0,01 g de acetato de sódio anidro», deve ler-se: «misture ao líquido 0,1 g de acetato de sódio anidro».

Acrescentar depois da nota do Palmitato de cloranfenicol mais o seguinte:

O produto apresenta-se sob três formas cristalinas, uma das quais é destituída de interesse terapêutico.

O preparado cristalino habitual, por dissolução em duas partes de álcool e adição, agitando, a igual volume de água, dá um produto activo que é conhecido com o nome de Palmitato de cloranfenicol amorfo.

## CLORIDRATO DE EFEDRINA

(Pág. 176)

Inserir no artigo a seguinte indicação:

Não confunda com a Efedrina — *Ephedrinum* — ou Efedrina básica, cristais incolores ou pó branco, cristalino, fusível entre 38 e 41°, muito solúvel no álcool, no clorofórmio e no éter; solúvel nos óleos e na água, com reacção alcalina ao tornassol.

## CLORIDRATO DE PAPAVERINA

(Pág. 182)

Eliminar a pesquisa de «*substâncias orgânicas carbonizáveis*» e de «*criptopina*».

## CLORIDRATO DE PIRIDOXINA

(Adenda 1961)

No doseamento, onde se lê: «ajunte II gotas de solução a 0,5 por cento de eosina e solução decinormal...», deve ler-se: «ajunte II gotas de solução a 0,5 por cento de eosina, 5 ml de ácido acético e solução decinormal...».



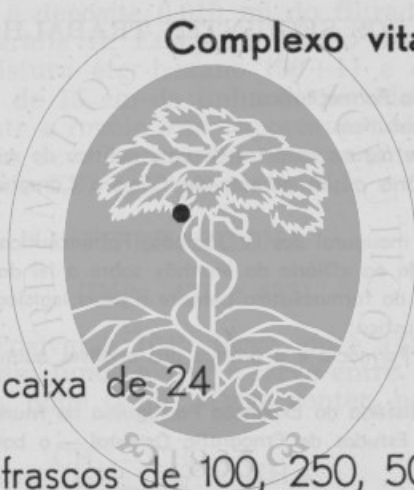
# FOSFO-GLUTIRON

---

Acido glutâmico (sal sódico)

Fósforo orgânico

Complexo vitamínico B



**AMPOLAS:** caixa de 24

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

**GRANULADO:** frasco de 100 g.

da Ordem dos Farmacêuticos

**LABORATÓRIO SAÚDE, LDA.**

RUA DE SANTO ANTÓNIO À ESTRELA, 44 - LISBOA

# FACTOS E PROBLEMAS DA FARMÁCIA PORTUGUESA

Pelo Prof. A. C. CORREIA DA SILVA

EDIÇÃO DE CONJUNTO NUM ÚNICO VOLUME,  
COM PREFÁCIO DO

**Prof. GUILHERME BRAGA DA CRUZ,**

DOS SEGUINTE TRABALHOS:

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

Centro de Documentação Farmacêutica

da Ordem dos Farmacêuticos

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

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

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

## CLORETO DE BENZALCÓNIO

(Adenda 1961)

Onde se lê: «solução vigesinormal de ferricianeto», deve ler-se: «solução vigesimolar de ferricianeto».

## PARACETOFENETIDINA

(Págs. 410 e 421)

Acrescentar o seguinte ensaio:

«Agite 1 g de paracetofenetidina com 5 ml de éter, filtre ao fim de 15 minutos e deposite 0,010 ml do filtrado numa placa de sílica para cromatografia II. Efectue o ensaio usando como líquido desenvolvvente a mistura éter-hexano (99+1) e deixe que a fase móvel suba a cerca de 15 cm da linha de partida; seque a placa à temperatura ambiente e revele com vapores de iodo.

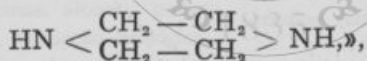
O cromatograma deve apresentar apenas uma mancha acastanhado de Rf cerca de 0,27 (*p*-cloro-acetanilida e outras substâncias estranhas)».

## PIPERAZIDINA

(Págs. 431 e 432)

Onde se lê: «Fusível a 104°; ferve entre 145 e 146°...», deve ler-se: «Quando anidra funde a 104° e ferve entre 145 e 146°...».

No doseamento, onde se lê: «Deve conter, no mínimo, 98 por cento de



deve ler-se: «Deve conter, no mínimo, 98 por cento de



No mesmo doseamento utilizar-se-á o coeficiente 7,770, em vez de 3,445.

Acrescentar no fim do artigo:

O Adipato de piperazidina — *Piperazidini adipas* — é um pó branco, cristalino, inodoro, solúvel na água, insolúvel no álcool, fusível a 250°, com decomposição. Equivale a cerca de 37 por cento de piperazidina anidra.

## POLISSORBATO

(Suplemento 1961)

Acrescentar, depois da densidade:  
Índice de refração 1,471 a 1,472.

Acrescentar, depois do índice de saponificação:

Não confunda com o Polissorbato 20 — *Polissorbatum 20* — ou Tween 20, mistura complexa de éteres poli-oxietilénicos de estéres lauricos parciais de anidridos do sorbitol, líquido, viscoso, límpido, amarelo-claro, de índice de refração 1,461 a 1,462, que por diluição com dois terços do seu volume de água não dá massa gelatinosa.



## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

## ENCERADO CONTRA OS CALOS

DA  
FARMÁCIA SOBREIRO  
TOMAR

— Farmacopeia Europeia — aplicação e  
— Preço 130 Francos — Edição  
neuve S. A. — 1971.

Volume encadernado de cerca de 570 páginas, esta 2.<sup>a</sup> parte da Farmacopeia Europeia, também publicada sob a orientação do Prof. Carl Stainier, que entrará oficialmente em vigor nos países do «Mercado Comum», tem como fim principal a tentativa de unificação das farmacopeias nacionais e a normalização e controle industrial dos medicamentos.

As primeiras 70 páginas tratam de métodos analíticos gerais: fluorometria, cromatografia gasosa, identificação de hormonas esteroides por cromatografia em placa, alguns métodos de doseamento (alumínio, cálcio e fenol nas vacinas, álcool), poder hemolítico das drogas, titulação biológica de antibióticos, ensaios de esterilidade, ensaio de pirogêneos, etc.

## EDIÇÕES A VENDA NO SINDICATO

Lei do Exercício da Profissão Farmacêutica —  
(Dec. Lei n.º 48 547) ... 10\$00

Estatística Aplicada a Medicamentos (Série de 8 lições, stencil ..... 60\$00

Propriedade de Farmácia  
Estudo crítico, pelo  
monógrafo de Doutor Braga da  
de 290 páginas e os ensaios dos fármacos apresentam a mesma sistematização do I volume; e pode dizer-se que quase na sua totalidade são drogas clássicas, já inscritas nas edições menos recentes das outras farmacopeias.

A última parte do volume (cerca de 50 páginas) constitui um capítulo bastante desenvolvido de «Análise estatística dos resultados dos doseamentos e ensaios biológicos», com os conceitos e definições básicas, tipos de técnicas e exemplos de ensaios (com os respectivos cálculos).

A. Marques Leal

# Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

Acrescentar, depois do índice de saponificação:

Não confunda com o Polissorbato 20 — *Polissorbatum 20* — ou Tween 20, mistura complexa de éteres poli-oxietilénicos de estéres lauricos parciais de anidridos do sorbitol, líquido, viscoso, límpido, amarelo-claro, de índice de refração 1,461 a 1,462, que por diluição com dois terços do seu volume de água não dá massa gelatinosa.

...micina

...m., 21 (2), 77 (1971)

Na página 126, Tabela 2, deve ler-se:  $P < 0,001$

$P < 0,001$

$P < 0,05$

$P > 0,4$

Na página 128, Tabela 4, na última coluna deveria estar  $P > 0,2$

$P < 0,01$

$P > 0,05$

$P > 0,7$

Na página 130, Tabela 7, onde está  $P > 0,6$  deveria estar  $P < 0,6$

Na página 131,

Onde se representa ..... Sup C

devia estar ..... Sup S-Labr 50

Na página 137, linha 11.<sup>a</sup>, leia-se:

O confronto dos supositórios preparados com a Massa Estarinum e os obtidos com polietilenoglicóis não mostraram diferenças significativas à 1 h e às 5 horas. À 1/2 h e às 3 horas, são diferentemente significativas (sendo mais elevadas à 1/2 hora e mais baixas às 3 horas, no caso do emprego de polietilenoglicol).

Na página 137, linha 35.<sup>a</sup>, leia-se: obtidos pelo emprego da hialuronidase, às 1/2 e 1 horas.

Na página 138, linha 44.<sup>a</sup>, leia-se: with the suppositories obtained with Massa Estarinum than those prepared with polyethyleneglycol.

Na página 139, linha 3.<sup>a</sup>, leia-se: pocire at 1 hour and at 5 hours. The difference is significant at 1/2 and 3 hours, being the blood levels higher at 1/2 hour and lower at 3 hours in the case of the polyethyleneglycol base.

## ENCERADO CONTRA OS CALOS

DA  
FARMÁCIA SOBREIRO  
TOMAR

O calicida de fácil aplicação e  
excelentes resultados.

Distribuidores:

ESTABELECIMENTOS  
BARRAL, LDA.

Pr. José Fontana, 4 — Lisboa

## EDIÇÕES A VENDA NO SINDICATO

Lei do Exercício da Pro-  
fissão Farmacêutica —  
(Dec. Lei n.º 48 547) ... 10\$00

Estatística Aplicada a Me-  
dicamentos (Série de 8  
lições, stencil ..... 60\$00

Propriedade de Farmácia  
(Estudo crítico, pelo  
Prof. Doutor Braga da  
Cruz) ..... 30\$00

Noções de Educação Sani-  
tária (Trad. da Dr.ª M.  
Serpa dos Santos) ..... 80\$00

A Cobrança acrescem as despesas

## REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

### ASSINATURAS:

Série de 4 Tomos (1 ano)

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

### ANÚNCIOS:

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

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

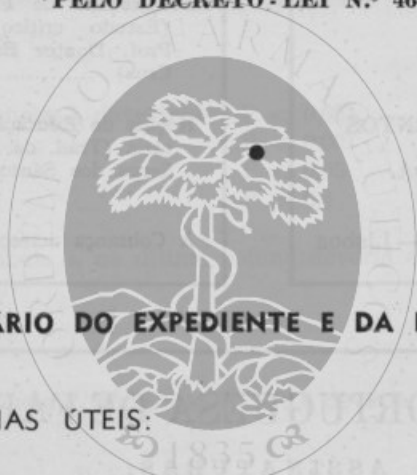
Há descontos para séries anuais e os preços líquidos são acrescidos 10%  
para o imposto do selo.

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

# SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS

**ESTATUTO APROVADO**

**PELO DECRETO-LEI N.º 46 997**



**HORÁRIO DO EXPEDIENTE E DA BIBLIOTECA:**

**DIAS ÚTEIS:**

— das 9,30 às 12,30 h e das 14,30 às 18 h.

**SABADOS:**

— das 9,30 às 12,30 h.

**REUNIÕES DA DIRECÇÃO:** Às 5.<sup>as</sup> feiras, das 21 às 24 h.



NA GRIPE  
E DOENÇAS  
INFECCIOSAS  
DA ÁRVORE RESPIRATÓRIA



# Bêcê

ORAL

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

**REFORÇA AS DEFESAS  
DO ORGANISMO**

**PREVINE AS REACÇÕES  
SECUNDÁRIAS DOS ANTIBIÓTICOS  
E QUIMIOTERÁPICOS**

CAIXAS DE 10 CARTEIRAS DE GRANULADO SOLÚVEL  
CONTENDO

ALTAS DOSES DE COMPLEXO B +  
VITAMINA C 500 mg



LUSOFÁRMACO · LISBOA · MILÃO

# TROPODERM

SUPOSITÓRIOS  
CREME

NEOMICINA  
DIFENILPIRALINA  
NILIDRINA  
HIDROCORTISONA

**Bial**

Excipiente  
dermatofílico

Inocuidade  
absoluta

Tolerabilidade  
perfeita

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

Anestesia  
local

Actividade  
antiflogística

Activação  
da  
circulação

Actividade  
antialérgica

Actividade  
bactericida

TROPODERM **Bial** é um produto apresentado em Portugal  
sob licença exclusiva de Troponwerke Alemanha

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos