

TECNOLOGIA FARMACÊUTICA

**Biblioteca da Faculdade de Farmácia  
UFRJ**



L. NOGUEIRA PRISTA • A. CORREIA ALVES • RUI MORGADO

---

# TECNOLOGIA FARMACÊUTICA

II Volume

4.<sup>a</sup> Edição

Biblioteca de Ciências da Farmácia  
UFRJ

Serviço de Educação  
FUNDAÇÃO CALOUSTE GULBENKIAN

**IRRADIAÇÃO SUL LTDA**  
www.irradiacao.com.br Tel (51)333-2241  
info@irradiacao.com.br Fax (51)333-1107  
Porto Alegre - RS - Brasil

COM A COLABORAÇÃO DE  
J. M. SOUSA LOBO

Biblioteca ( ) do do de Farmácia  
F.F.J.  
N.º 3421 Data 30/03/2000

615.4  
P0591e  
4. ed. v. 2 ex. 2

Reservados todos os direitos de acordo com a lei  
Edição da  
FUNDAÇÃO CALOUSTE GULBENKIAN  
Avenida de Berna | Lisboa

Dep. Legal 89420/95

ISBN 972-31-0682-5

## FORMAS FARMACÊUTICAS OBTIDAS POR DISPERSÃO MOLECULAR: SOLUÇÕES

### 9.1. GENERALIDADES

As soluções são misturas homogêneas formadas por dois componentes distintos: o *solvente* e o *soluto*, também designado por *solvido* ou *dissolvido*. Quando, porém, só um dos componentes é líquido, este designa-se sempre por *solvente*, e, no caso de todos serem líquidos, considera-se como *solvente* aquele que figure em *maior proporção*.

Do ponto de vista teórico, podemos admitir a existência de soluções cujo solvente é um sólido, um gás ou um líquido, se bem que, habitualmente, o termo *solução* se aplique, apenas, aos sistemas em que o solvente é representado por um líquido. É este, aliás, o único caso que trataremos no presente capítulo, pois nele estão incluídas as soluções farmacêuticas.

A solubilidade de uma substância num determinado solvente não é ilimitada. De facto, quando se põe um sólido em contacto com um líquido que não exerça sobre aquele qualquer acção química, pode acontecer que o sólido se dissolva totalmente no líquido em questão, se dissolva apenas parcialmente ou seja praticamente insolúvel nele.

Tal facto significa que uma substância pode ser mais ou menos solúvel num certo líquido, isto é, cada produto tem um *coeficiente de solubilidade* característico, o qual é definido como sendo a concentração, a determinada temperatura, da respectiva solução saturada. Esta, por sua vez, é toda a solução que se encontra em equilíbrio com um excesso de solvido, dizendo-se que é *não saturada* quando esse equilíbrio não tenha sido atingido e *sobressaturada* quando a sua concentração ultrapassa a da solução saturada.

Nas soluções verdadeiras as substâncias dissolvidas atingem um alto grau de dispersão, apresentando as partículas dimensões inferiores a  $0,001\ \mu\text{m}$ , o que representa as condições ideais para a absorção dos compostos medicamentosos pelo organismo, sendo esse um dos motivos por que a forma galénica *Solução* é tão largamente utilizada.

Na realidade, as soluções ocupam hoje em dia um lugar destacado em todas as farmacopeias, representando a forma farmacêutica geralmente preferida para a administração de medicamentos.

Mercê disso, e porque é uma das operações mais rotineiramente executada em todos os laboratórios, há o risco de criar-se a ideia preconcebida de que a dissolução é uma operação banalíssima e praticável sem qualquer dificuldade de maior, quando a realidade é bem outra. São tantos e tão variados os factores que nela intervêm, como a temperatura, interacções solvente-soluto, estado de divisão da substância a dissolver, agitação, constante dieléctrica do soluto e do solvente, pH, etc., que a sua simples enunciação dá já uma pálida ideia das dificuldades que podem surgir ao praticar-se uma operação que à primeira vista parece tão simples de executar.

Exactamente por isso, não é exagero dizer que se a dissolução é uma operação que muitas vezes se reveste de extrema facilidade, também não é menos verdade que, nalguns casos, levanta problemas bastante difíceis, cuja resolução exige do farmacêutico um conhecimento adequado dos vários fenómenos com ela directa ou indirectamente relacionados, os quais procuraremos discutir mais adiante.

## 9.2. MODOS DE EXPRESSAR A SOLUBILIDADE

Uma vez que numerosas substâncias são prescritas sob a forma de solução, é da maior conveniência que o farmacêutico esteja familiarizado com a solubilidade dos fármacos de uso mais corrente. Em muitos casos, as farmacopeias indicam, com precisão, essa solubilidade, sendo de ter em conta, porém, que a maneira de a exprimir varia de um livro para o outro. Assim, a *Farmacopeia Portuguesa IV* indicava que a solubilidade, quando não houvesse indicação especial, era referida à temperatura de 15°C e definia-a como o *número de partes de solvente necessárias* para dissolver *uma parte de soluto*. A nossa actual Farmacopeia adopta um critério menos rígido, designando a solubilidade de uma substância nela descrita, na rubrica *características*, por termos como *muito solúvel*, *facilmente solúvel*, etc., cujo significado se dá na Tabela CXV.

**Tabela CXV.** Termos usados na Farmacopeia Portuguesa V para indicar a solubilidade aproximada de uma substância, para uma temperatura compreendida entre 15 e 25°C

<i>Termos</i>	<i>Quantidade relativa de solvente, em volume, para 1 parte de soluto, em massa</i>
Muito solúvel.....	Menos de 1 parte
Facilmente solúvel.....	De 1 a 10 partes
Solúvel.....	De 10 a 30 partes
Ligeiramente solúvel .....	De 30 a 100 partes
Pouco solúvel .....	De 100 a 1000 partes
Muito pouco solúvel .....	De 1000 a 10 000 partes
Praticamente insolúvel .....	Mais de 10 000 partes

### 9.3. MODOS DE EXPRESSAR A CONCENTRAÇÃO DAS SOLUÇÕES

A quantidade de substância dissolvida em qualquer solução pode indicar-se de várias maneiras: em percentagem, molaridade, normalidade, equivalentes ou miliequivalentes. Em Farmácia, porém, a concentração de uma solução exprime-se quase sempre em percentagem, a qual, segundo a Farmacopeia Portuguesa V, pode ser indicada de quatro modos diferentes:

- 1.º — *Percentagem expressa em massa de substância dissolvida em 100 ml de solução (m/V)*. — Neste caso entende-se que em 100 ml de solução existem  $x$  g de substância dissolvida. Assim, uma solução a 5% (m/V) de glucose contém em 100 ml de solução 5 g daquele açúcar.
- 2.º — *Percentagem expressa em massa de substância dissolvida em 100 g de solução (m/m)*. — Significa que cada 100 g de solução têm dissolvidos  $x$  g de soluto. Exemplo: a solução a 10% (m/m) de cloreto de sódio contém em 100 g de solução 10 g daquele sal. É o critério mais utilizado nas prescrições magistrais.
- 3.º — *Percentagem expressa em volume de substância dissolvida em 100 ml de solução (V/V)*. — Indica o número de ml de produto dissolvido em 100 ml de solução. Deste modo, uma solução de glicerina a 10% (V/V) conterá em 100 ml 10 ml daquele líquido.
- 4.º — *Percentagem expressa em volume de substância dissolvida por massa de solução (V/m)*. — Indica o número de mililitros de substância em 100 g de produto final.

A Farmacopeia Portuguesa V cita ainda a expressão partes por milhão (ppm), muito utilizada em Química Analítica e que se refere habitualmente a massa por massa.

A concentração de uma solução pode ainda exprimir-se em miliequivalentes (mEq), que indicam as concentrações dos iões existentes nas soluções de electrólitos destinadas a serem administradas, geralmente, por via endovenosa.

Um *mEq* corresponde a 1/1000 de um *Eq*, sendo este o peso de uma substância que se combina com um átomo-grama de hidrogénio. Portanto, um *Eq* é o peso de um átomo-grama ou de um radical dividido pela respectiva valência.

Assim, por exemplo, o peso atómico do  $\text{Na}^+$  é 22,98 (aproximadamente 23) e o seu *Eq* determina-se dividindo esse peso pela valência daquele metal, que é 1. Temos, pois, que o *Eq* do  $\text{Na}^+$  é 23:1, ou seja, 23 g, e o seu miliequivalente é igual a 23:1000, ou seja cerca de 0,023 g ou 23 mg. Um *mEq* de  $\text{Na}^+$  combina-se com um *mEq* de Cl, originando um *mEq* de NaCl que, por seu turno, é igual a cerca de 0,0585 g ou 58,5 mg.

No entanto, se o catião do sal for bivalente ou o sal contiver dois catiões monovalentes, o *Equivalente-grama* destes compostos obtém-se dividindo o respectivo peso molecular por 2; analogamente, no caso do composto conter três catiões monovalentes, o seu *Egg* corresponderá ao respectivo peso molecular, mas agora dividido por 3.

É de notar que a água de hidratação de um composto tem que ser considerada na determinação do seu peso molecular, embora não interfira na valência.

A título de exemplo, vejamos como se determinam os *Egg* de vários sais:

$$\frac{\text{NaCl}}{1}, \frac{\text{NaH}_2\text{PO}_4}{1}, \frac{\text{NH}_4\text{Cl}}{1}, \frac{\text{NaHCO}_3}{1}, \frac{\text{Na}_2\text{HPO}_4, 12\text{H}_2\text{O}}{2},$$

$$\frac{\text{CaCl}_2, 6\text{H}_2\text{O}}{2}, \frac{\text{K}_3\text{PO}_4, 12\text{H}_2\text{O}}{3},$$

O cálculo do número total de *mEq* num determinado volume de uma solução pode fazer-se dividindo a quantidade de electrólitos, expressa em g, existente nesse volume, pelo respectivo *mEq*, também expresso em g. Vejamos dois exemplos:

1) Suponhamos uma solução contendo 1,20 g de bicarbonato de sódio em 20 ml e que pretendíamos saber o número de *mEq* nela contidos.

O P.M. do bicarbonato de sódio é 84,02, pelo que o seu *mEq* é igual a 0,084. Como a solução contém, em 20 ml, 1,2 g desta substância, o número de *mEq* existente nesse volume será  $\frac{1,2}{0,084} = 14,3$  ou seja, a solução em referência contém 14,3 *mEq* de  $\text{Na}^+$  e 14,3 *mEq* de  $\text{HCO}_3^-$ .

2) Suponhamos uma outra solução contendo 6 g de cloreto de sódio e 5,6 g de lactato de sódio em 1000 ml. Para determinar os *mEq* nela existentes temos:

O P.M. do NaCl é 58,5, pelo que o seu *mEq* é igual a 0,0585 e o número de *mEq* correspondente a 6 g deste sal é  $\frac{6}{0,0585} = 102,6$  *mEq* de Na e 102,6 *mEq* de Cl.

Por outro lado, o P.M. do lactato de sódio é 112 e o seu *mEq* = 0,112. Logo,  $\frac{5,6}{0,112} = 50$ , o que significa que a solução contém 50 *mEq* de  $\text{Na}^+$  correspondentes a 5,6 g deste sal e mais 50 *mEq* de lactato. Deste modo, o número total de *mEq*, em 1000 ml desta solução será:

$$\begin{array}{l} \text{Na} \dots\dots\dots (102,6 + 50) = 152,6 \text{ mEq} \\ \text{Cl} \dots\dots\dots = 102,6 \text{ mEq} \\ \text{Lactato} \dots\dots\dots = 50,0 \text{ mEq} \end{array}$$

Na Tabela CXVI indicamos a composição de algumas soluções electrolíticas, com a correspondência entre as respectivas composições, expressas em g/100 ml, e o número de *mEq* de cada um dos seus componentes, também em 100 ml de solução.

**Tabela CXVI.** Correspondência entre as concentrações dos componentes de várias soluções, em g/100 ml e em *mEq*

<i>Componentes</i>	<i>Concen- tracções</i>	<i>Eq</i>	<i>mEq</i>	<i>N.º de mEq de cada componente em 100 ml</i>	
Bicarbonato de sódio	{	6	84,02	0,0840	Na <sup>+</sup> 71,4 HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> 71,4
NaHCO <sub>3</sub> , P.M. 84,02		8	84,02	0,0840	Na <sup>+</sup> 95,2 HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> 95,2
Cloreto de amónio	{	0,9	53,50	0,0535	NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> 16,8 Cl <sup>-</sup> 16,8
NH <sub>4</sub> Cl, P.M. 53,50		2,0	53,50	0,0535	NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> 37,4 Cl <sup>-</sup> 37,4
Cloreto de cálcio	10	$\frac{219,09}{2} =$	0,1095	Ca <sup>2+</sup>	91,3
CaCl <sub>2</sub> , 6H <sub>2</sub> O, P.M. 219,09		109,55		Cl <sup>-</sup>	91,3
Cloreto de potássio	{	7,5	74,55	0,0746	K <sup>+</sup> 100,5 Cl <sup>-</sup> 100,5
		10	74,55	0,0746	K <sup>+</sup> 134,0 Cl <sup>-</sup> 134,0
		13,6	74,55	0,0746	K <sup>+</sup> 182,3 Cl <sup>-</sup> 182,3
Cloreto de sódio	{	0,9	58,45	0,0585	Na <sup>+</sup> 15,4 Cl <sup>-</sup> 15,4
		5,0	58,45	0,0585	Na <sup>+</sup> 85,5 Cl <sup>-</sup> 85,5
		10,0	58,45	0,0585	K <sup>+</sup> 170,9 Cl <sup>-</sup> 170,9
		20,0	58,45	0,0585	Na <sup>+</sup> 341,9 Cl <sup>-</sup> 341,9

Na Tabela CXVI indicamos a composição de algumas soluções electrolíticas, com a correspondência entre as respectivas composições, expressas em g/100 ml, e o número de *mEq* de cada um dos seus componentes, também em 100 ml de solução.

**Tabela CXVI.** Correspondência entre as concentrações dos componentes de várias soluções, em g/100 ml e em *mEq*

Componentes	Concen- trações	Eq	mEq	N.º de mEq de cada componente em 100 ml	
Bicarbonato de sódio	{	6	84,02	0,0840	Na <sup>+</sup> 71,4 HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> 71,4
NaHCO <sub>3</sub> , P.M. 84,02		8	84,02	0,0840	Na <sup>+</sup> 95,2 HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> 95,2
Cloreto de amónio	{	0,9	53,50	0,0535	NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> 16,8 Cl <sup>-</sup> 16,8
NH <sub>4</sub> Cl, P.M. 53,50		2,0	53,50	0,0535	NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> 37,4 Cl <sup>-</sup> 37,4
Cloreto de cálcio	10	$\frac{219,09}{2} =$	0,1095	Ca <sup>2+</sup>	91,3
CaCl <sub>2</sub> , 6H <sub>2</sub> O, P.M. 219,09		= 109,55		Cl <sup>-</sup>	91,3
Cloreto de potássio	{	7,5	74,55	0,0746	K <sup>+</sup> 100,5 Cl <sup>-</sup> 100,5
		10	74,55	0,0746	K <sup>+</sup> 134,0 Cl <sup>-</sup> 134,0
		13,6	74,55	0,0746	K <sup>+</sup> 182,3 Cl <sup>-</sup> 182,3
Cloreto de sódio	{	0,9	58,45	0,0585	Na <sup>+</sup> 15,4 Cl <sup>-</sup> 15,4
		5,0	58,45	0,0585	Na <sup>+</sup> 85,5 Cl <sup>-</sup> 85,5
		10,0	58,45	0,0585	K <sup>+</sup> 170,9 Cl <sup>-</sup> 170,9
		20,0	58,45	0,0585	Na <sup>+</sup> 341,9 Cl <sup>-</sup> 341,9

Tabela CXVI. (Continuação)

Componentes	Concen- trações	Eq	mEq	N.º de mEq de cada componente em 100 ml	
{ Cloreto de sódio	0,37	58,45	0,0585	Cl <sup>-</sup>	6,3
				Na <sup>+</sup>	6,3
				K <sup>+</sup>	1,7
				Cl <sup>-</sup>	1,7
{ Cloreto de potássio	0,13	74,55	0,0746	NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	6,9
				Cl <sup>-</sup>	6,9
{ Cloreto de amónio	0,37	53,50	0,0535	—	—
				—	—
{ Glicose	10,00	—	—	—	—
				—	—
Total... Na <sup>+</sup> -6,3; K <sup>+</sup> -1,7; Cl <sup>-</sup> -14,9; NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> -6,9					
Lactato de sódio CH <sub>3</sub> CHOHCOONa, P.M. 112	1,68	112,06	0,1120	Na <sup>+</sup> Lactato	16,7 16,7
{ Cloreto de sódio	0,500	58,45	0,0585	Na <sup>+</sup>	8,5
				Cl <sup>-</sup>	8,5
{ Cloreto de potássio	0,075	74,55	0,0746	K <sup>+</sup>	1,0
				Cl <sup>-</sup>	1,0
{ Cloreto de magnésio MgCl <sub>2</sub> , 6H <sub>2</sub> O	0,031	101,70	0,1017	Mg <sup>2+</sup>	0,3
				Cl <sup>-</sup>	0,3
{ Cloreto de cálcio	0,063	109,54	0,1095	Ca <sup>2+</sup>	0,6
				Cl <sup>-</sup>	0,6
{ Citrato de sódio C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Na <sub>3</sub> O <sub>7</sub> , 2H <sub>2</sub> O, P.M. 294,12	0,079	98,04	0,0980	Na <sup>+</sup>	0,8
				Citrato	0,8
{ Acetato de sódio CH <sub>3</sub> COONa, 3H <sub>2</sub> O, P.M. 136,09	0,64	136,09	0,1361	Na <sup>+</sup>	4,7
				Acetato	4,7
{ Glicose	5,0	—	—	—	—
				—	—
Total: Na <sup>+</sup> -14,0; K <sup>+</sup> -1,0; Cl <sup>-</sup> -10,4; Mg <sup>2+</sup> -0,3; Ca <sup>2+</sup> -0,6; Acet-4,7; Citrato-0,8					

Como está indicado na Tabela CXVI, os números de *mEq* nela reproduzidos referem-se a 100 ml de solução. Querendo saber-se o número de *mEq* em *x* ml de cada uma das soluções mencionadas, basta dividir o número de *mEq* em 100 ml por 100 e multiplicar o resultado obtido por *x*.

#### 9.4. SOLUÇÕES IDEAIS E SOLUÇÕES REAIS

Diz-se que uma solução é ideal quando as moléculas dos seus constituintes não se atraem por forças especiais e quando não se manifesta qualquer variação da energia interna ao misturarem-se os seus componentes. Nestas condições, o único efeito observado é o de uma simples diluição dos constituintes, não se registando, ao juntarem-se os componentes da solução, desenvolvimento ou absorção de calor, nem contracção ou aumento de volume.

A lei de RAUOLT estabelece que numa *solução ideal* a pressão de vapor de cada constituinte é proporcional à sua fracção molar e, segundo DALTON, a pressão total de vapor da solução será dada pela soma das pressões parciais dos respectivos constituintes.

Assim, se tivermos uma solução ideal formada por dois componentes *A* e *B*, a tensão de vapor do constituinte *A*,  $p_A$  será igual à pressão de vapor  $p_A^\circ$  da substância no estado puro, multiplicada pela fracção molar de *A*:

$$p_A = p_A^\circ \cdot \frac{n_A}{n_A + n_B} \quad \text{ou} \quad p_A = p_A^\circ \cdot x_A \quad (1)$$

Do mesmo modo, a tensão parcial,  $p_B$ , do constituinte *B* na solução será:

$$p_B = p_B^\circ \cdot \frac{n_B}{n_A + n_B} \quad \text{ou} \quad p_B = p_B^\circ \cdot x_B \quad (2)$$

e a pressão total de vapor da solução será

$$P_A = p_A + p_B = p_A^\circ \cdot x_A + p_B^\circ \cdot x_B \quad (3)$$

Uma vez conhecidos os valores das pressões de vapor de cada constituinte puro para uma temperatura determinada, pode construir-se um diagrama representando as variações das pressões parciais e totais de vapor a essa mesma temperatura em função da composição da solução, como se mostra na Fig. 267. No caso das soluções ideais, as propriedades de cada um dos seus constituintes permanecem inalteradas e não são praticamente influenciadas pela presença dos outros constituintes, pelo que estas obedecem à lei de RAUOLT, mas já o mesmo não acontece com as soluções *não ideais* ou *reais*, as quais se afastam, nitidamente, da referida lei, mercê de interacções de diversa natureza que se manifestam entre as moléculas dos seus constituintes.

Suponhamos, então, uma solução constituída por duas substâncias,  $A$  e  $B$ , e que nela as forças de atracção entre as moléculas de  $A$  e de  $B$  são mais fracas do que as

das moléculas de cada um dos constituintes entre si. Num caso destes, a solução apresentará um desvio positivo em relação à lei de RAOULT e a respectiva curva das pressões de vapor passa, em certas circunstâncias, a apresentar um máximo, como se pode ver na Fig. 268

Se, entretanto, as forças de atracção entre as moléculas de  $A$  e  $B$  forem mais intensas do que as forças de atracção de  $A$  para  $A$  e de  $B$  para  $B$  observa-se um desvio negativo, apresentando, então, a curva das pressões de vapor um mínimo desde que esse afastamento seja suficientemente grande. Em tal caso, como é compreensível, as curvas das pressões de vapor têm o aspecto das da Fig. 268 vistas em posição invertida.

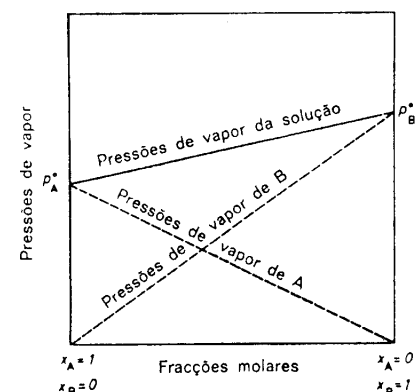


Fig. 267. Pressões de vapor parciais e totais de uma solução ideal para uma determinada temperatura

Estes desvios em relação à lei de RAOULT são a consequência de fenómenos ocorridos durante a dissolução de uma substância noutra, como a *solvatação* e a *associação*. A *solvatação* traduz-se por um desvio negativo, isto é, corresponde ao caso em que as forças de atracção entre os dois constituintes da solução são mais fortes, e quando isso se verifica acontece que a solubilidade mútua das duas substâncias é aumentada.

Por sua vez, os desvios positivos à referida lei traduzem-se por uma diminuição da solubilidade mútua dos dois componentes da solução e são devidos, em grande parte, a uma interacção específica manifestada entre as moléculas do mesmo constituinte, a qual provoca a associação das respectivas moléculas em dímeros ou polímeros. No fundo, pode atribuir-se estes afastamentos à diferença existente entre as forças de coesão das moléculas da substância dissolvida, as quais condicionam um certo número de interacções solvente-soluto, como passamos a expor.

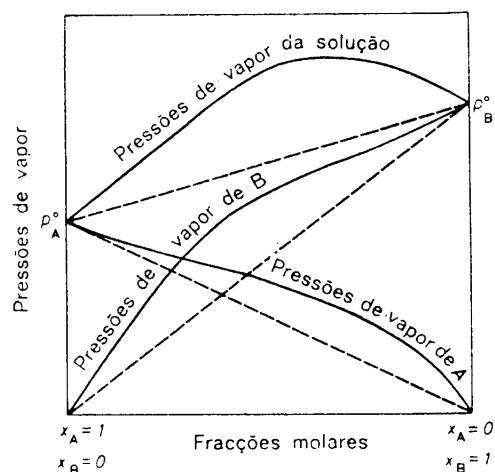


Fig. 268. Pressões de vapor parciais e totais de uma solução não ideal a uma temperatura determinada, apresentando um afastamento positivo à lei de RAOULT, para uma temperatura determinada

## 9.5. INTERACÇÕES SOLVENTE-SOLUTO

Para que as moléculas possam existir agregadas sob a forma de líquidos ou sólidos existem várias forças intermoleculares que as mantêm unidas. Quando, porém, duas moléculas actuam uma sobre a outra, duas espécies de forças se manifestam: as forças repulsivas e as forças atractivas. Estas últimas são necessárias para manter as moléculas coesas, enquanto que as primeiras exercem uma acção completamente oposta, de modo que o comportamento das moléculas de um composto é governado por ambas.

A repulsão é devida à interpenetração das núvens electrónicas das moléculas e aumenta exponencialmente com a diminuição da distância entre as mesmas, existindo, porém, uma distância de equilíbrio, equivalente a 3 ou 4 Å, em que as forças atractivas e repulsivas se igualam. A essa distância a energia potencial de duas moléculas é mínima e o sistema atinge o seu estado mais estável.

São várias, por outro lado, as forças atractivas intermoleculares, como as ligações electrovalentes e covalentes, forças de Van Der Waals e outras, e, ainda, as ligações hidrogénio, as quais são mais ou menos poderosas conforme o respectivo tipo e possuem uma certa energia que pode ser tomada como índice da força da ligação considerada. Assim, uma ligação electrovalente tem uma energia aproximada de 100-200 kcal. mol<sup>-1</sup>; uma ligação covalente possui uma energia de 50-150 kcal. mol<sup>-1</sup>, a qual se situa entre 1-10 kcal. mol<sup>-1</sup> no caso das várias forças de Van Der Waals, enquanto que a energia de uma ligação hidrogénio é, conforme os casos, de 2-7 kcal. mol<sup>-1</sup>.

Estas forças exercem, pois, como que uma pressão interna tendente a manter unidas as moléculas, a qual é expressa em caloria por ml e pode ser calculada pela equação:

$$Pi = \frac{\Delta Hv - RT}{V} \quad (4)$$

em que  $\Delta Hv$  é a variação do calor latente de vaporização da substância considerada e  $V$  o seu volume à temperatura absoluta  $T$ .

Do que ficou dito, depreende-se que para se obter a dissolução de uma substância é necessário vencer as forças atractivas que se manifestam tanto no soluto como no solvente. Isto exige, porém, como é evidente, uma certa energia, a fornecer por interacções mútuas entre as moléculas dos dois componentes da solução e, por isso, a solubilidade de um composto depende, em larga medida, das suas características físicas e químicas, bem como das do próprio solvente.

É do conhecimento geral que a água constitui um bom solvente dos sais e açúcares, ao passo que o éter, o benzeno e os óleos, em regra, dissolvem facilmente as substâncias pouco solúveis na água. A observação destes factos levou a afirmar-se que o *semelhante dissolve o semelhante*, querendo isto significar que a solubilidade depende, fundamentalmente, da circunstância de o soluto e o solvente possuírem determinadas

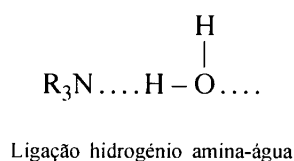
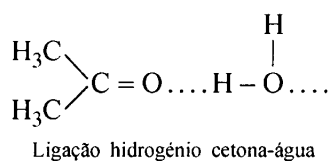
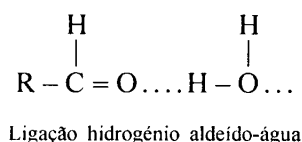
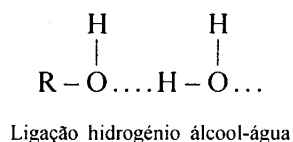
características em comum, como, por exemplo, a mesma ou aproximada polaridade. Vejamos, pois, como essas características condicionam as interações solvente-soluto e influenciam a solubilidade de uma substância qualquer num líquido, para o que vamos considerar os solventes agrupados em três classes: polares, não polares e semipolares.

### 9.5.1. SOLVENTES POLARES

A solubilidade de um composto depende, em larga medida, da polaridade do solvente utilizado ou, por outras palavras, da sua constante dielétrica. Assim, os solventes polares dissolvem os compostos iónicos e outras substâncias polares, pois só eles são capazes de vencer a energia das forças atractivas intermoleculares que mantêm coesas tais substâncias. É por este motivo que a água dissolve grande número de compostos, tais como sais, ácidos, bases, produtos polihidroxilados, e se mistura em todas as proporções com o álcool e a glicerina.

Repare-se, porém, que HILDEBRAND demonstrou que não são apenas os *momentos dipolares* que explicam, de modo cabal, a dissolução de muitos compostos polares na água. De facto, muitos casos há em que a facilidade com que o soluto forma ligações hidrogénio com aquele líquido representa um factor muito mais importante do que a polaridade propriamente dita e, assim, o nitrobenzeno, cujo momento dipolar é maior do que o do fenol, é, no entanto, bastante menos solúvel na água do que este último.

Na realidade, a água dissolve álcoois, aldeídos, cetonas, aminas e outros compostos oxigenados e azotados desde que estes formem com ela ligações hidrogénio.

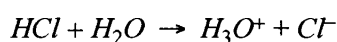


A solubilidade de um composto depende, ainda, de certos caracteres estruturais da sua molécula, em particular da proporção dos grupos polares e não polares nela existentes. Assim é que, à medida que o tamanho da parte não polar de uma molécula aumenta, a sua solubilidade na água diminui, como acontece, por exemplo, com os álcoois alifáticos. Também os compostos de cadeia linear com mais de 4 ou 5 átomos de carbono, como álcoois monohidroxilados, aldeídos, cetonas e ácidos, são pouco solu-

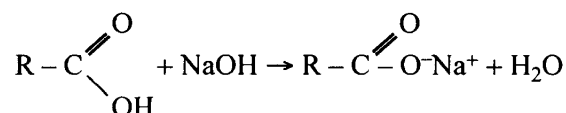
veis na água porque não formam com esta facilmente ligações hidrogénio. Por outro lado, a presença de mais de um grupo polar numa molécula aumenta a solubilidade desta na água, o mesmo acontecendo quando o composto tem uma estrutura ramificada, sendo por este motivo que o álcool butílico terciário é miscível com a água em todas as proporções, ao passo que o álcool butílico normal apenas se dissolve na proporção de 8 g/100 ml de água a 20°C.

Pode dizer-se, em resumo, que os líquidos polares, como a água, actuam como solvente por um dos três mecanismos seguintes:

- 1 — Devido à sua elevada constante dieléctrica (cerca de 80, no caso da água), os solventes polares reduzem a força de atracção entre iões com carga eléctrica oposta, solubilizando, portanto, compostos com ligações electrovalentes.
- 2 — Os solventes polares são capazes de quebrar as ligações covalentes de electrólitos potencialmente fortes por reacções ácido-base, uma vez que tais solventes são anfipróticos. É por este motivo que a água promove a ionização de compostos como o *HCl*:

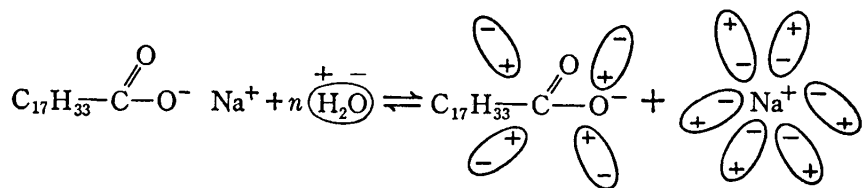


Os ácidos orgânicos fracos não são apreciavelmente ionizados pela água e a sua solubilidade parcial nesta é atribuída à formação de ligações hidrogénio; no entanto, aqueles compostos e os fenóis dissociam-se facilmente em soluções de bases fortes:



- 3 — Por último, repare-se que os solventes polares são capazes de solvatar moléculas e iões através de forças de interacções dipolares, particularmente pela formação de ligações hidrogénio, de que resulta um aumento da solubilidade de muitos compostos. Para que isto se verifique é necessário, contudo, que o soluto seja também de natureza polar, pois muitas vezes terá que competir com as ligações das moléculas do solvente já associadas e só assim poderá obter lugar nessa estrutura previamente formada.

Como exemplo de uma interacção deste tipo pode citar-se a que ocorre entre o oleato de sódio e a água:



### 9.5.2. SOLVENTES NÃO POLARES

Os líquidos não polares, tais como os hidrocarbonetos, têm uma baixa constante dielétrica. Nestas condições, são manifestamente incapazes de neutralizar as forças atractivas intermoleculares dos electrólitos fortes ou fracos, assim como também não destroem as ligações covalentes nem ionizam os electrólitos fracos, visto serem solventes apróticos. Por estas razões, os solutos de natureza iónica ou polar são praticamente insolúveis ou apenas muito pouco solúveis nos solventes apolares.

Estes solventes só dissolvem, na realidade, compostos igualmente não polares que tenham uma pressão interna semelhante, através de acções entre dipolos induzidos, sendo as moléculas do soluto mantidas em solução por forças de Van Der WAALS-LONDON. Os óleos, gorduras sólidas, alcalóides (forma base) e ácidos gordos são exemplos de compostos tipicamente solúveis em solventes apolares.

### 9.5.3. SOLVENTES SEMIPOLARES

Certos líquidos semipolares, como as cetonas e álcoois, podem induzir um certo grau de polaridade nas moléculas de solventes não polares, actuando de modo a favorecerem a miscibilidade de um líquido não polar com outro polar. Assim, a acetona aumenta a solubilidade do éter na água e o propilenoglicol aumenta a solubilidade mútua da água e essência de hortelã-pimenta e da água e benzoato de benzilo.

## 9.6. TIPOS DE SOLUÇÕES

Existem duas categorias de soluções, ambas, aliás, largamente utilizadas em farmácia: as *soluções simples* e as *soluções extractivas*, as primeiras das quais passamos a estudar seguidamente.

### 9.6.1. SOLUÇÕES SIMPLES

Entende-se por solução simples a que resulta da dissolução total e completa de uma substância de composição homogénea num solvente determinado. Dado, porém, que o presente capítulo se limita ao estudo das soluções cujo solvente é um líquido, apenas consideraremos os três casos seguintes: solução de gás em líquido, solução de líquido em líquido e solução de sólido em líquido.

### 9.6.1.1. Soluções de gases em líquidos

A solubilidade dos gases nos líquidos depende de vários factores, uns inerentes à própria natureza dos dois elementos constitutivos da solução e à presença de substâncias estranhas dissolvidas, sendo os outros representados pela pressão e a temperatura. A influência da pressão na solubilidade dos gases é expressa pela lei de HENRY, a qual estabelece que a concentração do gás dissolvido num dado solvente é proporcional à pressão parcial do mesmo gás não dissolvido e em contacto com a solução, desde que a temperatura permaneça constante. Esta lei pode ser expressa pela equação  $c = k p$ , em que  $c$  é a concentração em g/l, do gás dissolvido,  $p$  é a pressão parcial do gás em contacto com a solução e  $k$  uma constante, cujo valor depende da natureza do gás e do solvente em causa.

Entretanto, conhecem-se vários casos de gases que em solução aquosa se afastam, nitidamente, da referida lei e apresentam uma solubilidade na água maior do que aquela que a teoria prevê. São exemplos disto, entre outros, o ácido clorídrico, o amoníaco, e o anidrido carbónico, mas o seu comportamento é explicado pelo facto de tais compostos reagirem com a água, fenómeno tido como responsável pelo aumento de solubilidade com eles observado.

Em geral, é costume exprimir a solubilidade de um gás num líquido pelo *coeficiente de absorção de BUNSEN*, o qual se define como sendo o número de litros de um gás, medido nas condições normais de pressão e temperatura, que se dissolve em 1 litro de solvente a uma determinada temperatura e à pressão de 760 mm de mercúrio. Na Tabela CXVII indicam-se os *coeficientes de absorção* de vários gases na água a diversas temperaturas e a pressão constante, os quais mostram que a elevação da temperatura faz diminuir a solubilidade do gás, mantendo-se constante a pressão.

De facto, o aumento da temperatura provoca uma diminuição da solubilidade da maioria dos gases devido a, nessas condições, aumentar a sua expansibilidade. Esta propriedade impõe, por conseguinte, que se adoptem certas precauções ao destapar recipientes contendo soluções gasosas conservadas em locais aquecidos, recomendando-se que, em tais casos, os recipientes sejam, previamente, arrefecidos.

**Tabela CXVII.** Coeficientes de absorção de vários gases na água à pressão de 760 mm de Hg

Gás	Temperaturas em °C		
	0	20	30
H <sub>2</sub>	0,021	0,018	—
N <sub>2</sub>	0,0245	0,016	0,0134
O <sub>2</sub>	0,0489	0,031	0,026
CO <sub>2</sub>	1,713	0,88	0,665

Por outro lado, é frequente acontecer que a solubilidade de um gás num determinado líquido diminua por adição, a este, de substâncias nele solúveis, particularmente se forem electrólitos. Em tais casos, verifica-se que parte do gás dissolvido abandona a solução, designando-se este fenómeno por efeito de *salting-out*, o qual é devido à grande atracção para a água dos iões ou moléculas da substância adicionada, de que resulta uma diminuição da concentração do solvente nas proximidades das moléculas do gás dissolvido.

#### 9.6.1.2. Soluções de líquidos em líquidos

É de certo modo frequente associarem-se dois ou mais líquidos numa preparação farmacêutica, misturas essas que podem constituir *soluções ideais* ou *reais*, de acordo com o conceito anteriormente dado. Na prática, os sistemas líquido-líquido agrupam-se em duas categorias, conforme a solubilidade dos respectivos constituintes um no outro: *a)* sistemas completamente miscíveis e *b)* sistemas parcialmente miscíveis, designando o termo *miscibilidade* a solubilidade mútua dos componentes do sistema considerado.

##### 9.6.1.2.1. Sistemas completamente miscíveis

A miscibilidade de dois líquidos depende, fundamentalmente, da sua natureza. Assim, a junção de dois líquidos polares ou de um polar e outro semipolar, tais como a água e glicerina, água e álcool, glicerina e álcool e álcool com acetona, origina a formação de uma mistura homogénea qualquer que seja a proporção de cada um dos líquidos, dizendo-se que, em tais casos, eles são completamente miscíveis. Do mesmo modo, aliás, se comportam as misturas de líquidos não polares, como o benzeno e o tetracloreto de carbono, por exemplo.

##### 9.6.1.2.2. Sistemas parcialmente miscíveis

Se bem que alguns líquidos, como acabámos de ver, sejam miscíveis em todas as proporções, outros há que uma vez misturados originam duas camadas distintas, cada uma das quais representa uma solução saturada de um dos componentes do sistema no outro, que desempenha o papel de solvente. Assim, se misturarmos água e éter, passado pouco tempo formar-se-ão duas fases distintas, correspondendo a superior a uma solução de água no éter (este é o solvente porque está em maior quantidade), enquanto a camada inferior representa uma solução de éter na água.

As solubilidades mútuas de tais líquidos, mantendo-se constante a pressão, são nitidamente influenciadas pela temperatura, como se mostra na Fig. 269, onde se representa o diagrama da composição das fases do sistema fenol-água<sup>1</sup> em função da temperatura, exemplo classicamente adoptado para ilustrar o assunto em discussão. Se misturarmos água e fenol à temperatura de 0°C, obter-se-ão duas fases: uma delas constitui uma solução saturada de fenol na água (cerca de 7% em peso) e a outra é uma solução saturada de água (27%) em fenol, cujas composições correspondem, respectivamente, aos pontos *a* e *b* do gráfico da Fig. 269. À medida, porém, que se eleva a temperatura, a solubilidade mútua das duas substâncias aumenta e ao atingir aquela um certo valor,

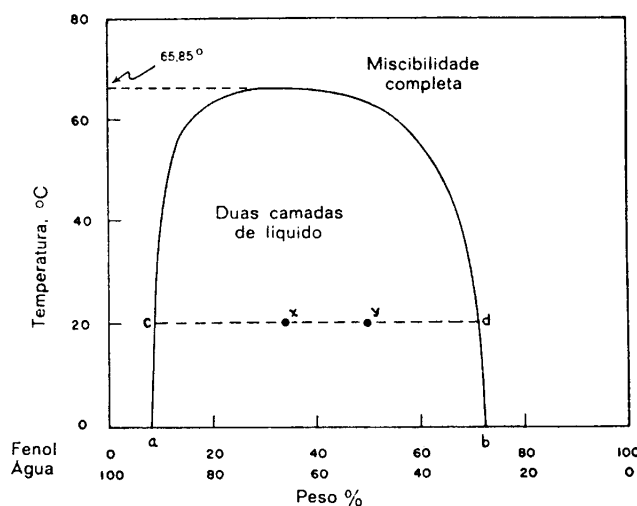


Fig. 269. Diagrama representando a composição das fases do sistema fenol-água em função da temperatura

denominado *temperatura crítica de dissolução*, no exemplo presente 65,85°C, a composição das duas misturas torna-se idêntica, passando ambas a conter 34,5% de fenol e 65,5% de água, ao passo que acima de 65,85°C os dois líquidos se tornam miscíveis em todas as proporções e passam a constituir um sistema homogêneo.

Do ponto de vista prático, o gráfico da Fig. 269 mostra-nos que todas as misturas cuja composição se localize dentro da curva originarão sempre duas fases, enquanto que as correspondentes a pontos situados fora dela constituirão um sistema homogêneo. Suponhamos, por exemplo, que pretendíamos preparar uma solução de fenol na água à temperatura de 20°C. Nestas condições, só é possível dissolver até um máximo

<sup>1</sup> O fenol é um sólido de p. f. = 42°C, mas considera-se neste caso líquido, pois a adição de uma quantidade mínima de água faz baixar imediatamente o seu p. f. e o sistema passa a ser constituído, nestas condições, por duas fases líquidas.

de 8,4%, em peso, de fenol, conforme se pode ver no diagrama da Fig. 269, em que o ponto *a* dá a composição da solução àquela temperatura, sendo evidente que se adicionarmos mais fenol a composição da mistura passa a cair no interior da curva e, automaticamente, formar-se-ão duas camadas. Pela mesma razão, torna-se possível obter à referida temperatura de 20°C uma solução perfeita de água em fenol, cuja concentração máxima é definida pelo ponto *b* da mesma curva.

Em Farmácia utiliza-se uma preparação designada por fenol líquido, obtida misturando 100 partes, em peso, de fenol, aquecido a 45°C, com 10 partes de água, a qual, mesmo depois de arrefecida, se mantém perfeitamente homogénea, pois a sua composição situa-se fora da zona correspondente à formação das duas camadas.

Repare-se, porém, que nem todos os líquidos imiscíveis se comportam como o sistema água-fenol. Na realidade, certos pares de líquidos apresentam uma maior solubilidade mútua quanto a temperatura baixa. Deste modo, a sua *temperatura crítica de dissolução* corresponde a um valor mínimo e, portanto, a mistura desses líquidos só é homogénea para valores de temperatura situados abaixo daquele. Outro exemplo é representado pelo que acontece com o sistema nicotina-água, o qual tem duas *temperaturas críticas de dissolução*, entre as quais existe, portanto, uma zona em que estes líquidos apenas são parcialmente miscíveis. Finalmente, certos sistemas não possuem qualquer temperatura crítica, significando isto que nunca se poderá obter com eles uma mistura homogénea, qualquer que seja a temperatura a que se encontrem.

#### 9.6.1.2.3. Influência de substâncias estranhas

A adição de uma substância a uma mistura binária de líquidos parcialmente miscíveis pode originar efeitos variáveis. De facto, se a substância adicionada apenas for solúvel num dos componentes ou for predominantemente solúvel num deles, regista-se uma diminuição da solubilidade mútua dos dois componentes. Isto traduz-se, na prática, por uma variação da *temperatura crítica de dissolução* do sistema considerado, a qual, por adição de uma terceira substância com as características referidas, sobe ou desce em relação ao seu valor inicial.

Assim, ao adicionarmos naftaleno a uma mistura de água e fenol verifica-se que a temperatura crítica do sistema sobe cerca de 20°C em relação ao seu valor original (65,85°C), pois aquele hidrocarboneto apenas é solúvel no fenol, ao passo que a adição de cloreto de potássio, solúvel unicamente na água, origina uma subida de cerca de 8°C.

Quando, porém, a substância adicionada a uma mistura binária de dois líquidos se distribui, aproximadamente, em igual concentração nas duas fases, o efeito observado é contrário ao cima descrito. Em tal circunstância, acontece, de facto, que a solubilidade mútua dos componentes é acrescida e, como consequência disso, uma temperatura crítica

de dissolução originalmente alta torna-se mais baixa, ao passo que outra, baixa, é elevada. É isto o que acontece, por exemplo, quando se adiciona um sabão alcalino ao sistema fenol-água.

### 9.6.1.3. Soluções de sólidos em líquidos

As soluções de sólidos em líquidos constituem a grande maioria das soluções farmacêuticas e por isso vamos considerá-las com certo pormenor. Estas soluções são influenciadas por vários factores, como a temperatura, calor de fusão e ponto de fusão do soluto, etc. Seguidamente, vamos passar em revista a acção desses diversos factores, começando pelos atrás citados, examinando como actuam no caso de soluções ideais e não ideais.

#### 9.6.1.3.1. Soluções ideais

Segundo a lei de RAOULT, pode considerar-se que a pressão parcial de vapor  $p_s$  de uma substância dissolvida é igual à pressão de vapor  $p_s^\circ$  da mesma substância pura, no estado líquido e a igual temperatura, multiplicada pela sua fracção molar  $x$ . Deste modo:  $p_s = p_s^\circ \cdot x$ , representando  $p_s^\circ$  a pressão de vapor do sólido puro, quando fundido.

Por outro lado, a actividade,  $a_s$ , da substância dissolvida é a relação entre a sua pressão parcial de vapor e a pressão de vapor que a mesma apresenta quando pura e no estado líquido. Assim,  $a_s = p_s/p_s^\circ$  sendo evidente que a actividade da substância no estado sólido é inferior à que a mesma apresenta no estado líquido e apenas ambas se igualam quando se atinge o ponto de fusão.

A solubilidade ideal de uma substância sólida pode ser calculada a partir da equação de CLAUSIUS-CLAPEYRON:

$$\frac{d \ln p_s}{d T} = \frac{H_v - H_s}{RT^2} = \frac{H_f}{RT^2} \quad (5)$$

em que:

$H_v$  é o calor latente de vaporização do sólido no estado líquido;

$H_s$  é o calor latente de sublimação do sólido;

$H_f$  é o calor latente de fusão.

Substituindo a pressão de vapor pela actividade,  $a_s$ , temos:

$$\frac{d \ln a_s}{d T} = \frac{H_v - H_s}{RT^2} = \frac{H_f}{RT^2} \quad (6)$$

Uma vez, porém, que a actividade do soluto numa solução corresponde ao produto da sua concentração pelo respectivo coeficiente de actividade, se a concentração estiver expressa em fracção molar,  $x$ , podemos escrever que:

$$a_s = x \cdot f \quad (7)$$

em que  $f$  representa o *coeficiente de actividade*. Contudo, nas soluções ideais  $f=1$  e, assim, a actividade  $a_s$  torna-se igual a  $x$ , pelo que

$$-\log a_s = -\log x = \frac{\Delta H_f}{2,303 R} \left( \frac{T_f - T}{T_f \cdot T} \right) \quad (8)$$

em que  $T_f$  é a temperatura absoluta de fusão do sólido e  $T$  a temperatura absoluta da solução. Daqui resulta, por conseguinte, que a fracção molar,  $x$ , numa *solução ideal*, para determinado valor de temperatura, é uma constante independente do solvente.

A partir da equação (8), HILDEBRAND deduziu duas regras gerais relativas à solubilidade dos sólidos, as quais se podem enunciar da seguinte maneira:

- 1.º — *A solubilidade de um sólido aumenta com a temperatura.*
- 2.º — *Se dois sólidos se encontram à mesma temperatura e possuem calores latentes de fusão próximos, será mais solúvel o que tiver menor calor latente de fusão.*

#### 9.6.1.3.2. Soluções não ideais

Como atrás dissemos, a actividade de um soluto numa solução é dada pela equação (7), que na sua forma logarítima é:

$$\log a_s = \log x + \log f \quad (9)$$

Dado que nas soluções não ideais  $f \neq 1$ , combinando as equações (8) e (9) obtaremos a solubilidade de uma substância neste tipo de solução, a qual será definida por:

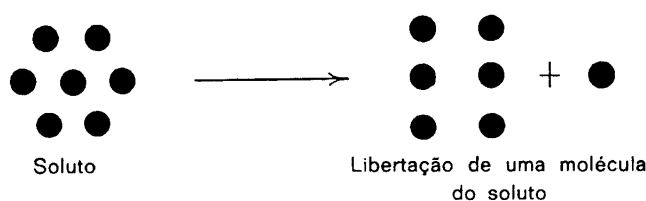
$$-\log x = \frac{\Delta H_f}{2,303 R} \left( \frac{T_f - T}{T_f \cdot T} \right) + \log f \quad (10)$$

significando isto que a solubilidade numa solução real corresponde à solubilidade de uma substância numa solução ideal mais o logaritmo do respectivo *coeficiente de actividade*. À medida, porém, que o valor de  $f$  tende para 1, o comportamento de uma solução não ideal aproxima-se cada vez mais do comportamento de uma solução ideal,

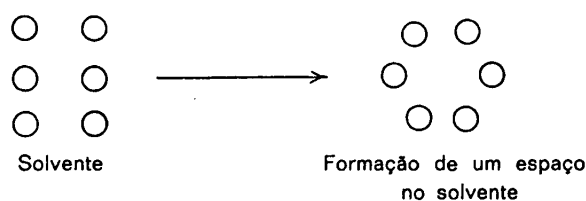
motivo por que a equação (10), quando  $f=1$ , se transforma em (8). Entretanto, raramente acontece que a solubilidade determinada experimentalmente nas soluções reais coincida com o valor calculado utilizando a equação da solubilidade ideal, e isto porque o coeficiente de actividade,  $f$ , depende de vários factores, como a natureza do soluto e do solvente e a temperatura da solução.

O termo  $\log f$  que figura na equação (10) é obtido considerando as forças intermoleculares de atracção que devem ser vencidas ou, por outras palavras, o trabalho que é necessário realizar para remover uma molécula do soluto e depositá-la no solvente, o qual pode considerar-se como sendo executado em três fases<sup>1</sup>:

1 — A primeira destas fases envolve a remoção de uma molécula do soluto a uma temperatura determinada e implica a realização de um trabalho que destrua as suas ligações com as moléculas adjacentes e permita, assim, a sua passagem ao estado de vapor. Esse trabalho realizado para destruir as ligações entre duas moléculas adjacentes é  $2 W_{2,2}$ , em que o índice 2,2 se refere à interacção entre moléculas do soluto. Quando, porém, uma molécula abandona o soluto, o espaço assim criado fecha-se e metade da energia dispendida é recuperada deste modo, pelo que o trabalho dispendido neste processo é, afinal, apenas  $W_{2,2}$ . Esquematicamente, pode representar-se o que acabámos de dizer do seguinte modo:

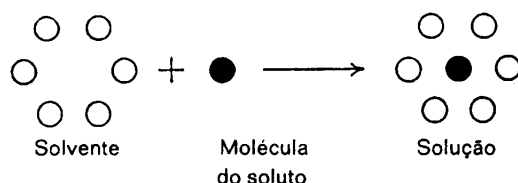


2 — O passo seguinte consiste na formação, no solvente, de um espaço suficientemente grande para acomodar a molécula do soluto anteriormente libertada, o que envolve a realização de um trabalho  $W_{1,1}$ , referindo-se o índice 1,1 à energia da interacção entre as moléculas do solvente.



<sup>1</sup> Segundo MARTIN, *Physical Pharmacy*, pág. 357.

3 — A molécula do soluto é, finalmente, acomodada no espaço criado no solvente e o ganho em trabalho ou diminuição da energia potencial neste passo é  $-W_{1,2}$ , referindo-se o índice 1,2 à interação do soluto com o solvente. Como o espaço aberto no solvente durante a fase 2) foi, agora, fechado, regista-se uma diminuição adicional de energia,  $-W_{1,2}$ , e, por conseguinte, o trabalho total dispendido na solubilização segundo este esquema é  $(W_{2,2} + W_{1,1}, -W_{1,2})$ .



Foi demonstrado por SCATCHARD e por HILDEBRAND e WOOD que o logaritmo do coeficiente de actividade é ainda proporcional ao volume do soluto, considerado como um líquido superarrefecido, e à fracção do volume total da solução ocupada pelo solvente, de modo que se pode escrever:

$$\ln f = (W_{2,2} + W_{1,1} - 2 W_{1,2}) \frac{V_2 \Phi^2}{R T} \quad (11)$$

representando  $V_2$  o volume molar do soluto líquido,  $\Phi$  a fracção do volume total ocupada pelo solvente e  $T$  a temperatura absoluta da solução. A equação (11) pode ser transformada nesta outra:

$$\ln f = [(W_{1,1})^{1/2} - (W_{2,2})^{1/2}]^2 \frac{V_2 \Phi^2}{R T} \quad (12)$$

na qual os termos  $W^{1/2}$  são aproximadamente iguais ao termo  $a/V^2$  da equação de VAN DER WALLS para líquidos e gases não ideais, e servem para medir as *pressões internas* (pág. 795) do solvente e do soluto em soluções ideais apolares ou moderadamente polares. Aos referidos termos  $W^{1/2}$  chamam-se *parâmetros de solubilidade* e são designados pelos símbolos  $\delta_1$  e  $\delta_2$ , respectivamente, para o caso do solvente e do soluto. Fazendo as necessárias substituições na equação (12), podemos escrevê-la, agora, passando para logaritmos decimais, do modo seguinte:

$$\log f = (\delta_1 - \delta_2)^2 \frac{V_2 \Phi^2}{2,303 R T} \quad (13)$$

Portanto, se substituirmos na equação (10)  $\log f$  pelo seu valor, teremos que a quantidade de soluto não polar ou moderadamente polar dissolvida, expressa em fracção molar é:

$$-\log x = \frac{\Delta H_f}{2,303 R} \left( \frac{T_f - T}{T_f \cdot T} \right) + \frac{V_2 \Phi^2}{2,303 R T} (\delta_1 - \delta_2)^2 \quad (14)$$

Quanto mais próximos forem os valores de  $\delta$  para os dois componentes da solução, maior será a solubilidade mútua de ambos e, porque  $\delta$  representa as forças de coesão interna entre moléculas semelhantes, segue-se que quando  $\delta_1$  e  $\delta_2$  são iguais, as forças de coesão do solvente e do soluto são também iguais. Neste caso,  $\delta_1 - \delta_2 = 0$ , e o último termo da equação (14) será, do mesmo modo, igual a zero, pelo que, em tal circunstância, a solubilidade do soluto se torna independente da sua actividade e apenas fica dependente do calor latente de fusão, do respectivo ponto de fusão e da temperatura.

Vem a propósito assinalar que as regras de solubilidade dos sólidos numa solução ideal, tal como foram enunciadas na pág. 804, se aplicam, também, nos casos das soluções não ideais, podendo ver-se nas Tabelas CXVIII e CXIX exemplos que ilustram a segunda destas regras, os quais mostram como a solubilidade de alguns barbitúricos e sulfamidas diminui progressivamente à medida que os respectivos pontos de fusão aumentam.

**Tabela CXVIII.** Solubilidade de diferentes barbitúricos no álcool em função do seu ponto de fusão

<i>Produto</i>	<i>P.f. °C</i>	<i>Solubilidade em álcool</i>
Secobarbital	95-96	1 g em 2 ml
Pentobarbital	132-133	1 » » 4 »
Amobarbital	156-158	1 » » 5 »
Fenobarbital	174-178	1 » » 10 »
Barbital	188-189	1 » » 14 »

**Tabela CXIX.** Solubilidade de diferentes sulfamidas em água (25°C) em função do respectivo ponto de fusão

<i>Produto</i>	<i>P.f. °C</i>	<i>Solubilidade na água</i>
Sulfanilamida	164-166	1 g em 0,125 l
Sulfatiazol	173-175	1 » » 1,7 »
Sulfapiridina	191-193	1 » » 3,5 »
Sulfamerazina	234-238	1 » » 5 »
Sulfadiazina	252-256	1 » » 13 »

#### 9.6.1.3.2.1. Fenómenos térmicos ocorridos durante a dissolução

Como vimos (págs. 805-806), o mecanismo da dissolução envolve a neutralização das forças intermoleculares que tornam coesos os iões ou as moléculas da substância a dissolver, a separação das moléculas do solvente para que as partículas do solvido encontrem espaço onde se encaixem, sendo ainda de considerar as interacções mútuas solvente-soluto. Como então dissemos, a anulação das pressões internas dos constituintes de uma solução só pode conseguir-se à custa de certo trabalho ou energia e, se esta for representada pelo calor, é evidente que tal fenómeno será endotérmico, ao passo que as interacções soluto-solvente libertam calor e são, por conseguinte, exotérmicas.

Deste modo, ao fazer-se uma dissolução haverá, simultaneamente, uma absorção de calor necessário para vencer a coesão das moléculas ou iões do soluto e do solvente, e, portanto, a dissolução provocará um abaixamento da temperatura que, por vezes, é extraordinariamente acentuado.

Caso, porém, a quantidade de calor libertada pelas interacções dos componentes seja elevada e sobreleve a energia calorífica necessária para vencer as pressões internas daqueles, a dissolução será acompanhada de libertação de calor, não havendo, por outro lado, qualquer modificação da temperatura quando a magnitude dos fenómenos endotérmicos e exotérmicos se iguala.

Acontece que a solubilidade dos sólidos nas soluções altamente não ideais pode ser tratada usando o calor de dissolução em vez do calor de fusão, exprimindo-se, neste caso, a fracção molar do soluto do seguinte modo:

$$\log \frac{x_2}{x_1} = \frac{\Delta H}{2,303 R} \left( \frac{T_2 - T_1}{T_1 \cdot T_2} \right) \quad (15)$$

em que  $x_1$  e  $x_2$  são as solubilidades expressas em fracções molares às temperaturas absolutas  $T_1$  e  $T_2$ , respectivamente, e  $\Delta H$  é o calor de dissolução em cal. mol<sup>-1</sup>.

O *calor de dissolução* representa, pois, o número de calorias dispendidas por 1 mol de substância dissolvida, e, conforme há um abaixamento ou uma elevação de temperatura, assim o *calor de dissolução* terá, respectivamente, um *valor positivo* ou *negativo*, querendo isto significar que no primeiro caso a dissolução se faz com absorção e no segundo com libertação de calor.

#### 9.6.1.3.2.2. Dissolução de sais na água

Os fenómenos térmicos a que acabámos de aludir são bem patentes ao dissolver-se um sal na água. O efeito da temperatura na dissolução destes compostos está representado nos gráficos da Fig. 270, verificando-se que uma subida de temperatura aumenta a

solubilidade dos compostos que absorvem calor ao dissolverem-se. Como, neste caso, o processo de dissolução é endotérmico, a temperatura inicial do solvente baixa sempre de modo mais ou menos acentuado; compreende-se, por isso, que o aquecimento da mistura aumente a solubilidade do sólido, o que, aliás, está explícito nas expressões que regem quer a solubilidade ideal, quer a não ideal. Inversamente, porém, quando a dissolução é um processo exotérmico, a solubilidade diminui com a subida da temperatura.

Se bem que a maioria dos sólidos absorva calor quando são dissolvidos, casos há em que isso não se verifica. Assim, repare-se na curva de solubilidade do sulfato de sódio hidratado, reproduzida na Fig. 270. Segundo ela, verifica-se que até 32°C a dissolução deste sal é endotérmica e, portanto, favorecida por um aumento da temperatura. A partir desse ponto, porém, a curva começa a descer, pois o sal torna-se anidro e, portanto, a sua dissolução passa a constituir um fenómeno exotérmico. O cloreto de sódio, por seu turno, constitui exemplo de uma substância cuja dissolução na água não implica absorção ou libertação de apreciável quantidade de calor, pelo que a respectiva solubilidade, tal como se depreende do exame da Fig. 270, pouco ou nada é modificada pela variação da temperatura.

Como dissemos na pág. 808, estes fenómenos podem ser explicados em termos do *calor de dissolução*,  $\Delta H$ . Entende-se por calor de dissolução de uma substância cristalina a diferença entre o *calor de sublimação do sólido*, dado pela *energia reticular*, e o *calor de hidratação dos iões* na solução:

$$\Delta H (\text{c. dissol.}) = \Delta H (\text{cal. subl.}) - \Delta H (\text{cal. hidr.}) \quad (16)$$

A *energia reticular* é a energia necessária para separar um ião grama da rede cristalina. Por sua vez, o *calor de hidratação* é o calor libertado quando os iões livres são hidratados e, desde que seja capaz de fornecer a energia necessária para vencer as pressões internas que os mantêm unidos na rede cristalina, os iões respectivos serão libertados do cristal e o sal dissolver-se-á.

Repare-se que, por definição, nas soluções ideais não há qualquer acção entre o solvente e o soluto, e, portanto, nelas não se verifica a hidratação ou solvatação do dissolvido. Em tal caso, a quantidade de calor absorvida corresponde exactamente à

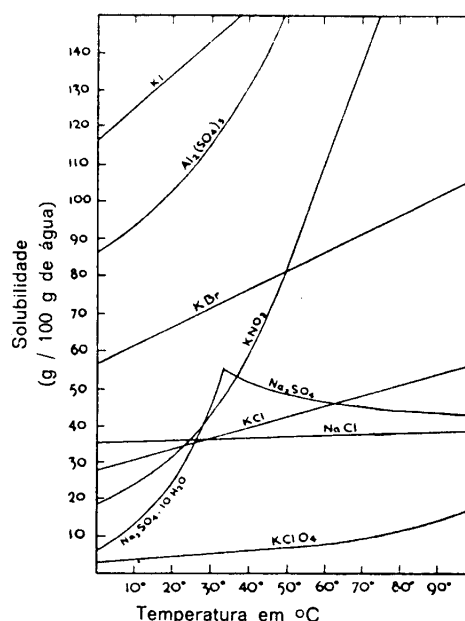


Fig. 270. Curvas de solubilidade de vários sais em função da temperatura

que é necessária para que os cristais se liquefaçam, sendo este o motivo porque na equação (8), que traduz a solubilidade ideal (pág. 804), apenas figura o calor de fusão do soluto.

#### 9.6.1.3.3. Outros factores que influenciam a solubilidade dos sólidos

Passada em revista a influência da temperatura e factores a ela associados (calor latente de fusão, calor de dissolução e ponto de fusão) na solubilidade dos sólidos, consideremos, agora, outros elementos que podem, igualmente, influenciá-la.

##### 9.6.1.3.3.1. Sistemas completamente miscíveis

A estrutura química do sólido desempenha um papel de enorme importância na respectiva solubilidade. Como tal assunto foi, porém, considerado a propósito do estudo das interacções solvente-soluto, dispensamo-nos de mais considerações a esse respeito.

Apenas acrescentaremos que muitos compostos insolúveis ou pouco solúveis na água podem transformar-se em derivados solúveis naquele solvente à custa da introdução, nas respectivas moléculas, de radicais polares, sendo numerosos os exemplos de substâncias medicamentosas tornadas hidrossolúveis por este processo, sem que, mercê disso, as suas propriedades terapêuticas sejam alteradas.

Na Tabela CXX indicamos algumas das reacções correntemente utilizadas para a obtenção de derivados solúveis na água, de acordo com BELLAVITA.

##### 9.6.1.3.3.2. Estado físico e grau de solvatação

A forma cristalina ou amorfa sob que um sólido se encontra tem uma marcada influência na respectiva solubilidade. Acontece, de facto, que muitos compostos podem apresentar-se em duas ou mais formas cristalinas, as quais se distinguem não só pelo aspecto, como, também, pelos seus pontos de fusão, densidade e coeficiente de solubilidade. Em regra, as substâncias polimórficas são instáveis, tendendo, por isso, a converterem-se na sua forma estável, que, geralmente, se caracteriza por ter um ponto de fusão mais elevado e menor coeficiente de solubilidade.

Assim, o anidrido arsenioso pode apresentar-se em três formas distintas: prismática, vítrea e octaédrica. O produto oficial (estável) corresponde ao *anidrido arsenioso octaédrico*, que se dissolve em 80 partes de água e tem a densidade de 3,69, ao passo que a forma vítrea tem a densidade de 3,7 e dissolve-se em 25 partes de água.

**Tabela CXX.** Tipos de reacções de esterificação ou de eterificação de hidroxilos alcoólicos e fenólicos para a obtenção de compostos hidrossolúveis

<i>Reagente utilizado</i>	<i>Composição do derivado formado</i>	<i>Exemplos de compostos hidrossolúveis a que a reacção conduz</i>
$\text{Cl.HSO}_3$	$\text{R.O.SO}_3\text{H}$	Ésteres sulfúricos do metilesculetol, da diosmina * do dietilbestrol, de vitaminas K.
$\text{Cl}_3\text{PO}$	$\text{R.O.P.O.}(\text{OH})_2$	Ésteres fosfóricos de mianesina, de vitamina K.
$\text{Cl}_3\text{P}$	$(\text{R.O.})_3\text{O}$	Fosfito neutro de guaiacol.
$(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$	$\text{R.O.COCH}_3$	Diacetilmorfina (heroína).
$(-\text{CH}_2.\text{CO})_2.\text{O}$	$\text{R.O.CO.CH}_2.\text{CH}_2.\text{COOH}$	Ésteres hemissuccínicos da hidroxipregnandiona, do metilandrostenodiol, do cloranfenicol.
$\text{Cl.COO.C}_2\text{H}_5$	$\text{R.O.COO.C}_2\text{H}_5$	Éster etilcarbónico da quinina (euquina).
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{SO}_4$	$\text{R.O.C}_2\text{H}_5$	Éter etílico da morfina (dionina).
$\text{Cl.CH}_2\text{CH}_2.\text{N.}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	$\text{R.O.CH}_2.\text{CH}_2.\text{N.}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	Éter dietilaminoetanólico da quelina, do dietilbestrol.
Glucose, lactose, maltose	O-Heterósidos	O-heterósidos da desoxicorticosterona, do estradiol, testosterona, colesterol.
$\text{ClCH}_2\text{COOH}$		Ésteres mono e dicarboxilados da diosmina *.
$\text{ClCH}_2\text{OH}$		Derivados hidroxietilados da diosmina *.

\* MOURÃO, M. C. — *Preparação de derivados hidrossolúveis da diosmina*, Dissertação de Doutoramento, Fac. Farmácia do Porto, 1990.

O enxofre sublimado é uma mistura polimórfica de cristais octaédricos com produto amorfo, sendo os cristais muito mais solúveis no sulfureto de carbono (37,15%) do que a variedade amorfa. Do mesmo modo, o *fósforo branco* é solúvel em sulfureto de carbono (1:0,8 ml) e no benzeno (1:35 ml), ao passo que o *fósforo vermelho* é insolúvel naqueles líquidos.

Um exemplo curioso deste polimorfismo é-nos dado pela riboflavina ou vitamina B<sub>2</sub>, sendo mais solúvel na água aquela que apresenta menor ponto de fusão, o que, aliás, está de acordo com a regra de HILDEBRAND.

Também o grau de solvatação de um sólido condiciona a sua solubilidade. Assim, verifica-se, em regra, que as moléculas hidratadas apresentam menor solubilidade do que as formas anidras, admitindo-se que a inclusão de água na rede cristalina provoca uma diminuição da energia disponível para a solvatação. De acordo com o que afirmámos anteriormente, à forma anidra deverá corresponder um menor ponto de fusão. Um exemplo clássico deste fenómeno é o caso da ampicilina, cuja forma anidra apresenta um ponto de fusão de 200,5°C e uma solubilidade na água de 10,1 mg/ml, ao passo que o ponto de fusão e a solubilidade da molécula tri-hidratada são 203°C e 7,6 mg/ml, respectivamente.

Ao contrário do que acontece com a formação de hidratos, a solvatação com moléculas orgânicas tende a aumentar a solubilidade na água. Neste caso, o aparecimento de moléculas orgânicas no seio da rede cristalina torná-la-ia mais fraca, facilitando a dissolução em água.

#### 9.6.1.3.3.3. Estado de divisão e agitação

Como o mecanismo da dissolução implica uma acção de superfície, é evidente que quanto menores as partículas do soluto maior será a área deste em contacto com o solvente; por isso, uma substância em pó será mais rapidamente dissolvida, em igualdade de condições, do que se estiver sob a forma de grandes cristais, como se depreende da equação de NOYES-WHITNEY:

$$\frac{dc}{dt} = K S (C_s - C) \quad (17)$$

em que  $K$  é uma constante, dependente da agitação e do coeficiente de difusão do sólido no líquido,  $S$  é a área do soluto,  $C$  é a concentração da solução no tempo  $t$  e  $C_s$  é a concentração do soluto na zona de difusão que rodeia a porção daquele ainda não dissolvida.

Compreende-se, portanto, que quanto mais dividido estiver o sólido a dissolver mais rapidamente se obterá a sua dissolução, acontecendo, ainda, que quando as partículas de um sólido apresentam dimensões inferiores a 2  $\mu\text{m}$  observa-se uma diminuição do respectivo ponto de fusão, de que resulta um aumento de solubilidade (pág. 804).

Também a agitação da mistura soluto-solvente exerce uma influência marcante na velocidade de dissolução de um sólido, como igualmente se deduz da equação atrás referida. De facto, como  $C_s$  pode ser tomada como representando a concentração da solução saturada do sólido em causa, isto significa que se a mistura soluto-solvente for mantida em repouso depressa se formará à volta do sólido uma zona, que, para todos os efeitos, corresponde a uma solução saturada daquele. Deste modo, compreende-se que a dissolução da substância dependerá do seu coeficiente de difusão no solvente, o qual, como é evidente, pode ser aumentado pela agitação da mistura.

É por este motivo, aliás, que vulgarmente se procura apressar a dissolução agitando a mistura sólido-líquido com uma vareta ou com um agitador mecânico ou magnético, como os representados nas Figs. 271 e 272.

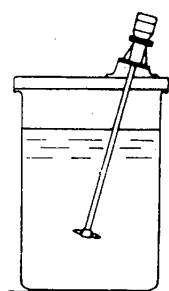


Fig. 271. Agitador mecânico

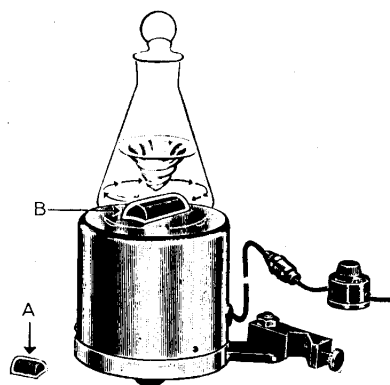
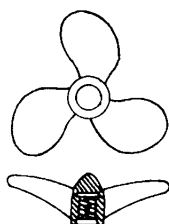


Fig. 272. Agitador magnético

Ao preparar-se uma solução, o sólido é, normalmente, colocado no fundo do recipiente, sendo este o motivo por que se pode formar à volta daquele a zona de saturação a que atrás aludimos. Todavia, é possível evitar-se a formação dessa zona e dispensar-se, por consequência, a agitação, se o sólido for suspenso, dentro de um invólucro permeável, a uma altura próxima da superfície do solvente.

Deste modo, como a Fig. 273 mostra, a solução formada à volta do soluto desce rapidamente porque é mais densa que o solvente, sendo este obrigado a circular por correntes de difusão, de modo que o sólido estará sempre em contacto com solvente renovado, o que garante uma apreciável velocidade de dissolução, sem que, para isso, seja necessário utilizar-se qualquer processo de agitação.

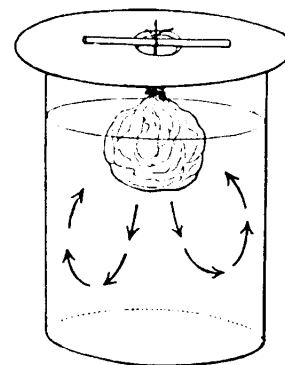


Fig. 273. Dissolução por correntes de difusão

#### 9.6.1.3.3.4. Constante dielétrica do solvente

Como tivemos ocasião de referir ao tratarmos das interações solvente-soluto, a solubilidade de uma substância é, em grande parte, condicionada pela polaridade que ela e o solvente possuem, a qual, como se sabe, pode ser expressa em termos de *constante dielétrica*.

Para fixarmos ideias, relembremos que quanto mais polar for uma substância maior será a respectiva constante dielétrica e que, nestas condições, se poderá dizer que os *compostos altamente ionizáveis ou polares* apenas se dissolverão em *líquidos de elevada constante dielétrica*, ao passo que os *compostos apolares* unicamente se dissolvem em *solventes de baixa constante dielétrica*.

Apesar de a polaridade, só por si, não explicar completamente a solubilidade de uma substância num determinado solvente (pág. 796), a verdade é que o conceito de que o *semelhante dissolve o semelhante* mais uma vez se confirma e conduz a resultados muito curiosos quando a dissolução é encarada sob o aspecto de semelhança entre as constantes dielétricas do solvente e do soluto.

Assim, uma vez que a solubilidade de uma substância está, de certo modo, relacionada com a sua constante dielétrica e, ainda, com a do solvente, verificou-se que nalguns casos se torna possível substituir um dado solvente, tido como o melhor para determinado composto, por outro ou por uma mistura de vários líquidos, desde que o segundo solvente tenha a mesma constante dielétrica que o primeiro.

Este conceito tem-se revelado bastante útil, dado que veio abrir novos caminhos à resolução do problema da dissolução de certos produtos farmacêuticos apenas solúveis em líquidos tóxicos, e, portanto, sem qualquer possibilidade de utilização na preparação de soluções medicamentosas. Numa circunstância destas, o líquido dotado de bom poder dissolvente para a droga que se pretende dissolver, mas condenado pela sua toxicidade, será substituído por outro, não tóxico, que apresente a mesma constante dielétrica que ele.

Desde que o novo solvente seja constituído por uma mistura de dois ou mais líquidos, a *constante dielétrica do sistema* depende, como é óbvio, da *constante de cada um deles e da respectiva percentagem* na mistura, sendo fácil calculá-la de modo aproximado, uma vez conhecidos estes elementos, da seguinte maneira:

$$\epsilon_{\text{sistema}} = \frac{\epsilon_A \% A + \epsilon_B \% B + \dots \epsilon_n \% n}{100}$$

Assim, por exemplo, supondo que pretendíamos calcular a constante dielétrica de um sistema constituído por 50% de água, 30% de álcool e 20% de glicerina, teríamos, de acordo com a equação dada acima e os valores constantes da Tabela CXXI:

$$\begin{aligned} \epsilon_{\text{sistema}} &= \frac{\epsilon_{\text{água}} \times 50 + \epsilon_{\text{álcool}} \times 30 + \epsilon_{\text{glicerina}} \times 20}{100} \\ &= \frac{80,4 \times 50 + 21 \times 30 + 43 \times 20}{100} = 55,1 \end{aligned}$$

Tabela CXXI. Constantes dielétricas de vários líquidos <sup>1</sup>

<i>Líquido</i>	<i>Constante dielétrica a 20°C</i>
Acetona.....	21,4 <sup>2</sup>
Ácido clorídrico.....	4,6
Água.....	80,4
Álcool.....	13,1
Azeite.....	3,1
Benzeno.....	2,3
Benzoato de benzilo.....	4,9
Clorofórmio.....	4,8
Etanol.....	25,7
Éter etílico.....	4,34
Etilcelossolve.....	14,5
Dioxano.....	2,26
Formamida.....	109
Glicerol.....	43
Metanol.....	33,7
Propilenoglicol.....	32 <sup>2</sup>
Tetracloroeto de carbono.....	2,24
Vaselina líquida.....	2,5

Tabela CXXII. Constantes dielétricas de algumas substâncias medicamentosas determinadas em dioxano a 25°C <sup>3</sup>

<i>Substância</i>	<i>Constante dielétrica</i>
Ácido acetilsalicílico.....	2,5830
Androsterona.....	2,2146
Barbital.....	2,2556
Colesterol.....	2,2134
Deidrocolesterol.....	2,2111
Fenobarbital.....	2,2447
Metiltestosterona.....	2,2130
Sulfanilamida.....	2,3496
Testosterona.....	2,2127

<sup>1</sup> Segundo MARTIN, *loc. cit.*, pág. 116.<sup>2</sup> Determinadas a 25°C.<sup>3</sup> Segundo KUMLER e KULKARNI, apud MARTIN, *loc. cit.*, pág. 116.

Vários casos de dissolução de substâncias medicamentosas têm sido resolvidos à luz deste conceito, como o da progesterona, por exemplo. Esta substância é solúvel no benzoato de benzilo na concentração de 100 mg/ml, mas não é aconselhável injectar-se este solvente puro em virtude da sua toxicidade. Entretanto, sabendo-se que a constante dielétrica do referido líquido é igual a 4,9, procurou-se obter um sistema inócuo com

uma constante dielétrica aproximada daquele valor e em que a solubilidade da referida droga fosse da mesma ordem de grandeza da registada no benzoato de benzilo. Um sistema correspondendo a tais requisitos é representado pela mistura de 6% de etanol, 3% de álcool benzílico, 20% de benzoato de benzilo e 71% de óleo de sésamo, o qual pode ser injectado sem qualquer inconveniente.

Acontece, por vezes, que o composto apresenta dois máximos de solubilidade correspondentes a valores distintos da constante dielétrica do solvente. É o que se verifica, por exemplo, com o ácido salicílico, que exhibe na sua curva de solubilidade (Fig. 274) dois picos para valores de  $\epsilon = 15$  e  $\epsilon = 25$ , respectivamente, facto atribuído a diferentes espécies moleculares presentes na solução. Porque a máxima solubilidade se verifica a  $\epsilon = 15$ , este valor da constante dielétrica representa aquilo que PARUTA e colab. designam por *exigência dielétrica*<sup>1</sup> do soluto, neste caso particular, a *exigência dielétrica* do ácido salicílico. Este composto é mais solúvel na etilcellosolve do que em qualquer outro solvente puro, o que, aliás, é perfeita-

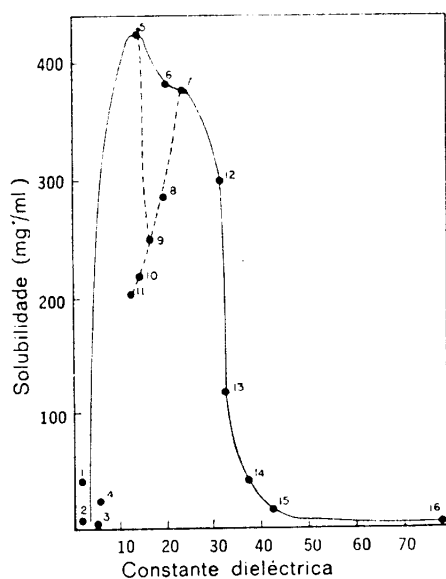


Fig. 274. Solubilidade do ácido salicílico a 30,6°C vs. a constante dielétrica de 16 solventes puros. 1, Dioxano; 2, benzeno; 3, clorofórmio; 4, acetato de etilo; 5, etilcellosolve; 6, acetona; 7, etanol; 8, propanol; 9, *n*-butanol; 10, ciclohexanol; 11, álcool benzílico; 12, metanol; 13, propilenoglicol; 14, etilenoglicol; 15, glicerina; 16, água (segundo PARUTA)

mente lógico, uma vez que o valor de  $\epsilon$  para a etilcellosolve é, aproximadamente, de 15, o que coincide, praticamente, com a *exigência dielétrica* do ácido salicílico.

Entretanto, é possível substituir a etilcellosolve por misturas binárias de variadíssimos solventes sem que a solubilidade do ácido salicílico diminua em relação à que apresenta na etilcellosolve, com a condição de que o valor de  $\epsilon$  do par utilizado seja igual a 15. Por vezes, PARUTA verificou existir mesmo um aumento de solubilidade do ácido salicílico em certas misturas, como no caso do sistema clorofórmio-etanol, facto atribuível a interacções soluto-solvente.

<sup>1</sup> PARUTA utiliza a expressão *dielectric requirement*, que traduzimos por *exigência dielétrica*.

PARUTA também observou que a adição de sacarose à água faz baixar a constante dieléctrica daquela, baixa essa tanto mais acentuada quanto maior for a quantidade adicionada. Assim, a solução a 65% de sacarose na água, que não é mais do que o *xarope comum*, tem uma constante dieléctrica vizinha de 60, ao passo que a da água pura é, como vimos, de cerca de 80. Este facto, aparentemente sem interesse, faz, porém, com que o xarope seja melhor dissolvente de certos compostos do que a água, como se pode ver na Tabela CXXIII, e isto sem dúvida porque aquele líquido está mais próximo das *exigências dieléctricas* dos compostos que nela figuram.

**Tabela CXXIII.** Solubilidades comparadas de alguns compostos na água ( $\epsilon = 80,4$ ) e no xarope comum ( $\epsilon = 60$ )

<i>Substância</i>	<i>Solubilidade a 25°C, mg/ml</i>	
	<i>Água</i>	<i>Xarope comum</i>
Fenobarbital	1,0	2,1
Quinina	0,3	1,1
Sulfanilamida	8,0	12,3
Ácido <i>p</i> -aminobenzóico	4,8	8,6

Caso semelhante acontece com os barbitúricos. Tomemos como exemplo o fenobarbital, 1 g do qual é aproximadamente solúvel em 1000 ml de água, em 40 ml de clorofórmio, em 15 ml de éter e em 10 ml de álcool etílico. O estudo da solubilidade deste composto na água tem sido objecto de investigação por parte de vários autores, os quais chegaram à conclusão de que é possível exceder a sua solubilidade normal naquele líquido (0,1 g/100 ml) desde que se lhe associe um ou mais solventes, conforme se mostra na Tabela CXXIV.

Assim, verifica-se que a adição de 20% de álcool à água torna possível dissolver 0,22 g de fenobarbital em 100 ml desta mistura, concentração igualmente obtida quando o solvente é constituído por 25% de propilenoglicol e 75% de água. Fazendo variar os componentes do sistema dissolvente e a respectiva proporção, a solubilidade do fenobarbital aumenta, sendo possível conseguir-se uma solução contendo 1,77 g deste composto por 100 ml de solvente constituído, por exemplo, por 50% de propilenoglicol, 10% de álcool e 40% de água.

O facto citado nada tem de especial, pois desde há muito está empiricamente estabelecido que vários compostos são mais solúveis numa mistura de solventes do que num único líquido. Todavia, se atentarmos na coluna da Tabela CXXIV que nos dá os valores de  $\epsilon$  teoricamente calculados para os vários sistemas propostos para a solubilização do fenobarbital, é fácil estabelecer-se uma relação de causa e efeito sobre o poder dissolvente desses sistemas. Repare-se que a solubilidade do fenobarbital na água, cuja

Tabela CXXIV. Solubilidade do fenobarbital em várias misturas de solventes <sup>1</sup>

<i>Solubilidade</i> g %	<i>Propileno</i> <i>glicol</i> % $\epsilon = 32$	<i>Glicerina</i> % $\epsilon = 43$	<i>Álcool</i> % $\epsilon = 25,7$	<i>Água</i> % $\epsilon = 80,4$	$\epsilon$ do sistema <sup>2</sup>
0,22	0	0	20	80	69,5
	25	0	0	75	68,3
		50	0	50	61,7
0,44	0	0	30	70	64
	25	0	10	65	62,8
	35	0	0	65	63,5
	0	50	5	45	59
0,66	0	0	35	65	61,4
	45	0	0	55	58,6
		50	10	40	56,3
0,88	0	0	40	60	58,5
	50	0	0	50	56,2
	0	50	15	35	53,6
1,33	0	0	45	55	55,8
	50	0	5	45	53,5
1,77	0	0	50	50	53,1
	50	0	10	40	52,7
	0	50	25	25	47,9

constante dielétrica é de 80,4, é apenas de 0,100 g/100 ml, a qual, porém, aumenta progressivamente à medida que a constante dielétrica dos diversos solventes diminui, até atingir o máximo de 1,77 g/100 ml nos sistemas considerados, quando a constante dielétrica destes se situa à volta de 50. Quer isto dizer que quando o valor de  $\epsilon$  da água pura diminui de 80,4 para cerca de 50, por acção de outros líquidos a ela adicionados, a solubilidade do fenobarbital aumenta cerca de 18 vezes, números redondos.

Se bem que nunca seja de excluir a possível intervenção de uma acção solvente-soluto neste apreciável aumento da solubilidade do fenobarbital em tais condições, parece que o paralelismo registado entre este aumento de solubilidade, por um lado, e a diminuição da constante dielétrica do solvente, por outro, é por demais significativo para que possa negar-se uma correlação entre os dois fenómenos referidos.

<sup>1</sup> Segundo os dados de vários autores, modificados por MARTIN, *loc. cit.*, pág. 377.

<sup>2</sup> Calculado pela equação indicada na pág. 814.

#### 9.6.1.3.3.5. pH e solubilidade dos electrólitos fracos

Numerosos compostos químicos dotados de importantes propriedades terapêuticas, pelo facto de se comportarem como ácidos ou bases fracas, são muito pouco ou mesmo quase insolúveis na água, podendo, no entanto, assumirem, dentro de limites bem definidos de pH, a forma de iões, geralmente hidrossolúveis. Compreende-se, portanto, a importância de que se reveste o conhecimento do comportamento de tais produtos em face do pH do meio, pois só através desse conhecimento se torna possível obter soluções aquosas desses compostos, afinal aquelas que mais se utilizam como forma medicamentosa.

Assim, os ácidos orgânicos com mais de cinco átomos de carbono são relativamente insolúveis na água mas reagem com soluções aquosas diluídas de hidróxidos alcalinos, carbonatos e bicarbonatos, originando sais solúveis na água. Por sua vez, os ácidos gordos são praticamente insolúveis na água e solúveis em líquidos de baixa constante dielétrica, mas podem solubilizar-se na água quando sob a forma de sabões de metais alcalinos ou de etanolaminas.

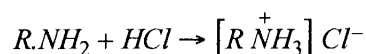
Ao contrário do que acontece com os ácidos carboxílicos atrás mencionados, os hidroxiácidos são bastante solúveis na água, dada a circunstância de se solvatarem com ela por formação de ligações hidrogénio através dos hidroxilos existentes nas respectivas moléculas.

Também os ácidos aromáticos reagem com as soluções aquosas diluídas de álcalis, formando sais solúveis que, no entanto, são facilmente decompostos pela adição de substâncias de carácter mais ácido, o que provoca a precipitação do ácido orgânico, insolúvel na água. Estão neste caso vários compostos, como os ácidos benzóico e salicílico, sendo de notar que, apesar de este último ser um hidroxiácido, tal facto em nada concorre para a sua dissolução na água pela circunstância de o seu hidroxilo estar comprometido numa ligação intramolecular com um dos oxigénios do grupo carboxílico.

Também o fenol se comporta como uma substância fracamente ácida e é apenas ligeiramente solúvel na água, mas dissolve-se facilmente em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos. Acontece, no entanto, que o fenol é um ácido ainda mais fraco do que o  $H_2CO_3$ , motivo por que não é solúvel nas soluções de carbonatos e bicarbonatos.

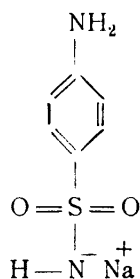
São numerosíssimos os compostos orgânicos usados como agentes terapêuticos contendo, na respectiva molécula, um átomo de azoto básico. Entre eles podemos mencionar os alcalóides, aminas simpaticomiméticas, anestésicos locais e tantos outros.

Estes compostos caracterizam-se por serem derivados aminados, de fórmula geral  $R.NH_2$ , dotados de fraca polaridade e, por conseguinte, muito pouco solúveis na água e solúveis nos solventes apolares. Entretanto, desde que o pH do meio seja suficientemente baixo, originam sais solúveis na água, sendo este o mecanismo mercê do qual se consegue a sua dissolução naquele solvente:



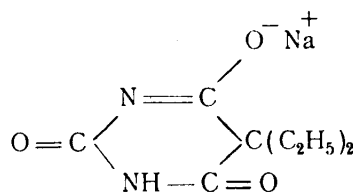
É isto o que acontece, por exemplo, com a cocaína, cuja solubilidade é de 1 g/600 ml de água, a qual, porém, aumenta para 1 g/0,4 ml em presença de ácido clorídrico. Tenha-se em atenção, no entanto, que a adição de um álcali às soluções destes compostos promove a sua precipitação a partir de certo valor de pH, pois tais compostos, como já dissemos, têm uma solubilidade muito diminuta na água quando sob a forma de bases.

Ao contrário do que sucede com os compostos anteriores, o azoto alifático das sulfamidas tem carácter suficientemente negativo para impedir a formação de sais com os ácidos e, por isso, aquelas comportam-se como ácidos fracos. Nestas condições, as sulfamidas formam sais hidrossolúveis com soluções alcalinas, os quais, porém, são decompostos por adição de um ácido forte.



Anião da sulfanilamida

Os barbitúricos comportam-se de modo análogo às sulfamidas, dado o carácter ácido dos carbonilos presentes nas suas moléculas. Assim, o barbital, em presença de uma solução diluída de hidróxido de sódio, assume a forma aniónica, solúvel na água:



Anião do barbital

Na Tabela CXXV indicam-se as solubilidades do sulfatiazol na água, a diferentes valores de pH, e os números que nela figuram são elucidativos sobre a importância da reacção do meio na solubilidade deste composto, como, aliás, de tantas outras drogas.

Tabela CXXV. Solubilidade do sulfatiazol na água em função do pH da solução

<i>Valor de pH</i>	<i>Solubilidade na água a 25°C</i>
6,0	60 mg/100 ml
7,5	235 mg/100 ml
9,35	1 000 mg/100 ml
10,2	10 000 mg/100 ml

### 9.7. SOLVENTES UTILIZADOS

Considerando o assunto de um modo geral, é evidente que qualquer líquido poderá ser usado como solvente. Todavia, o número de solventes utilizados na prática farmacêutica é bastante limitado, pois estes têm que obedecer a determinados requisitos.

De facto, todos os solventes usados em farmácia terão que ser desprovidos de toxicidade e não devem originar irritação das mucosas sobre que se apliquem, exigindo-se-lhes, ainda, que sejam inertes do ponto de vista fisiológico e se mostrem compatíveis com os fármacos a dissolver.

Dado, porém, o número extraordinariamente considerável de substâncias usadas como agentes terapêuticos, as quais diferem tanto umas das outras na sua estrutura química, facilmente se compreende a necessidade que há de recorrer a vários solventes para conseguir dissolver tantos desses fármacos.

Acontece, porém, que, apesar da sua grande diversidade de composição química, os compostos que formam a enorme legião dos fármacos apresentam determinados pormenores estruturais comuns a muitos deles.

É essa circunstância, aliás, que explica o motivo por que compostos globalmente tão diferentes uns dos outros se dissolvem num mesmo solvente, devendo-se isso, no fundo, unicamente à existência de um factor comum entre eles, a confirmar o aforismo de que o *semelhante dissolve o semelhante*.

Só assim se compreende que, apesar das restrições a que está sujeita a escolha dos solventes utilizáveis na preparação de soluções farmacêuticas, seja possível encontrar uns tantos líquidos obedecendo às características antes referidas e capazes de dissolverem uma multidão de substâncias aparentemente tão dessemelhantes.

Feitas estas considerações preliminares, vejamos, agora, quais os solventes susceptíveis de terem aplicação no campo farmacêutico, fazendo-se, simultaneamente, uma breve resenha das suas características mais salientes.

### 9.7.1. ÁGUA

A água é o solvente mais utilizado em farmácia porque além de dissolver inúmeras substâncias é um dos constituintes normais dos tecidos e não exerce qualquer actividade fisiológica.

Dado que possui uma constante dieléctrica e polaridade elevadas, a água é o solvente por excelência dos compostos electrovalentes, como os sais, bases e ácidos minerais. Além disso, dissolve também muitos compostos orgânicos, nomeadamente os que possuam radicais hidrófilos, tais como grupos  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CHO}$ ,  $-\text{CHOH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CO}$ ,  $-\text{NH}_2$  e  $-\text{SO}_3\text{H}$ .

É de notar, entretanto, que esta hidrossolubilidade geral dos compostos orgânicos a que acabámos de nos referir varia bastante dentro de uma mesma série homóloga. Na verdade, ela diminui progressivamente com o aumento do peso molecular dos membros da série considerada, acontecendo, ainda, que os de cadeia ramificada são, em geral, mais solúveis que os de cadeia linear.

É oportuno lembrar que sendo a água miscível com vários compostos orgânicos líquidos, o que se verifica sempre que estes sejam dotados de certo grau de polaridade, se recorre, por vezes, a essa propriedade para se conseguir a dissolução de compostos com baixo coeficiente de solubilidade na água pura, conforme se refere a propósito do efeito da constante dieléctrica do solvente, na página 813.

Daí, o emprego, na tecnologia farmacêutica, de misturas hidroalcoólicas, hidroglicerinadas, hidrogliceroalcoólicas e outras, as quais permitem a obtenção de soluções de concentrações impossíveis de atingir utilizando unicamente a água como dissolvente.

Repare-se, no entanto, que a par das suas inegáveis vantagens como solvente para soluções de uso terapêutico, entre as quais avultam o seu custo relativamente baixo, grande capacidade de dissolução e inércia fisiológica, a água não é isenta de inconvenientes.

Na realidade, se tivermos presente que a água é indispensável a todos os seres vivos, não causará estranheza o facto de muitas soluções aquosas serem invadidas por bactérias, leveduras e fungos, pois não raramente a sua composição oferece condições propícias à multiplicação desses microrganismos.

Trata-se de um fenómeno bastante generalizado e responsável pela alteração de numerosas soluções aquosas, as quais devem ser imediatamente rejeitadas sempre que nelas se observe proliferação microbiana. Por isso, a fim de se eliminar ou reduzir ao mínimo tal proliferação, é hoje prática corrente adicionar às preparações aquosas substâncias antimicrobianas, prolongando-se, deste modo, o seu prazo de utilização.

O outro grande inconveniente apontado às soluções aquosas é o de muitas delas serem instáveis do ponto de vista químico. De facto, dois fenómenos principais podem observar-se ao dissolver uma droga na água — *hidrólise* ou *oxidação* —, constituindo qualquer deles os factores destrutivos mais frequentemente responsáveis pela inactivação, em meio aquoso, de numerosas substâncias medicamentosas.

Assim, entre os fármacos que podem sofrer uma decomposição hidrolítica contam-se, por exemplo, a procaína, as sulfamidas, os barbitúricos, a aspirina, os sais de alguns alcalóides, o fosfato de hidrocortisona e a penicilina.

Não menos importantes, do ponto de vista da alteração das drogas, são os fenómenos oxidativos registados quando estas são dissolvidas na água. A oxidação depende, neste caso, entre outros factores, da quantidade de oxigénio contida na água e da presença de metais pesados, sobretudo ferro e cobre, sendo muito extensa a lista dos fármacos do maior interesse terapêutico susceptíveis de serem decompostos por oxidação. Mencionam-se, entre eles, a adrenalina, a estreptomicina, a resorcina, a morfina, a vitamina A, etc., etc..

O que acabamos de dizer mostra como, por vezes, é difícil preparar soluções aquosas estáveis de alguns compostos de uso terapêutico. Para enfrentar os problemas que lhe surjam e poder resolvê-los correctamente, o farmacêutico terá que possuir um bom conhecimento das propriedades físicas e químicas dos fármacos e dos fundamentos teóricos da dissolução, pois só assim estará habilitado a escolher o modo operativo mais recomendável a cada caso específico.

#### 9.7.1.1. Qualidades de água

De um modo geral, o fabrico de medicamentos é sempre feito com água submetida a diversos tipos de tratamentos. De facto, só um reduzidíssimo número de preparações é, por indicação expressa da Farmacopeia Portuguesa IV, feito com água potável, como, por exemplo, as soluções de potassa sulfurada e de soda clorada ou Água de Javel.

Fora, porém, desses raríssimos casos, que constituem meras excepções, a água utilizada nos laboratórios farmacêuticos é sempre água tratada por diversos processos e que obedece, consoante a finalidade a que se destina, a características diferentes e descritas nas monografias correspondentes de diversas Farmacopeias.

A Farmacopeia Portuguesa V inclui duas monografias respeitantes à água, a saber, *Água purificada* e *Água para preparações injectáveis*, diferenciando, neste último caso, a *Água para preparações injectáveis* e a *Água esterilizada para preparações injectáveis*.

Numa primeira fase deste subcapítulo faremos uma breve referência às qualidades de água oficializadas no nosso país, referindo também a água potável. Em seguida abordaremos, do ponto de vista técnico, os diferentes processos de tratamento da água.

##### 9.7.1.1.1. Água potável

É a água destinada à alimentação humana e é utilizada para preparar a «Água purificada» e a «Água para preparações injectáveis», devendo satisfazer às normas estabelecidas pelas autoridades nacionais.

#### 9.7.1.1.2. Água purificada

A água purificada é preparada quer por destilação, quer com o auxílio de permutadores de iões, quer ainda por outro processo apropriado, a partir de uma água potável que satisfaça às normas em vigor.

Qualquer que seja o processo de obtenção, a água purificada deve apresentar-se como um líquido límpido, incolor, inodoro e insípido.

Demais, segundo a Farmacopeia Portuguesa V, o resíduo de evaporação da água purificada não deve ultrapassar 0,001%. Esta, por outro lado, não deve acusar a presença de cloretos, sulfatos, cálcio e magnésio, nem ultrapassar os limites nela fixados para as substâncias redutoras, nitratos, amónio e metais pesados. Quando se destine à preparação de soluções para diálise deve satisfazer ao ensaio limite do alumínio (0,01 ppm m/v).

A água para diluição das soluções concentradas para hemodiálise merece atenção especial, já que a Farmacopeia Portuguesa V inclui um texto descrevendo os métodos analíticos e os limites propostos para a validação do processo de purificação utilizado. Indicando que este tipo de água é obtido a partir da água potável (e salvaguardando a hipótese de, caso não seja possível recorrer às técnicas de purificação indicadas, se poder utilizar água potável nas diálises domiciliárias), a Farmacopeia descreve técnicas e limites respeitantes à presença de substâncias oxidáveis, cloro total disponível, cloretos, nitratos, sulfatos, alumínio (0,01 ppm m/v), amónio, cálcio, magnésio, mercúrio, metais pesados, potássio, sódio, zinco, contaminação microbiana e endotoxinas bacterianas.

#### 9.7.1.1.3. Água para preparações injectáveis

A Farmacopeia Portuguesa V descreve ainda esta qualidade de água, que é obtida destilando a água potável ou purificada em aparelhos cujas superfícies de contacto com a água são de vidro neutro, de quartzo ou de metal apropriado. Estes aparelhos são munidos de dispositivos eficazes para impedirem o arrastamento de gotículas. A água obtida deve, ainda, ser isenta de pirogénios e satisfazer aos ensaios da monografia *Água purificada*.

Como se referiu anteriormente, nesta monografia descreve-se também a *Água esterilizada para preparações injectáveis*, que se distingue da anterior não só pelas suas características, mas também pela sua utilização. Assim, a *Água para preparações injectáveis* destina-se à preparação de medicamentos administrados por via parentérica cujo veículo é aquoso, ao passo que a dissolução ou diluição de substâncias ou preparações para administração parentérica no momento do emprego deve ser feita com *Água esterilizada para preparações injectáveis*.

Por outro lado, e além de algumas diferenças respeitantes à presença de substâncias redutoras e de cloretos, esta deve satisfazer aos ensaios de esterilidade e de endotoxinas

bacterianas. Também o valor limite do resíduo por evaporação é diferente, sendo de 0,004% para recipientes com volume nominal igual ou inferior a 10 ml e 0,003% para os que apresentam volume nominal superior a 10 ml. Repare-se que estes valores são superiores ao permitido para a *Água purificada* (0,001%), mas esta maior tolerância relaciona-se com o facto de, por vezes, a esterilização poder alterar as características iniciais da água.

### 9.7.1.2. Técnicas de purificação da água

#### 9.7.1.2.1. Destilação

A água destilada é, sem dúvida, o veículo mais utilizado na preparação de soluções medicamentosas destinadas a serem administradas *per os* ou por via parenteral, representando, por isso, uma das matérias-primas que maior consumo tem nos laboratórios farmacêuticos.

Entretanto, a destilação da água para uso farmacêutico, sobretudo aquela destinada à preparação de soluções injectáveis, deve ser feita por processos adequados, pois a água destilada tem que obedecer a condições bem especificadas, tais como não ser pirogénica e não conter metais ou gases dissolvidos, etc., devendo satisfazer aos rigorosos ensaios de controlo inscritos em todas as farmacopeias.

Dada, pois, a importância que este produto representa para a actividade farmacêutica, achamos justificável darmos uma ideia, ainda que sumária, dos principais modelos de aparelhos utilizados na sua preparação.

Na generalidade, a água destilada é preparada a partir da água potável, devendo os aparelhos utilizados na destilação satisfazer a certos requisitos, alguns deles de ordem meramente técnica e outros de ordem económica, sobretudo a atender quando se trate de produção em grande escala.

Assim, um aparelho utilizado na destilação da água deve recuperar o calor latente de vaporização, o que torna a produção mais económica. Além disso, não deve ocasionar o arrastamento de gotículas de água pelo vapor, o que elimina a presença de substâncias dissolvidas ou suspensas e de pirogénios no destilado, não deve ceder à própria água destilada as substâncias de que é feito e deve promover a eliminação dos gases dissolvidos naquela antes da destilação propriamente dita.

Os aparelhos de destilação são de muitos e variados modelos, sendo uns construídos de vidro e outros de metal. O vidro utilizado na fabricação dos destiladores deve ser dotado de alta resistência hidrolítica, isto é, não deve ceder, mesmo em quantidade mínima, nenhum dos seus constituintes à água. Exige-se, pois, mais de que um vidro neutro, um vidro muito resistente ao ataque pela água a quente, como os vidros Pyrex e Jena. Normalmente, estes aparelhos são de baixo rendimento e relativamente caros, além de frágeis e difíceis de montar, dado o número de peças que os constituem.

Como metais usados na fabricação de destiladores podemos mencionar o cobre, geralmente estanhado, e o aço inoxidável, sendo, por vezes, os refrigerantes prateados no seu interior.

#### 9.7.1.2.1.1. Aparelhos de vidro

Entre os aparelhos deste tipo temos o de *Schott-Jena*, de rendimento muito limitado, que pode trabalhar acoplado com outro igual, produzindo directamente água bidestilada. A Fig. 275 reproduz um esquema deste aparelho. Mais prático e de rendimento um pouco mais elevado é o bidestilador *Vel*, também inteiramente de vidro, reproduzido na Fig. 276.

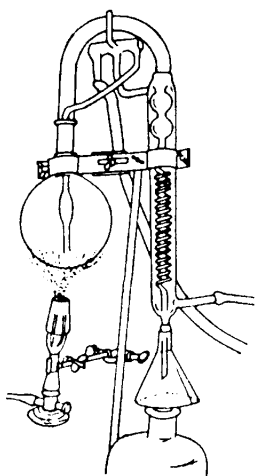


Fig. 275. Aparelho de Schott-Jena

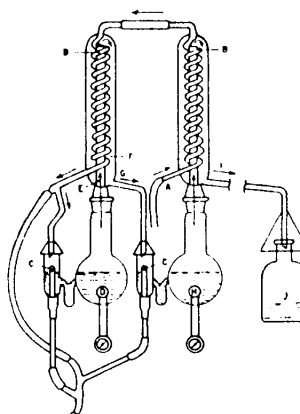


Fig. 276. Aparelho de Vel

Outros modelos totalmente de vidro são o *Kontadest*, o *Elektrodest*, o *Fontavapor*, o *Salvis*, o *Aquast* e o *Biquast*, cujas características, segundo GREPPIN, indicamos seguidamente.

*Kontadest* (GEBR. MOLLER 1934). — É o tipo de aparelho completamente de vidro com alimentação de água. Compõe-se de um balão no qual a água é levada à ebulição por uma chama de gás. O vapor é conduzido por um tubo de vidro para o refrigerante, também de vidro. Débito: cerca de 1 litro por hora.

*Elektrodest* (EUGEN POST, 1930). — Este aparelho é feito, também, inteiramente de vidro pyrex, numa só peça, mas de uma concepção muito mais moderna que o precedente. A água é aquecida por dois eléctrodos de corrente alterna que mergulham direc-

tamente no balão, o que torna o funcionamento deste destilador muito mais económico. A passagem da corrente é facilitada pela presença de nitrato de sódio, que se adiciona à água a destilar, sendo a corrente interrompida automaticamente quando a água falta. Débito: 2 ou 4 litros por hora, segundo o modelo. O preço da água torna-se muito menor do que nos modelos precedentes.

*Fontavapor* (BUCHI, 1950). — Baseado no mesmo princípio que o *Elektrodest*, não exige a presença de electrólito em virtude do emprego de dois eléctrodos de grande superfície. O aparelho compõe-se de duas partes: Débito: 3-5 l por hora, sendo o custo da água igual ao da produzida pelo *Elektrodest*.

*Salvis*. — Aparelho inteiramente de vidro, com aquecimento eléctrico exterior, para água bidestilada. O primeiro balão é alimentado por água da canalização e o segundo pela água destilada que sai do primeiro.

A destilação é muito lenta e difícil de regular, devendo ser constantemente vigiada. Débito: cerca de 0,5 l por hora.

*Aquast*. — Este aparelho, de origem alemã, é constituído de molde a produzir uma água de qualidade superior. Todo de vidro Jena 20, o aquecimento é feito externamente, por meio de uma espiral eléctrica, estando o refrigerante e o regulador de nível colocados no interior do balão de destilação.

O regulador está construído de maneira a produzir um efeito de depressão semelhante ao duma trompa de água exactamente depois da primeira zona de condensação do vapor de água. Deste modo, enquanto que este já se transformou em fase líquida, o anidrido carbónico, os vestígios de amoníaco e produtos de decomposição orgânica, voláteis a 100°C, são eliminados.

O *Biquast* é a combinação com um segundo aparelho semelhante ao primeiro, para a obtenção de água bidestilada. Eis os dados técnicos destes aparelhos:

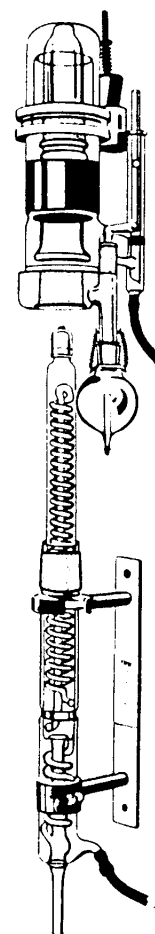


Fig. 277. Destilador Fontavapor

	Condutividade	Resistividade	Débito
<i>Aquast</i>	$1,9 \times 10^6$	526315 ohm $\times$ cm	1 litro/hora
<i>Biquast</i>	$1,3 \times 10^6$	769230 ohm $\times$ cm	400 ml/hora
<i>Biquast</i> c/ refrig. quartzo	$1,0 \times 10^6$	1000000 ohm $\times$ cm	

### 9.7.1.2.1.2. Aparelhos de metal

Dentre os aparelhos metálicos mais usados na preparação da água destilada podemos citar os destiladores *Manesty* e *Stokes*, o primeiro de origem inglesa e o segundo de procedência americana, mas ambos iguais. Tais aparelhos podem ser aquecidos a gás, gasolina, vapor ou electricamente, sendo apresentados em vários tamanhos e modelos,

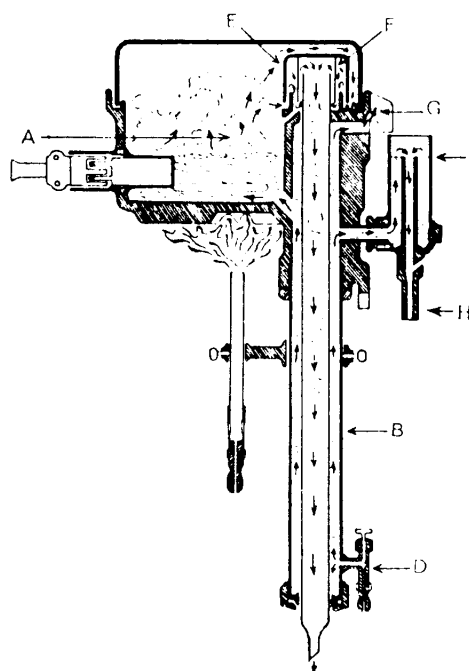


Fig. 278. Aparelho Manesty para destilação de água

cujo rendimento varia desde cerca de 1,9 litros a pouco menos de 400 l/hora. A Fig. 278 representa um aparelho destes em corte, operando-se o seu funcionamento da seguinte maneira: A água a destilar entra por *D* e sobe ao longo de *B*, provocando a condensação dos vapores descendentes. Em virtude da troca de calor entre o vapor e a água refrigerante, esta é aquecida a uma temperatura elevada, de que resulta que os gases nela dissolvidos se evolem e saiam do destilador pela abertura *G*.

Uma certa quantidade desta água assim pré-aquecida passa para a caldeira *A*, para substituir a água evaporada, e o excesso sai do aparelho pelo orifício *H*, estando calculado que são necessários 8 litros de água para se obter 1 litro de água destilada, podendo aproveitar-se os 7 litros de água restante, que sai aquecida por *H*, para outros fins. Como se pode ver na Fig. 278, há uma zona de água na parte de cima do condensador que, estando a um nível superior ao da

saída para *H*, não é removida senão para substituir a água evaporada na caldeira. Acontece, por outro lado, que a água acumulada nesse ponto é mantida constantemente à ebulição pelo vapor libertado na caldeira e que começa a descer ao longo do condensador, sendo aí que o amoníaco e outros gases se libertam. Repare-se que a extremidade superior do condensador se eleva bem acima do nível da água na câmara de ebulição e está protegida por uma espécie de tampa de vidro, *E*, de modo que não existe perigo de se verificar arrastamento de água juntamente com o vapor.

Outro tipo de destilador metálico é representado pelo aparelho de *Barnstead*, com numerosos modelos de capacidade variável, os quais ainda são utilizados em alguns laboratórios.

Em qualquer das 4 edições da *Técnica Farmacêutica e Farmácia Galênica* este aparelho é descrito pormenorizadamente.

#### 9.7.1.2.1.3. Destilação por termocompressão

A destilação por termocompressão é realizada mantendo a caldeira a uma pressão inferior à existente no condensador.

Os destiladores que para este fim se empregam são de patente italiana e assentam em bases teóricas completamente novas. A casa produtora é a firma PONZINI e MASCARINI, sendo conhecidos estes aparelhos por destiladores de Mascarini ou destiladores de Ponzini.

Nos primeiros modelos comercializados a caldeira era mantida a uma pressão ligeiramente inferior à pressão atmosférica, realizando-se em seguida a compressão e a condensação do vapor assim produzido a uma pressão ligeiramente superior à mesma pressão atmosférica.

Como inovação curiosa, o destilador não contém qualquer refrigerante e o aquecimento é feito electricamente, sendo o aparelho calorifugado, efectuando-se o seu funcionamento do seguinte modo:

Numa caldeira de destilação (1), a água é mantida a nível constante graças a um alimentador automático provido de um sistema de boia (7).

Por meio de um dispositivo de aquecimento de pequeno poder (resistências, 5,6), aquece-se à temperatura necessária a água contida em quantidade limitada na caldeira. Depois disso, o aquecimento é consideravelmente reduzido e não é utilizado senão para compensar as perdas de calor devidas a irradiação e ao transporte pela água à saída do escoador.

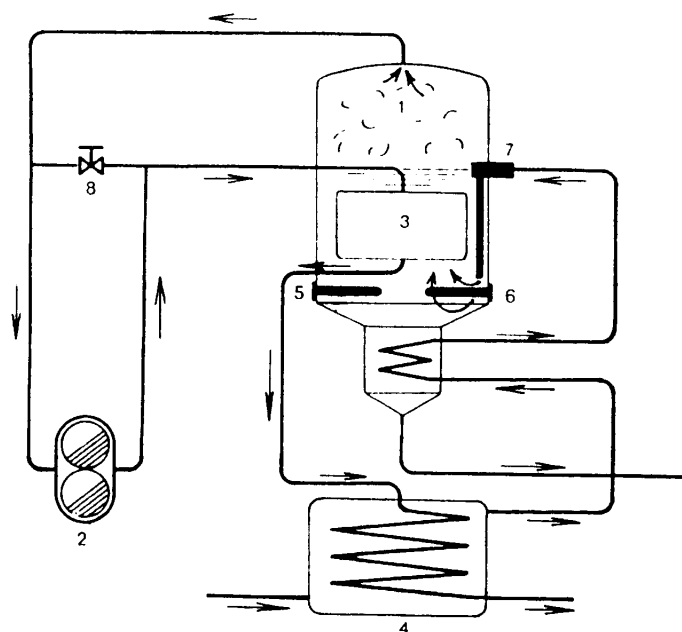


Fig. 279. Aparelho de destilação por termocompressão (esquema)

Inicia-se, então, o ciclo de produção, entrando em movimento o aspirador-compressor de vapor (2), que tem por fim aspirar o vapor à medida que este se forma na caldeira e criando aí o grau de vazio necessário. O vapor ligeiramente comprimido é condensado, depois, no condensador de grande superfície (3), e durante esta mudança de estado cede à água da caldeira todas as calorias de vaporização, de modo que 1 kg de vapor condensado produz outro kg de vapor na caldeira. Em (4) a água destilada assim obtida é arrefecida e cede ainda as restantes calorias à água que, em contra-corrente, alimenta o aparelho.

Segundo o fabricante, o processo apresenta as vantagens seguintes:

- 1.<sup>a</sup> — Obtenção de uma água destilada absolutamente pura e apirogénica;
- 2.<sup>a</sup> — Consumo de energia insignificante — 15 litros por kw/h consumido, nas pequenas instalações.
- 3.<sup>a</sup> — Início muito rápido da destilação devido ao pequeno volume de água contido na caldeira;
- 4.<sup>a</sup> — Consumo nulo de água de refrigeração;
- 5.<sup>a</sup> — O aparelho é de construção sólida, de manobra simples, não necessita de pessoal especializado e oferece as melhores garantias de duração e funcionamento ininterrupto;
- 6.<sup>a</sup> — O rendimento, sempre elevado, varia segundo as dimensões dos diferentes modelos (de 5 a 1000 litros por hora).

Os aparelhos podem ser fornecidos ainda com um dispositivo de regulação para funcionamento inteiramente automático, graças ao qual o aquecimento é regulado de modo a manter o grau de vazio nos limites desejados.

Existem modelos especiais para a destilação de água do mar, para bases navais e instalações a bordo de barcos, etc.

Os primeiros aparelhos apresentavam o inconveniente, comum, de resto, à maioria dos destiladores de movimentação contínua, de não permitirem uma desgaseificação conveniente da água. Além disso, não conseguiam evitar eficazmente o arrastamento de gotículas de água líquida, comprometendo assim a apirogenia e a pureza microbiológica da água obtida. Deste modo, surgiram os denominados «Ponzinis de segunda geração», em que o sistema de desgaseificação e os processos utilizados para impedir a passagem de água líquida para o condensador são muito aperfeiçoados. Todavia, a qualidade microbiológica da água obtida nestes aparelhos ainda não é satisfatória.

De modo a obviar este inconveniente, e considerando que o facto de a destilação se processar a temperaturas inferiores a 100°C poderia dificultar a eliminação de microrganismos, a firma produtora comercializou os «Ponzinis de terceira geração», nos quais se mantém a grandeza do diferencial de pressões (e de temperaturas) entre a caldeira e o condensador, mas em que a pressão, em cada um deles, é sempre superior à pressão atmosférica. Deste modo, a manutenção de todo o circuito sob pressão e a temperaturas

superiores a 100°C contribui decisivamente para a melhoria da qualidade microbiológica da água destilada, que passa a apresentar características muito mais satisfatórias do que a anteriormente obtida.

#### 9.7.1.2.2. Desionização

Há já vários anos que existem processos eficazes para a remoção de sais dissolvidos na água, os quais são baseados na sua adsorção por determinadas substâncias.

Tais métodos são extraordinariamente económicos e originam uma água muito mais desmineralizada que a água destilada, se bem que menos pura do ponto de vista bacteriológico.

As técnicas hoje utilizadas resultaram do conhecido processo da *zeolite*<sup>1</sup> para o tratamento de água com grande dureza, com a diferença, porém, de que os permutadores de iões actualmente usados são resinas sintéticas de elevado peso molecular.

Estes compostos, insolúveis na água e caracterizados por terem um elevado conteúdo de grupos aminados, sulfónicos e carboxílicos livres, foram descobertos em 1935 por ADAMS e HOLMES e são de dois tipos: os *permutadores ácidos ou catiónicos*, que fazem a substituição dos catiões dissolvidos pelo hidrogénio, e os *permutadores básicos ou aniónicos*, que removem os ácidos.

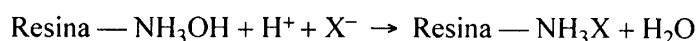
Inicialmente, as instalações depuradoras de águas continham dois tipos de resinas em colunas separadas, mas actualmente preferem-se os dispositivos em que as duas resinas estão misturadas na mesma coluna, o que torna a aparelhagem mais barata, mais compacta e muito menos volumosa.

O modo como estas resinas funcionam pode indicar-se, resumidamente, assim:

1. *Fase permutadora ácida ou catiónica*: — Nesta fase os catiões são substituídos pelo hidrogénio, ficando adsorvidos na resina:

$\text{H-Resina} + \text{M}^+ + \text{X}^- \rightarrow \text{M-Resina} + \text{H}^+ + \text{X}^-$ , representando  $\text{M}^+$  e  $\text{X}^-$ , respectivamente, o catião e o anião presentes na solução.

2. *Fase permutadora básica ou aniónica*: — A água passa, seguidamente, através de uma resina básica, geralmente uma poliamida, e o anião é retido de acordo com a seguinte reacção:



As permutações iónicas que se passam removem os sais dissolvidos e apenas sai da coluna água praticamente isenta de sólidos estranhos.

<sup>1</sup> A zeolite, comercializada sob a designação de permutite, é um silicato de alumínio e sódio,  $\text{Na}_2\text{O}$ ,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , 2  $\text{SiO}_2$ , 6  $\text{H}_2\text{O}$ .

**Tabela CXXXVI.** Afinidade relativa de diferentes iões para com as resinas catiónicas e aniónicas (os valores entre parêntesis exprimem as massas moleculares relativas)

<i>Resina catiónica</i>	<i>Resina aniónica</i>
$\text{Li}^+ = 1,00$ (7)	$\text{OH}^- = 0,09$ (17)
$\text{H}_3\text{O}^+ = 1,26$ (19)	$\text{Cl}^- = 1,0$ (35,5)
$\text{Na}^+ = 1,88$ (23)	$\text{Br}^- = 2,8$ (80)
$\text{NH}_4^+ = 2,22$ (18)	$\text{NO}_3^- = 3,8$ (62)
$\text{K}^+ = 2,63$ (39)	$\text{I}^- = 8,7$ (127)
$\text{Rb}^+ = 2,89$ (85)	
$\text{Ag}^+ = 7,36$ (108)	

A capacidade de permuta das resinas não é ilimitada, já que, no decorrer da utilização, os locais de adsorção dos iões vão ficando progressivamente saturados, o que obriga à regeneração periódica destes materiais. Esta operação é relativamente simples e consiste apenas na lavagem das resinas catiónicas ou aniónicas com soluções ácidas ou alcalinas, respectivamente. Por outro lado, também a afinidade dos diferentes iões para

as resinas não é igual, sendo tanto maior quanto maiores forem as respectivas massa molecular e valência. Além disso, o volume do próprio ião também interfere neste valor. Na Tabela CXXXVI apresentamos as afinidades relativas dos principais iões.

A afinidade relativa é uma medida indirecta da força de ligação às resinas, pelo que os iões com menor massa e com menor valência são os mais dificilmente eliminados da água ou os que aparecem em primeiro lugar numa água desionizada obtida num equipamento cujas resinas estejam próximo da saturação.

No caso de o anião ser um carbonato ou um bicarbonato, o anidrido carbónico originado permanece dissolvido na água e como a sua quantidade é insignificante não altera a pureza daquela. No entanto, se aqueles aniões estão presentes em grandes quantidades o anidrido carbónico libertado deverá ser removido por arejamento da água.

A Fig. 280 representa um desionizador de leito misto<sup>1</sup>, que emprega resinas permutadoras



**Fig. 280.** Desionizador de leito misto, tendo um condutivímetro incorporado para controlo da qualidade da água tratada.

<sup>1</sup> Estes aparelhos, com capacidade de tratamento de água com as mesmas resinas variando entre 400 e 4500 l, conforme as respectivas dimensões, são fabricados por A. J. Teixeira de Sousa, Rua Mário Pais de Sousa, 92, 2.º Esq.º, 4445 Ermesinde.

catiônica e aniônica, *Duolite*, na proporção de 1:2, com unidade de controlo incorporada, sendo as resinas facilmente regeneráveis.

A água purificada por este processo é reconhecida por várias Farmacopeias, além da nossa, permitindo-se a sua utilização na preparação de soluções medicamentosas, com excepção das destinadas ao uso parenteral.

Como atrás se disse, uma água desmineralizada através de uma coluna cheia com resinas trocadoras de iões apresenta-se muito mais pura, do ponto de vista químico, do que uma água destilada.

Entretanto, como também já acentuámos, a água desionizada não tem sido utilizada na preparação de soluções injectáveis, dado que poderá conter microrganismos cedidos pelas colunas e seus produtos metabólicos, especialmente pirogénios.

É certo que os pirogénios podem ser eliminados pelas resinas trocadoras de iões, sobretudo quando tenham sido recentemente regeneradas, mas tal retenção não é absoluta. Em face disto, há sempre a ter em conta a possibilidade de tais substâncias contaminarem uma água desionizada.

Entretanto, SAUNDERS, LORCH e HASSEL conceberam um aparelho que permite a obtenção de uma água purificada por desionização, a qual obedece a todos os requisitos para ser usada em preparações farmacêuticas, pois, além de estéril, não contém pirogénios.

Na Fig. 281 reproduz-se um diagrama do aparelho de SAUNDERS e colab., o qual difere das vulgares colunas trocadoras de iões por ter acoplado um cartucho purificador contendo resinas especiais e terminando por uma série de membranas filtrantes.

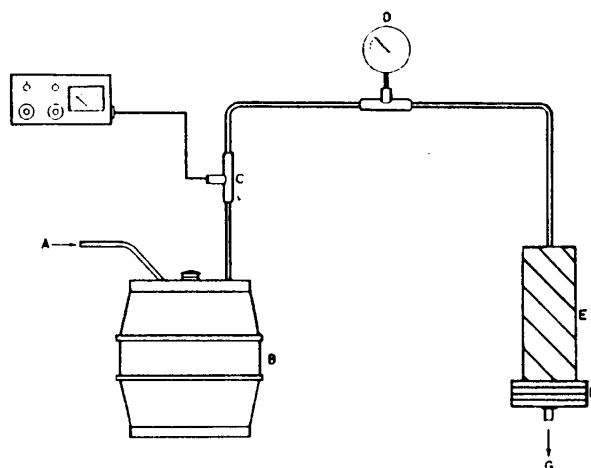


Fig. 281. Esquema do aparelho de SAUNDERS, LORCH e HASSEL para a obtenção de água desionizada estéril e isenta de pirogénios

A, entrada da água potável; B, pré-purificador cheio de resinas trocadoras aniônicas e catiônicas misturadas; C, célula de condutividade ligada à corrente da água; D, válvula com manómetro; E, resinas macrorreticulares; F, membranas filtrantes; G, saída da água purificada

Tais aparelhos são produzidos pela firma Elga Products<sup>1</sup>, mostrando a Fig. 282 um purificador Tipo EA 4, capaz de produzir 200 litros de água desionizada estéril por hora.

A inovação presente nestes desionizadores consiste na existência do cartucho de purificação já referido, cuja parte superior (Fig. 281, E) está cheia com uma mistura de resinas trocadoras de iões de duas qualidades: uma é denominada XE238 e a outra é uma resina macrorreticular catiónica — a *Amberlite 200*.

O cartucho que serve de suporte às resinas é um tubo acrílico com o volume total de 0,7 l. A água desionizada entra pelo orifício superior (Fig. 283 A), sendo obrigada a

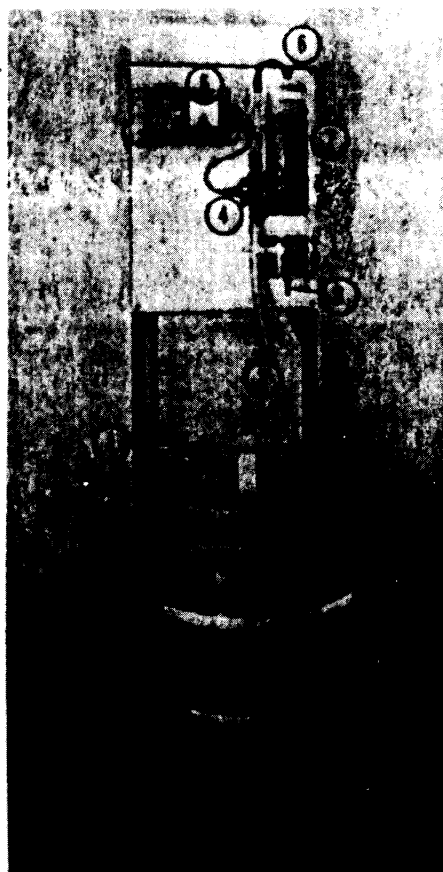


Fig. 282. Purificador de água, tipo EA 4

1 – entrada da água a purificar; 2 – desionizador Elgastat; 3 – saída da água purificada; 4 – célula medidora; 5 – controlador da qualidade da água; 6 – entrada da água purificada para o Steraskreen; 7 – Steraskreen ou cartucho purificador; 8 – saída da água estéril e apirrogénica

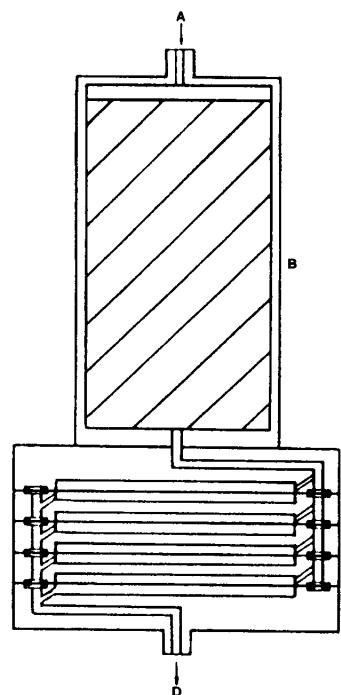


Fig. 283. Pormenor do cartucho de purificação do aparelho de SAUNDERS *et al.* A, entrada da água vinda do pré-purificador; B, resinas macrorreticulares; C, membranas filtrantes em paralelo; D, saída da água estéril

<sup>1</sup> Lane End, Buckinghamshire, Inglaterra.

atravessar a camada de resinas e o filtro de membranas constituído por três elementos com 9 cm de diâmetro e abertura de poros de  $0,22\ \mu\text{m}$ , dispostos em paralelo. Um tal dispositivo permite o fluxo de 110 l/h a uma pressão de 0,7 bar.

O tubo, depois de cheio com as resinas e colocados os filtros, é fechado em ambas as extremidades, encerrado num invólucro de polietileno e esterilizado por exposição a uma dose de radiação  $\gamma$  de  $^{60}\text{Co}$  igual a 2,5 megarad.

O invólucro e as extremidades apenas devem ser abertos quando se liga o cartucho ao aparelho pré-purificador, recomendando-se que a colheita da água biologicamente pura se faça numa só operação.

Todavia, se o cartucho for usado intermitentemente o tubo de saída (Fig. 283 D) deve ser mergulhado em solução acidificada de hipoclorito de sódio, para evitar qualquer contaminação por microrganismos existentes no ar.

#### 9.7.1.2.3. Electrosmose

A purificação de uma água por esta técnica baseia-se no princípio da electrólise, utilizando-se, para isso, aparelhos constituídos por vários elementos, como o que está representado na Fig. 284, os quais estão reunidos em série.

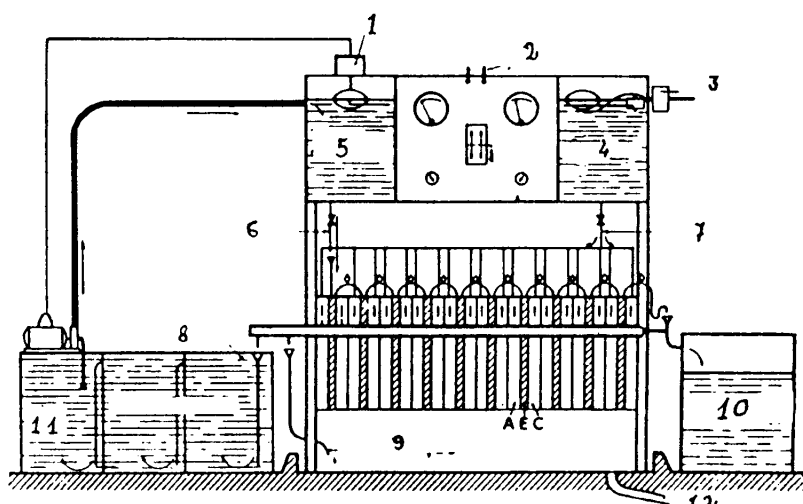


Fig. 284. Aparelho para a preparação de água purificada por electrosmose

- 1 — Contactor; 2 — corrente contínua de 110-220 V; 3 — torneira eléctrica;  
4 — água; 5 — água catódica; 6 — alimentação; 7 — limpeza; 8 — água catódica;  
9 — água anódica; 10 — água desmineralizada; 11 — decantação;  
12 — esgoto

Nestas células de electrólise existe uma membrana em forma de saco, permeável aos iões existentes na água, a qual está colocada a igual distância dos eléctrodos, nela circulando a água a purificar no sentido ascendente (Fig. 285).

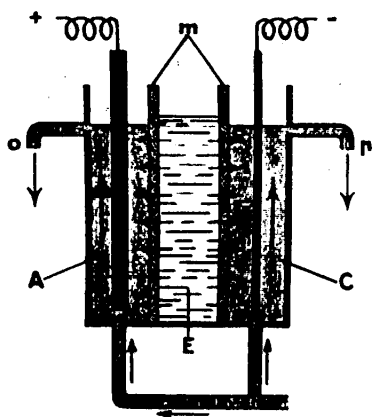


Fig. 285. Elemento isolado de um aparelho de electrosmose

Durante a sua ascensão ao longo da célula, que deve ser lenta, a água sofre uma desmineralização pois os iões nela dissolvidos vão sendo atraídos para os eléctrodos, onde se acumulam, promovendo-se a sua eliminação por lavagem à custa de uma corrente de água, que é rejeitada.

Uma vez que a resistividade da água em cada um dos elementos que constituem o aparelho se mantém estável ao fim de certo tempo, porque se torna impossível obter uma voltagem elevada, é necessário fazer passar a água através de elementos sucessivos, nos quais ela é submetida a tensões que aumentam à medida que se acentua o grau de desmineralização. Isso consegue-se, conforme se mostra na Fig. 286, montando em série quatro, depois três, a seguir duas e, por fim, uma célula de electrólise para cada valor de tensão da corrente eléctrica.

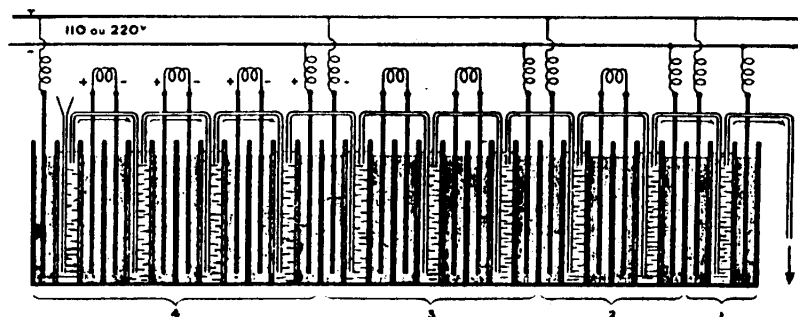


Fig. 286. Elementos ligados de um aparelho de electrosmose

#### 9.7.1.2.4. Osmose inversa

A osmose inversa é uma técnica de purificação da água que se baseia na eliminação de partículas, iões ou microrganismos por retenção em membranas filtrantes apropriadas. A água a purificar é obrigada a passar, sob pressão, por materiais filtrantes cujos poros apresentam diâmetros muito reduzidos, pelo que a concentração do líquido a filtrar vai aumentando ao longo do processo, contrariando o fenómeno natural a que chamamos osmose. Por esse motivo, esta técnica pode ser definida como uma osmose contra a corrente ou osmose inversa.

O mecanismo de retenção dos materiais existentes na água é diferente consoante apresentam carga ou são partículas neutras. Neste caso, as partículas não atravessam a membrana devido a uma mera retenção física semelhante à que ocorre em qualquer filtração. Pelo contrário, as partículas com carga eléctrica são repelidas devido à tensão interfacial criada à superfície da membrana, pelo que os iões polivalentes são mais facilmente retidos do que os monovalentes.

Os cartuchos filtrantes são, em regra, constituídos por derivados da celulose, como o acetato de celulose, ou por compostos poliméricos, como as poliamidas, e apresentam uma eficácia superior à dos utilizados em ultra-filtração, afirmando os fabricantes que retêm iões ou moléculas com massa molecular relativa superior a 200.

No entanto, e para garantir a qualidade da água assim purificada, é habitual associar este processo à desionização, intercalando-se sempre cartuchos contendo resinas aniónicas, catiónicas e mistas nos circuitos de purificação de água por osmose inversa. Estes sistemas podem apresentar grande dimensão, abastecendo completamente empresas de produção farmacêutica, ou ser utilizados na obtenção de água para fins analíticos, em unidades de investigação ou de ensino.

### 9.7.1.3. Avaliação das características da água

#### 9.7.1.3.1. Determinação das substâncias sólidas em solução

A água, quando pura, é má condutora da corrente eléctrica, devendo a sua resistividade ser, no mínimo, de 500 000 ohm a 20°C, bastando, contudo, a presença de quantidades tão insignificantes de electrólitos como 1 mg de cloreto de sódio por 100 ml para a fazer baixar a menos de 300 000 ohm  $\times$  cm.

Graças a esta propriedade, a avaliação da pureza de uma água pode ser feita por uma técnica muito simples e rápida utilizando aparelhos especiais, como o de BARNSTEAD (Fig. 287). Este aparelho, que, no fundo, é constituído por uma ponte de WHEATSTONE ligada a uma célula de condutividade, tem a grande vantagem de, medindo a resistividade, indicar directamente, num mostrador graduado, a quantidade de cloreto de sódio, expressa em partes por milhão, existente no produto analisado. Deste modo, logo que o ponteiro acuse um teor de cloreto na água superior ao limite máximo permitido, isso é indício de mau funcionamento do aparelho, devendo, portanto, em tais circunstâncias, interromper-se a preparação e corrigir-se a causa desse mau funcionamento.

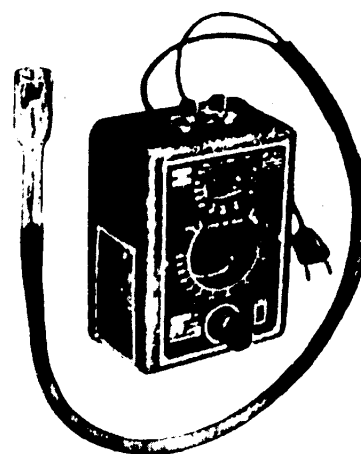


Fig. 287. Aparelho de BARNSTEAD

### 9.7.1.3.2. pH

A água destilada apresenta, geralmente, um pH à volta de 5,6, valor esse que pode ser de 6,8 no caso de uma água recentemente destilada. De qualquer modo, é sempre difícil conseguir-se uma água destilada rigorosamente neutra, pois o anidrido carbónico existente no ar, ao dissolver-se nela, faz baixar imediatamente o seu pH.

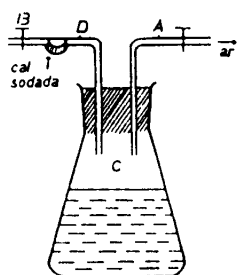


Fig. 288. Dispositivo para conservação de água destilada isenta de  $\text{CO}_2$

É certo que uma ebulição prolongada pode expulsar o gás carbónico existente numa água e originar um produto com reacção praticamente neutra, mas por arrefecimento essa água voltará a ficar, novamente, com um pH ácido.

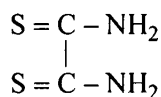
É por esta razão que, por vezes, se utilizam dispositivos semelhantes ao representado na Fig. 288 para se conseguir manter mais ou menos neutra uma água destilada. Esta é colocada no balão C e submetida à ebulição durante 10 minutos, mantendo-se aberta a torneira A e fechada a torneira B. Expulsos os gases dissolvidos na água, abre-se esta última torneira e fecha-se a torneira A, sendo o ar que entra no balão obrigado a atravessar o tubo D, contendo cal sodada, que fixará o anidrido carbónico.

### 9.7.1.3.3. Pesquisa de metais

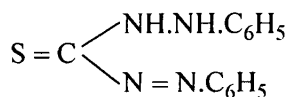
A água destilada deve ser isenta de metais pesados, os quais podem actuar como catalisadores na oxidação de várias substâncias, provocando, mercê desse fenómeno, a sua inactivação e, por isso, a Farm. Port. V estabelece o seu limite máximo na água purificada.

Entre os metais mais activos do ponto de vista catalítico figuram o cobre e o ferro, que podem ser cedidos à água pelos destiladores.

A pesquisa do cuprião faz-se, geralmente, com o ácido rubiânico, considerado como seu reagente específico. Utilizam-se, para isso, V gotas de solução alcoólica a 5% da referida substância, que se adicionam a 10 ml de água, acidificada ou não com ácido acético, formando-se uma coloração verde se a água contiver cobre.



Ácido rubiânico



Ditizona

Por seu turno, a ditizona ou difeniltiocarbazona dá diversas colorações com certos metais, sendo usada, por isso, para os pesquisar na água destilada.

O reagente é constituído por uma solução preparada no momento do emprego, contendo 5 mg de ditizona em 100 ml de tetracloreto de carbono puro ou clorofórmio, a qual tem uma cor verde que deve manter-se sem alteração agitando, durante 60 segundos, 2 ml de reagente com 10 ml de água a ensaiar.

#### 9.7.1.3.4. Conservação da água purificada

São vários os factores que podem alterar uma água purificada. Assim, uma água conservada em recipientes de vidro de má qualidade pode, com o tempo, ir dissolvendo alguns dos constituintes desse vidro, adquirindo, mercê disso, uma resistividade progressivamente menor.

É o caso, por exemplo, de a água ir dissolvendo silicatos, adquirindo reacção alcalina, o que a pode tornar incompatível com numerosas substâncias medicamentosas.

A sílica constitui, no entanto, a impureza mais importante, do ponto de vista quantitativo, que um recipiente de vidro pode ceder à água que com ele contacte, a qual, por ser insolúvel, permanecerá em suspensão na água e tornar-se-á visível sob a forma de corpúsculos brilhantes.

Por aqui se vê, portanto, a necessidade de conservar a água destilada em recipientes de vidro duro, que lhe cedam mais dificilmente os seus constituintes ou em vasilhas de polietileno, que não são por ela atacadas.

A água destilada deve ser conservada ao abrigo do ar por dois motivos. Em primeiro lugar, porque este se dissolve facilmente nela, fazendo baixar o respectivo pH para 5,6 mercê do seu anidrido carbónico, aumentando, por outro lado, o seu teor em oxigénio e tornando-a, por isso, mais oxidante.

Por outro lado, uma água em contacto com a atmosfera está sujeita à inquinação por microrganismos dispersos no ar. Estes podem desenvolver-se na água, poluindo-a ainda com produtos do seu metabolismo, incluindo os pirogénios, causadores de reacções, por vezes graves, quando introduzidos no organismo através de soluções aquosas que os contenham, quando utilizadas por via I.V.

Nos laboratórios de indústria farmacêutica a água purificada pode ser conservada em cubas de aço inoxidável munidas de um sistema de aquecimento e de um alimentador de azoto filtrado. Em regra, logo que o recipiente contenha uma quantidade apropriada de água procede-se à eliminação do ar que ainda se mantém no seu interior, promovendo assim a eliminação dos gases dissolvidos na água. Em seguida, refaz-se a pressão interna admitindo azoto filtrado e activa-se o sistema de aquecimento, que mantém a água a uma temperatura superior a 60°C.

Torna-se, pois, evidente que a conservação da água destilada exige o seu acondicionamento em recipientes que não lhe cedam alguns dos seus constituintes, pois só assim ela poderá manter as suas características físicas e químicas.

A proliferação de microrganismos só poderá evitar-se submetendo a água destilada à esterilização o mais rapidamente possível após a sua preparação e conservando-a em recipientes fechados.

Esta operação, no entanto, só é de aplicar à água destinada a ser consumida a longo prazo ou utilizada na preparação de soluções injectáveis.

### 9.7.2. SOLVENTES NÃO AQUOSOS

Quando uma substância não é solúvel na água e se torna impossível solubilizá-la nela à custa de agentes hidrótopos ou por introdução, na respectiva molécula, de grupos hidrófilos, a tecnologia farmacêutica vê-se obrigada a utilizar outros líquidos para dissolver tal substância.

Esses líquidos, geralmente designados por *solventes não aquosos*, só em número restrito são empregados sem qualquer diluição, acontecendo que na maioria das preparações farmacêuticas, especialmente naquelas destinadas a serem administradas internamente, apenas figuram em proporção muito diminuta.

Na verdade, é prática corrente utilizar na preparação de soluções medicamentosas misturas de água com um ou mais solventes com ela miscíveis, conseguindo-se, assim, um acentuado aumento do seu poder dissolvente para determinados fármacos, além de se obter, por outro lado, com o emprego de algumas destas misturas, um nítido retardamento da velocidade de hidrólise de certos compostos.

Ronda, presentemente, a casa das centenas o número de solventes não aquosos que a indústria química oferece a preço economicamente convidativo os quais são susceptíveis das mais variadas aplicações técnicas, inclusive na manufactura de produtos químicos de uso farmacêutico.

No entanto, por razões óbvias, entre as quais avultam a sua toxicidade e o facto de possuírem certa actividade fisiológica, a grande maioria desses solventes não pode ser utilizada na preparação de soluções farmacêuticas. Por tal facto, nesta secção apenas faremos referência aos solventes não aquosos de maior interesse no campo da farmácia.

#### 9.7.2.1. Acetona

É um líquido incolor, que deve conter o mínimo de 99% de  $\text{CH}_3\text{COCH}_3$ . Destila entre  $55,5^\circ\text{C}$ - $57^\circ\text{C}$ , sendo miscível com a água, o álcool, o éter, o clorofórmio e a maioria dos óleos essenciais. É muito inflamável.

Pode ser utilizada na extracção de óleo-resinas e dissolve também as gorduras, substâncias resinosas e a piroxilina.

A acetona é um solvente raramente utilizado na preparação de medicamentos, figurando, contudo, em certas fórmulas para a preparação do Colódio Elástico, em substituição do éter sulfúrico.

### 9.7.2.2. Álcoois

#### MONOÁLCOOIS

##### 9.7.2.2.1. Álcool benzílico

De uso bastante limitado, o álcool benzílico pode ser empregue para aumentar quer o poder dissolvente dos óleos vegetais, quer o da água, com a qual é completamente miscível na proporção de 1 g para 30 ml desta.

Além das suas propriedades bacteriostáticas, o álcool benzílico tem acção anestésica local, pelo que é adicionado a algumas soluções injectáveis oleosas, a fim de tornar menos dolorosa a sua administração.

##### 9.7.2.2.2. Álcool etílico

É, a seguir à água, o solvente mais utilizado em farmácia. Dadas as propriedades antimicrobianas do álcool, as soluções preparadas com este solvente não são invadidas pelos microrganismos. Acresce ainda que as alterações de ordem química que nelas se podem registar são muito menos pronunciadas do que as que ocorrem em meio aquoso, pelo que as soluções alcoólicas se conservam inalteráveis durante muito mais tempo do que as soluções aquosas.

O álcool etílico vulgar, designado na Farmacopeia Portuguesa V por *álcool*, é o álcool de 95°, sendo este o que deve ser utilizado sempre que não haja indicações especiais, se bem que exista, ainda, o álcool absoluto, o qual deve conter, no mínimo, 99,4 partes em volume por cento, de  $C_2H_5OH$ , e que a Farmacopeia Portuguesa V chama de *etanol*.

Dado que as propriedades dissolventes do álcool etílico variam acentuadamente com a sua polaridade, na prática farmacêutica utilizam-se, rotineiramente, misturas hidroalcoólicas de várias concentrações.

Tais misturas são utilizadas sobretudo na obtenção de soluções extractivas a partir de drogas vegetais, como tinturas e extractos, apresentando a vantagem de serem mais selectivas que a água.

Quer isto significar que as misturas hidroalcoólicas, conforme a sua concentração em álcool, têm um poder dissolvente selectivo para certos e determinados constituintes activos das drogas, não dissolvendo a matéria inerte que as constitui, como gomas, mucilagens, amido, etc.

Deste modo, a mistura hidroalcoólica a utilizar na extracção de uma droga estará dependente da natureza dos constituintes que se pretende retirar dela, devendo ter-se presente que quanto mais polares forem esses constituintes menos concentrada em álcool deve ser a mistura a utilizar.

Na realidade, se folhearmos qualquer farmacopeia veremos que ela prescreve a utilização de uma gama bastante variada de líquidos hidroalcoólicos para a extracção dos fármacos, a qual vai, geralmente, desde o álcool de 45° ao álcool de 90°.

Assim, por exemplo, as drogas contendo resinas são extraídas por álcool de 85°, enquanto os fármacos contendo alcalóides, porque estes se encontram sob a forma de sais, são, em regra, extraídos por álcool de 70°, acontecendo que as drogas contendo heterosidos são extraídas em melhores condições por álcoois de mais baixa graduação.

A *Farmacopeia Portuguesa IV*, na sua Tabela VII, a pág. 723, dá as quantidades, em peso, de álcool e água, para se obter uma mistura de graduação conveniente.

Na primeira coluna dessa Tabela, a contar da esquerda, indica-se a graduação do álcool a diluir e a seguir, nas colunas correspondentes à graduação do produto a obter, indicam-se as respectivas quantidades de álcool e água a utilizar. Exemplifiquemos:

Extracto da **Tabela VII** da *Farmacopeia Portuguesa IV* para a obtenção de um álcool diluído a partir de um outro mais concentrado

Graduação do álcool a diluir — Graus centesimais	Graus centesimais do álcool a preparar							
	95°		90°		85°		80°	
	Álcool	Água	Álcool	Água	Álcool	Água	Álcool	Água
100	925	75	855	145	795	205	730	270
.								
.								
95	—	—	926	74	860	140	795	205
.								
.								
.								
90	—	—	—	—	929	71	858	142
.								
.								
85	—	—	—	—	—	—	924	76
.								
.								
.								

Suponhamos que se pretendia obter 1000 g de álcool de 85° a partir de álcool de 95°. Para isso, procura-se na coluna “graduação do álcool a diluir”, da Tabela VII da *Farmacopeia Portuguesa IV*, aqui parcialmente reproduzida, a linha correspondente a 95.

Depois caminha-se para a direita e no sentido horizontal, até à coluna 85°, na qual se lê que é necessário utilizar 860 g de álcool a 95° e 140 g de água para se obterem 1000 g de álcool daquela graduação.

#### 9.7.2.2.3. Álcool isopropílico

Se bem que entre nós seja raramente utilizado como solvente no domínio farmacêutico, dado o seu custo mais elevado em relação ao álcool etílico, em vários países emprega-se o álcool isopropílico correntemente na preparação de soluções para o uso externo.

Entretanto, note-se que o *Suplemento à Farmacopeia Portuguesa IV* usa-o, juntamente com o benzeno, para a obtenção da *solução de acetofalato de celulose*, empregada na preparação de comprimidos de ácido ascórbico.

### POLIÁLCOOIS

Constituem óptimos solventes de muitos fármacos, como antibióticos, sulfamidas, barbitúricos, anestésicos, etc., permitindo obter soluções muito mais estáveis do que aquelas que resultam da dissolução dessas mesmas substâncias em água, devido ao seu poder anti-hidrolítico.

No entanto, o uso de certos poliálcoois na preparação de soluções para uso medicinal destinadas a serem administradas por via interna está sujeito a muitas limitações, uma vez que tais compostos não são farmacologicamente inertes, podendo, até, alguns deles originar intoxicações mortais.

#### 9.7.2.2.4. Etilenoglicol

Também denominado glicol, é o etanodiol,  $\text{CH}_2\text{OHCH}_2\text{OH}$ . Trata-se de um líquido incolor, praticamente inodoro, cujas propriedades são intermédias entre as da água e da glicerina. Extremamente higroscópico, absorve cerca de duas vezes o seu peso de água, com a qual é completamente miscível.

Largamente utilizado como solvente em várias indústrias, em substituição da glicerina, foi proposto o seu emprego, associado a certos ésteres, para a preparação de soluções injectáveis de determinados sais de bismuto.

É de notar, porém, que o etilenoglicol não é isento de actividade farmacológica, além de ser relativamente tóxico. De facto, é facilmente oxidado no organismo, originando ácido oxálico, provocando a sua ingestão fenómenos semelhantes aos de um envenenamento por oxalatos.

#### 9.7.2.2.5. Propilenoglicol

Conhecem-se dois isómeros deste composto: o propilenoglicol normal ou  $\beta$ , que é o 1,3-propanodiol,  $D = 1,065$ ,  $P.E. = 214^\circ$ , e o propilenoglicol ordinário ou 1,2-propanodiol,  $CH_3CHOHCH_2OH$ ,  $D = 1,036$ ,  $P.E. = 188-189^\circ C$ .

É este último composto o que se utiliza como solvente em farmácia, sendo descrito em várias farmacopeias (*Codex, Farm. Brit., U.S.P., etc.*).

É um líquido incolor, de sabor adocicado, miscível com a água, o álcool, a acetona e o clorofórmio em todas as proporções.

Dissolve, em pequenas quantidades, certas substâncias minerais, como o iodo, o iodeto de potássio, o cloreto, fosfato e bicarbonato de sódio, e o sulfato ferroso.

É bom dissolvente de vários alcalóides, particularmente da atropina, codeína, efedrina e homatropina. Dissolve também o fenol, o ácido tânico, as vitaminas do grupo B, alguns antibióticos, as sulfamidas e os barbitúricos.

Miscível com a maioria dos óleos essenciais, é, porém, imiscível com os óleos fixos. Considerado fisiologicamente inactivo, o propilenoglicol é recomendado para dissolver compostos hidrolisáveis.

As soluções, neste solvente, das substâncias a seguir mencionadas e nas concentrações indicadas, são consideradas estáveis<sup>1</sup>:

Ácido nicotínico	a 1 %	Cloridrato de piridoxina	a 1 %
Aminopirina	a 15 %	Cloridrato de tiamina	a 1 %
Antipirina	a 15 %	Fenobarbital	a 3 %
Aspirina	a 6 %	Hidrato de cloral	a 20 %
Barbital sódico	a 3 %	Pantotenato de cálcio	a 1 %

#### 9.7.2.2.6. Glicerina

A glicerina ou propanotriol é largamente utilizada em farmácia, quer pelas suas propriedades edulcorantes, quer pelo seu poder dissolvente para numerosos produtos.

Comparável ao álcool como solvente e antisséptico, a glicerina é, ainda, um útil humectante, evitando a secagem das preparações em que esteja incorporada, graças à sua higroscopia, pois pode absorver cerca de um quarto do seu volume de água.

É um líquido de elevada viscosidade, incolor e inodoro, de sabor doce, miscível com a água e o álcool, mas imiscível com o éter, o clorofórmio, os óleos e as essências. Aquecida acima de  $150^\circ C$  decompõe-se parcialmente, originando acroleína. O produto descrito na *Farmacopeia Portuguesa V*<sup>2</sup> deve ter um índice de refração compreendido entre 1,470 e 1,475.

<sup>1</sup> *J. Amer. Pharm. Ass., Pr. Ed.*, 103, 1954.

<sup>2</sup> A *Farmacopeia Portuguesa V* descreve duas qualidades de glicerina, uma titulando entre 96,0 e 101,0% e a glicerina a 85%.

A glicerina tem numerosas aplicações farmacêuticas, sendo vantajosamente utilizada, como solvente, na preparação de soluções para uso tópico, pois a sua viscosidade confere-lhe uma aderência prolongada às superfícies em que é aplicada.

É de notar que a glicerina anidra é irritante e ligeiramente cáustica, efeito esse que desaparece se contiver uma pequena quantidade de água.

Na Tabela CXXVII indicam-se as solubilidades de algumas substâncias minerais e orgânicas em glicerinas de várias densidades, conforme os dados recolhidos por LEBEAU e COURTOIS de outros autores.

#### 9.7.2.2.7. Sorbitol

É um sólido de P.F. = 110-112°C, que se usa como edulcorante e humectante. A *U.S.P.* utiliza uma solução aquosa de sorbitol a 70% como solvente, a qual é miscível com a água, a glicerina e o propilenoglicol. Tal solução pode ser usada como substituto da glicerina, visto o sorbitol ser mais barato do que esta.

#### 9.7.2.3. Álcoois-éteres

##### 9.7.2.3.1. Dietilenoglicol

O dietilenoglicol,  $\text{HO}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{O}\cdot\text{CH}_2\text{CH}_2\cdot\text{OH}$ , é um líquido incolor, praticamente inodoro, higroscópico, de saber fortemente açucarado.

Foi proposto, em tempos, como solvente de alguns compostos hidrolisáveis, como os barbitúricos alcalinos e a acetilcolina.

O seu uso em farmácia está hoje, no entanto, praticamente confinado à obtenção de soluções para uso tópico destinadas a serem aplicadas apenas em áreas superficiais e não muito extensas.

O emprego do dietilenoglicol em medicamentos destinados a serem administrados *per os* está fortemente condenado, pois a sua ingestão provoca lesões hepáticas e renais, tendo-se registado na América do Norte, em 1937, numerosas mortes devido a ter-se utilizado este líquido, como solvente, na preparação de um elixir de sulfanilamida.

##### 9.7.2.3.2. Polietilenoglicóis

Conhecidos abreviadamente por PEG, estes produtos são polietilenoglicóis, de fórmula  $\text{HO}\cdot\text{CH}_2\cdot(\text{CH}_2\cdot\text{O}\cdot\text{CH}_2)_n\cdot\text{CH}_2\text{OH}$ , cujas características físicas<sup>1</sup> variam com o respectivo grau de polimerização.

---

<sup>1</sup> Sobre as propriedades destes compostos veja-se o I volume desta obra, págs. 646-647.

Tabela CXXVII. Solubilidade de algumas substâncias expressa em g por 100 g de glicerina

Substâncias minerais	Glicerina		
	D15°:1,256 <sup>1</sup>	D20°:1,2326	D23°:1,2645
Ácido arsenioso		19,5	35,4
Ácido bórico	11	17,78	24,80
Arseniato de sódio	50		
Arseniato de potássio	50,13		
Borato de sódio	60	89	111
Brometo de amónio		31,9	27,2
Brometo de potássio		20,6	17,2
Brometo de sódio		44,7	38,7
Carbonato de amónio	20		
Carbonato ácido de sódio	8,06	4,05	7,86
Carbonato neutro de sódio	98,30	108	78
Clorato de potássio	3,54	1,31	1,03
Cloreto de amónio	20,06	12,58	10,17
Cloreto de mercúrio	8	53,5	25,3
Cloreto de sódio	49,87	10,37	8,28
Cloreto de zinco	0,14		
Enxofre	0,14		
Fósforo	39,72		
Iodeto de potássio	39,78		
Iodeto de zinco	2	0,47	0,67
Iodo	5,17	58,3	50,6
Sulfato de cálcio	5,17		
Sulfato de cobre	36,30		
Sulfato de zinco	35,18		
<i>Compostos orgânicos</i>			
Acetanilida		0,83	1,15
Acetato de chumbo		120	143
Acetato de cobre	10		
Ácido acetilsalicílico		0,71	0,88
Ácido benzóico	10,21	1,40	2,20
Ácido oxálico	15,1		
Ácido salicílico		0,97	1,62
Ácido tartárico		115,5	69,5
Antipirina		21,4	17,3
Benzoato de sódio		31,5	28,5
Cafeína		0,59	0,47
Cloridrato de quinina		14,3	16,8
Glicerofosfato de cálcio		4,15	3,98
Glicerofosfato de sódio		79,7	82,4
Pirâmido		1,9	1,5
Quinina	0,47	0,33	0,96
Sulfato de quinina		0,72	1,31
Tanino	48,83		
Urotropina		26,5	20,9
Veronal		0,78	0,96

<sup>1</sup> Correspondente à glicerina na *Farmacopeia Portuguesa IV*.

São solúveis em água, etanol, acetona, benzeno, clorofórmio e glicóis, mas insolúveis nos solventes nitidamente apolares, como o éter do petróleo.

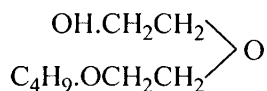
Têm várias aplicações no campo farmacêutico, utilizando-se os compostos líquidos desta série, por exemplo, os polietilenoglicóis 300 e 400, como solventes de vários fármacos.

Comercialmente, os polietilenoglicóis têm recebido variadas designações, tais como: *Carbowax*, *Citrol*, *Estaxa Emulgents N31*, *Macrogol*, *Nonex*, *Pologol* e *Polymal*. São referidos na Farmacopeia Portuguesa V com a designação de *Macrogol*.

#### 9.7.2.3.3. Carbitóis

São éteres do dietilenoglicol. O *Carbitol* é o monoetiléter do dietilenoglicol  $\text{OH.CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ , apresentando-se como um líquido incolor, de sabor adocicado, bastante higroscópico, miscível com a água, acetona, benzeno, álcool e éter. É um solvente dos ésteres da celulose.

O butilcarbitol ou éter monobutílico do dietilenoglicol é igualmente miscível com a água, utilizando-se como solvente da nitrocelulose, resinas e outras substâncias. Devido à sua toxicidade, apenas pode ser utilizado em preparações para uso externo.



#### 9.7.2.3.4. Cellosolve

É o éter monoetílico do etilenoglicol,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{O.CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ . Líquido incolor e praticamente inodoro, é miscível com a água, o álcool, o éter e a acetona. Dissolve muitos óleos, resinas, ceras e a nitrocelulose. A sua toxicidade é comparável à do etilenoglicol.

#### 9.7.2.4. Clorofórmio

É um líquido incolor, muito móvel, de sabor adocicado, inteiramente volátil, não inflamável, sendo o seu vapor também dificilmente combustível.

É miscível com o álcool, o benzeno, o éter, os óleos e as essências mas muito pouco solúvel na água (cerca de 1 ml em 20 ml).

Dissolve numerosas substâncias orgânicas, dissolvendo, igualmente, certos produtos inorgânicos, como o enxofre, o fósforo, o cloro, o bromo e o iodo.

O clorofórmio altera-se lentamente sob a acção do oxigénio do ar e à luz, originando ácido clorídrico e oxicloreto de carbono ( $\text{COCl}_2$ ), composto extremamente tóxico, sendo esta alteração impedida pelo álcool etílico.

O clorofórmio não é utilizado como solvente na obtenção de formas farmacêuticas. No entanto, recorre-se, por vezes, ao emprego do *Soluto de clorofórmio* ou *Água cloroformada*<sup>1</sup> como veículo para a obtenção de extractos de várias drogas, procurando-se, com a presença de uma quantidade mínima de clorofórmio, impedir ou minimizar o desenvolvimento microbiano e as decomposições de ordem enzimática.

Como exemplo do emprego do *Soluto de clorofórmio* com o objectivo atrás referido podemos citar a preparação dos *Extractos de genciana* e de *grama* da *Farmacopeia Portuguesa IV*.

Contudo, a utilização do clorofórmio, quer como dissolvente, quer como conservante, é actualmente rejeitada e apenas se verifica em alguns países terceiro-mundistas. Com efeito, e apesar de possuir certa acção inibidora de microrganismos, é hepatotóxico, nefrotóxico e irritante das mucosas, podendo originar queimaduras. Considerado carcinogénico pela Food and Drug Administration, foi banido de medicamentos e cosméticos por aquela Agência. Entretanto, a Farmacopeia Britânica de 1988 continua a inscrevê-lo<sup>2</sup>.

Quanto a nós, a toxicidade e a instabilidade física e química do clorofórmio não o recomenda como solvente ou conservante. DOORNE e LEIJEN abordaram recentemente este tema.

#### 9.7.2.5. Éter do petróleo

É um produto correspondente às fracções de baixo ponto de ebulição do petróleo, sendo constituído, principalmente, por hidrocarbonetos da série do metano, sobretudo pentanos e hexanos.

Muito volátil, é altamente inflamável e os seus vapores formam mistura explosiva com o ar. Insolúvel na água, é miscível com o álcool absoluto, benzeno, clorofórmio, éter, tetracloreto de carbono e óleos, excepto com o óleo de rícino.

Dada a sua constituição química, o éter do petróleo é um solvente altamente apolar, o que permite empregá-lo no desgorduramento de certas drogas ou das respectivas soluções extractivas sem que haja o perigo de dissolver, simultaneamente, os constituintes de interesse farmacológico que sejam dotados de alguma polaridade, como os sais alcaloídicos, heterosidos, etc.

---

<sup>1</sup> O *Soluto de clorofórmio* da *Farm. Port. IV* é obtido dissolvendo 5 g de clorofórmio em 995 g de água. Observe-se a designação de *soluto* hoje considerada errada e substituída por *solução*.

<sup>2</sup> Apesar disso, prescreve-se com frequência uma solução de cloretos de morfina e de cocaína em água cloroformada, administrada *per os*, como analgésico, em casos de carcinoma do tracto digestivo.

É esta, aliás, a sua principal aplicação na tecnologia farmacêutica, exemplificada na preparação do *Extracto de Noz Vómica* segundo a técnica descrita na *Farmacopeia Portuguesa IV*.

#### 9.7.2.6. Éter sulfúrico

É um líquido límpido, muito móvel, extraordinariamente volátil, inflamável, formando os seus vapores, com o ar, uma mistura que explode por aproximação de uma chama. É alterável pela acção da luz e do ar, originando peróxidos capazes de oxidarem numerosas drogas, os quais, no entanto, podem ser removidos do éter levando-o com uma solução aquosa a 5% de sulfato ferroso ou de bissulfito de sódio.

É miscível com o álcool, benzeno, clorofórmio, óleos e essências. É pouco solúvel na água: a solução aquosa saturada de éter contém 8,43% (P/P) de éter a 15°C e 6,5% (P/P) a 25°C. A solução etérea saturada de água contém 1,2% de água a 20°C. A sua solubilidade na água é aumentada pelo ácido clorídrico. Dissolve as gorduras, as resinas, o enxofre, o iodo, o fósforo e a maior parte dos alcalóides.

É também um bom dissolvente da nitrocelulose, sobretudo quando misturado com o álcool, sendo, por isso, utilizado na preparação do *Colódio Elástico* da *Farmacopeia Portuguesa*, que o emprega, igualmente, para a obtenção do *Extracto de Feto Macho Etéreo* e da *Tintura de Cantáridas Aceto-Etérea*.

#### 9.7.2.7. Óleos

##### 9.7.2.7.1. Generalidades

Os óleos são correntemente utilizados em farmácia para a preparação de soluções destinadas a serem aplicadas externa e internamente, incluindo-se, neste último caso, a via oral ou parenteral.

Os óleos dissolvem numerosas substâncias insolúveis na água, como, por exemplo, essências, compostos fenólicos, terpenos, ácidos aromáticos e respectivos ésteres, o iodo, o fósforo, a cânfora, álcoois aromáticos, as vitaminas lipossolúveis, as hormonas sexuais, os corticosteróis e os alcalóides sob a forma básica.

##### 9.7.2.7.2. Azeite

O azeite foi durante muito tempo o óleo quase exclusivamente utilizado em farmácia na preparação de soluções de substâncias lipossolúveis.

Actualmente, porém, várias farmacopeias, entre as quais se incluem a *Farmacopeia Portuguesa V*, utilizam outros óleos vegetais para esse fim, como o óleo de milho, de algodão, de amendoim, de sésamo, etc., e até ésteres de ácidos gordos de peso molecular elevado ( $C_{14}$  a  $C_{18}$ ).

Como se vê, a tecnologia farmacêutica emprega hoje em dia uma gama variada de óleos, sendo, porém, de notar que os destinados à preparação de soluções injectáveis devem manter-se fluidos a baixa temperatura e apresentar uma acidez diminuta.

No entanto, é vulgar acontecer que vários óleos congelem durante o inverno, tornando-se o seu manuseamento difícil em tais condições. Este fenómeno é corrente mesmo no nosso país, pelo que é aconselhável proceder à chamada “*desmargarinização*” dos óleos susceptíveis de solidificarem parcialmente durante a estação fria.

Esta técnica de beneficiação dos óleos consiste em arrefecê-los a uma temperatura conveniente, a qual dependerá da natureza do produto e do grau de desmargarinização que se pretende atingir, separando-se, depois, a fracção assim congelada.

A massa solidificada por este arrefecimento é constituída, principalmente, por gliceridos em que predominam ácidos gordos saturados de peso molecular elevado, considerando-se que, no caso do azeite, o glicerido mais facilmente congelável é a óleo-dipalmitina.

A vantagem da desmargarinização dos óleos está em que estes se tornam mais fluidos, e, portanto, com melhores qualidades do ponto de vista tecnológico, tais como mais fácil escoamento e filtração mais rápida.

O outro processo de refinação a que é necessário submeter certos óleos é a sua *neutralização* ou *desacidificação*, pois o azeite utilizado na preparação de injectáveis deve ter uma acidez muito baixa<sup>1</sup>.

Dado que ao farmacêutico se torna, por vezes, necessário proceder à desacidificação de um azeite, vejamos, pois, como se procede na prática a tal operação.

#### 9.7.2.7.2.1. Desacidificação do azeite

A desacidificação de um óleo qualquer tem por fim, como é óbvio, eliminar, tanto quanto possível, os ácidos livres nele existentes, tratando-o, para isso, com substâncias básicas, como hidróxidos alcalinos, certas aminas ou carbonato de sódio.

Como é impossível evitar a saponificação parcial dos gliceridos de um óleo ao fazer a sua neutralização com hidróxidos de sódio ou de potássio, dá-se quase sempre preferência ao carbonato de sódio, pois nestas condições a decomposição daqueles compostos é minimizada.

---

<sup>1</sup> A *Farmacopeia Portuguesa V* estabelece que o azeite para preparações parentéricas deve ter um índice de ácido de 0,5, no máximo.

É o seguinte o *modus faciendi* preconizado pela *Farmacopeia Portuguesa IV* para a desacidificação do azeite:

Azeite virgem ..... mil gramas 1000  
Carbonato de sódio cristalizado ..... q.b.

Multiplique o peso dos ácidos gordos livres por cento, expressos em ácido oleico, do azeite, por 10,14 para obter a quantidade de carbonato, dissolva-o em cerca da décima parte do seu peso de água a 40° e verta este soluto, gota a gota, no azeite aquecido à mesma temperatura, agitando energicamente a mistura; deixe em contacto por 24 horas, decante e filtre. O produto não deve conter mais de 0,10 gramas por cento de ácidos livres, expressos em ácido oleico.

Esta técnica não está isenta de defeitos, pelo que na prática não conduz aos resultados pretendidos.

A primeira deficiência a apontar-lhe é a de se utilizar apenas a quantidade de carbonato de sódio rigorosamente necessária para a neutralização dos ácidos livres. Nestas condições é praticamente impossível conseguir-se uma desacidificação conveniente do azeite, pois deve contar-se sempre com um gasto suplementar do neutralizante na saponificação dos gliceridos, se bem que esta seja limitada.

A isto há ainda que acrescentar a perda de carbonato resultante da aderência da respectiva solução às paredes do recipiente onde é feita a reacção, uma vez que esta é obtida num reduzidíssimo volume de água.

Daqui ressalta a conveniência que há em utilizar um excesso de carbonato de sódio, impondo-se, por outro lado, a utilização de um maior volume de água para a sua dissolução.

A neutralização de um óleo, como é evidente, origina a formação de sabões de sódio, que se dissolvem nele, podendo a sua presença tornar-se inconveniente, pelo que é da maior vantagem eliminá-los, o que se consegue floculando-os com cloreto de sódio.

Tendo em vista os factos mencionados, poder-se-á obter um azeite desacidificado de melhor qualidade operando do seguinte modo:

Determinar a acidez do azeite, multiplicar esse valor por 10,14 para obter a quantidade de carbonato de sódio necessária para a sua neutralização. Pesar uma vez e meia essa quantidade de carbonato, pulverizar e dissolver em cerca do seu peso de água aquecida a 40°C, vertendo esta solução, gota a gota, sobre 1 kg de azeite aquecido à mesma temperatura, agitando energicamente a mistura. Deixar em contacto durante 24 horas. Decorrido este tempo, juntar 5% de sulfato de sódio anidro e 2,5% de cloreto de sódio; agitar e deixar em repouso durante 12 horas; decantar e filtrar. O produto obtido não deve conter mais do que 0,10 g% de ácidos livres, expressos em ácido oleico.

### 9.7.2.7.3. Oleato de etilo

Várias farmacopeias, como o *Codex*, a *Farmacopeia Britânica*, e a *U.S.P. XVII*, permitem a utilização generalizada de gliceridos sintéticos na preparação de soluções oleosas injectáveis.

De todos estes produtos o mais utilizado tem sido o oleato de etilo, líquido de cor amarelada, de P.E. = 205-208°C, com um índice de acidez inferior a 0,5, inscrito desde 1948 na *Farmacopeia Britânica*, a qual especifica que esta substância deve ser adicionada de um ou mais antioxidantes apropriados e titular 98-103% (P/P) de ésteres, calculados em  $C_{20}H_{38}O_2$ .

Usado por aquela Farmacopeia e pela *Farmacopeia Brasileira* na preparação de vários injectáveis de substâncias oleossolúveis, a principal vantagem que o oleato de etilo apresenta em relação aos óleos vegetais é a de ser menos viscoso<sup>1</sup> do que estes últimos. Tal facto permite uma absorção mais rápida dos medicamentos dissolvidos em oleato de etilo e ocasiona, portanto, uma acção terapêutica mais pronta.

Devido ainda à sua fraca viscosidade, o oleato de etilo é também um solvente com melhores características tecnológicas do que os óleos, pois é mais fácil a sua filtração e envasamento, além de escoar mais livremente através das agulhas hipodérmicas.

O oleato de etilo é um bom dissolvente da borracha, especialmente a quente, pelo que deve evitar-se o uso desta nos utensílios usados na preparação de soluções injectáveis.

O coeficiente de dilatação deste líquido é bastante alto comparado com o dos óleos. Por este motivo, o ajustamento do volume final das soluções preparadas com oleato de etilo deve fazer-se sempre à temperatura ambiente.

Dada a circunstância de ser um éster derivado de um ácido insaturado, o oleato de etilo é facilmente oxidável, pelo que poderá originar uma alteração oxidativa das substâncias nele dissolvidas. É por isso que a *Farmacopeia Britânica* prescreve a adição de antioxidantes ao oleato de etilo, sem, contudo, os especificar.

Entretanto, uma investigação realizada em 1958 por DEL POZO e ALEMANY sobre o valor relativo de vários antioxidantes como protectores do oleato de etilo mostrou que o mais activo era o *Tenox II*<sup>2</sup>.

Os mesmos autores procederam ainda ao estudo das alterações do oleato de etilo quando submetido a condições análogas às que estão sujeitas os preparados injectáveis.

Para isso, examinaram o comportamento do produto puro e adicionado de antioxidantes, encerrado em ampolas que foram esterilizadas por aquecimento a 150°C durante 1 hora e conservadas, subsequentemente, na estufa, a 30°C, por um período de cinco meses.

---

<sup>1</sup> A viscosidade do oleato de etilo a 30°C é de 5,15 cPo, enquanto a de um azeite pode ser de 52 cPo a igual temperatura.

<sup>2</sup> Produto fabricado pela Eastman Chemical Products, Inc., Kingsport, Tennessee, EUA, cuja composição é a seguinte: Butilhidroxianisol, 20%; galhato de propilo, 6%; ácido cítrico, 4%; propilenoglicol, 70%.

Decorrido aquele tempo, DEL POZO e ALEMANY verificaram que em nenhum caso se observaram sinais de ranço. É, porém, significativo o facto de o índice de peróxidos do oleato de etilo não protegido assumir um valor muito superior ao do das amostras contendo antioxidantes, quase atingindo o limite estabelecido pela *Farmacopeia Britânica*.

Perante isto, é de admitir, portanto, que tal limite seja ultrapassado com o decorrer do tempo, sendo, por isso, aconselhável a adição de protectores ao oleato de etilo, a fim de se retardar o mais possível a sua alteração.

#### 9.7.2.7.4. Alterações dos óleos

Todos os óleos e preparações que os contenham são susceptíveis de sofrerem, com o decorrer do tempo, alterações mais ou menos profundas.

Mercê disso, formam-se novos compostos que podem modificar a viscosidade dos óleos ou alterar o cheiro e sabor dos mesmos, tornando-os impróprios para serem utilizados como fármacos ou como solventes.

Na realidade, alguns dos produtos resultantes dessas alterações são quimicamente bastante reactivos, podendo, por isso, inactivar várias substâncias medicamentosas normalmente administradas sob a forma de solução oleosa.

Em face disto o farmacêutico está frequentemente colocado perante o problema de prever ou minimizar essas alterações, só podendo resolvê-las convenientemente se conhecer o seu mecanismo e os factores que as podem influenciar.

Dado que os óleos são constituídos, principalmente, por misturas de gliceridos em que predominam os ácidos gordos insaturados, as alterações de ordem química registadas nestes produtos são a *hidrólise* e as *oxidações* que provocam o *ranço*.

A *hidrólise* é responsável pelo aparecimento de ácidos livres em quantidades apreciáveis e deve-se à actividade, em presença da água, das lipases existentes nas sementes donde os óleos são extraídos ou provenientes de microrganismos vários que os contaminem.

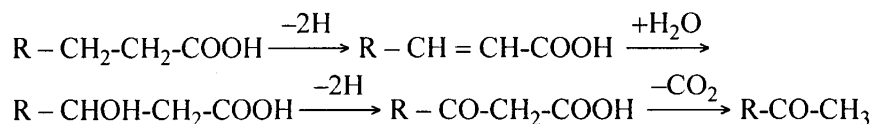
Acontece, porém, que os modernos processos de refinação usados na preparação dos óleos eliminam ou destroem as lipases responsáveis por esta alteração, pelo que ela apenas se manifesta em grau muito limitado.

O mesmo não sucede, porém, com a oxidação, que constitui a causa principal da deterioração dos óleos, distinguindo-se dois tipos desta alteração, denominados, respectivamente, *ranço cetónico* e *por auto-oxidação*.

##### 9.7.2.7.4.1. Ranço cetónico

As gorduras contendo mais de 0,3% de água oferecem boas condições para o desenvolvimento de certos microrganismos, como bacilos líófilos Gram-positivos, *Aspergillus niger*, *Penicillium glaucum* e outros.

Por isso, a conservação das gorduras em atmosfera húmida torna possível o desenvolvimento microbiano à sua superfície, com o consequente ataque dos ácidos gordos com menos de 14 átomos de carbono, conducente à formação de metilcetonas:



Estes compostos têm um cheiro muito forte e desagradável, sendo suficiente a presença de 60 µg de uma dessas substâncias por g de gordura para que esta fique inutilizada.

#### 9.7.2.7.4.2. Ranço por auto-oxidação

É, sem dúvida, o principal responsável pela alteração dos óleos e das gorduras contendo gliceridos insaturados e resulta da decomposição destes pela acção conjugada do ar, da luz e do calor.

Trata-se de um fenómeno assaz complexo, que origina a formação de certos compostos odoríferos e voláteis, especialmente aldeídos, como o aldeído heptílico, característico deste tipo de ranço, e, ainda, de várias outras substâncias: cetonas, lactonas, hidroxiácidos, ácidos gordos de baixo peso molecular. O grau de oxidabilidade dos óleos está relacionado com a estrutura química dos ácidos gordos que os constituem, aumentando com a respectiva insaturação. A existência de duplas ligações conjugadas favorece, igualmente, os fenómenos auto-oxidativos, o mesmo acontecendo com a isomeria em *cis*.

#### 9.7.2.7.4.3. Mecanismo do ranço por auto-oxidação

Admite-se, actualmente, que a auto-oxidação da maioria dos compostos se faz através de uma reacção em cadeia dependente da formação inicial de radicais livres<sup>1</sup>:

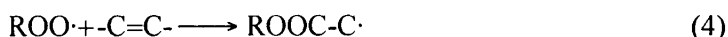


os quais reagem rapidamente com o oxigénio para darem um radical peróxido:

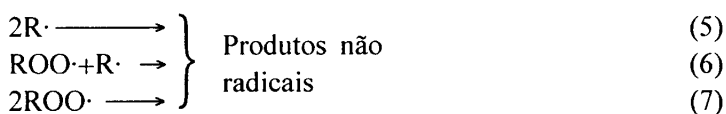


<sup>1</sup> Segundo SCOTT, *loc. cit.*

O alquilperóxido assim formado pode retirar um átomo de hidrogénio do substrato oxidável ou fixar-se sobre uma dupla ligação do mesmo:



Estas reacções em cadeia serão interrompidas desde que sejam removidos os radicais seus propagadores, o que poderá fazer-se dos seguintes modos:



A reacção (1) corresponde à fase de iniciação do fenómeno da auto-oxidação, ao passo que (2), (3) e (4) representam a fase de propagação, ou seja, aquela em que se dá o ataque do composto oxidável. Por sua vez, (5), (6) e (7) esquematizam vários caminhos que podem levar à interrupção da cadeia de reacções, prevalecendo um ou outro conforme os casos.

Assim, por exemplo, as reacções (3) e (4), exceptuando os compostos facilmente oxidáveis, envolvem maiores energias de activação do que a reacção (2). Consequentemente, em presença de altas pressões de oxigénio, a velocidade da reacção (2) será muito maior do que a de (3). Deste modo  $[\text{R}\cdot]$  será infinitamente menor do que  $[\text{ROO}\cdot]$  e o término da cadeia será, em tais circunstâncias, atingido quase unicamente através da reacção (7).

A auto-oxidação de uma substância pode ser representada graficamente por uma curva, que traduz a marcha do fenómeno em função de tempo.

Na Fig. 289 podemos ver exemplos dessas curvas, sendo de notar que *A* corresponde à oxidação de um determinado corpo, sem adição de antioxidantes, ao passo que *B* e *C* se referem ao mesmo produto mas adicionado de quantidades duplas de antioxidantes.

Tais curvas mostram que as substâncias oxidáveis não absorvem imediatamente quantidade apreciável de oxigénio, como é demonstrado pela horizontalidade do seu ramo inferior.

Esta fase corresponde ao *período de indução*, identificável com a reacção (1) e começo da reacção (2) do esquema dado na pág. 854. Durante este período inicia-se, lenta-

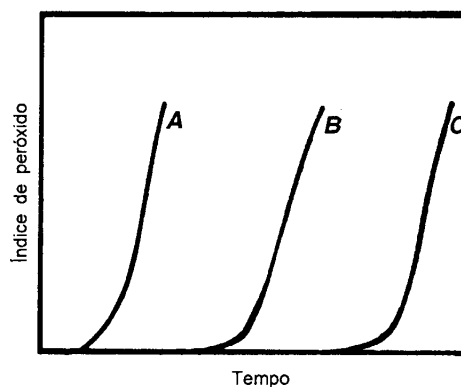


Fig. 289. Curvas de auto-oxidação típicas na ausência (A) e na presença (B e C) de antioxidantes. B, 1 parte de antioxidante; C, 2 partes de antioxidante

mente, a formação de peróxidos, os quais, no entanto, são inactivados pelos antioxidantes existentes nas gorduras.

A extensão deste *período de indução*, como se vê, claramente, nas curvas da Fig. 289, depende da quantidade de antioxidante presente, pois só terminará quando este for completamente destruído.

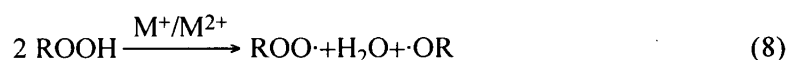
A partir desse momento, as reacções responsáveis pela oxidação desencadeiam-se livremente, conforme é demonstrado pelo aumento quase vertical do índice de peróxido<sup>1</sup>.

#### 9.7.2.7.5. Pró-oxidantes

É bom notar, porém, que a par dos *antioxidantes* existem outros factores capazes de exercerem uma influência decisiva sobre o processamento da auto-oxidação.

Referimo-nos aos *pró-oxidantes*, entre os quais são de mencionar os iões metálicos, a luz ultravioleta, etc., que catalisam a decomposição dos peróxidos.

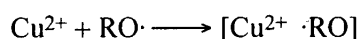
Na realidade, certos iões metálicos, como o Fe<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, Pb<sup>2+</sup>, etc., podem levar a cabo a decomposição catalítica dos hidroperóxidos:



Consequentemente, quando estão presentes vestígios de metais no sistema auto-oxidável, a reacção (8) provoca uma iniciação muito mais rápida da oxidação, daí resultando uma diminuição ou mesmo o total desaparecimento do período de indução.

Os metais podem ainda afectar a velocidade de propagação das reacções em cadeia de modo negativo, isto é, diminuindo-a em certos casos. De facto, GEORGE e ROBERTSON verificaram que a oxidação da tetralina catalisada pelo estearato férrico é susceptível de ser inibida pelo estearato de cobre.

Trabalhos posteriores vieram demonstrar que, de facto, os sais solúveis de cobre podem actuar como antioxidantes em várias circunstâncias, explicando-se isto por um mecanismo de remoção dos alquilóxidos pelos iões metálicos.



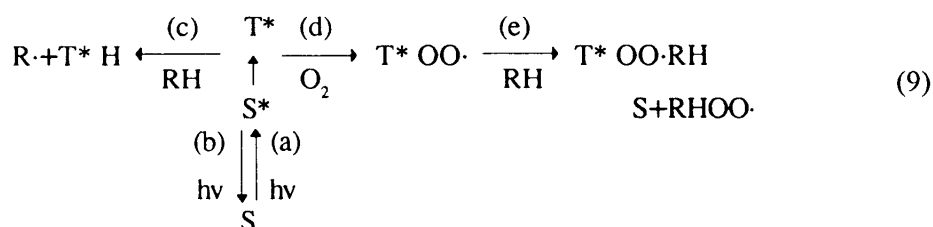
Também a *luz ultravioleta* pode actuar como factor catalítico na auto-oxidação, pois muitas das suas radiações possuem uma energia potencial superior à de algumas ligações químicas vulgarmente existentes nos produtos auto-oxidáveis, sendo, portanto, capazes de provocarem a respectiva cisão.

<sup>1</sup> O índice de peróxido é igual ao número de ml de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> N/100 necessário para reduzir o iodo libertado pelos peróxidos existentes em 1 g de substância.

Acontece, porém, que uma eficiente utilização da energia electromagnética exige a presença de grupos cromóforos no substrato oxidável ou de um fotossensibilizador a ele ocasionalmente associado.

De facto, uma molécula foto-activada ( $S^*$ ) apenas permanece, normalmente, num estado altamente excitado durante um período muito curto (da ordem do milionésimo de segundo ou menos) antes que a sua energia seja reemitida (9 b).

Em tais condições, essa energia poderia não ser captada pelo substrato oxidável, mas se, no entanto, se formar um estado tripleto,  $T^*{}^1$ , de vida mais longa, poderá então, dar-se a transferência da sua energia para o substrato (9 c) ou para o oxigénio (9 d), havendo, assim, foto-oxidação:



#### 9.7.2.7.6. Antioxidantes

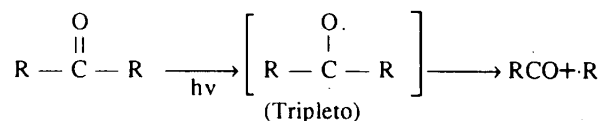
##### 9.7.2.7.6.1. Generalidades

Ao falarmos das curvas de auto-oxidação tivemos oportunidade para nos referirmos ao papel desempenhado pelos antioxidantes no prolongamento do período de indução.

Dado o alto interesse gerado à volta destes produtos, que mostraram ter uma grande utilidade na protecção das substâncias auto-oxidáveis, é altura de retomarmos tal assunto, pois eles também são hoje largamente usados na tecnologia farmacêutica.

Tendo em consideração que o fenómeno da auto-oxidação se deve a uma reacção em cadeia, iniciada por radicais livres, podemos, em princípio, distinguir dois tipos diferentes de antioxidantes.

<sup>1</sup> Admite-se que nos sistemas polietilénicos existem vestígios de compostos carbonílicos, responsáveis pela absorção que aqueles apresentam na região entre 200/400 nm após certo grau de oxidação. Tais grupos carbonílicos forneceriam o cromóforo fotossensibilizador, pois está provado que as dialquilacetonas se fotolizam rapidamente por acção da luz ultravioleta, originando radicais livres. Assim, a energia absorvida pelo carbonilo seria redistribuída através do tripleto na formação de radicais livres iniciadores da cadeia:



Assim, no primeiro englobam-se as substâncias capazes de interromperem a aludida cadeia de reacções removendo do meio os dois elementos importantes normalmente envolvidos na sua propagação — os radicais alquilo e alquiloperóxidos.

Por sua vez, o segundo tipo de antioxidantes actua por um mecanismo preventivo, isto é, evita a introdução, no sistema oxidável, de radicais iniciadores da cadeia.

Porque estas duas categorias de antioxidantes interferem em pontos diferentes do processo auto-oxidativo acontece que se potencializam mutuamente quando associados, permitindo obter, assim, um efeito maior do que o da soma do efeito correspondente a cada um, quando utilizado isoladamente. Trata-se, pois, de um caso de sinergismo, cuja utilização prática discutiremos mais adiante.

Todavia, deve ter-se em conta que o uso dos antioxidantes na protecção de soluções oleosas para fins terapêuticos levanta, como é evidente, problemas de vária índole. O mais importante deles é, sem dúvida, o da inocuidade de tais produtos, que só devem ser utilizados depois de terem sido sujeitos a rigorosíssimos ensaios de toxicidade aguda e crónica.

Na realidade, a legislação de numerosos países faculta o emprego de determinados antioxidantes na protecção de gorduras e outros produtos alimentares, mas aconteceu ter-se verificado, a certa altura, que algumas das substâncias inicialmente permitidas para tal fim eram tóxicas quando ingeridas durante longo tempo.

Exemplo disto é o que aconteceu com a hidroquinona, cuja utilização, como antioxidante em alimentos, foi proibida nas EUA a partir de 1948, o mesmo sucedendo, mais recentemente, com o ácido tiodipropiónico e seus ésteres diláurico e diesteárico.

Mercê de casos como os que acabámos de mencionar, apenas são de admitir como agentes antioxidantes para uso farmacêutico aquelas substâncias que, depois de experimentadas em animais, mostraram não originarem qualquer espécie de efeitos nocivos após um longo período de administração em doses que excedem em muito as normalmente utilizadas na prática.

Mas ao escolher um antioxidante a incorporar numa preparação farmacêutica é necessário considerar, ainda, outros parâmetros, tais como o uso a que se destina o medicamento, a natureza do óleo utilizado na sua preparação, possíveis incompatibilidades com os fármacos dissolvidos no óleo, etc.

Se bem que alguns antioxidantes venham sendo utilizados empiricamente na prática farmacêutica desde tempos muito remotos, e disso é exemplo a conservação da banha pelo benjoim, pôde dizer-se que o uso generalizado de tais substâncias na conservação de medicamentos é relativamente recente.

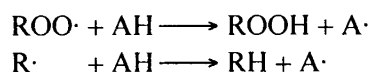
De facto, apenas determinadas farmacopeias admitem desde há alguns anos a esta parte a utilização rotineira de diversos antioxidantes, dando algumas (*U.S.P.*, *Farm. Brasileira*, por exemplo) grande liberdade aos farmacêuticos na escolha de tais produtos, ao passo que outras são mais restritivas, indicando não só os compostos que permitem usar na protecção dos óleos, como, também, as respectivas doses limites.

Dado, pois, o evidente interesse que estes agentes protectores têm hoje para a tecnologia farmacêutica, vamos, seguidamente, passar em revisão os mais importantes antioxidantes a que ela pode recorrer, pondo em destaque algumas das suas características mais salientes.

#### 9.7.2.7.6.2. Antioxidantes que actuam por interrupção das cadeias de radicais livres

Como já dissemos, os antioxidantes deste tipo actuam por remoção dos radicais livres interferentes na propagação da reacção em cadeia responsável pela auto-oxidação.

Designando por AH a molécula do antioxidante, podemos representar esse mecanismo do seguinte modo:



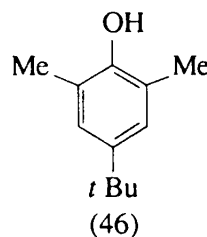
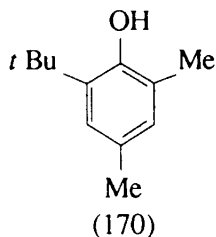
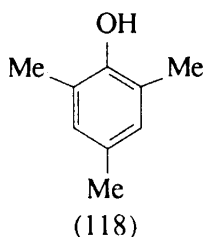
seguinte-se a reacção final



Os mais importantes antioxidantes pertencentes a esta classe são *fenóis* e *aminas*. Aqueles têm sido exaustivamente estudados do ponto de vista da sua actividade antioxidante, sendo possível, actualmente, relacionar esta com a respectiva estrutura química.

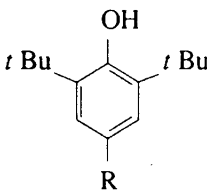
Assim estabeleceu-se que:

- 1) Os grupos libertadores de electrões (metilo, metoxilo, etc.) em posição *orto* e *para* aumentam acentuadamente a actividade antioxidante.
- 2) Os grupos que atraem electrões (nitro, carboxi, halogéneo, etc.) diminuem essa actividade.
- 3) Os grupos alquilo  $\alpha$ -ramificados inseridos em posição *orto* aumentam, consideravelmente, a actividade antioxidante mas diminuem-na quando em posição *para*, como está ilustrado com os seguintes dimetilfenóis, mencionando-se entre parêntesis a respectiva actividade antioxidante:



Na Tabela CXXVIII indica-se ainda a actividade antioxidante de alguns 2,6-di-*ter*-butilfenóis.

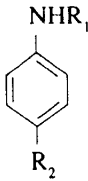
Tabela CXXVIII. Actividade antioxidante de 2,6-di-*ter*-butilfenóis

	<i>R</i>	<i>Activ. relativa</i>
	Me	100
	Et	125
	<i>n</i> Bu	140
	<i>s</i> Bu	80
	<i>t</i> Bu	36

Segundo J. I. W. ASSON e W. M. SMITH, *Ind. Eng. Chem.* 45, 197 (1953).

No caso das aminas existem publicados na literatura dados que mostram existir, igualmente, uma certa correlação entre a respectiva estrutura e a actividade antioxidante. No entanto, as investigações feitas nesse domínio têm sido menos sistemáticas do que no caso dos fenóis, pelo que não foi ainda possível formular generalizações semelhantes às enunciadas para aqueles compostos.

Tabela CXXIX. Actividade antioxidante de várias aminas

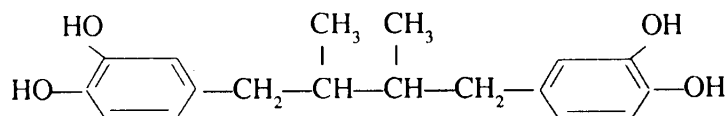
	<i>R</i> <sub>1</sub>	<i>R</i> <sub>2</sub>	<i>Actividade antioxidante</i>
	H	H	40
	Me	H	15
	$\alpha$ C <sub>10</sub> H <sub>17</sub>	H	104
	$\beta$ C <sub>10</sub> H <sub>17</sub>	H	80
	<i>s</i> Bu	NH <i>s</i> BU	> 10 000

Segundo A. F. BIKEL e C. C. KOOYMAN, *J. Chem. Soc.*, 2217 (1957).

#### 9.7.2.7.6.2.1. Antioxidantes deste tipo mais utilizados na prática

Neste grupo está incluída a maioria dos antioxidantes utilizados, todos eles apresentando como propriedade comum o facto de serem substâncias de natureza fenólica. Alguns são produtos naturais e outros compostos sintéticos.

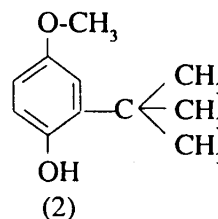
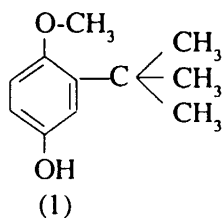
I. *Ácido nordihidroguaiarético* (NDGA) — É o 4,4'-(2,3-dimetiltetrametileno)-dipirocatecol, extraído de *Larrea divaricata*. É, pois, um tetrafenol de origem natural, que se apresenta como um pó branco, cremoso, P. F. 184-185°C.



É insolúvel na água e clorofórmio e solúvel no etanol, metanol, éter, glicerina, propilenoglicol e nos álcalis diluídos. Solúvel à temperatura ambiente nas gorduras, na proporção de 1,1%.

É considerado como protegendo eficazmente os óleos e gorduras, caracterizando-se por resistir à acção do calor e da luz e por não corar os produtos a que é adicionado nem lhes comunicar qualquer cheiro ou sabor.

II. *Ter-butil-hidroxianisol* (BHA) — É um produto sintético constituído pela mistura de dois isómeros: o 2-*ter*-butil-4-hidroxianisol (1) e o 3-*ter*-butil-4-hidroxianisol (2).



O composto (2), mais activo como antioxidante, é o que geralmente predomina no produto comercial, conhecido pelas designações de *Tenox*<sup>1</sup> e *Sustane*<sup>2</sup>.

É um pó branco, cristalino, pouco solúvel na água, solúvel nos álcoois etílico e metílico, éter e clorofórmio, e muito solúvel nas gorduras.

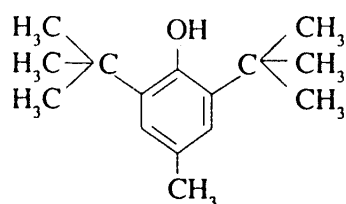
Trata-se de um dos antioxidantes de mais largo consumo devido à sua elevada actividade e ainda ao facto de ser incolor, inodoro e estável a temperaturas elevadas, pelo que está particularmente indicado na protecção de gorduras alimentares e soluções oleosas que tenham que ser submetidas à acção do calor. Exerce um marcado efeito antioxidante a partir de 0,005%, sendo frequentemente utilizado na composição de misturas sinérgicas.

<sup>1</sup> Eastman Chemical Products, Kingsport, Tennessee, USA.

<sup>2</sup> Universal Oil, Chicago, Ohio, USA.

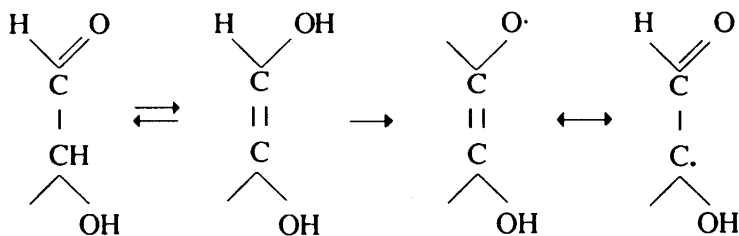
III. *Di-ter-butil-hidroxitolueno* (BHT) — É um produto sintetizado nos EUA, sendo conhecido, comercialmente, por várias designações, tais como *Sustane BHT*, *Tenox BHT*, *Ionol* e *Deenax*.

Trata-se de um pó cristalino, de cor amarelada pálida, fundindo a 70°C, insolúvel na água e muito solúvel nos óleos e na maioria dos solventes orgânicos. Não é solúvel nos álcalis nem dá as reacções habituais dos grupos fenólicos, facto atribuível à posição dos dois grupos butílicos terciários junto do hidroxilo.

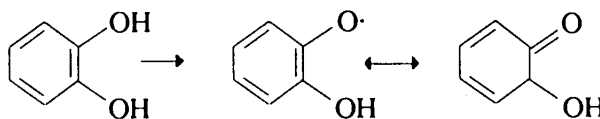


BHT

IV. *Ésteres do ácido ascórbico* — O ácido ascórbico exerce um efeito sinérgico com os fenóis na protecção dos óleos e, se bem que não seja um fenol, as suas reacções oxidativas assemelham-se às daqueles compostos:



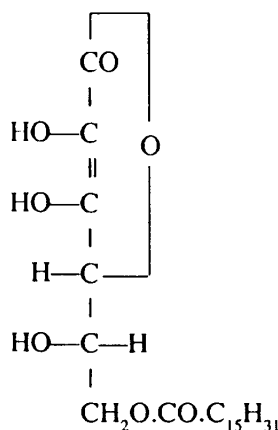
Ácido ascórbico



Fenol

Porque o ácido ascórbico é insolúvel nas gorduras usam-se os seus ésteres como antioxidantes destes produtos, permitindo o *Codex* utilizar para esse fim tanto o oleato como o palmitato de ascorbilo, sem qualquer limite de concentração.

O palmitato é, no entanto, o composto mais utilizado, apresentando-se sob a forma de pó branco ou ligeiramente amarelado, muito pouco solúvel em água, muito solúvel no álcool, clorofórmio, e solúvel nos óleos.

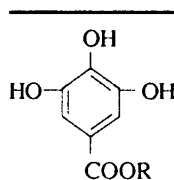


Palmitato de ascorbilo

V. *Ésteres do ácido gálico* — Estes compostos têm hoje largo uso como antioxidantes, estando comercializados sob a designação geral de *Progallins*<sup>1</sup>.

Na Tabela CXXX indicamos o nome, composição e características dos principais produtos desta série.

Tabela CXXX. Principais ésteres do ácido gálico usados como antioxidantes e suas características

	Designação do produto	R	P.M.	Solubilidade
	Progallin M	Metilo (CH <sub>3</sub> )	184	S. em água quente, etanol, metanol, éter.
	Progallin A	Etilo (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )	198	S. 500 p. água, 3 p. etanol, 3 p. propilenoglicol.
	Progallin P	Propilo (C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> )	212	S. 1000 p. água, 3 p. etanol, 3 p. éter, 2000 p. óleo.
	Progallin O	Octilo (C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> )	282	Quase ins. na água, s. 3 p. etanol, 3 p. éter, 15 p. propilenoglicol, 10 p. óleo de ricino, 33 p. óleo de amêndoas.
	Progallin LA	Laurilo (C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> )	338	Quase ins. na água, s. 3 p. etanol, 3 p. éter, 50 p. propilenoglicol, 10 p. óleo de ricino, 30 p. óleo de amêndoas.

<sup>1</sup> Preparados por Nipa Laboratories, Ltd.

A solubilidade dos vários ésteres gálhicos é função do tamanho da cadeia carbonada do alquilo esterificante, comportando a série atrás referida compostos hidro e lipossolúveis.

Os primeiros termos, como os galhatos de metilo, etilo e propilo, são solúveis na água, diminuindo essa solubilidade à medida que a cadeia alquílica aumenta de comprimento. Assim, a partir do galhato de octilo, estes compostos tornam-se praticamente insolúveis na água e progressivamente mais lipossolúveis.

Estas características de solubilidade dos diferentes galhatos conferem-lhes um interesse especial no campo farmacêutico, pois é possível utilizá-los como agentes protectores de soluções aquosas e de preparações oleosas, para o que basta escolher o composto com a solubilidade mais apropriada a cada caso.

Como, por outro lado, se trata de compostos absolutamente inócuos e não perdem a sua actividade antioxidante por acção do calor, são dos agentes protectores mais indicados para a estabilização de numerosos produtos farmacêuticos.

Segundo TOLLENAR, a actividade antioxidante dos diversos galhatos varia na razão inversa do respectivo peso molecular, mas ela é idêntica para todos quando utilizados em concentrações proporcionais aos seus pesos moleculares.

É de notar que os galhatos apresentam um sabor amargo e adstringente, especialmente detectável nos compostos de mais baixo peso molecular, isto é, nos que são hidrossolúveis, que também são incompatíveis com os metais, especialmente o ferro, em presença do qual originam uma coloração parda.

Na protecção dos óleos é evidente que devem preferir-se os ésteres gálhicos de peso molecular elevado, por serem mais lipossolúveis.

Trabalhos publicados por vários autores demonstram o grande poder antioxidante destes compostos. Assim, BOOSE, entre outros, verificou que a adição de 0,04% de galhato de isobutilo a óleos contendo vitamina A protege não só os óleos como a própria vitamina, cujo teor se mantém inalterável decorridos dez meses, enquanto que nos mesmos produtos não adicionados de galhato se verifica uma destruição de cerca de 60% da vitamina ao fim daquele tempo.

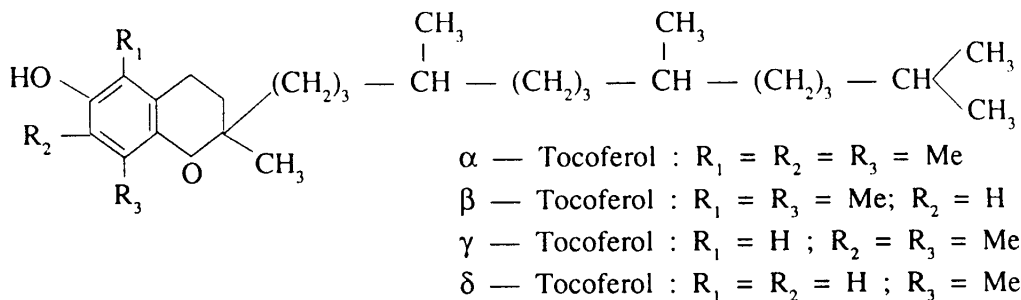
As quantidades de ésteres gálhicos utilizadas são diminutas, situando-se, conforme a natureza das substâncias a proteger, entre 0,005 — 0,1%.

VI. *Tocoferóis* — A actividade antioxidante destes compostos foi posta em evidência por OLCOTT e MATTIL no decurso dos seus estudos sobre os antioxidantes naturais existentes nos óleos.

São constituintes normais do insaponificável de numerosas gorduras de origem vegetal, conhecendo-se vários isómeros como os  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  e  $\delta$  tocoferóis, além de outros.

O mais utilizado é, no entanto, o  $\alpha$ -tocoferol, considerado por muitos autores como sendo dentre os quatro isómeros citados aquele que possui maior actividade

antioxidante, se bem que, em casos especiais, o  $\gamma$ -tocoferol possa apresentar uma actividade superior.



O  $\gamma$ -tocoferol é tido como sendo o melhor estabilizador da parafina líquida, usando-se para esse efeito na concentração de 10 mg/kg de produto.

#### 9.7.2.7.6.3. Antioxidantes que actuam por mecanismos preventivos

Os três factores que mais influenciam o desencadear de uma auto-oxidação são o calor, a luz e os metais, que actuam obrigando as moléculas a dissociarem-se para darem radicais livres ou activam duplas ligações, especialmente duplas ligações conjugadas.

Esses três factores terão, como é intuitivo, importância tecnológica diferente consoante a natureza do material sobre que actuem e as condições a que aquele esteja sujeito.

Em princípio, qualquer dos factores atrás mencionados é de considerar no caso dos óleos vegetais, pois da sua acção sobre os hidroperóxidos, ponto fulcral da auto-oxidação dos corpos gordos, pode resultar uma quantidade apreciável de radicais livres, como se vê na Tabela CXXXI.

**Tabela CXXXI.** Radicais livres originados a partir de hidroperóxidos por acção do calor, da luz e de iões metálicos

<i>Factor actuante</i>	<i>Radicais livres originados</i>
Calor	$\text{RO}\cdot + \text{OH}$ ou $\text{RCOO}\cdot + \text{H}_2\text{O} + \cdot\text{OR}$
Luz	$\text{RO}\cdot + \cdot\text{OH}$
Metais	
$\text{Me}^+$	$\text{RO}\cdot + \cdot\text{OH}$
$\text{Me}^{2+}$	$\text{ROO}\cdot ( + \text{N}^+ )$

Segundo G. SCOTT, *loc. cit.*

Na realidade, os óleos podem conter vestígios de metais e, por outro lado, é bom não esquecer que as soluções oleosas injectáveis são, em geral, esterilizadas à temperatura de 150°C, durante 1-2 horas.

Quer isto significar que o farmacêutico deverá contar sempre com o calor e a possível presença de metais como factores destrutivos dos óleos ao escolher os antioxidantes mais apropriados à sua conservação e ter, ainda, presente, ao fazer essa escolha, que o calor poderá inactivar alguns conservantes.

A acção da luz, por seu turno, já não assume uma importância tão relevante no caso das preparações farmacêuticas se forem tomadas as devidas precauções.

Posto isto, vejamos, seguidamente, os principais tipos de antioxidantes que actuam por um mecanismo preventivo.

#### 9.7.2.7.6.3.1. Desactivadores de metais

As reacções catalisadas por metais podem ser inibidas complexando-os fortemente no seu número máximo de coordenação e ou alternativamente e nalguns casos, mesmo, adicionalmente, por estabilização de um estado de valência à custa dos outros.

A eficiência de um desactivador de metais pode ser expressa em termos da percentagem da restauração do período de indução, a qual é definida do seguinte modo:

$$E_D = \frac{c - b}{a - b} \times 100 \%$$

em que

- a* é período de indução na ausência de metal e de desactivador,
- b* é o período de indução na presença de uma determinada concentração de sal metálico,
- c* é o período de indução na presença da mesma quantidade de sal metálico e de desactivador.

A estabilidade dos quelatos formados por acção dos diversos agentes complexantes sobre os metais está dependente de vários factores.

Assim, ela é, em geral, função do poder dador de electrões das moléculas quelantes, tendo CALVIN e BAILES demonstrado que os complexos mais estáveis de cobre são obtidos com compostos possuindo grupos que libertam electrões (por exemplo, OMe, Me, OH), ao passo que os menos estáveis correspondem a moléculas tendo grupos atractores (NO<sub>2</sub>).

Por outro lado, quanto maior for o número de ligações por molécula de quelante maior será a estabilidade do complexo formado, acontecendo, porém, que o aumento do tamanho do anel quelante diminui a actividade desactivante sobre o metal.

<sup>1</sup> Diz-se que uma molécula é *uni*, *bi*, *tri*, *polidentada* conforme pode formar uma, duas, três, poliligações coordenadas com um metal.

## 9.7.2.7.6.3.2. Antioxidantes deste tipo mais utilizados na prática

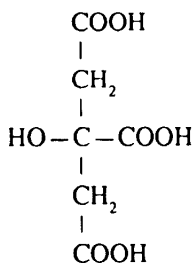
São de certo modo numerosos os compostos utilizados como desactivadores de metais, sendo, porém, de notar que todos eles, só por si, não exercem actividade antioxidante apreciável.

Apesar disso, ocupam um papel de relevo na tecnologia dos óleos, pois actuam como sinérgicos quando associados aos fenóis, pelo que a sua importância não deve ser minimizada.

Acontece que, exceptuando o ácido etilenodiaminatetracético, os antioxidantes deste tipo usados na protecção das gorduras e óleos são substâncias naturais desprovidas de qualquer toxicidade.

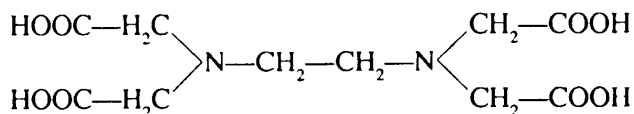
Este facto explica-se, como é lógico, pela preferência que deve dar-se sempre aos produtos de comprovada inocuidade, o que levou a excluir o emprego dos poderosos quelantes atrás mencionados como protectores dos óleos medicinais e produtos alimentares.

I. *Ácido cítrico* — É talvez o agente quelante mais usado na protecção dos óleos devido à sua inocuidade. Se bem que forme quelatos com o ferro e cobre, parece, no entanto, não ter efeito antioxidante quando isolado.



Todavia, actua como sinérgico de vários inactivadores de radicais livres. Porque é muito pouco solúvel nos óleos (0,005%), utiliza-se também o respectivo monoglicerido.

II. *Ácido etilenodiaminatetracético* (EDTA) — É um dos agentes quelantes utilizados na titulação complexométrica de metais, segundo a técnica inicialmente proposta por SCHWARZENBACH, sendo conhecido por várias designações: *Trilon*, *Complexon*, *Sequestren*, *Titriplex II* e *Versene*.



Tanto o EDTA como os respectivos sais de sódio são desprovidos de toxicidade e por isso têm sido utilizados na desactivação de metais e, como tal, largamente aplicados na protecção de soluções farmacêuticas por aqueles facilmente alteradas.

WATTS e WONG verificaram que o EDTA é um eficiente antioxidante quando associado com o  $\alpha$ -tocoferol, sendo, porém, completamente ineficaz como desactivador do ferro e do cobre na ausência daquele composto.

III. *Ácido fosfórico e derivados* — Na literatura encontram-se frequentes referências ao poder desactivante do ácido fosfórico face aos principais metais catalisadores de processos auto-oxidantes.

Mercê disso, tem sido utilizado como sinérgico, associado a vários fenóis, usando-se, com igual fim, ésteres fosfóricos ácidos da glicerina, frutose-6-fosfato e fosfaminolípido, particularmente a lecitina.

IV. *Aminoácidos* — Vários destes compostos, como a cisteína, o glutatião, a metionina, etc., podem originar complexos com certos metais, inibindo, deste modo, a sua acção catalítica. Os aminoácidos actuam como sinérgicos de vários fenóis, tendo LUNDBERG verificado que a metionina é, a esse respeito, o mais activo destes compostos.

#### 9.7.2.7.6.4. **Antioxidantes que provocam a decomposição dos peróxidos**

Sabe-se, graças aos trabalhos de DENISON e CONDIT e de HAWKINS e colaboradores, que grande variedade de compostos contendo enxofre são estabilizantes eficazes de sistemas poliénicos auto-oxidáveis.

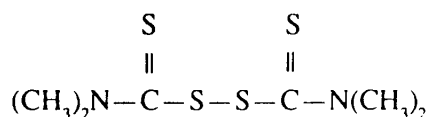
De facto, os ácidos orgânicos fortes, como o ácido tricloroacético, são capazes, também, de actuarem como estabilizantes, o mesmo acontecendo com certas aminas e fenóis. Assim, está descrito que o  $\alpha$ -tocoferol, o NDGA e a hidroquinona provocam a decomposição catalítica dos hidroperóxidos da banha à temperatura de 100°C.

Apesar de várias substâncias sulfuradas serem utilizadas na protecção de certos produtos do maior interesse económico, o seu emprego como antioxidante dos óleos está contra-indicado.

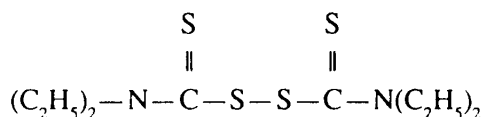
A este propósito, relembramos que a legislação americana permitiu, em tempos, o uso do ácido tiodipropiónico e respectivos ésteres láurico e esteárico como conservantes de alimentos.

Também em 1953 TONELAR preconizou o emprego dos dissulfuretos de tetra-alkil-tiourama, como o TMTD e TETD, para a conservação da manteiga. Dada, porém, a

ligeira toxicidade destes compostos e dos derivados do ácido tiodipropiónico, nenhum deles se utiliza actualmente em produtos farmacêuticos.



TMTD



TETD

#### 9.7.2.7.6.5. Misturas sinérgicas de antioxidantes

O fenómeno do sinergismo entre antioxidantes é conhecido desde há anos e foi originalmente descoberto como resultado dos estudos de MATTIL e outros sobre a diferença de comportamento das gorduras animais e vegetais perante a adição de antioxidantes.

Tornou-se, assim, evidente que aquelas duas classes de corpos gordos reagem diferentemente em tais condições devido à existência de substâncias antioxidantes naturais nos produtos de origem vegetal, os quais potencializam, por vezes, de modo muito acentuado, a acção de outros agentes protectores.

O conhecimento do mecanismo da auto-oxidação e dos factores nele intervenientes permitiu transformar a utilização inicialmente empírica do sinergismo dos antioxidantes num processo racional e de mais alta importância tecnológica para a protecção das substâncias auto-oxidáveis.

Em teoria é possível reconhecer dois tipos de sinergismos: o *homo-sinergismo*, em que dois compostos actuam pelo mesmo mecanismo, e o *hetero-sinergismo*, baseado no efeito de antioxidantes cuja acção é exercida por mecanismos distintos.

Assim, como exemplo de homo-sinergismo, podemos citar o que resulta da associação de dois fenóis. Em tal caso, o máximo de actividade sinérgica é, em geral, observado com misturas em que um fenol tenha, pelo menos, um alquilo terciário em posição *orto* e o outro uma posição *orto* não substituída.

Pelo motivo atrás referido (pág. 862), pode considerar-se igualmente homo-sinérgica a associação do ácido ascórbico e seus ésteres com os fenóis. Estes, como, por exemplo, o  $\alpha$ -tocoferol, vêem o seu efeito antioxidante potencializado quando associados ao ácido ascórbico ou respectivo palmitato.

Os casos de hetero-sinergismo mais frequentemente utilizados na prática dizem respeito ao uso combinado dos fenóis como os vários desactivadores de metais a que aludimos anteriormente (pág. 868).

Na opinião de SCOTT, os progressos que possam vir a ser alcançados na tecnologia dos antioxidantes hão-de basear-se, certamente, no emprego de sistemas multi-sinérgicos, com três ou mais componentes que exerçam entre si acções sinérgicas aos pares.

A finalizar este assunto, daremos, seguidamente, a composição de algumas misturas sinérgicas de antioxidantes descritas na literatura (Tabela CXXXII).

**Tabela CXXXII.** Algumas misturas sinérgicas de antioxidantes utilizados na protecção de óleos

Antioxidante	Agentes sinérgicos		Observ.
	Homo-sinérgicos	Hetero-sinérgicos	
BHA	BHT	—	
BHA	—	Ácido cítrico ou fosfórico	
BHA	—	EDTA	
BHA	—	Ésteres fosfóricos	
BHA (20 %)	Galhato de propilo (6 %)	Ácido cítrico (4 %)	Tenox II. Os antioxidantes são dissolvidos em 10 % de propilenoglicol
Ésteres do ácido gálico		Ácido cítrico ou tartárico	
NDGA (0,005 %)	—	{ Ácido cítrico (0,005 %) Ácido ascórbico Ácido fosfórico	
NDGA (0,005 %)	Palmitato de ascorbilo (0,01 %)	—	
$\alpha$ -Tocoferol	—	Ácido cítrico	
$\alpha$ -Tocoferol (0,001 %)	Palmitato de ascorbilo (0,06 %)	—	
$\alpha$ -Tocoferol	—	Fosfolípidos (0,06 %)	
$\alpha$ -Tocoferol	Palmitato de ascorbilo (0,06 %)	Fosfolípidos (0,06 %)	

#### 9.7.2.8. Parafina líquida

É constituída por uma mistura de hidrocarbonetos líquidos obtidos dos petróleos, apresentando-se como um líquido límpido, de consistência oleosa, incolor, inodoro, não fluorescente à luz solar. É solúvel no benzeno, no clorofórmio, no éter e no sulfureto de carbono; pouco solúvel no álcool etílico; insolúvel na água.

A parafina líquida pode alterar-se por auto-oxidação sob acção do oxigénio atmosférico, do calor e da luz. Por isso, algumas farmacopeias estabilizam-na com antioxidantes, como procede a *Farmacopeia Britânica*, que recomenda adicionar à parafina líquida 0,001%, no máximo, de  $\gamma$ -tocoferol ou butil-hidroxitolueno (BTH). A *Farmacopeia Portuguesa V* determina que seja conservada ao abrigo da luz.

A sua utilização como solvente é bastante limitada. Entretanto, usa-se, por vezes, na preparação de certas soluções para aplicação nasal e a *Farmacopeia Portuguesa IV* emprega-a como solvente do fósforo.

#### 9.7.2.9. Vinhos

Os vinhos foram admitidos em várias farmacopeias como solventes, utilizados, sobretudo, na preparação de formas extractivas a partir de certos vegetais.

A *Farmacopeia Portuguesa IV* descreve três tipos de vinho: o *do Porto* e da *Madeira*, ambos vinhos generosos contendo entre 18-20% de álcool, e o *vinho branco*, que deve conter, no máximo, 13% de álcool. Não havendo indicação especial, deve empregar-se o *vinho do Porto*.

Os vinhos actuam, na prática, como solventes hidroalcoólicos, contendo ainda uma certa percentagem de ácidos orgânicos, especialmente ácido tartárico. Quer isto significar que dissolverão substâncias dotadas de certa polaridade, como sais de alcalóides e heterosidos.

#### 9.7.2.10. Vinagre

O vinagre hoje muito pouco utilizado em farmácia é o produto resultante da fermentação acética dos vinhos brancos, devendo conter, segundo a *Farmacopeia Portuguesa IV*, entre 7 e 9% de ácido acético.

Dada a sua composição, o vinagre é um bom dissolvente de substâncias polares.

### BIBLIOGRAFIA

- LEBEAU, P. — *Traité de Pharmacie Chimique*, Masson et Cie., Paris, 1946.  
*British Pharmacopeia*, 1968.  
CASADIO, S. — *Tecnologia Farmaceutica*, Instituto Editoriale Cisalpino, Milano-Varese, 1960.  
DEL POZO, A. e ALEMANY — *Galenica Acta*, **XI**, 7 (1958).  
DOORNE, H. e LEIJEN, J. — *Pharmacy World and Science* - **16**, n.º 1, 18, 1994.  
*Enciclopèdia Farmacèutica*, Tomo I, Editorial Científico-Médica, Barcelona, 1962.  
*Farmacopeia dos Estados Unidos da América*, USP 23.  
*Farmacopeia dos Estados Unidos do Brasil*, 1959.  
*Farmacopeia Portuguesa IV*, 2.ª Ed., 1945.  
*Farmacopeia Portuguesa*, **V**, 1987.  
NOGUEIRA, A. L. L. — *Rev. Port. Farm.*, **XII**, 168 (1962).  
SCOTT, G. — *Atmospheric Oxidation and Antioxidants*, Elsevier Publishing, 1965.  
VERDAHUER, A. P. — *Medicamenta*, **III**, n.º 191; 8; n.º 192, 58; n.º 193, 107; n.º 194, 144 (1960).

## 9.8. HIDRÓLEOS

### 9.8.1. GENERALIDADES

Os hidróleos compreendem as *soluções simples e extractivas* cujo solvente é a *água*, constituindo as primeiras o tipo de forma líquida mais utilizada e difundida para a administração de medicamentos.

A preferência dada às soluções simples, como forma farmacêutica líquida, justifica-se porque asseguram uma dosagem rigorosa do medicamento, pois cada fracção administrada representa uma parte alíquota do total, além de que originam uma acção terapêutica mais pronta, visto que os fármacos em solução são absorvidos muito rapidamente.

No entanto, a par destas incontestáveis vantagens, as soluções aquosas não estão isentas de vários e sérios inconvenientes, tais como: o sabor das drogas torna-se mais pronunciado quando dissolvidas; a possibilidade de alteração é muito maior, pois as reacções químicas, sobretudo as de natureza hidrolítica e oxidativa, processam-se mais facilmente em meio aquoso; a água constitui um óptimo meio para o desenvolvimento de microrganismos; as soluções, pelo seu volume geralmente considerável e pela sua fluidez, constituem uma forma medicamentosa menos transportável que as preparações concentradas ou sólidas.

Neste capítulo estudaremos as *soluções aquosas simples* ou *hidrolitos*, e as *soluções aquosas* obtidas por *técnicas extractivas*.

### 9.8.2. HIDROLITOS

Os hidrolitos são, pois, soluções aquosas simples, sendo de notar que na *Farmacopeia Portuguesa IV* tais preparações são designadas por *solutos*, termo este que, por ser manifestamente incorrecto, foi substituído, no respectivo *Suplemento*, pelo de *solução*.

#### 9.8.2.1. Preparação dos Hidrolitos

Em muitos casos não existe qualquer dificuldade na preparação de uma solução, pois desde que o soluto seja solúvel na água, na concentração pretendida, basta, em geral, misturá-lo com esta e agitar a mistura para que a sua dissolução se processe mais ou menos rapidamente.

No entanto, acontece, por vezes, prescrever-se uma solução aquosa de determinada substância em concentração que ultrapassa o respectivo coeficiente de solubilidade na

água. Em tais circunstâncias, a preparação só poderá fazer-se, como é evidente, utilizando um derivado hidrossolúvel, caso seja possível obtê-lo, solubilizando a substância à custa de agentes complexantes, de tensioactivos ou, ainda, sempre que isso seja permissível, adicionando à água outros solventes.

Deixando para mais tarde o estudo pormenorizado dos vários processos utilizados na solubilização dos fármacos, confinemo-nos, por agora, unicamente à preparação de soluções de substâncias normalmente solúveis nas concentrações pretendidas.

Assim, tendo em atenção os factores que influenciam a dissolução de um sólido num líquido, três elementos principais há a considerar: o estado de divisão do corpo a dissolver, a agitação do solvente e a temperatura deste.

Para se preparar uma solução de um sólido na água teremos, pois, que o reduzir, previamente, a pequenos fragmentos, caso a substância se apresente em grandes massas cristalizadas, e adicioná-la, depois, a cerca de dois terços do volume total do solvente, agitando, seguidamente, a mistura, para facilitar a dissolução.

*Substâncias facilmente solúveis.* Na prática, tratando-se de uma substância muito solúvel e sob a forma de pequenos cristais, desde que a solução a obter não seja demasiadamente concentrada, pode preparar-se num copo graduado, agitando-se com uma vareta a mistura soluto-solvente, até completa dissolução daquele, se se pretender uma pequena quantidade do produto. Quando se trata de obter grandes volumes de solução recorre-se ao uso de agitadores e a recipientes de capacidade necessária.

Conseguido isto, ajusta-se o volume ou o peso pretendidos, filtrando-se a solução por um processo adequado.

Entre as substâncias prescritas que são facilmente solúveis na água podemos mencionar as seguintes: acetato de potássio, ácido cítrico, brometos de amónio e de potássio, citrato de potássio, cloretos de amónio, de cálcio, de potássio e de sódio, iodetos de potássio e de sódio, sulfato de magnésio.

*Substâncias menos solúveis.* Algumas substâncias, como o bórax, o ácido bórico, o alúmen, o clorato de potássio e o fosfato de sódio, dissolvem-se lentamente.

Em tais casos o composto a dissolver deve ser reduzido a pó e triturado, seguidamente, no almofariz, com sucessivas porções de água, até completa dissolução, após o que se perfaz a quantidade de solução exigida.

*Ação da temperatura.* Desde que o soluto tenha um *calor de dissolução positivo*, e isso é o que geralmente se verifica, o aquecimento do solvente facilitará a sua dissolução.

No entanto, tal aquecimento não deve ser feito indiscriminadamente, pois o calor decompõe numerosas substâncias (bicarbonatos, por exemplo), altera as águas destiladas que contenham essências (hidrolatos) usadas, por vezes, como solvente, além de poder originar perdas de certos princípios activos se estes forem voláteis ou gasosos.

### 9.8.2.2. Preparação de soluções líquido-líquido

A preparação deste tipo de soluções não oferece qualquer dificuldade se o soluto e o solvente forem miscíveis nas concentrações pretendidas.

É, no entanto, de boa prática que o líquido que constitui o soluto seja adicionado a uma parte do solvente e que o restante deste seja utilizado para lavar o recipiente com que se mediu ou em que se pesou aquele, juntando-se estes líquidos de lavagem à solução, após o que se perfaz a quantidade prescrita.

Este modo de proceder tem por fim, como é evidente, assegurar que na solução fique a totalidade do princípio activo, pois assim se evitam perdas por aderência às paredes dos vasos de medida, as quais podem tornar-se significativas se o volume de soluto for reduzido ou se este tiver acentuada viscosidade.

### 9.8.2.3. Filtração das soluções

Como atrás se refere, as soluções devem apresentar-se perfeitamente límpidas, pelo que terão que ser filtradas.

A filtração consiste, pois, na separação das partículas sólidas em suspensão num líquido por efeito de uma pressão sobre uma superfície porosa, ficando o sólido retido e passando o líquido através das aberturas do septo filtrante.

Toda a substância capaz de fazer a referida separação é denominada *filtro*, o qual, para actuar convenientemente, deve ser montado numa *base* ou *suporte*.

Para que se possa executar uma filtração são necessárias várias condições. Como é lógico, terá que haver um septo filtrante e será preciso que durante a operação exista uma diferença de pressão nos dois lados do mesmo; além disso, há que fornecer a suspensão a filtrar à parte onde a pressão é mais elevada e que remover o líquido do lado do septo onde a pressão é mais baixa. Os sólidos retidos pelo septo filtrante constituem o *resíduo*, ao passo que o líquido que o atravessa representa o *filtrado*.

A filtração é uma operação da maior importância quer do ponto de vista laboratorial, quer industrial, e pratica-se com dois objectivos distintos: para isolar e aproveitar os sólidos em suspensão num líquido ou para obter filtrados límpidos e altamente clarificados.

Estão incluídos no primeiro caso o isolamento de precipitados e de cristais formados no decurso de uma cristalização, a remoção de líquidos aderentes a sólidos, a obtenção de precipitados com fins analíticos, etc., etc.

O segundo objectivo da filtração é aquele que mais interessa à *Tecnologia Farmacêutica*, pois numerosas substâncias medicamentosas são administradas sob a forma de solução, a qual deve apresentar-se sempre convenientemente límpida e transparente.

No entanto, a natureza dos produtos sujeitos à filtração varia enormemente e dela está dependente a sua *filtrabilidade*, ou seja, a maior ou menor facilidade com que

podem ser filtrados. Assim, alguns líquidos são particularmente difíceis de filtrar, constituindo um verdadeiro problema a sua clarificação, ao passo que certas soluções viscosas podem originar filtrados límpidos mas a um ritmo tão lento que a operação se torna extremamente morosa.

Outra classe de produtos de difícil filtração é representada pelas suspensões coloidais, como os soles de ouro, sulfuretos de arsénio, etc., que só podem ser clarificados por ultrafiltração, utilizando membranas especiais. Por outro lado, existe uma grande variedade de substâncias, caracterizadas por apresentarem uma estrutura cristalina ou granular, as quais, geralmente, são filtráveis sem qualquer dificuldade.

Se relacionarmos as características dos produtos mencionados nos exemplos atrás citados e a filtrabilidade por eles apresentada, torna-se evidente que esta se mostra dependente da forma das partículas em suspensão, da sua falta de resistência à compressão, do grau de hidratação e, ainda, da viscosidade do líquido, a qual constitui, sem dúvida, o factor que mais influencia a velocidade de filtração. Há, portanto, a maior vantagem em estabelecer uma relação entre a filtrabilidade e as características das partículas sólidas em suspensão, pois deste modo torna-se possível estabelecer o comportamento provável de qualquer produto durante uma filtração. Para que tal relação possa ser tentada é necessário, porém, dispor-se de uma classificação de partículas para efeitos de filtração. Em geral, estas classificações são meramente empíricas e uma das que se pode considerar como adaptável ao fim em vista é a que classifica os produtos sujeitos à filtração segundo a *estrutura física das partículas* que os constituem, tendo em consideração, especialmente, a sua deformação sob pressão. Atendendo a este critério, agrupam-se as partículas sólidas em três tipos distintos: *rígidas*, *semicompressíveis* e *compressíveis*.

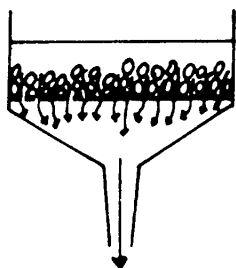


Fig. 290. Diagrama mostrando a formação de canaliculos na filtração de partículas rígidas

Apesar de se afirmar que as partículas finamente divididas, quando suspensas e molhadas por um líquido, podem sofrer uma certa compressão, a verdade é que as partículas cristalinas e granuladas são tão pouco sujeitas a deformações nas condições em que se realiza a maioria dos processos de filtração que podem ser consideradas essencialmente *rígidas*. Deste modo, tais partículas originam sobre o filtro uma camada filtrante dotada de elevada porosidade e permeabilidade, sendo de esperar que não venham a entupir os septos filtrantes, dada a pouca tendência que apresentam para serem forçadas a penetrar nos orifícios daqueles. Na realidade, conforme a Fig. 290 mostra, as partículas

rígidas, por não se deformarem devido à pressão sobre elas exercida pelo líquido onde estão suspensas, originam canaliculos bem delimitados, através dos quais o líquido pode fluir livremente até atingir a superfície filtrante, o que confere à filtração nestas condições uma apreciável velocidade.

Já o mesmo não acontece, porém, com as partículas *compressíveis*, que sofrem apreciável deformação quando sujeitas a uma pressão. Em resultado disso têm tendência

para se encostarem umas às outras e, portanto, os interstícios da camada filtrante apresentam-se muito mais estreitos e menos perfeitamente delimitados. Acresce, ainda, que certas partículas compressíveis podem achatar contra a superfície filtrante, formando uma película que dificulta a passagem do líquido através dos respectivos poros ou penetram neles, acabando por obstruí-los, o que torna a filtração dificilmente realizável. Estão neste caso a maioria das substâncias coloidais e altamente hidratadas, bem como os precipitados gelatinosos, de natureza gomosa, gordurosa e todos os produtos amorfos, em geral. Por isso, a filtração de suspensões contendo partículas cujas características correspondem às que acabamos de apontar é sempre morosa, por vezes difícil, havendo necessidade de recorrer em muitos casos a técnicas especiais.

#### 9.8.2.4. Teoria da filtração

Uma vez que os materiais a filtrar são os mais diversos e os objectivos da filtração também variam, o aspecto teórico da filtração está longe de ter sido solucionado, pois até à data ainda não surgiu uma teoria que abarcasse a questão nos seus múltiplos aspectos.

Em vista disso, e até porque nos parece que o assunto estaria deslocado aqui, pensamos não ser aconselhável tratar, desenvolvidamente, os aspectos matemáticos das diversas teorias que têm sido formuladas a respeito da filtração. Somos, porém, compelidos a fazer-lhes uma breve referência, pois só assim se poderão compreender racionalmente os princípios básicos que regem esta operação. Antes de mais, contudo, fixemos a nossa atenção na série de fenómenos que se desenrolam na filtração.

Em geral, os produtos a filtrar são constituídos quase sempre por partículas sólidas de diferentes formas e tamanhos, se não mesmo pertencentes a diferentes tipos, suspensas num líquido. Quando se verte uma suspensão destas num filtro, o sistema sólido-líquido entra em contacto com aquele e, como há diferença de pressão nos dois lados do septo filtrante, o líquido passa através dele, ficando retidas as partículas maiores. Acontece, porém, que o líquido arrasta, usualmente, consigo algumas partículas suspensas, podendo suceder que as de menores dimensões acabem por atravessar o filtro e que outras fiquem retidas, mecanicamente, dentro dos poros daquele, com a consequente diminuição das respectivas aberturas. Por outro lado, as partículas maiores, depositadas à superfície do septo filtrante, formam uma estrutura sobre as aberturas dos poros, reduzindo as suas dimensões, sem, no entanto, as obstruírem completamente.

Deste modo, vai-se formando o verdadeiro septo filtrante, constituído por duas partes distintas mas profundamente interligadas: o filtro e as partículas suspensas que ficam retidas e que se vão depositando sob a forma de uma camada à superfície daquele. Pode dizer-se, então, que a filtração está em pleno funcionamento, tornando-se o líquido que atravessa a camada filtrante progressivamente mais límpido e livre de partículas sólidas.

O líquido é, assim, obrigado a caminhar ao longo dos interstícios deixados entre si pelas partículas sólidas da referida camada, até atingir o filtro propriamente dito, que constitui o último obstáculo a vencer para poder fluir livremente para o exterior.

Mas, como é natural, o deslocamento do líquido através dessa rede de finos canálculos faz-se perante uma resistência que lhe é oposta pelo próprio filtro e pelas partículas que constituem a camada filtrante. A resistência devida ao filtro não varia de modo significativo durante a filtração e manifesta-se como consequência da sua espessura e porosidade. Já o mesmo não acontece com a resistência oposta pela camada de partículas depositadas sobre o filtro, a qual, longe de ser constante, aumenta, em geral, de modo contínuo durante a operação. Tal resistência depende do aumento da espessura da camada filtrante e das características físicas das partículas que a compõem, pois, conforme se trata de partículas *rígidas*, *semicompressíveis* ou *compressíveis*, assim a velocidade da filtração se torna cada vez mais lenta, sendo, então, necessário aumentar a pressão se quisermos manter o ritmo de escoamento.

Resumindo, pode dizer-se que o escoamento do líquido através de uma camada filtrante é comandado por duas forças antagónicas, sendo favorecido por uma delas, ou seja, a pressão diferencial, ao passo que é dificultado pela outra, representada pela resistência oferecida pelos elementos da unidade filtrante, considerada como constituída pelo filtro e pela camada sólida sobre ele depositada.

Estes dois factores são de tal importância que figuram sempre nas fórmulas que têm sido propostas para traduzir, matematicamente, o fenómeno da filtração. Assim, no caso da camada filtrante ser constituída por partículas rígidas, admite-se que os respectivos interstícios correspondem a uma multiplicidade de tubos capilares e, nestas condições, a velocidade do fluxo do líquido através deles pode ser expressa pela forma que representa a lei de POISEUILLE:

$$V = p \pi r^4 t / 8 K l \quad (1)$$

em que  $V$  é o volume de líquido que escoar na unidade de tempo através de um capilar de comprimento  $l$  e raio  $r$  quando se estabelece uma pressão diferencial  $p$ , e  $K$  é o coeficiente de fricção interna ou viscosidade do líquido. Generalizando esta lei ao caso de uma superfície filtrante de espessura  $L$  e formada por  $N$  capilares por unidade de área, teremos que:

$$V = N p \pi r^4 t / 8 K L \quad (2).$$

De acordo com esta fórmula, verifica-se que, mantendo-se constantes os outros elementos, a velocidade de filtração é directamente proporcional à diferença de pressão nos dois lados do filtro e inversamente proporcional à espessura deste. Acontece, porém, que

a equação (2) pressupõe que o comprimento dos capilares seja o mesmo em toda a espessura da camada filtrante, o que está longe de se verificar, além de que os valores de  $N$  e  $r$  não são, em regra, conhecidos e raramente podem ser determinados. Deste modo, e apesar de a expressão de POISEUILLE ter servido como ponto de partida para o tratamento matemático da filtração, tornou-se inadequada na prática, sobretudo nos casos em que os sólidos que formam a camada filtrante são constituídos por partículas heterogêneas e compressíveis. Os desvios geralmente observados em relação à lei de POISEUILLE são devidos à resistência e ao seu carácter variável, e esta, como já se disse, é exercida principalmente pelo filtro e pelos sólidos sobre ele depositados.

A resistência oferecida pelo filtro é geralmente tomada, nas considerações matemáticas da filtração, como o valor que atinge após iniciada esta, quando os interstícios do filtro estão parcialmente obstruídos e se iniciou já a formação da camada filtrante. No entanto, mesmo a partir deste momento tal resistência pode variar, pois depende de vários factores, como a pressão, a natureza das partículas, etc. Por outro lado, a resistência devida à camada filtrante varia com a respectiva espessura, mas é de notar que apenas no caso de sólidos perfeitamente rígidos tal aumento é proporcional ao aumento da espessura.

Ora, uma das premissas sobre que se baseia a aplicação da lei de POISEUILLE à filtração é a de a superfície filtrante ser constituída por partículas inteiramente indeformáveis, mas tal condição está longe de ser observada na prática. Na realidade, uma das causas que frequentemente modifica a resistência oferecida pela camada filtrante no decurso de uma filtração é o rearranjo e disposição das partículas muito finas entre os espaços deixados pelas partículas maiores, sob o efeito de uma pressão prolongada, a qual origina, ainda, a deformação dos elementos compressíveis da camada, tudo isto concorrendo para que a resistência vá aumentando.

Em consequência dos factos apontados surgiram outras teorias para a filtração, podendo citar-se, entre elas, a de KOZENI, primitivamente estabelecida para as camadas porosas e aplicada, depois, às camadas filtrantes. Como base desta teoria admite-se que a resistência oposta à passagem de um líquido através de uma camada sólida é função da superfície com ele em contacto.

A teoria de KOZENI serviu de ponto de partida para o estabelecimento de várias equações aplicáveis a problemas específicos da filtração. Uma dessas equações é a de KOZENI-CARMAN, que pode ser expressa do seguinte modo<sup>1</sup>:

$$V = \left[ \frac{e^3}{KS^2(1-e)^2} \right] \left[ \frac{A\Delta pg}{\pi L} \right]$$

---

<sup>1</sup> GIBALDI, M., in *Remington's Pharmaceutical Sciences*, pág. 319.

e em que

- $V$  = velocidade linear do fluxo de líquido;  
 $S$  = superfície por unidade de volume da camada filtrante, em  $\text{cm}^2/\text{cm}^3$ ;  
 $e$  = porosidade da camada, tomada como a relação volume dos poros/volume da camada filtrante;  
 $A$  = área da secção horizontal da camada filtrante;  
 $\Delta p$  = diferença de pressão de ambos os lados da camada filtrante;  
 $\pi$  = viscosidade do líquido;  
 $g$  = aceleração da gravidade;  
 $L$  = espessura da camada filtrante;  
 $K$  = constante.

Esta fórmula, como, aliás, a de POISEUILLE, indica que o fluxo de líquido é directamente proporcional à diferença de pressão através da camada e à respectiva área, e inversamente proporcional à viscosidade do líquido, à espessura da camada e à superfície por unidade de volume da referida camada. Como se vê, nesta fórmula são introduzidas duas novas grandezas,  $S$  e  $e$ , para caracterizarem a camada filtrante em vez do raio dos respectivos poros, figurando, ainda, uma constante,  $K$ , cujo valor se situa entre 3 e 6. Na prática, a utilização desta constante não definitiva permite um maior rigor no cálculo dos resultados do que a constante introduzida por POISEUILLE  $\frac{\pi}{8}$ , que não varia com o sistema filtrante.

É evidente que a fórmula de KOZENI-CARMAN também está sujeita a várias limitações, pois, entre outros factores, exige que a porosidade se mantenha constante, que as partículas tenham dimensões muito semelhantes, que a diferença de pressão nas duas extremidades da camada seja elevada e que os fenómenos de superfície sejam desprezáveis. Ora, estas exigências nem sempre são satisfeitas, motivo por que tal fórmula não conduz, invariavelmente, a resultados exactos, mas, apesar disso, representa um elemento muito útil para o estudo da filtração. Entre as limitações da sua aplicação citamos a filtração por papel, em que é preferível utilizar a fórmula de POISEUILLE, ao contrário do que sucede tratando-se de sistemas constituídos por leitos filtrantes de materiais muito porosos.

Mais recentemente, uma outra teoria permitiu elaborar, a partir da lei de DARCY, a equação seguinte, que relaciona os factores de que depende a velocidade de filtração, qualquer que seja o septo filtrante utilizado:

$$Q = \frac{S \Delta P B_0}{\pi e}$$

em que

$Q$  = débito da filtração;  
 $S$  = superfície útil de filtração;  
 $\Delta P$  = pressão diferencial;  
 $B_o$  = permeabilidade do meio filtrante;  
 $\pi$  = viscosidade do líquido;  
 $e$  = espessura da camada filtrante.

Nesta expressão a permeabilidade exprime-se em *darcis* e indica a capacidade do filtro em deixar passar o líquido a filtrar.

Verifica-se, pois, que a filtração está dependente de factores inerentes ao líquido a filtrar e à camada filtrante, podendo alguns deles serem modificados na prática para se conseguir uma filtração mais rápida.

No que diz respeito ao líquido, o elemento mais importante a considerar é a respectiva viscosidade, que retarda, apreciavelmente, o ritmo da filtração. Como, porém, a viscosidade diminui com a temperatura, torna-se evidente que uma filtração a quente será sempre mais rápida do que à temperatura ambiente, e mais adiante veremos como pode fazer-se uma filtração nestas condições, que se impõe utilizar sempre que se trabalhe com líquidos altamente viscosos, como as soluções oleosas.

Como factores inerentes à camada filtrante temos a considerar a porosidade e espessura. Dado que a porosidade depende do diâmetro das partículas, segue-se que quanto maiores elas forem maior será a velocidade média da filtração, tornando-se, portanto, evidente a conveniência de a camada filtrante ser constituída por grânulos o mais grossos possível. Tratando-se de uma filtração de cristais, as dimensões destes podem, até certo ponto, ser modificadas pelo operador, para o que basta intervir nas condições da cristalização, de modo a favorecer a formação de cristais do tamanho adequado. Casos há, porém, em que é impossível modificar as dimensões das partículas a filtrar, e, então, recorre-se a substâncias especiais, denominadas *adjuvantes de filtração*, que se caracterizam por terem uma elevada porosidade e que adicionadas ao sólido a filtrar aumentam a porosidade da camada formada por este.

À medida que a filtração se processa, a espessura da camada filtrante vai aumentando, do que resulta uma diminuição do débito de filtrado. Esta diminuição do fluxo de líquido pode, aliás, ser compensada aumentando a área da superfície filtrante e a pressão diferencial actuante sobre os dois lados do septo filtrante. Deve ter-se em atenção, porém, que um aumento de pressão só beneficiará a velocidade da filtração desde que não provoque uma diminuição da porosidade da camada, significando isto que este último processo só facilitará o fluxo do líquido desde que o septo poroso seja constituído, inteiramente, por partículas rígidas. Caso contrário, o aumento da pressão poderá exercer um efeito oposto ao que se pretende obter.

### 9.8.2.5. Materiais filtrantes

Os materiais filtrantes, ou, como mais correntemente são designados, os filtros, podem ser constituídos pelas mais variadas substâncias, que, no entanto, devem obedecer a certas condições.

Assim, as membranas filtrantes devem ser inertes, isto é, não devem reagir com o líquido a filtrar nem dissolver-se nele, além de que deverão sofrer um mínimo de alterações de ordem física por contacto com os líquidos, não devendo inchar, distorcer ou engelhar. Dada a multiplicidade de produtos que podem ser sujeitos à filtração, deverá escolher-se o filtro mais adequado a cada caso particular, mas tal escolha, em princípio, é norteadada pela ideia de que a superfície filtrante a empregar deverá deixar passar o máximo de líquido e reter, convenientemente, os sólidos em suspensão. Passaremos, seguidamente, em revista alguns dos materiais filtrantes utilizados na prática corrente.

#### 9.8.2.5.1. Papel

O papel de filtro representa, sem dúvida, a superfície filtrante mais largamente utilizada em todos os laboratórios químico-farmacêuticos. Usado na filtração desde há muito, o papel para fins laboratoriais foi grandemente melhorado pelo célebre químico BERZELIUS e a sua fabricação continua a ser altamente especializada, a ela se dedicando apenas algumas firmas de reputação internacional.

O papel de filtro é um papel não gomado e calandrado de modo especial, para que as fibras permitam um escoamento rápido do líquido e aparece no mercado sob várias formas, as mais comuns das quais são as variedades circular e folha quase quadrada. Mais importante do que a forma é a *textura* do papel, que condiciona as suas propriedades filtrantes. A textura de um papel de filtro pode ir desde o tipo mole até ao duro e extraduro, passando por vários graus intermédios de porosidade. Os papéis duros podem apresentar vários aspectos, tais como lisos, rugosos ou com aparência de crepe. Também a sua pureza varia bastante, podendo ser representada pelas seguintes qualidades: crua, refinada, isenta de cinzas, de gordura, de amido, etc. Os papéis de filtro podem ser fabricados com variadas espessuras, tendo os papéis mais grossos poros mais largos do que os papéis finos.

Na análise química, especialmente na análise gravimétrica, utilizam-se papéis de filtro altamente purificados, os quais fornecem, por incineração, um peso de cinzas determinado e conhecido, que é subtraído ao peso registado após a incineração dos precipitados. Na prática laboratorial corrente, quando a filtração é praticada com o objectivo de se obter a clarificação de líquidos, aconselha-se trabalhar com papéis do tipo correspondente à textura espessa, pois têm poros mais abertos e permitem filtrações a

ritmo mais acelerado. Os vários fabricantes usam uma classificação própria para os seus papéis e cada utente deve familiarizar-se com ela, a fim de poder escolher as qualidades que mais lhe possam interessar.

#### 9.8.2.5.2. Polpa de papel

As polpas de papel ou de celulose podem ser empregadas na filtração por gravidade ou para formarem camadas filtrantes na filtração por sucção. Tais produtos são ainda usados como adjuvantes na filtração de produtos dificilmente filtráveis, adicionando-se aos líquidos sob agitação.

No comércio encontram-se vários produtos industrializados de polpa de papel, sob a forma de pó ou de pastilhas, a qual também pode ser facilmente preparada no laboratório por desintegração de papel de filtro. Para isso, basta humedecer com solução de hidróxido de sódio o papel cortado em pequenos fragmentos e procurar, depois, desagregá-lo por trituração num almofariz, ou, melhor ainda, num liquefactor provido de navalhas, colocando-se a polpa assim obtida num funil com algodão e lavando-a com água até esta não acusar alcalinidade. Procede-se, depois, à secagem numa estufa e conserva-se em frascos rolhados o produto assim obtido.

#### 9.8.2.5.3. Tecidos

Tecidos feitos de variadíssimas fibras podem ser utilizados quer como suportes de superfícies filtrantes, quer, propriamente, como filtros. Exceptuando, porém, o seu emprego na filtração de xaropes, os tecidos raras vezes são usados na prática laboratorial corrente, estando o seu uso quase exclusivamente reservado às técnicas de filtração em larga escala.

Em princípio, qualquer tecido poderá ser empregue na filtração desde que seja compatível com o líquido a filtrar, dependendo as suas características de filtração das fibras de que é feito, do seu peso, trama, etc.

Geralmente, os tecidos de fibras naturais, como os de algodão, lã e juta, são mais apertados do que os de fibras sintéticas ou de vidro, devido ao facto de aquelas apresentarem uma superfície ondulada e coberta por filamentos extremamente finos. Apesar de se caracterizarem por uma alta faculdade de retenção de partículas, os tecidos de fibras naturais incham frequentemente quando humedecidos, facto este que se acentua com o seu uso repetido e os torna superfícies filtrantes bastante morosas. Outro inconveniente apresentado por esta classe de tecido é o engelharem acentuadamente depois de molhados e secos.

Os materiais têxteis sintéticos, como o nylon e outros, apresentam nítidas vantagens sobre os tecidos naturais no campo da filtração, pois não incham nem engelham depois de secos, além de que suportam melhor o contacto com certos líquidos.

A *Millipore Filter Corporation* prepara três tipos de filtros com base em nylon puro, designados, respectivamente, por DURALON NC ( $14\mu$ )<sup>1</sup>, NS( $7\mu$ )<sup>1</sup> e NR( $1\mu$ )<sup>1</sup>, os quais se caracterizam por serem quimicamente muito resistentes, não suportando, porém, temperaturas superiores a 75°C. A mesma firma produz filtros de cloreto de polivinilo, denominados POLIVIC BC ( $6\mu$ )<sup>1</sup>, os quais são recomendados para a filtração de ácidos e bases concentrados, a temperaturas inferiores a 60°C.

Os tecidos de vidro são ainda mais resistentes, pois suportam temperaturas elevadas e podem contactar com a grande maioria dos reagentes químicos, incluindo os ácidos concentrados. São, porém, incompatíveis com os álcalis quentes e o ácido fluorídrico, além de que o seu preço é elevado em relação ao dos outros tecidos.

#### 9.8.2.5.4. Materiais fibrosos

As fibras naturais, excepção feita para o algodão, pouco ou nenhum uso têm recebido no campo da filtração. Nos laboratórios da oficina farmacêutica está, no entanto, muito generalizada a prática de se filtrarem certas soluções através de uma pequena porção de algodão hidrófilo adaptada a um funil. Este processo origina líquidos bem clarificados desde que o filtro seja previamente lavado para se arrastarem as fibras soltas, mas só funcionará eficientemente com soluções de fraca viscosidade, pois o algodão torna-se compacto uma vez molhado e por efeito da pressão da camada líquida.

O algodão de vidro constitui um bom material de filtração, pois apresenta todas as qualidades atrás assinaladas aos tecidos de igual fibra. Usa-se, geralmente, sob a forma de uma camada aplicada a um funil e presta ótimos serviços na filtração de líquidos corrosivos, como os ácidos concentrados, que atacam o papel e outros meios filtrantes.

As fibras soltas de asbesto ou amianto também têm aplicação como meio filtrante. Assim é que na análise química gravimétrica se utiliza nos cadinhos de GOOCH uma variedade de asbesto designada por *anfíbolo*, o qual é um silicato de cálcio e magnésio bastante anidro. O amianto destinado à filtração deve ser convenientemente escolhido e aquele destinado a ser utilizado nos cadinhos de GOOCH deverá ser de alta pureza e constituído por fibras compridas e dotadas de certa flexibilidade.

O amianto pode ser igualmente utilizado na filtração sob a forma de placas, preferindo-se, neste caso, a variedade designada por *crisótilo*, a qual é um silicato de magnésio hidratado e menos inerte que o *anfíbolo*, sendo dotada de certa capacidade adsorvente. Deve ter-se em conta que o teor de ferro dos amiantos varia consideravelmente com a sua origem, podendo, por vezes, originar incompatibilidades com os líquidos filtrados.

---

<sup>1</sup> Os números indicam os diâmetros médios dos poros dos vários tipos de filtros.

### 9.8.2.5.5. Meios filtrantes rígidos

#### 9.8.2.5.5.1. Silica

Hoje em dia, os filtros de sílica mais usados são os de BERKFELD, fabricados com *kieselguhr* ou terra de infusórios natural, produto constituído quase exclusivamente por sílica,  $SiO_2$ . Aquela substância, depois de lavada e tamisada, é misturada com amianto e outros ingredientes, obtendo-se uma massa que é prensada de modo a originar cilindros ocios e fechados apenas numa das extremidades. Após secagem, os cilindros são aquecidos a  $1200^{\circ}C$  e arrefecidos seguidamente. À extremidade aberta adapta-se, então, uma peça de metal ou de porcelana, mantida fixa à custa de um cimento adequado, a qual termina por uma espécie de gargalo por onde escoar o líquido filtrado.

Estes filtros de BERKFELD são fabricados em diversos tamanhos (Fig. 291) e com porosidade variável, podendo ser utilizados para filtração sob pressão ou por sucção. Dadas as suas características, estão especialmente indicados na filtração de produtos bacteriológicos, pois são capazes de reter vários microrganismos. Designam-se por letras, conforme o grau de porosidade que apresentam: *N*, *M*, *W* e *WW*, correspondendo as duas últimas categorias aos filtros de poros mais apertados.

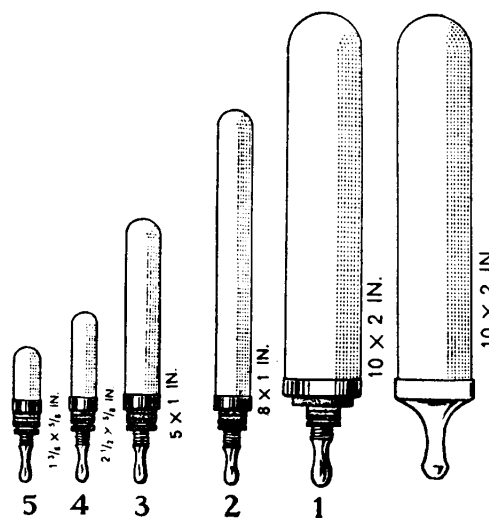


Fig. 291. Filtros de BERKFELD

#### 9.8.2.5.5.2. Caulino e porcelana

Diversos materiais de natureza argilosa têm sido utilizados na preparação de filtros rígidos, entre os quais os mais conhecidos são os filtros ou velas de CHAMBERLAND. Estes elementos filtrantes são semelhantes aos filtros de BERKFELD, com a diferença de que na sua constituição entram caulino e quartzo aglutinados por aquecimento a temperaturas controladas. São usados, principalmente, na filtração bacteriológica, sendo fabricados com várias porosidades, as quais dependem da finura dos grãos dos materiais usados na sua preparação e, ainda, da temperatura a que foram submetidos. São, igualmente, classificados por uma letra e um número: L1, L2, L3..., L7, L11. As velas L7 e L11 utilizam-se na filtração esterilizante.

### 9.8.2.5.5.3. Vidro poroso

Entre os septos filtrantes rígidos, os filtros de vidro poroso representam, certamente, os de maior interesse para a filtração laboratorial e o seu uso está, actualmente, muito generalizado, prestando-se aos mais variados fins com que a filtração é praticada.

Os diafragmas de vidro poroso começaram a ser fabricados por volta de 1920 e depressa se impuseram como elementos filtrantes, dadas as características e possibilidade de se acoplarem a toda a espécie de funis, cadinhos, tubos, etc. Como resultado disso, apareceram numerosos aparelhos destinados a resolver os mais variados problemas de filtração laboratorial, incluindo a microfiltração.

Na preparação dos septos de vidro poroso torna-se necessário utilizar material da melhor qualidade, dotado de reduzida solubilidade e de baixo coeficiente de dilatação. Em geral, utilizam-se vidros de pyrex, lena ou quartzo, os quais são pulverizados de modo a obterem-se partículas uniformes e de dimensões convenientes. O pó assim obtido é misturado com pó de vidro de ponto de fusão mais baixo, colocado em moldes e cuidadosamente aquecido a temperaturas bem controladas. O vidro fusível actua como elemento agregante do vidro duro, dependendo a porosidade do filtro do grau de aquecimento e do diâmetro das partículas usadas na sua fabricação, sendo possível obterem-se filtros cujo diâmetro médio pode variar desde algumas centenas de  $\mu\text{m}$  a menos de  $2\ \mu\text{m}$ .

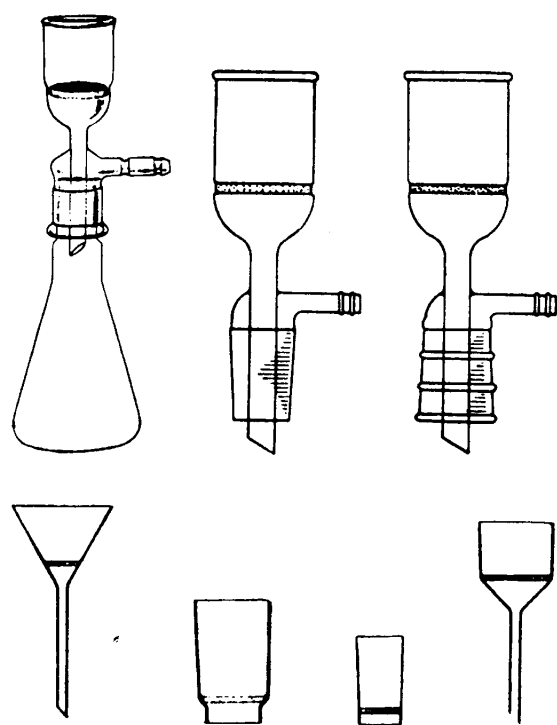


Fig. 292. Filtros de vidro poroso

Prestando-se, como dissemos, aos mais variados fins, os filtros de vidro poroso estão a ser cada vez mais empregados na filtração clarificante, acontecendo que em muitos laboratórios farmacêuticos se prefere hoje utilizá-los na filtração de soluções medicamentosas. A fim de resolver os problemas levantados por essas filtrações, em que geralmente se trabalha com grandes volumes de líquidos, a indústria prepara funis de capacidades adequadas.

Dadas as diferentes porosidades que estas placas filtrantes podem apresentar, tornou-se necessário estabelecer uma classificação para estes filtros que facilite o seu reconhecimento de modo fácil e seguro e permita escolher o filtro mais recomendável ao fim em vista.

Na Europa tal classificação assentava, essencialmente, na letra *G*, antecedida e seguida de dois números, marcados de modo bem visível no funil. O algarismo que antecedia a letra estava relacionado com a capacidade do filtro, ao passo que o algarismo que se lhe seguia caracterizava a porosidade<sup>1</sup>.

A nossa actual Farmacopeia (V.1.2) adoptou o sistema de classificação proposto pela Organização Internacional de Normalização, atribuindo a estes filtros um número de porosidade.

Na Tabela CXXXIV transcrevemos essa classificação, figurando nela, igualmente, os usos desses diferentes filtros.

**Tabela CXXXIV.** Classificação dos filtros de vidro poroso adoptada pela Farmacopeia Portuguesa V e sua correspondência noutros países

<i>Número de porosidade (F. Port.)<sup>2</sup></i>	<i>Diâmetro máximo dos poros em micrómetros</i>	<i>Rep. Fed. da Alemanha</i>	<i>França</i>	<i>Reino Unido</i>
1,6	inferior a 1,6	5f	—	—
—	1 — 2,5	5	—	5
4	1,6 — 4	—	—	—
—	4 — 6	—	5	—
10	4 — 10	4f	—	4
16	10 — 16	4	4	—
40	16 — 40	3	3	3
—	40 — 50	—	—	2
100	40 — 100	2	2	—
—	100 — 120	—	—	1
160	100 — 160	1	1	—
—	150 — 200	0	0	—
250	160 — 250	—	—	—
—	200 — 500	—	00	—

*Usos especiais*

*Diâmetro em micrómetros*

- < 2,5 filtração bacteriológica
- 4 — 10 filtração ultrafina, separação de microrganismos de grande diâmetro
- 10 — 40 filtração analítica, filtração muito fina de mercúrio, dispersão muito fina de gases
- 40 — 100 filtração fina, filtração de mercúrio, dispersão de gases
- 100 — 160 filtração de materiais grosseiros, dispersão e lavagem de gases, suporte para outros materiais de filtração
- 160 — 500 filtração de materiais muito grosseiros, dispersão e lavagem de gases

<sup>1</sup> Dado que um filtro de determinada porosidade pode ser fabricado em vários tamanhos, teremos, por exemplo, para um filtro G5 variantes como 1G5, 2G5, 3G5, 6G5, etc. Esta era a notação usada pelos fabricantes alemães.

<sup>2</sup> Notação proposta pela Organização Internacional de Normalização (OIN).

#### 9.8.2.5.5.4. Placas e discos filtrantes

As placas filtrantes são geralmente feitas de substâncias fibrosas, tais como polpa de papel e amianto, utilizadas separadamente ou misturadas e submetidas a uma compressão conveniente até se obterem produtos com a densidade requerida.

As fibras para a fabricação destes discos são escolhidas e sujeitas a tratamentos especiais, conforme os fins a que se destinam, podendo aqueles serem utilizados para clarificar ou esterilizar líquidos. Como a celulose e o amianto têm propriedades absorventes, segue-se que estas superfícies filtrantes podem fixar certas substâncias existentes nas soluções a clarificar. Por outro lado, acontece que o amianto cede alcalinidade aos líquidos aquosos que contactam com ele, de modo que se recomenda lavar, previamente, os filtros deste tipo com água acidulada, e, depois, com água destilada, até reacção neutra. Como exemplo destes filtros podemos citar os de tipo SEITZ, dotados de propriedades filtrantes e esterilizantes, usados com frequência na filtração de soluções medicamentosas.

As firmas *Millipore Filter Corporation* e *Sartorius Membranfilter GmbH* fabricam uma gama muito variada de discos filtrantes dotados de extraordinária capacidade de retenção de partículas, os quais são especialmente úteis para a esterilização de soluções farmacêuticas e de líquidos biológicos alteráveis por acção do calor.

Tais filtros são constituídos por membranas porosas de ésteres da celulose, altamente purificados e biologicamente inertes, sendo apresentados em doze porosidades diferentes, desde 8  $\mu\text{m}$  a 0,01  $\mu\text{m}$  de diâmetro médio de abertura de poro (ver Tabela CXXXV, pág. 892) e caracterizando-se por efeitos de adsorção e absorção praticamente nulos.

Segundo os fabricantes, estas superfícies filtrantes apresentam grande uniformidade do diâmetro dos poros, destacando-se, ainda, pela circunstância de estes constituírem canalículos que atravessam directamente a espessura da membrana com um mínimo de ramificações entre si. Cada  $\text{cm}^2$  da superfície do filtro contém milhões destes estreitíssimos canais, representando cerca de 80% do volume total do filtro, o que lhe confere uma notável porosidade e permite um débito de filtrado cerca de 40 vezes superior ao obtido com os filtros convencionais de abertura de poros semelhante. Assim, um disco *Millipore SC* (8  $\mu\text{m}$  de diâmetro de poro) filtra cerca de 950 ml de água por minuto e por  $\text{cm}^2$  de área filtrante a 25°C e a uma pressão diferencial de 700 mm de Hg, enquanto, por exemplo, um disco *Millipore PH* (0,3  $\mu\text{m}$ ) filtra, nas mesmas condições, 40 ml de água.

Estes filtros actuam, principalmente, como se fossem tamises, e, assim, todas as partículas cujas dimensões ultrapassem as aberturas dos respectivos poros ficam retidas à superfície do filtro quando através deste passa um líquido em que elas estejam suspensas. No entanto, uma elevada percentagem de partículas de tamanho inferior à abertura dos poros também é retida por estes filtros graças às forças de VAN DER WAALS, a um aprisionamento ocasional ao longo do percurso ligeiramente tortuoso dos canalículos e, ainda, pela barreira formada pelos sólidos depositados sobre o filtro.

Os filtros de membrana são obstruídos por partículas de natureza coloidal, especialmente quando presentes em soluções, tornando-se, então, necessário utilizar um pré-filtro destinado a reter esse material. Esta técnica impõe-se, por exemplo, quando se pretende esterilizar soro ou plasma sanguíneos.

Além disso, estes filtros apresentam certas limitações no seu uso, as quais estão relacionadas com as características de solubilidade e de resistência química do material de que são feitos. Assim, não são atacados pela água, ácidos e álcalis diluídos, hidrocarbonetos alifáticos e aromáticos, hidrocarbonetos halogenados e líquidos não polares. Dissolvem-se, contudo, nos compostos cetônicos, ésteres, nitroparafinas e nos álcoois metílico e etílico, sendo ainda atacados pelos álcalis concentrados.

Apesar das incompatibilidades genericamente assinaladas, os filtros *Millipore* e *Sartorius* encontram largo campo de aplicação, sobretudo na filtração esterilizante de medicamentos e de líquidos de origem biológica. Na Tabela CXXXV, pág. 892, indicam-se os doze graus de porosidade em que estes filtros são apresentados, devendo salientar-se que são os tipos *HA* (0,45  $\mu\text{m}$ ) e *GS* (0,22  $\mu\text{m}$ ) os que maior aplicação têm para a filtração esterilizante e os ensaios de esterilidade. Dos dois, o filtro *GS* é o mais utilizado, recomendando-se o seu emprego sempre que as soluções a filtrar contenham soro, plasma ou tripsina, em que é frequente existirem espécies de *pseudomonas* ou outros microrganismos de menores dimensões.

Por sua vez, os filtros *HA*, sob a forma de discos com 47 mm de diâmetro, são especialmente indicados para a execução dos ensaios de esterilidade segundo a técnica oficializada pela *Food and Drug Administration* dos EUA.

Como atrás dissemos, os filtros *Millipore* e *Sartorius* são obstruídos por certos materiais, sendo, por isso, necessário submeter determinados líquidos a certos tratamentos prévios, destinados a eliminarem esses materiais, prolongando-se, assim, a vida do filtro. Entre os processos para esse efeito recomendados pelos respectivos fabricantes, conta-se o emprego de pré-filtros constituídos por fibras de vidro, os quais podem usar-se na filtração de sistemas líquidos, colocados sobre os filtros propriamente ditos, conforme está esquematizado na Fig. 293.

Nestas condições, as substâncias mais grosseiras são retidas pelo pré-filtro e, deste modo, quando a solução entra em contacto com o filtro já foi sujeita a uma filtração prévia, que reteve determinadas partículas susceptíveis de originarem a obstrução dos poros da segunda camada filtrante. Estes pré-filtros podem ser usados também em unidades filtrantes separadas, ligadas, por sua vez, aos dispositivos de filtração em que estão montados os filtros propriamente ditos.

Na prática, os produtos a filtrar podem classificar-se em três classes, consoante as suas características de filtrabilidade. No primeiro grupo estão geralmente incluídas as soluções aquosas, e, entre elas, naturalmente, a maioria dos líquidos medicamentosos,

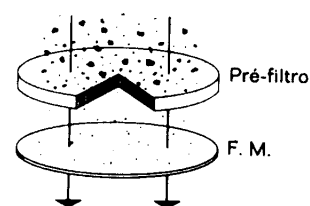


Fig. 293. Pré-filtro utilizado juntamente com os filtros de membrana

como as soluções salinas, vitamínicas e de glucose, as quais podem ser esterilizadas por simples filtração através de um filtro *Gs*, com ou sem pré-filtro de fibras de vidro.

Estas superfícies filtrantes são montadas em suportes especialmente concebidos para satisfazerem às necessidades da prática laboratorial ou industrial no domínio da filtração, podendo obter-se dispositivos para filtração desde alguns mililitros até volumes da ordem dos milhares de litros.

#### 9.8.2.6. Adjuvantes de filtração

Já por várias vezes nos referimos, ainda que episodicamente, aos adjuvantes de filtração. Passadas que foram em revista as principais superfícies filtrantes, chegou o momento de considerarmos mais detalhadamente estas substâncias de tão grande utilidade.

Recordemos que a maior ou menor facilidade com que uma filtração se processa depende, fundamentalmente, da natureza das partículas suspensas no líquido a filtrar e que irão formar a camada filtrante à superfície do septo. No caso de tais partículas serem compressíveis, já sabemos que se vão deformando por efeito da pressão, daí resultando uma filtração morosa pelos motivos atrás discutidos. Ora, é em casos como estes que os adjuvantes prestam magníficos serviços, pois criam as condições para que a filtração se faça do modo o mais favorável possível. Poderemos, então, dizer que um adjuvante de filtração é toda a substância inerte utilizada com o fim de aumentar a velocidade de filtração e o grau de clarificação, pretendendo-se, umas vezes, conseguir um só destes objectivos, havendo, porém, casos em que se procura a simultaneidade dos mesmos.

A principal função de um adjuvante é formar uma estrutura em forma de rede, que seja rígida, porosa e permeável, a qual retenha as partículas em suspensão, deixando fluir livremente o líquido através dos seus canalículos. Deste modo, impede-se que os sólidos se acumulem sobre a membrana filtrante e a obstruam, e porque o adjuvante tem uma estrutura rígida a compressibilidade das partículas nele retidas é mínima. Consegue-se, assim, que a deformação dos sólidos compressíveis seja de tal modo diminuída que não há o risco de vir a interferir com a velocidade de escoamento do líquido a filtrar.

Na prática, adicionam-se os adjuvantes ao próprio líquido a filtrar, o que origina uma camada filtrante complexa constituída pelas partículas do adjuvante e dos sólidos pré-existent na suspensão a clarificar. A retenção dos sólidos pode ser feita, em certos casos, por adsorção, mas em geral deve-se a uma intervenção mecânica pura e simples da rede formada pelo adjuvante.

É intuitivo que nem todas as substâncias podem servir como adjuvantes de filtração, pois é necessário que possuam determinadas características, sem as quais não

podem exercer a função que delas se pretende. As principais propriedades que caracterizam um bom adjuvante podem resumir-se do seguinte modo: 1.º) possuir uma estrutura física tal que permita a formação de uma rede porosa indeformável; 2.º) apresentar um grau de divisão suficiente para reter as partículas sólidas a filtrar; 3.º) ter aptidão para se manter em suspensão no líquido; 4.º) estar livre de impurezas; 5.º) não reagir com o líquido; 6.º) ser anidro.

Dentre os materiais propostos como adjuvantes de filtração, a *silica de diatomáceas* é o que melhores resultados proporciona, pois obedece a todos os requisitos exigidos a um tal produto, e daí o motivo por que é o mais utilizado. Deve usar-se sempre uma sílica calcinada e altamente purificada, encontrando-se no mercado várias marcas de *silica de diatomáceas* para filtração, como a *Celite*, *Celite 521*, *Sorbo-Cel*, etc., com características próprias a cada uma.

O *carvão* é outra substância utilizada como adjuvante de filtração, especialmente de líquidos não polares. Usado também como descorante, o carvão tem elevado poder adsorvente para variadíssimas substâncias, e, portanto, só deve ser usado em casos especiais, uma vez que pode fixar parte importante dos sólidos dissolvidos e alterar, assim, a composição quantitativa das soluções.

A *polpa de papel*, a que já nos referimos como superfície filtrante propriamente dita, também pode ser utilizada como adjuvante e, como tal, deve ser empregada finalmente dividida e adicionada à suspensão a filtrar, antes de se iniciar a operação.

O *talco* também é usado como adjuvante de filtração. Apresenta a vantagem de não adsorver as substâncias em solução e é quimicamente inerte. Recomenda-se não utilizar as variedades mais finas de talco, pois estas atravessam o papel de filtro, originando filtrados turvos.

Os *carbonatos de cálcio e de magnésio* são empregados como adjuvantes na filtração de certas preparações farmacêuticas. Deve ter-se em conta que reagem com os líquidos ácidos e comunicam às soluções aquosas certa alcalinidade, sobretudo o carbonato de magnésio, o qual, apesar de ser muito pouco solúvel na água, mesmo assim confere-lhe um pH suficiente para originar a precipitação dos sais de alcalóides nela dissolvidos. Trata-se, por conseguinte, de produtos que apenas são utilizados em casos especiais.

Na Tabela CXXXV indicam-se os diâmetros dos poros de alguns materiais filtrantes. Para determinar esses diâmetros pode empregar-se o método de BECHHOLD, aplicável, especialmente, às superfícies rígidas, o qual consiste em forçar um gás sob pressão, em geral o ar ou o oxigénio, a atravessar o filtro humedecido com água ou éter. As bolhas do gás atravessam os poros a uma pressão crítica, cuja relação com os diâmetros daqueles é expressa pela equação:

$$d = K \cdot \frac{4 \alpha}{P}, \quad \text{sendo } K = \frac{b \times 10^4}{1033 \times 10^6}$$

Tabela CXXXV. Valores médios das aberturas dos poros dos filtros usuais <sup>1</sup>

Filtro		Dimensões dos poros em $\mu\text{m}$		Utilização
Papéis		Bastante variáveis desde 20 a 0,75		Filtração clarificante
Berkfeld	V	5		Filtração clarificante
	N	3,5 a 5		»
	W	< 3,5		Filtração esterilizante
	WW	1 a 2		»
		<i>saturados de água</i>	<i>não saturados de água</i>	
Discos de amianto				
Seitz	EK	0,7	1,4	Filtração esterilizante
	EKS	0,6	1,2	»
	EKS1	0,5	1	»
	EKS2	0,4	0,8	Retenção de pirogénios
Chamberland	L2	8,9	a 4,7	Filtração clarificante
	L3	4,7	» 2,2	»
	L5	2,2	» 2	Filtração esterilizante
	L7	cerca de 1		»
	L11	» » 0,8		»
Membranas ultrafiltrantes		0,2	a 0,005	Filtração esterilizante e separação de várias moléculas
Discos de ésteres de celulose				
<i>Millipore</i>	<i>Sartorius</i>			
(acetato de celulose)	(nitrito de celulose)			
SC	SM11301	8		Filtração clarificante
SM	—	5		Filtração esterilizante
SS	SM11302	3		»
RA	SM11303	1,2		»
AA	SM11304	0,8		»
DA	SM11305	0,65		»
HA	SM11306	0,45		»
PH	SM11307	0,3(0,2)		»
GS	SM11308	0,22(0,15)		»
VC	SM11309	0,1		»
VM	SM11310	0,05		»
VF	SM11311	0,01		»

<sup>1</sup> Segundo VIGNERON, *loc. cit.*

em que  $d$  é o diâmetro do poro (em  $\mu\text{m}$ ),  $\alpha$  é igual à tensão superficial dos líquidos usados à temperatura de  $20^\circ\text{C}$ , respectivamente  $72,5 \text{ dine. cm}^{-1}$  para a água e  $16,6 \text{ dine. cm}^{-1}$  para o éter,  $P$  a pressão à qual sai do filtro a primeira bolha de gás (em mm de Hg), e  $b$  a pressão atmosférica, também em mm de Hg<sup>1</sup>.

#### 9.8.2.7. Técnicas de filtração

Depois de termos considerado o aspecto teórico desta operação e passados em revista os principais materiais filtrantes usados na prática, é chegado o momento de abordarmos as técnicas de filtração mais correntemente utilizadas.

No presente capítulo consideraremos, pois, a diversa aparelhagem para se fazer uma filtração, mas antes de entrarmos, propriamente, no assunto, queremos deixar bem vincada no espírito do leitor a ideia de que tal operação oferece, com frequência, grandes dificuldades, as quais podem ser, às vezes, insuperáveis. Pretendemos dizer com isto que nem sempre é de esperar que da passagem de um líquido através de uma superfície filtrante resulte um filtrado perfeitamente clarificado. Se é certo que a grande maioria das soluções farmacêuticas pode ser clarificada sem dificuldade de maior recorrendo aos mais simples processos de filtração, também não é menos verdade que a clarificação de certos produtos constitui um verdadeiro desafio às qualidades de saber e de improvisação do operador que, não raramente, acabará por confessar-se impotente para obter um filtrado convenientemente límpido.

Por este motivo, é praticamente impossível fixar condições de filtração que abarquem todos os produtos que possam vir a ser submetidos a esta operação. Os problemas acabam por surgir cedo ou tarde, sobretudo a quem trabalha no campo da investigação, pois aí maior será a probabilidade de se deparar com casos especiais cuja resolução só poderá ser tentada com êxito à custa dos fundamentos teóricos da filtração e do engenho do experimentador.

Entretanto, lembramos que um tratamento prévio e conveniente dos materiais pode ser tão importante como a escolha da técnica de filtração, pois certos produtos não filtráveis podem ser de tal modo modificados que apresentem, depois de submetidos a determinadas manipulações, razoáveis, senão mesmo, boas condições de filtrabilidade.

Assim, o aquecimento de certos produtos facilita a sua filtração por duas razões distintas: primeiro, porque faz diminuir a viscosidade dos líquidos, e, em segundo lugar, porque provoca a coagulação das substâncias proteicas e de outros produtos sempre perturbadores de uma filtração.

Certos produtos contendo partículas de vários tipos e dimensões são dificilmente clarificados numa só filtração. Em muitos casos, como na filtração de extractos vegetais de tecidos, é aconselhável remover as partículas maiores por filtração através de um

---

<sup>1</sup> Segundo VIGNERON, Journées Pharmaceutiques Françaises, 1951.

pano, completando-se a clarificação com o auxílio de uma superfície filtrante capaz de reter as partículas mais finas.

Quando o produto contém uma percentagem elevada de sólidos é conveniente deixar sedimentar por simples repouso parte deles, filtrando-se apenas o líquido sobrenadante separado por decantação. Noutros casos, a sedimentação pode ser facilitada pela adição de várias substâncias, como a gelatina, caseína, gelose, terra de fuller e bentonite.

Certas misturas muito viscosas podem ser diluídas, conseguindo-se, assim, uma apreciável diminuição das respectivas viscosidades, com o consequente aumento da filtrabilidade.

Também o ajustamento do pH dos líquidos pode concorrer para facilitar a filtração, o mesmo acontecendo com a adição de um electrólito e o uso judicioso de adjuvantes.

Os adjuvantes da filtração podem ser aplicados directamente ao filtro, para formarem uma camada de revestimento que actue desde o início da filtração, ou adicionam-se ao líquido a filtrar numa percentagem variável. A prática indicará a quantidade de adjuvante a utilizar em cada caso, não nos devendo esquecer que o emprego destas substâncias poderá resolver muitos casos de filtração tidos como de difícil execução.

Tais são, em resumo, alguns dos tratamentos a que se podem submeter certos produtos a filtrar, os quais, longe de esgotarem o assunto, representam apenas sugestões destinadas a facilitar a resolução de alguns problemas gerais de filtração, pois os casos específicos surgirão sempre e terão que ser tratados com tal.

E posto isto, consideremos, agora, os diversos processos de filtração, para o que é necessário agrupá-los de modo a facilitar o seu estudo. São vários os critérios usados para esse fim, baseados em certos elementos, como a natureza da superfície filtrante, o volume do líquido a filtrar e a força usada para conseguir-se a filtração. Repare-se que este último elemento é comum a todas as técnicas de filtração, pois sem uma diferença de pressão aquela é irrealizável, e, por isso, ele representa, quanto a nós, a base mais racional para se estabelecer uma classificação.

Deste modo, agruparemos as diversas técnicas de filtração de acordo com a força nelas utilizada, constituindo-se, assim, três classes distintas: 1) *Filtração por acção da gravidade*; 2) *filtração por sucção*; 3) *filtração sob pressão*.

Seguidamente, estudaremos cada um destes três tipos de filtração, dando especial atenção aos dispositivos neles utilizados, já que os materiais filtrantes foram tratados anteriormente.

#### 9.8.2.7.1. Filtração por gravidade

Neste tipo de filtração o conjunto filtrante-suporte mais largamente utilizado é o papel de filtro-funil, sendo este constituído por uma parte sob a forma de cone ligada a uma haste que termina, regra geral, em forma de bisel.

Se bem que os funis sejam geralmente feitos de vidro, fabricam-se também em porcelana, metal, borracha e material plástico, podendo apresentar as paredes lisas ou com estreitas saliências dispostas verticalmente, o que permite uma drenagem mais rápida do líquido filtrado. O tamanho dos funis varia imenso, desde os que apenas comportam alguns ml de líquido aos que permitem filtrar grandes volumes.

O septo filtrante que vulgarmente se utiliza com os funis é o papel de filtro, liso ou pregueado, que se aplica ao funil. A regra é a de se empregar o papel liso quando a filtração é realizada com o objectivo de se aproveitar o sólido retido, devendo utilizar-se um filtro com pregas sempre que a filtração tenha por fim obter um líquido límpido.

Além do papel, podem usar-se fibras soltas nos funis, como o algodão hidrófilo e a lã de vidro, as quais se aplicam de modo a constituírem uma camada ou rolho sobre a parte mais estreita do funil, onde começa a haste, na qual penetra frequentemente.

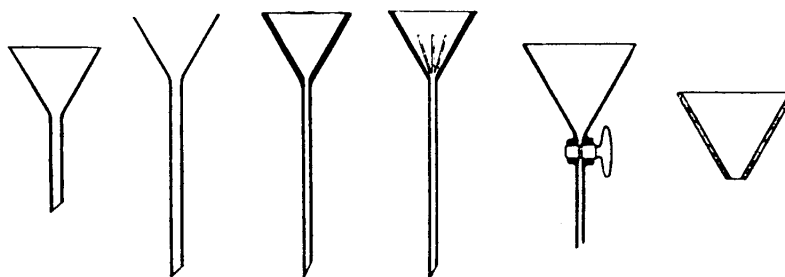


Fig. 294. Diversos tipos de funis

Para que a filtração por esta técnica se processe nas melhores condições é de toda a conveniência ter presentes certas regras empíricas que devem ser respeitadas na prática. São elas:

1. Ao dobrar um filtro nunca se devem vincar as dobras junto do ápex, pois este é o ponto onde aquelas convergem e tornar-se-ia demasiado fraco para suportar a pressão do líquido, podendo romper com o peso deste. Ao colocar um filtro de pregas num funil deve ter-se o cuidado de forçá-lo de modo a que a extremidade penetre na haste do funil, pois tal precaução permite obter maior velocidade de filtração e evita que a ponta do filtro alargue, formando uma bolsa, e se encha de líquido, diminuindo-se, assim a possibilidade de ruptura.

2. Deve humedecer-se o filtro com o líquido a filtrar ou com o solvente correspondente ao líquido a filtrar, o que torna a filtração mais rápida.

3. Quando o filtro se destina a receber um grande volume de líquido é necessário tomar precauções para evitar a sua ruptura. Para isso, pode utilizar-se um filtro duplo ou colocar no gargalo do funil, antes de pôr o filtro, um pouco de algodão envolvido em gaze. Pode usar-se, também, um cone de metal perfurado.

4. Ao verter o líquido a filtrar no filtro, aquele deve ser dirigido contra as suas paredes, para se evitar um impacto directo sobre a ponta do filtro, que é a sua parte mais frágil.

5. O papel deve ser cortado com as dimensões precisas para nunca ultrapassar as paredes do funil, o que evita perdas por evaporação ou embebição.

6. Se o vaso em que se recebe o filtrado é de pequena capacidade, a ponta do funil deve encostar à parede daquele, para que o filtrado corra ao longo dela, evitando-se, deste modo, que a sua queda livre provoque salpicos.

7. Ao fazer uma filtração para um frasco de gargalo estreito, em que se apoia o funil sobre a respectiva boca, é necessário deixar um espaço entre o funil e o frasco, para permitir a saída do ar. Se não se tomar esta precaução a pressão do ar, dentro do recipiente, pode retardar ou impedir a filtração.

#### 9.8.2.7.1.1. Filtração a quente

A filtração por gravidade faz-se, por vezes, mantendo o funil aquecido e isto porque, independentemente da natureza do produto a filtrar, o aumento da temperatura, fazendo baixar a viscosidade dos líquidos, torna sempre mais rápida a filtração.

Na Tabela CXXXVI indicam-se as viscosidades de alguns líquidos em função da temperatura, e os números que nela figuram mostram, claramente, como os líquidos altamente viscosos se tornam muito mais fluidos quando convenientemente aquecidos.

As soluções em solventes orgânicos e aquosos são, em geral, pouco viscosas e, por isso, filtram sem dificuldade à temperatura ambiente, mas há casos em que se torna necessário proceder a uma filtração a quente. Os óleos, por exemplo, sobretudo no inverno, são dificilmente filtráveis à temperatura ambiente, e certas gorduras e ceras,

Tabela CXXXVI. Viscosidade de alguns líquidos a diferentes temperaturas <sup>1</sup>

<i>Líquido</i>	<i>Viscosidade em centipoise</i>					
	<i>0°</i>	<i>10°</i>	<i>20°</i>	<i>40°</i>	<i>70°</i>	<i>100°C</i>
Água	1,79	1,13	1,01	0,65	0,41	0,28
Álcool etílico	1,79	1,75	1,72	1,65	1,55	—
Éter sulfúrico	0,28	—	0,23	0,20	—	—
Benzeno	0,91	0,76	0,65	0,50	0,36	—
Óleo de rícino	—	2420	986	231	—	16,9
Azeite	—	138	84	36	12,4	—
Glicerina <sup>2</sup>	4220	2518	830	—	—	—

<sup>1</sup> Segundo Cummings, in *Technique of Organic Chemistry*, vol. III. pág. 563.

<sup>2</sup> No caso da glicerina as temperaturas correspondem, na realidade, a 2.8°, 8,1° e 20.3°C, respectivamente.

sólidas à temperatura ambiente, só poderão ser filtradas a uma temperatura superior à dos respectivos pontos de fusão. Por outro lado, algumas soluções devem ser filtradas a temperaturas elevadas a fim de se evitar a precipitação de determinadas substâncias nelas dissolvidas.

Para se realizar uma filtração a quente basta, em certos casos, quando a quantidade do material a filtrar é diminuta, aquecer o funil previamente. Esta operação pode fazer-se, também, colocando o filtro e respectivo suporte numa estufa regulada para uma temperatura conveniente, desde que, como é óbvio, o líquido a filtrar não seja inflamável.

Todos estes processos, porém, não passam de simples improvisações, que apenas serão utilizadas quando não se disponha do material adequado para a prática de filtrações deste tipo. Contudo, desde que o primeiro filtro aquecido foi idealizado por ROBERT WARE, em 1820, apareceram modelos que tornaram rotineira esta operação.

Um dos modelos ainda hoje dos mais utilizados na oficina farmacêutica está representado na Fig. 295 A, o qual é constituído por um tronco de cone, geralmente feito de cobre, tendo uma dupla parede, que se enche de água. O aquecimento faz-se no tubo lateral esquerdo por meio de um bico de BUNSEN e o funil de vidro encaixa neste invólucro, que o mantém à temperatura desejada. Outro dispositivo, representado na Fig. 295 B, consiste numa serpentina enrolada de modo a poder adaptar-se aos funis, dentro da qual se faz circular água aquecida.

A par destes modelos, relativamente simples e baratos, existem outros mais aperfeiçoados, em que o aquecimento dos funis se faz electricamente. Um desses aparelhos está representado na Fig. 296 e consiste num fogão eléctrico tendo várias peças metálicas

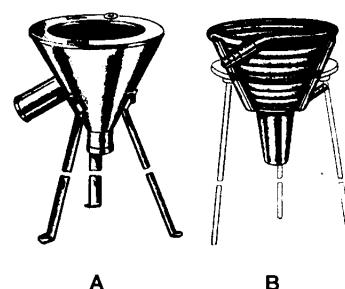


Fig. 295. Aparelhos de filtração a quente

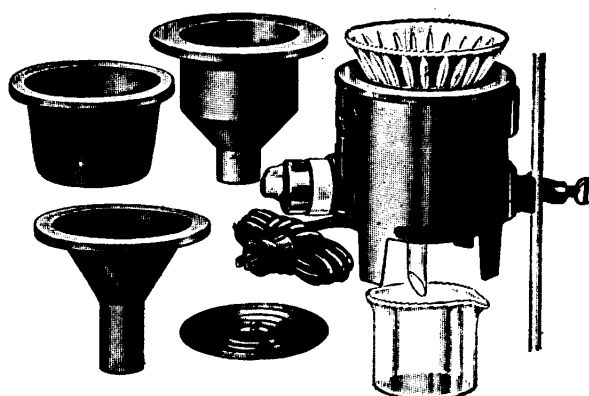


Fig. 296. Aparelho de filtração aquecido electricamente

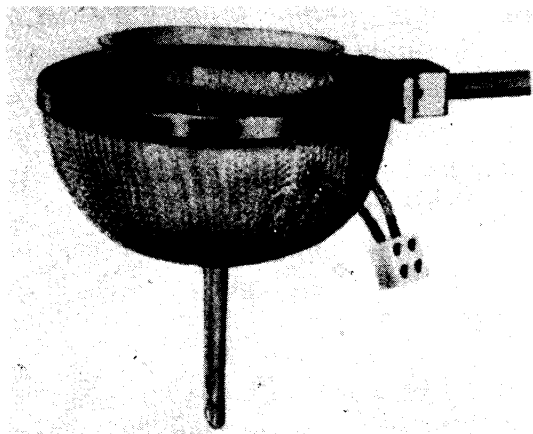


Fig. 297. Manta eléctrica para aquecimento de funis

intermutáveis, o que permite que o aparelho possa ser usado com funis de diversos tamanhos. Mais recentemente, algumas firmas, como a *Electrothermal Engineering Ltd.*, introduziram no mercado dispositivos especiais para o aquecimento de instrumentos de vidro, entre eles os funis, os quais tornaram esta operação facilmente praticável. Um dispositivo destes é formado por uma rede de material refractário e maleável, tendo no interior uma resistência eléctrica, bastando ligar o aparelho a uma tomada de corrente para aquecer o funil (Fig. 297).

#### 9.8.2.7.1.2. Filtração a frio

Menos correntemente praticada do que a filtração a quente na rotina laboratorial, por vezes também se procede à filtração a uma temperatura inferior à do meio ambiente, como, por exemplo, quando se pretende remover cristais de baixo ponto de fusão ou sólidos amorfos de um solvente.

Em muitas circunstâncias pode utilizar-se o dispositivo representado na Fig. 295 B e já descrito para a filtração a quente, usando-se, neste caso, água gelada. Outro processo consiste em manter à volta do funil uma camada de gelo picado ou de uma mistura frigorífica, ou, ainda, arrefecendo, previamente, o líquido a filtrar e o funil numa geleira e procedendo, depois, à filtração à temperatura ambiente.

#### 9.8.2.7.1.3. Filtração de líquidos voláteis

A filtração destes líquidos, particularmente do éter, impõe certas precauções, a fim de evitar a sua evaporação, o que obriga a utilizar filtros especiais. Pode, no entanto, improvisar-se um filtro destes com bastante facilidade, conforme se representa na Fig. 298. O dispositivo mantém-se fechado, sendo o ar existente no balão deslocado através do tubo lateral para o funil.



Fig. 298. Dispositivo para filtração de líquidos voláteis

#### 9.8.2.7.1.4. Filtros de lã ou algodão

Como vimos, os tecidos podem ser utilizados como superfícies filtrantes, sobretudo nos processos de filtração sob pressão. Existe, no

entanto, um filtro destes operando por acção da força da gravidade, cuja utilização está praticamente restrita à *Técnica Farmacêutica*. Queremo-nos referir à chamada *manga de Hipócrates*, filtro constituído por um cone de tecido, geralmente flanela, cuja base está ligada a um aro de folha de Flandres ou a um quadrado de madeira (Fig. 299). Estes filtros são usados para clarificar líquidos bastante densos, como os xaropes, podendo a filtração ser auxiliada por um adjuvante, neste caso a polpa de papel. Porque a filtração se pode tornar lenta a partir de certo momento, estes filtros têm um fio preso ao vértice do cone, o qual, uma vez puxado para cima, obriga a extremidade do filtro a dobrar-se para o interior, fazendo com que o líquido contacte com nova superfície de tecido ainda não obstruída. Na filtração de um volume apreciável de líquido utiliza-se o tecido montado num suporte rectangular de dimensões adequadas, dispositivo este conhecido por filtro de TAYLOR.

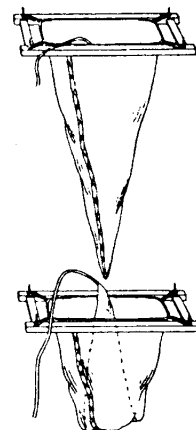


Fig. 299. Manga de HIPÓCRATES

#### 9.8.2.7.1.5. Filtração contínua

A filtração de grandes volumes de líquido por acção da gravidade obriga a uma vigilância quase permanente da operação, sobretudo se esta se processa rapidamente, para se poder manter o filtro carregado. Para evitar este inconveniente têm-se idealizado vários dispositivos, um dos quais está representado na Fig. 300. Consta ele de um frasco de boca larga, cuja rolha tem dois orifícios. O líquido é colocado no frasco e, com a boca destapada, é sifonado para o funil, mantendo-se neste o nível desejado ajustando, convenientemente, a altura do outro tubo. Com efeito, enquanto o líquido não enche convenientemente o funil, este tubo encontra-se em contacto directo com a atmosfera, permitindo a entrada de ar no frasco e, devido a este facto, é possível o funcionamento do sifão. Quando o líquido atinge certa altura no filtro dá-se a obturação do tubo em referência e o isolamento do sistema em relação ao ar não permite que haja transferência do material a filtrar do frasco para o funil.

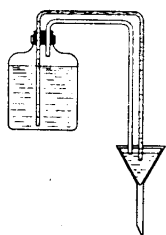


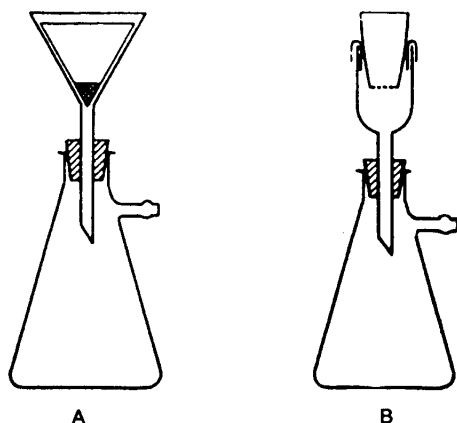
Fig. 300. Dispositivo para filtração contínua com funil

#### 9.8.2.7.2. Filtração por sucção

A filtração por sucção é um processo bastante usado nos laboratórios, pois torna esta operação muito mais rápida uma vez que cria uma maior diferença de pressão nos dois lados do septo filtrante. No fundo, esta técnica consiste em adaptar o filtro a um

recipiente apropriado, onde se possa fazer um certo grau de vázio por intermédio de uma máquina de vácuo.

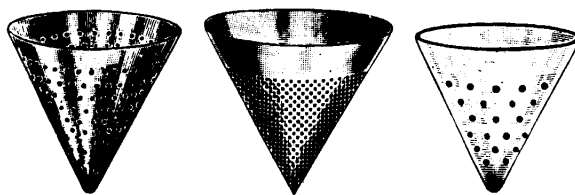
Os recipientes típicos usados neste género de filtração são os chamados frascos de KITASATO, tendo a forma de um matrás de ERLLENMEYER de paredes suficientemente grosas para resistirem à depressão e apresentando uma tubuladura lateral na parte superior, por onde se ligam à máquina de vázio (Fig. 301).



**Fig. 301.** Frascos de KITASATO para filtração por sucção. A, com funil; B, com cadinho filtrante

A filtração por sucção é especialmente indicada quando se utilizam certas superfícies filtrantes rígidas, cujos poros são tão apertados que tornariam a filtração demasiado lenta se fosse praticada nas condições normais de pressão. Entretanto, presta-se a realizar filtrações com os mais variados tipos de funis e de materiais filtrantes.

Assim, podem servir neste tipo de filtração os funis cónicos descritos a propósito da filtração por gravidade, desde que os papéis de filtro sejam protegidos por um cone perfurado que evite a sua ruptura (Fig. 302). Os cones utilizados para este efeito são feitos de vários materiais, como porcelana, platina, papel endurecido, etc. Desde que se utilize um papel bastante duro, o uso de tais cones é desnecessário, se bem que os papéis desta textura tornem a filtração muito lenta.



**Fig. 302.** Cones usados para a protecção dos filtros de papel

Os filtros de vidro poroso, cuja importância na filtração de soluções medicamentosas já foi posta em relevo, constituem um exemplo típico de filtros por sucção. Como os anteriores, trabalham montados num frasco de KITASATO de capacidade apropriada ao volume de líquido a filtrar.

As velas filtrantes tipo BERKFELD e CHAMBERLAND constituem outros exemplos de aparelhos utilizados na filtração por sucção, representando-se na Fig. 303 um esquema geralmente utilizado para trabalhar com estes filtros. As velas são montadas numa espé-

cie de manga metálica, apenas ficando fora desta o respectivo tubo de saída, o qual se adapta a uma rolha de borracha que fecha a boca do balão de KITASATO. O líquido é introduzido pela parte superior da manga, realizando-se a filtração mercê da depressão criada no balão.

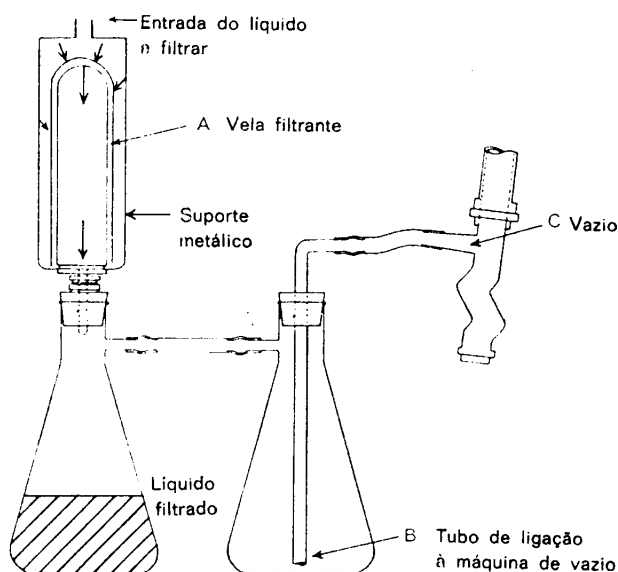


Fig. 303. Dispositivo para filtração por sucção com velas filtrantes

Também os filtros tipo SEITZ podem ser operados por sucção e, como no caso das velas, usam-se para filtrar ou esterilizar líquidos. Existem vários modelos, reproduzindo-se na Fig. 304 uma unidade destas, própria para filtração laboratorial em pequena escala.

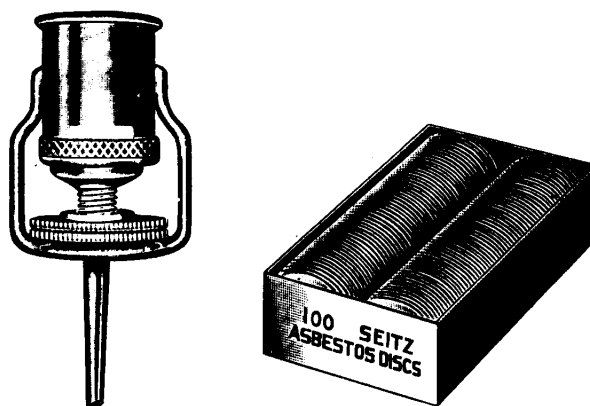


Fig. 304. Modelo de filtro SEITZ para filtração em pequena escala

Os filtros *Millipore* e *Sartorius* tanto servem para executar filtrações por sucção como sob pressão, dependendo o modo como trabalham dos suportes utilizados.

De um modo geral, a filtração por sucção com estes filtros reserva-se apenas para pequenos volumes de líquido, existindo vários dispositivos, como funis de BUCHNER em aço inoxidável ou pyrex, os quais são constituídos por duas peças, entre as quais se coloca o disco filtrante. Na Fig. 305 representam-se alguns destes dispositivos, mostrando a gravura C como se procede à colocação de um disco filtrante nestes funis.

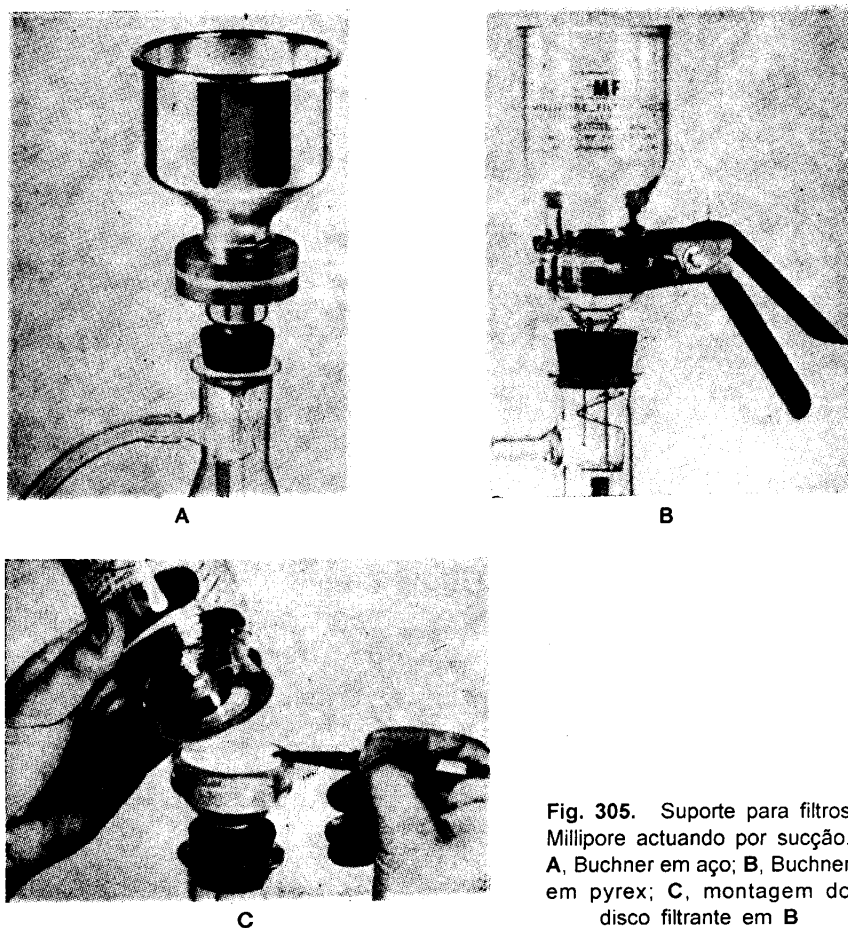


Fig. 305. Suporte para filtros Millipore actuando por sucção. A, Buchner em aço; B, Buchner em pyrex; C, montagem do disco filtrante em B

Existem ainda outros filtros por sucção que se caracterizam por trabalharem quando imersos na própria suspensão a filtrar, conforme se pode ver na Fig. 306. As folhas propriamente ditas são construídas de material variável, o qual serve de suporte ao septo filtrante, que pode ser um tecido ou papel de filtro, ou funcionam elas próprias como

elemento filtrante. Nestes dispositivos, que mergulham na suspensão a filtrar, o sólido fica retido na parte exterior da superfície filtrante, sendo o filtrado aspirado por sucção e recolhido no frasco onde se faz o vácuo (Fig. 307).

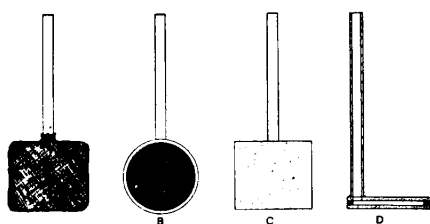


Fig. 306. Vários tipos de folhas filtrantes; A, tecido; B, rede metálica; C, pedra porosa; D, vidro poroso

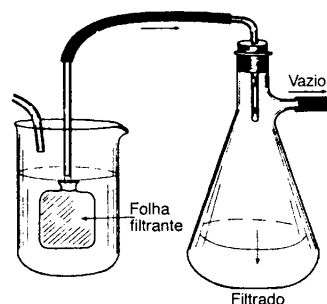


Fig. 307. Dispositivo mostrando como funciona uma folha filtrante

Na Fig. 308 estão representados vários tipos de filtros que se utilizam imersos, próprios para filtrações em pequena escala, os quais são designados por *bastões filtrantes*. Como as folhas filtrantes, podem ser constituídos por superfícies rígidas ou por um suporte ao qual se adapta o septo filtrante.

Todos estes dispositivos acabados de descrever são utilizados na filtração por sucção com fins clarificantes ou esterilizantes.

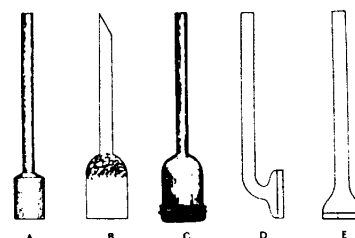


Fig. 308. Alguns exemplos de bastões filtrantes; A, pedra porosa; B, lã de vidro, amianto, etc.; C, papel ou tecido; D e E, vidro poroso

#### 9.8.2.7.3. Filtração sob pressão

Neste tipo de filtração utiliza-se uma pressão exercida sobre o próprio líquido para aumentar a velocidade de escoamento daquele, o que exige que a superfície filtrante esteja montada num dispositivo fechado e se disponha de um meio de poder obter uma pressão adequada e controlável.

Este tipo de filtração é muito menos usado na prática laboratorial do que a filtração por gravidade ou por sucção, se bem que esteja indicado para filtrar líquidos com certas características, como os muito viscosos, que tenham elevadas tensões de vapor ou contenham em dissolução um gás em apreciável quantidade.

Existem dispositivos que permitem aplicar este processo de filtração à escala laboratorial, como o representado na Fig. 309. O filtro é posto num recipiente de paredes resistentes e, uma vez colocada a tampa na respectiva posição e vedado o conjunto por

meio dos parafusos com orelhas, admite-se no reservatório ar ou outro gás comprimido. Deste modo, exerce-se uma maior pressão à superfície do líquido a filtrar, cuja velocidade de escoamento aumenta mercê disso. No caso da Fig. 309, a superfície filtrante é constituída por fibras soltas, como o amianto ou a lã de vidro, mas podem usar-se outros elementos filtrantes, como as folhas e bastões filtrantes, já anteriormente descritos.

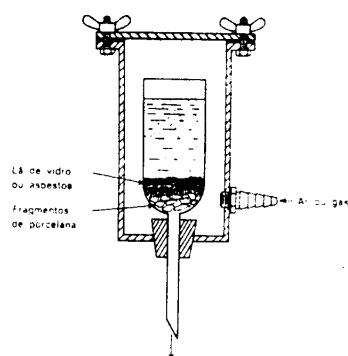


Fig. 309. Dispositivos para filtração sob pressão

A Fig. 310 representa outros dispositivos utilizados para este processo de filtração, empregando-se num deles um filtro de vidro poroso e no outro um dos referidos bastões filtrantes, mas todos eles apenas se prestam a filtrar, em cada operação, diminutos volumes de líquidos, especialmente o aparelho correspondente à Fig. 310 A.

Existem, porém, outros dispositivos especialmente concebidos para corresponderem às necessidades encontradas na prática. Assim, a Fig. 311 representa um filtro de SEITZ funcionando por pressão, o qual é próprio para filtração de volumes da ordem de algumas centenas de ml, havendo, porém, outros modelos de maior capacidade. Tais filtros são utilizados, sobretudo, na filtração esterilizante.

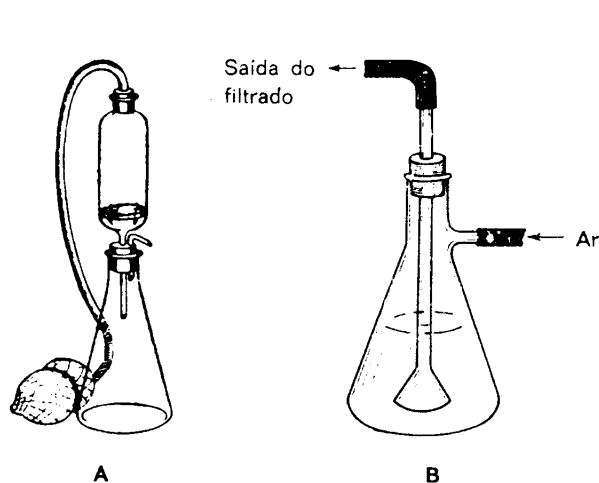


Fig. 310. Dispositivos para filtração sob pressão

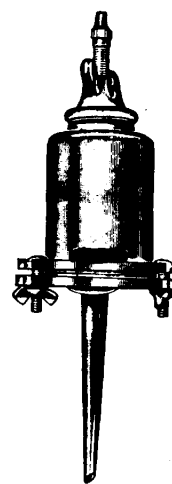


Fig. 311. Filtro de SEITZ para funcionar sob pressão

As velas filtrantes usadas, como já vimos, na filtração por sucção, servem também para com elas se fazerem filtrações sob pressão, bastando, para isso, ligar a parte superior do invólucro metálico a um reservatório de gás comprimido ou a uma bomba.

Os filtros representados na Fig. 312, *A*, *B* e *C*, são modelos próprios para a filtração clarificante de volumes apreciáveis de líquido. Os dois primeiros trabalham com um único disco filtrante, colocado entre as placas metálicas, que depois de apertadas fecham o conjunto hermeticamente, sendo o líquido a filtrar introduzido sob pressão no aparelho por meio de uma bomba aspirante-premente. O modelo da Fig. 312 *C* é constituído por cinco discos metálicos. A Fig. 312 *C* representa o aparelho aberto, mas como depois de fechado toma uma forma cilíndrica, tal modelo é designado por filtro de tambor. Qualquer destes filtros tem já um rendimento apreciável e neles se usam, como elementos filtrantes, discos de papel ou de tecido.

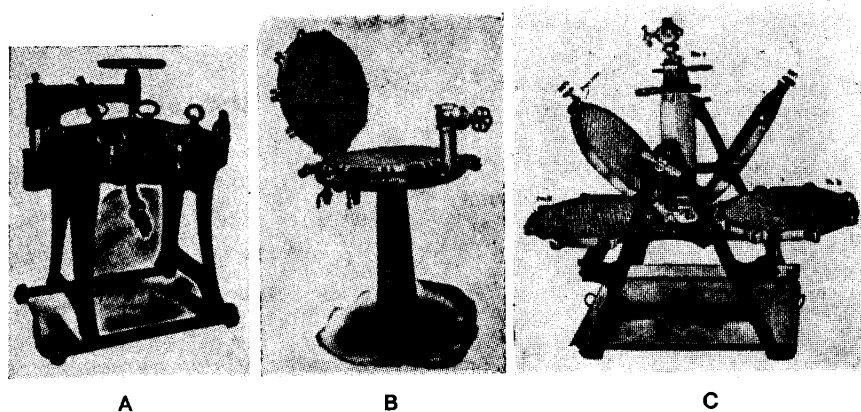


Fig. 312. Filtros por pressão

Os chamados filtros-prensas são utilizados, principalmente, nas instalações industriais em que haja necessidade de filtrar grandes volumes de líquidos, como, por exemplo, nas fábricas de antibióticos e outras. São estes filtros constituídos por uma série de

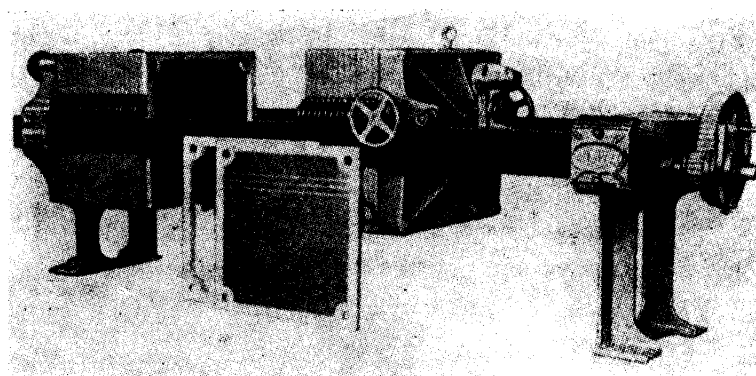


Fig. 313. Filtro-prensa

placas que se apoiam geralmente sobre duas barras transversais apertadas umas contra as outras por meio de um parafuso que as comprime de encontro a uma espécie de anteparo. Cada um destes filtros pode ter um número variável de placas, normalmente de 12 a 50, prestando-se para clarificar líquidos ou para isolar sólidos neles suspensos.

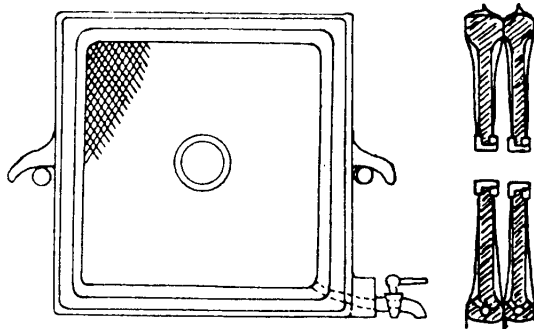


Fig. 314. Placas usadas num filtro-prensa de câmara vistas de face e em corte

Os filtros-prensa são de dois tipos diferentes, conhecidos, respectivamente, pelas designações de *filtros-prensa de câmara* e *filtros-prensa de quadro*, os quais se distinguem pela forma das placas e pelo modo como o filtro é alimentado. Em ambos os tipos é necessário criar um espaço entre duas placas consecutivas e no fundo é o modo como tais espaços são formados que distingue as duas modalidades destes filtros.

Assim, nos filtros de câmara, conforme se pode ver no diagrama da Fig. 314, as placas apresentam um orifício central e têm os bordos pronunciada-

mente salientes, de modo que ao encostarem umas às outras unem-se por esses rebordos mas como a parte central está rebaixada formam entre si cavidades ou câmaras, as quais recebem o líquido a filtrar através do orifício central, saindo o filtrado para o exterior por uma conduta ou torneira colocada num dos cantos da placa.

Nos filtros de quadro as placas não apresentam os bordos salientes e, por isso, é necessário intercalar entre elas uma esquadria de madeira, borracha ou outro material, a qual evita que aquelas adiram umas às outras, o que permite a formação das cavidades. A alimentação dos filtros deste tipo é feita através de um dos orifícios existentes na margem das placas, de modo que quando elas estão colocadas no aparelho os orifícios das diversas placas coincidem perfeitamente, formando um canal por onde o líquido circula. As esquadrias apresentam, igualmente, orifícios coincidentes com os das placas, o que permite o livre acesso do líquido às diversas cavidades situadas entre duas placas consecutivas, fazendo-se a saída do filtrado por uma conduta formada na margem da placa por igual processo, conforme se pode ver na Fig. 315.

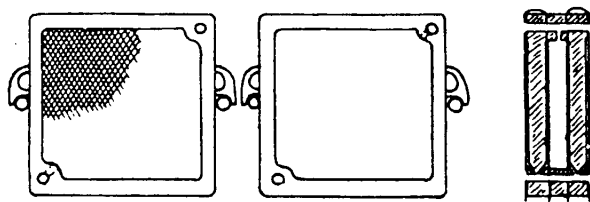


Fig. 315. Placas usadas num filtro-prensa de quadro

Em qualquer dos casos as placas dos filtros-prensa são ligeiramente rugosas, apresentando saliências feitas de modo a impedir que os tecidos usados na filtração adiram

completamente à superfície daquelas, pretendendo-se, com isto, criar uma espécie de canais que permitam ao filtrado correr livremente até aos orifícios da saída.

As suspensões a filtrar são introduzidas nos filtros sob pressão, utilizando-se para isso bombas do tipo aspirante-premente, sendo a pressão aplicada da ordem dos 6 a 10 kg.cm<sup>-2</sup>. Se é certo que uma pressão elevada pode aumentar, temporariamente, o rendimento da filtração, não deve esquecer-se que uma pressão exagerada pode tornar muito compacta a camada filtrante, sendo aconselhável, por isso, trabalhar a pressões relativamente baixas durante as filtrações prolongadas. Além da pressão, os elementos que condicionam o rendimento de um filtro são: área e número de placas filtrantes, temperatura, viscosidade do líquido e natureza das partículas em suspensão. Existem filtros-prensa que podem ser aquecidos, os quais devem ser utilizados nos casos já anteriormente descritos a propósito da filtração a quente.

Como já atrás referimos, os filtros *Millipore* ou *Sartorius* também são utilizados para filtrações sob pressão, existindo vários modelos de suportes próprios para este tipo de filtração com tais elementos filtrantes, os quais permitem trabalhar com volumes de líquido muito variáveis.

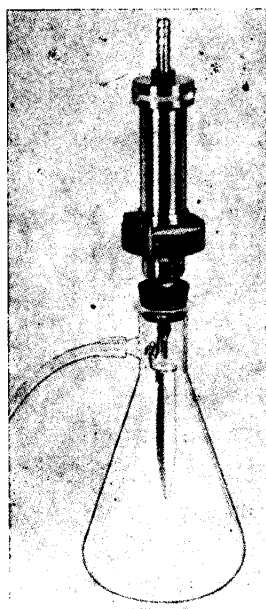


Fig. 317. Filtro Millipore para pequenos volumes de líquido

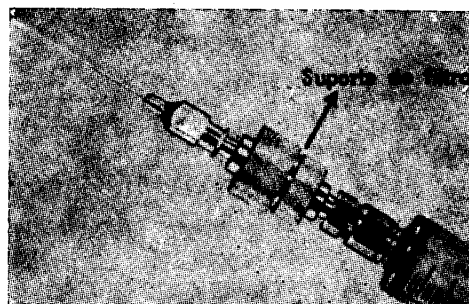


Fig. 316. Adaptador de SWINNY para esterilizar líquidos através de uma seringa hipodérmica

Assim, a Fig. 316 representa um destes filtros adaptável a uma seringa hipodérmica, desde que esta tenha um bico metálico tipo LUER. A peça de metal constitui o suporte propriamente dito para o filtro, separando-se em duas partes, entre as quais se intercala o disco. Este tem um diâmetro de 13 mm, podendo usar-se com ele, neste dispositivo, um pré-filtro. Este dispositivo, depois de convenientemente esterilizado na autoclave, é adaptado a uma seringa e agulha também previamente esterilizadas e serve para esterilizar, por filtração, um pequeno volume de líquido contido na seringa, podendo ser muito útil na Farmácia de Oficina na esterilização de certos medicamentos, como os colírios.

O filtro representado na Fig. 317 permite fazer a filtração de 100 ml de líquido de cada vez ou pode ser ligado em série a um recipiente pressurizado, trabalhando, assim, de modo contínuo.

Finalmente, a Fig. 318 A representa um modelo de suporte para filtração esterilizante à escala laboratorial. O filtro usado neste aparelho tem um diâmetro de 12,7 cm e uma

área filtrante de aproximadamente 97 cm<sup>2</sup>, oferecendo a firma produtora um outro aparelho do mesmo tipo, porém, maior, com uma área filtrante de 486 cm<sup>2</sup>, próprio para a filtração de grandes volumes de líquido. Qualquer dos modelos acabados de referir trabalha com um único disco, existindo um outro suporte para 20 discos, indicado para a filtração de volumes muito consideráveis (Fig. 318 B).

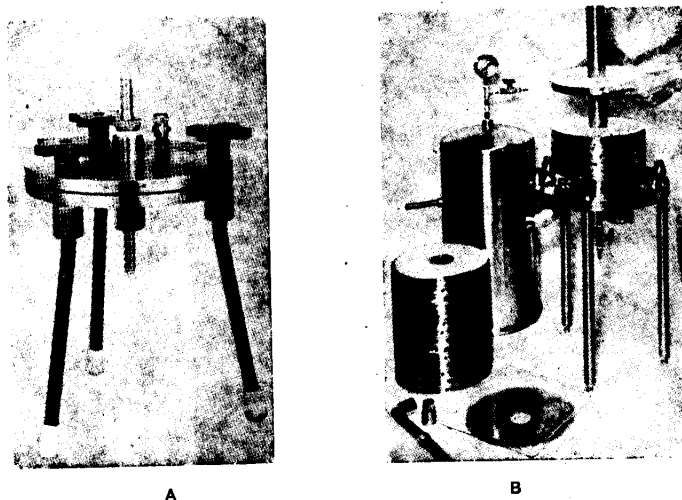


Fig. 318. Suportes para filtros Millipore. A, modelo monodisco, de escala laboratorial; B, modelo para grandes volumes de líquido, trabalhando com 20 discos filtrantes

#### 9.8.2.8. Ultra-filtração

A ultra-filtração é uma operação que se realiza através de uma membrana semipermeável, usando-se a sucção ou a pressão para vencer a fraca permeabilidade de tais superfícies.

Os ultra-filtros constituem as membranas filtrantes de poros mais apertados que existem, permitindo realizar separações impossíveis de se obter com os filtros mais finos de vidro ou de porcelana. Tal facto, aliás, é compreensível se tivermos em atenção que as membranas dos ultra-filtros são as mesmas geralmente usadas na diálise, diferindo as duas operações unicamente na circunstância de a ultra-filtração implicar uma diferença de pressão nos dois lados da membrana, a qual, por isso, terá de ser incorporada num suporte que lhe dê a rigidez necessária.

Por outro lado, repare-se que a ultra-filtração difere sensivelmente da filtração vulgar, pois naquela é apenas a membrana filtrante que actua como agente separador das partículas de diferentes dimensões. De facto, na ultra-filtração deve evitar-se, ao contrário do que se faz na filtração vulgar, que os sólidos se depositem em quantidade apre-

ciável sobre a membrana semipermeável, pois se tal acontecer os poros desta deixarão de ser o principal elemento separador das partículas a filtrar.

As membranas utilizadas nesta operação podem ser preparadas com colódio, gelatina, acetato de celulose, ácido silício, etc. Estas substâncias são usadas sob a forma de gele, com o qual se impregna o suporte a utilizar na filtração, como papel de filtro, cadinhos, filtros de vidro poroso, etc. A porosidade das membranas depende bastante do modo como são preparadas. Assim, os filtros de BECHHOLD, feitos com soluções diluídas de colódio, apresentam poros com 3-5  $\mu\text{m}$  de abertura, ao passo que se forem preparados com uma solução concentrada daquele produto os poros terão 1  $\mu\text{m}$  de diâmetro.

A ultra-filtração não é um processo muito utilizado na prática laboratorial corrente, reservando-se a sua aplicação a casos específicos, como a filtração de colóides, a separação destes de cristalóides e o fraccionamento de misturas de compostos tendo elevados mas diferentes pesos moleculares.

A firma alemã *Membranfilter-Gesellschaft*, de Göttingen, é especializada na preparação de ultra-filtros baseados no processo de ZSIGMONDY, oferecendo uma gama bastante grande de elementos filtrantes deste tipo. Os filtros em questão são preparados impregnando placas de vidro poroso com uma solução de nitrocelulose em ácido acético e acetona, secando-se a película assim formada por uma corrente de ar com determinada percentagem de humidade.

Deste modo, é possível obterem-se membranas filtrantes com aberturas de poros de dimensões definidas mas variáveis, susceptíveis de numerosas aplicações, entre as quais destacamos o seu emprego na filtração esterilizante de líquidos e em certas análises bacteriológicas. Assim, a variedade *Coli 5* é aconselhada na análise bacteriológica da água, a qual é filtrada através de uma pequena membrana de 5 cm de diâmetro, onde ficam retidas e como que concentradas as bactérias existentes no volume de água filtrado, procedendo-se, depois, à incubação da placa filtrante num meio de cultura apropriado.

Esta técnica pode ter bastante interesse nos ensaios de controlo da esterilidade de soluções farmacêuticas adicionadas de bacteriostáticos, pois no filtro apenas ficarão retidos os microrganismos possivelmente existentes na solução, passando no filtrado as substâncias que, pela sua presença, impedem a multiplicação daqueles. A incubação do filtro num meio de cultura, uma vez convenientemente lavado, revelará, depois, com segurança, a presença ou ausência de agentes microbianos no produto ensaiado.

Os ultra-filtros podem ser operados por sucção ou sob pressão, existindo dispositivos vários que permitem realizar esta operação nas melhores condições possíveis. O modelo clássico é constituído pelo filtro de ZSIGMONDY, representado na Fig. 319 A,

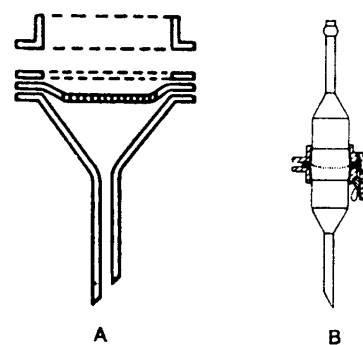


Fig. 319. A, ultra-filtro de ZSIGMONDY; B, ultra-filtro de THIESSEN

o qual trabalha por sucção. Este aparelho, como, aliás, todos os outros, é constituído por uma espécie de funil que se separa em duas partes mantidas firmemente unidas, quando o filtro está montado, por dois parafusos com porcas de orelha. A placa filtrante, como se vê no esquema, é intercalada entre as duas partes do funil. O filtro de THIESSEN (Fig. 319 B), por seu turno, tanto pode trabalhar por sucção como sob pressão, e o modelo apresentado na Fig. 319 B serve para filtrações esterilizantes.

### 9.8.2.9. Métodos para avaliar o grau de clarificação dos líquidos

Constituindo um dos objectivos da filtração a obtenção de líquidos límpidos, na prática surge muitas vezes o problema de determinar o grau de clarificação conseguido após ter-se feito tal operação. É vulgar empregarem-se certos termos, como turvo, límpido, claro, brilhante, etc., para se definir o estado de clarificação que um líquido apre-

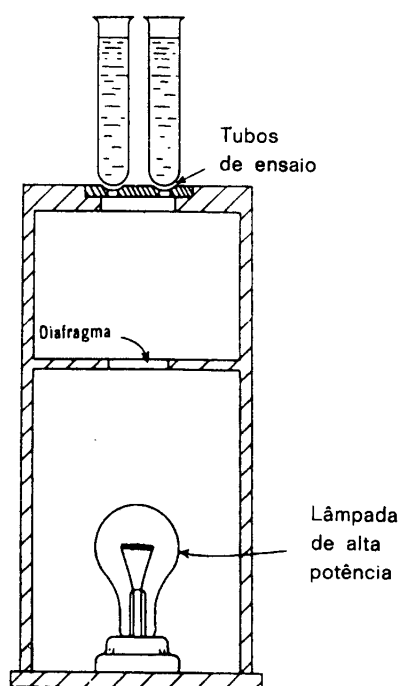


Fig. 320. Aparelho para avaliar a limpeza de um líquido pelo efeito de TYNDALL

senta, mas, como se compreende, tais designações têm quase sempre um valor relativo, pois dependem, na maioria das vezes, de um critério pessoal, que pode variar de observador para observador, tornando-se especialmente difícil classificar com precisão o grau de eficiência da filtração de líquidos altamente clarificados. Este problema, aliás, tem grande importância no que diz respeito às soluções medicamentosas, especialmente as que se destinam a ser administradas por via injectável, que devem apresentar-se brilhantes e límpidas. Em geral, o exame destas soluções é feito nos laboratórios farmacêuticos e noutras indústrias por pessoal treinado para esse fim, que observa os recipientes por simples transparência contra uma fonte luminosa, o que permite verificar a existência de sólidos em suspensão.

Existem, porém, aparelhos especiais, como turbidímetros, nefelómetros e tinalómetros, que permitem determinar rigorosamente e em bases quantitativas o grau de clarificação de um líquido.

Entre os considerados mais eficazes estão os aparelhos que se baseiam no efeito de TYNDALL, com os quais se avalia a intensidade da luz reflectida pelas partículas suspensas no líquido em exame. Na Fig. 320 representa-se um aparelho destes, o qual lembra bastante um colorímetro de DUBOSCQ e que deve trabalhar num local escurecido. Nos tubos

colocam-se o líquido a observar e um padrão, o qual pode ser constituído pela própria solução submetida a uma filtração padronizada ou por suspensões preparadas em condições definidas.

#### 9.8.2.10. Classificação dos Hidrolitos

Os hidrolitos podem classificar-se em *oficinais* ou *magistrais*, compreendendo os primeiros as soluções inscritas nas farmacopeias, ao passo que a segunda categoria engloba toda e qualquer solução que não figure num código farmacêutico oficial.

Dada a extrema variedade que as soluções podem assumir, torna-se necessário reduzi-las a tipos padrões, pois só deste modo será possível estabelecer uma certa sistematização no seu estudo.

Assim, dividiremos os hidrolitos em cinco grupos distintos:

- I. Soluções contendo um único princípio activo.
- II. Soluções saturadas.
- III. Soluções com um ou mais agentes correctivos.
- IV. Soluções obtidas por reacção química.
- V. Soluções contendo vários princípios activos.

##### 9.8.2.10.1. I Grupo. Soluções contendo um único princípio activo

#### SOLUÇÃO DE ÁCIDO BÓRICO F. P. IV

##### *Água Bórica*

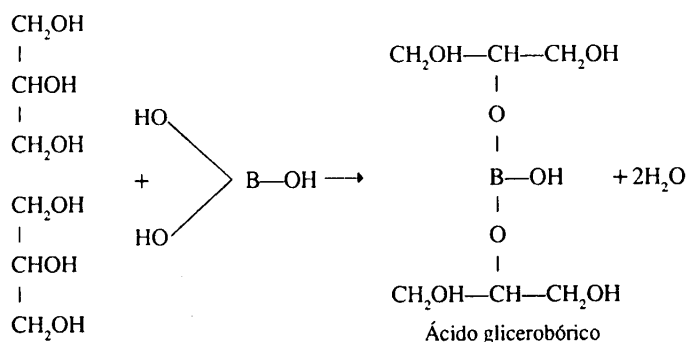
Ácido bórico .....	30 g
Água destilada fervente .....	970 g

Dissolva; filtre.

Esta solução deve preparar-se com ácido bórico cristalizado e não em pó, uma vez que este tem tendência para flutuar à superfície da água.

A solução de ácido bórico altera-se com frequência por desenvolvimento de fungos e por isso deve ser preparada em pequenas porções e conservada em fracos bem rolhados.

Contém 3 g% de ácido bórico, que pode ser doseado, sob a forma de ácido glicerbórico, pela seguinte técnica:



Medir para um Erlenmeyer 10 ml de solução de ácido bórico, juntar 10 g de glicerina neutralizada, V gotas de solução de fenolftaleína e titular com solução N/2 de hidróxido de sódio, até que o líquido adquira cor rósea persistente. Calcular a percentagem de ácido bórico multiplicando o n.º de ml de solução de hidróxido de sódio gastos por 0,3092.

*Emprego:* Em aplicações locais, devido às suas propriedades fracamente antisépticas.

#### SOLUÇÃO DE CLORETO FÉRRICO F. P. IV

##### *Percloro de Ferro, Líquido*

Trata-se de um solução fornecida pela indústria, a qual, segundo a F. P. IV, deve ter uma densidade de 1,26 e conter, no mínimo 25,5 e, no máximo, 26,5% de  $\text{Fe}_2\text{Cl}_6$ , assim doseado:

«Pese 5 g de solução, dilua-a em tanta água quanta baste para que o produto perfaz 200 ml e neste líquido faça as seguintes dosagens:

a) Acidule 50 ml de solução com 3 ml de ácido clorídrico, deixe em contacto por 30 minutos com 25 ml de solução de iodeto de potássio; misture-lhe 1 ml de cozimento de amido e solução decinormal de hipossulfito de sódio até que no líquido se não vejam vestígios de cor azul. Calcule a percentagem de cloreto férrico na solução multiplicando o número de ml gastos da solução de hipossulfito por 1,298.

b) Deixe em contacto por 30 minutos 50 ml de solução com 25 de solução de iodeto de potássio; misture-lhe 1 ml de cozimento de amido e solução decinormal de

hipossulfito de sódio até que no líquido não se vejam vestígios de cor azul. Calcule a percentagem de cloreto férrico como foi indicado na dosagem antecedente.

A diferença entre os números obtidos nas duas dosagens não deve exceder 1».

*Conserve em frasco rolhado*

*Emprego:* Como adstringente e hemostático.

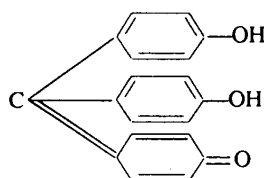
#### SOLUÇÃO DE FENOL F.P. IV

*Solução de Ácido Fénico. Água Fénica*

Fenol líquido .....	22 g
Água destilada.....	978 g

Misture.

O fenol líquido obtém-se misturando 100 partes, em peso, de fenol, a 45°C, com 10 partes de água. Nestas condições forma-se um hidrato líquido, correspondente à fórmula  $C_6H_5OH, 1/2H_2O$ , cuja densidade é de 1,059. Esta solução, que contém 2% de fenol, altera-se com muita facilidade pela acção da luz, formando-se uma coloração vermelha atribuída à transformação do fenol em ácido rosólico:



*Emprego:* É um antisséptico. Utiliza-se em cirurgia, em pensos. No entanto, o seu uso prolongado pode provocar intoxicações.

#### SOLUÇÃO DE PERÓXIDO DE HIDROGÉNIO F. P. IV

*Água Oxigenada*

A F. P. IV não indica o modo de preparação desta solução, especificando, no entanto, que deve conter entre 3 e 3,3% de  $H_2O_2$ , doseado do seguinte modo:

«Dilua 10 ml de solução em tanta água quanta baste para que o produto perfaça 100 ml e a 10 ml do líquido ajunte igual volume de ácido sulfúrico diluído e solução decinormal de permanganato de potássio até que ele adquira cor rósea. Calcule a percentagem multiplicando o número de ml gastos da solução de permanganato por 0,170».

A solução de peróxido de hidrogénio a 3% liberta aproximadamente 10 vezes o seu volume de oxigénio à pressão e temperatura normais.

*Emprego:* Externamente, como antisséptico.

*Conservação:* Deve ser conservada em recipientes incompletamente cheios, rolhados e mantidos em lugar fresco.

#### BIBLIOGRAFIA

*Farmacopeia Portuguesa*, IV, 2.<sup>a</sup> Ed.

### 9.8.2.10.2. II Grupo. Soluções saturadas

As soluções saturadas são aquelas cuja concentração corresponde ao coeficiente de solubilidade do soluto a uma dada temperatura.

As soluções saturadas não devem ser obtidas por simples agitação, durante alguns minutos, de uma quantidade indeterminada do soluto com o solvente, seguida de filtração. Procedendo-se deste modo, a solução resultante pode estar longe de ser realmente saturada.

No caso de não se dispor de dados referentes à solubilidade da substância a dissolver pode preparar-se uma solução saturada aquecendo o solvente e juntando-lhe, depois, quantidades sucessivas de soluto, agitando sempre, até que este não se dissolva. A mistura é deixada arrefecer à temperatura ambiente antes de proceder-se à filtração, sendo evitada a formação de uma solução sobressaturada devido à presença do sólido insolúvel.

No caso, porém, de se conhecer a solubilidade da substância, calcula-se a partir dela a quantidade necessária para se preparar o volume pretendido da respectiva solução saturada. Em tal circunstância, podem seguir-se dois caminhos distintos, conforme se trate de uma substância pouco ou muito solúvel.

1) *Substâncias pouco solúveis* — Dada a reduzida solubilidade do soluto, prepara-se a quantidade teórica de solução, desprezando-se, sem grave prejuízo, o excesso que resulta deste *modus faciendi*.

Suponhamos, por exemplo, que pretendíamos preparar 50 ml de solução saturada de ácido bórico. A *Farmacopeia Portuguesa IV* indica que 1 g de ácido bórico se dissolve em 25,6 ml de água e por isso a quantidade de ácido necessária para saturar 50 ml de água é:

$$\frac{50}{25,6} = 1,96 \text{ g de ácido bórico}$$

Obter-se-ia, deste modo, um ligeiro excesso de solução, que seria desprezado.

2) *Substâncias muito solúveis* — Como a *Farmacopeia*, à semelhança das suas congêneres, se limita a indicar a solubilidade dos sólidos, sem referir o volume final da solução obtida, é evidente que o método indicado para o caso anterior daria agora um excesso apreciável.

Admitamos que pretendíamos preparar 50 ml de solução saturada de iodeto de sódio. Como a solubilidade deste é de 1 g em 0,6 ml, teríamos que pesar 83,3 g da substância e dissolver em 50 ml de água, o que daria um grande excesso de solução e representaria uma perda considerável de iodeto.

Se, no entanto, procedermos à preparação da mesma solução em dois passos já é possível reduzir ao mínimo o desperdício inútil de iodeto.

Assim, começaríamos por dissolver 20 g de iodeto em 12 ml de água, medindo-se, seguidamente, o volume da solução, que seria, por exemplo, 16,8 ml. A partir destes dados prepararíamos os restantes 33,2 ml que faltam para completar o volume de 50 ml, bastando para isso fazer os seguintes cálculos:

$$20 \text{ g} \times \frac{33,2}{16,8} = 39,52 \text{ g de iodeto de sódio}$$

$$12 \text{ ml} \times \frac{33,2}{16,8} = 23,71 \text{ ml de água}$$

o que dá um total de  $20 + 39,52 = 59,52$  g de iodeto de sódio para preparar 50 ml da respectiva solução saturada, quantidade esta bastante inferior à determinada para saturar 50 ml de água, e que originaria um apreciável excesso de solução.

Na Tabela CXXXVII indicam-se as quantidades de soluto e solvente necessárias para se obter uma solução saturada de algumas substâncias.

A única solução saturada oficial na *Farmacopeia Portuguesa IV* é a solução de hidróxido de cálcio, cuja preparação passaremos a descrever.

Tabela CXXXVII. Soluções Aquosas Saturadas <sup>1</sup>

<i>Soluto</i>	<i>Peso específico da solução a 25°C</i>	<i>g de soluto</i>	<i>ml de água</i>
Ácido bórico	1,02	5,1	97,0
Azul de metileno	1,01	4,3	97,0
Bicarbonato de sódio	1,06	8,5	98,0
Borato de sódio	1,04	5,9	98,0
Clorato de potássio	1,04	6,0	98,0
Cloreto de amónio	—	30,0	77,5
Cloreto de sódio	1,20	31,5	89,0
Dextrose	1,19	59,0	60,0
Iodeto de sódio	1,90	122,0	68,0
Nitrato de amónio	1,33	89,0	44,0
Nitrato de sódio	1,38	65,5	73,0
Sulfato de amónio	1,25	54,0	74,0
Tiosulfato de sódio	1,39	93,0	46,0

<sup>1</sup> Segundo Merck Index, 5.ª edição, págs. 1026-1028, 1940. As soluções, nas concentrações indicadas, são saturadas a 25°C.

## SOLUÇÃO DE HIDRÓXIDO DE CÁLCIO F. P. IV

*Água de Cal*

Óxido de cálcio.....	20 g
Água destilada.....	2000 g

Hidrate o óxido de cálcio em vaso de louça com 50 g de água adicionada a pouco e pouco; ajunte mais 950 g de água, agite repetidas vezes, deixe em repouso durante 2 horas, decante, rejeitando o líquido; adicione ao resíduo o resto da água. *Guarde em frasco rolhado. Filtre só na ocasião do emprego.*

Após a hidratação do óxido de cálcio com 50 ml de água deixa-se o produto em contacto, durante 2 horas, com 950 ml de água, que findo este tempo é decantada e rejeitada.

Este tratamento constitui uma lavagem do óxido de cálcio e tem por fim eliminar várias impurezas hidrossolúveis nele existentes, tais como carbonatos alcalinos, cloretos, fosfatos, sulfatos, etc. Só após esta lavagem se procede, propriamente, à preparação da solução, adicionando ao resíduo a restante água.

A solução assim obtida fica saturada, acondicionando-se esta em frascos bem rolhados e cheios, filtrando-se apenas no momento de ser utilizada.

Porque há um excesso de hidróxido de cálcio evita-se, deste modo, que o título da solução baixe por precipitação de carbonato de cálcio, devida à acção do anidrido carbónico do ar. Nestas condições, a preparação contém, geralmente, 1,68% de  $\text{Ca(OH)}_2$ .

Esta solução, preparada após uma só lavagem com água, é designada *solução de hidróxido de cálcio de primeira*. Pode-se, no entanto, prepará-la fazendo duas, três, quatro lavagens com água, conseguindo-se retirar tanto mais impurezas quanto maior for o número de lavagens a que se submeta o óxido de cálcio. Tais soluções denominam-se soluções de hidróxido de cálcio de *segunda, terceira e quarta*.

*Emprego:* Internamente, como antidiarreico, na dose de 10 a 15 g, sob a forma de poção; externamente, utiliza-se como tópico, misturada aos óleos (linimento óleo-calcáreo), em casos de queimaduras e em certas dermatites.

## BIBLIOGRAFIA

Farmacopeia Portuguesa, IV, 2.<sup>a</sup> Ed.

Farmacopeia Portuguesa, V, 1987.

JENKINS, G., FRANCKE, D. E. e SEPERANDIO, G. Y., *The Art of Compounding*, Cap. 8, Ninth Edition, the Blakiston Division, McGraw - Hill Book Company, Inc., New York, 1957.

### 9.8.2.10.3. III Grupo. Soluções contendo um princípio activo e um ou mais agentes correctivos

#### 9.8.2.10.3.1. Generalidades

São hoje numerosíssimos os exemplos de soluções cuja preparação exige o emprego de uma ou mais substâncias, além do solvente e do soluto, sem a presença das quais seria impossível, nalguns casos, obter-se a pretendida solução e, noutros, conseguir-se uma preparação com as necessárias qualidades de actividade, estabilidade ou aceitação pelo doente.

Tais substâncias, a que chamaremos *agentes correctivos*, correspondem às que a U.S.P. designa por "*Added Substances*", isto é, são todos os produtos adicionados a uma preparação com o fim de aumentar a sua estabilidade ou melhorar a sua utilização como forma medicamentosa.

Os agentes correctivos desempenham hoje em dia um papel da maior relevância na tecnologia das soluções aquosas farmacêuticas e o seu emprego destina-se a conseguir um dos seguintes objectivos:

- a) Tornar a solução mais compatível com o meio fisiológico em que será aplicada.
- b) Promover a dissolução na água de um fármaco muito pouco solúvel ou insolúvel neste solvente.
- c) Evitar o desenvolvimento de microrganismos na solução.
- d) Assegurar uma estabilidade conveniente da substância dissolvida, retardando ou impedindo a sua hidrólise ou oxidação.
- e) Concorrer para a aceitação do medicamento pelo paciente, camuflando, na medida do possível, o cheiro e ou o sabor desagradáveis característicos de alguns fármacos e melhorar a apresentação do medicamento.

Esta simples enumeração dos principais objectivos que se pretende atingir com a utilização dos agentes correctivos, orientados, aliás, todos eles, se exceptuarmos os mencionados na última alínea, no sentido de conseguir-se o máximo de actividade terapêutica e prolongar-se o período de eficácia de uma preparação, sugere, imediatamente, que são bastante numerosas as substâncias utilizadas na prática com tal finalidade.

E porque assim acontece de facto, passemos seguidamente em revista os principais agentes correctivos que interessam à Tecnologia Farmacêutica, agrupando-os, para isso, de acordo com o efeito que eles exercem.

### 9.8.2.10.3.2. Principais agentes correctivos

#### 9.8.2.10.3.2.1. Agentes correctivos do pH

Um controlo do pH desempenha um papel fundamental na obtenção de soluções medicamentosas terapêuticas eficazes e com as características mais adequadas para os fins a que se destinam.

Na realidade, a fixação de um determinado valor de pH impõe-se muitas vezes pois dele pode depender:

*a)* a dissolução da substância medicamentosa na concentração pretendida; *b)* a manutenção da estabilidade tanto química como farmacodinâmica da preparação; *c)* a prevenção do desencadeamento de fenómenos irritativos provocados por certos fármacos; *d)* a obtenção de um efeito terapêutico adequado.

Vejamos, em pormenor, qual a influência do pH nos casos acima mencionados, não considerado aqui, no entanto, o pH das soluções parenterais, oftálmicas e para aplicação nasal, pois qualquer delas, pelas particularidades especiais de que se reveste a sua preparação, serão estudadas em capítulos separados.

#### 9.8.2.10.3.2.1.1. pH e solubilidade de certos fármacos

Em geral, os electrólitos fracos, quer se comportem como ácidos, quer como bases, são pouco ou quase insolúveis na água.

Ora, acontece que numerosas substâncias de incontestável interesse terapêutico, como os alcalóides, as sulfamidas e os barbitúricos, por exemplo, situam-se, precisamente, entre os compostos daquele tipo, e, por isso, só poderão dissolver-se na água se o pH desta for susceptível de transformá-los em formas iónicas hidrossolúveis.

Sem entrarmos em pormenores desnecessários, pois o assunto já foi tratado na pág. 819 deste volume, relembramos que os electrólitos fracos de carácter ácido exigem um pH alcalino para a sua solubilização na água. É o que acontece, por exemplo, com os ácidos gordos com mais de cinco átomos de carbono, com vários ácidos aromáticos, com as sulfamidas e os barbitúricos.

Por sua vez, vários compostos contendo na sua molécula um átomo de azoto com propriedades básicas, como as aminas simpaticomiméticas e os anestésicos locais, entre tantas outras substâncias, apenas se dissolvem na água se o pH for ácido.

Em muitos casos o valor do pH mais conveniente para a solubilização de uma substância determinada poderá ser obtido juntando à água simplesmente a quantidade necessária de um ácido ou de uma base. Circunstâncias existem, porém, em que é recomendável o uso de soluções tampão para a fixação do pH, como veremos mais adiante.

9.8.2.10.3.2.1.2. pH e manutenção da estabilidade química  
e farmacodinâmica dos fármacos

A hidrólise é talvez o fenómeno destrutivo mais responsável pela alteração dos fármacos quando em solução e, como se traduz na decomposição química de uma substância, acarreta consigo, invariavelmente, a sua inactivação do ponto de vista farmacodinâmico.

Trata-se de uma reacção que depende, essencialmente, da temperatura e de um catalisador, o mais importante dos quais é, sem dúvida, o pH do meio.

Ora, acontece que em geral há, para cada substância, um valor de pH para o qual a sua decomposição hidrolítica é mínima. Em tais casos impõe-se, como é evidente, o emprego de tampões de capacidade suficiente para manter o pH nesse valor, pois assim se conseguirá criar as condições óptimas para a estabilidade da substância medicamentosa em questão.

No entanto, nem sempre é possível seguir tal critério, pois acontece que, por vezes, o pH correspondente ao máximo de estabilidade de um determinado fármaco não é o que melhor se ajusta à sua solubilização, ao uso terapêutico da preparação e à compatibilidade desta com os tecidos sobre que se destina a ser aplicada.

Numa tal eventualidade, o único caminho a seguir é procurar resolver o problema adoptando uma base de compromisso entre o óptimo e o que é realmente praticável, escolhendo-se um valor de pH que confira ao fármaco uma estabilidade razoável e que seja, simultaneamente, compatível com o seu uso clínico.

O ajustamento do pH de uma solução a um determinado valor pode conseguir-se, como atrás dissemos, por simples adição de um ácido ou de uma base. Desde que se pretenda, no entanto, que a concentração hidrionica se mantenha quando se mistura a solução com outros líquidos, esse ajustamento deve fazer-se à custa de tampões.

O ajustamento do pH das soluções medicamentosas não é, porém, feito exclusivamente com o fim de se evitar a hidrólise dos fármacos que nelas figuram. De facto, muitas vezes um pH determinado pode retardar a oxidação de várias substâncias, tantas vezes manifestada pela alteração das respectivas cores, impedir a precipitação de certos compostos e outras alterações de vária ordem a que estão sujeitas as soluções e que tanto concorrem para a sua inactivação.

Estes factos acontecem frequentemente e são numerosos os exemplos de substâncias medicamentosas cuja estabilidade em solução aquosa depende do pH da mesma. Entre outros, citam-se os seguintes exemplos:

*Vitamina B<sub>1</sub>*: Estável durante 6 meses a 1 ano em solução de pH 4. Só nestas condições podem as respectivas soluções ser esterilizadas a 121°C.

*Vitamina B<sub>2</sub>*: Apenas é estável em solução nitidamente ácida. Mesmo a pH 5 destrói-se quando em solução, ao ritmo de 1,2% por cada mês.

*Vitamina B<sub>12</sub>*: Em solução apresenta o máximo de estabilidade a pH 4,5-5. Nestas condições, apenas perde 3% de actividade quando aquecida a 121°C durante 1 hora. A pH 7 a perda cifra-se em 12%.

*Ácido ascórbico*: Estável a pH 5-6; a pH 7 é rapidamente destruído.

*Adrenalina*: Porque é uma amina, só é solúvel na água a pH ácido. A acidez do meio concorre ainda para a sua estabilização, dificultando não só a sua oxidação a quinona como impede a formação de adrenocromo.

*Alcalóides*. — Como se sabe, os alcalóides na forma básica são insolúveis na água mas formam com os ácidos sais de amónio substituídos, os quais são solúveis naquele solvente. Acontece, porém, que a estabilidade daqueles sais à hidrólise varia com a basicidade do alcalóide em questão, sendo tanto menor quanto mais fraca for a base alcalóidica. Por outro lado, o pH, além de condicionar a velocidade de hidrólise destes compostos, exerce, por vezes, uma nítida acção protectora sobre eles, impedindo alterações mais ou menos profundas nas suas moléculas.

Assim, as soluções de *morfina* com pH inferior a 5,5 não sofrem decomposição quando aquecidas a 100°C, durante 60 minutos. A pH neutro ou alcalino, aquele alcalóide é altamente instável.

Por sua vez, as soluções de *cocaína* sofrem um mínimo de hidrólise se o respectivo pH estiver compreendido entre 2 e 5. De facto, verificou-se que uma solução de *cloridrato de cocaína*, com pH 5,7, se mantinha estável durante 2 meses, ao fim dos quais o pH tinha baixado para 4,2 ao passo que outra solução da mesma substância tamponada a pH  $\pm 6$  sofrera, ao fim daquele tempo, cerca de 30% de hidrólise.

O que acabámos de dizer aplica-se, aliás, à maioria dos alcalóides, como a codeína, atropina, pilocarpina, escopolamina, etc.

*Anestésicos locais*. — O comportamento destes compostos é em tudo análogo ao dos alcalóides.

Assim, as soluções ácidas de *cloridrato de procaína* não sofrem decomposição apreciável. No entanto, aquela substância, dissolvida apenas em água, hidrolisa-se na proporção de 5%, a qual pode atingir 19 a 35% se a solução tiver sido tamponada a pH 6,5.

#### 9.8.2.10.3.2.1.3. pH e obtenção de um efeito terapêutico adequado

Tratando-se de soluções destinadas a serem administradas *per os*, não há necessidade de acertar o seu pH por razões de ordem fisiológica. Em tais casos, apenas será de considerar a influência do pH sobre a estabilidade dos fármacos dissolvidos e, assim, a solução deverá ficar com a concentração hidrionónica mais conveniente à boa conservação da substância ou substâncias medicamentosas nela contidas.

Desde que se imponha tamponar estas soluções, poderá utilizar-se um tampão de acetato de sódio-ácido acético ou de fosfatos, substâncias consideradas inócuas.

Já no caso de certas soluções para uso tópico, como soluções auriculares, o respectivo pH pode impedir a obtenção de um efeito terapêutico adequado.

Assim, para que estas preparações sejam eficazes devem apresentar um pH compreendido entre 5 e 7, mas, de preferência, sempre na zona ácida.

Na realidade, as soluções alcalinas deste género são desaconselhadas, por não serem fisiológicas, além de que favorecem o desenvolvimento microbiano, tornando, assim, a preparação menos activa.

De facto, tem-se verificado, muitas vezes, que duas soluções auriculares, aparentemente iguais, apresentam diferente actividade, o que se explica pela circunstância de uma ter um pH ácido e a outra um pH alcalino.

#### 9.8.2.10.3.2.2. Agentes anti-hidrolíticos

Numerosos fármacos estão sujeitos à decomposição de carácter hidrolítico, que os pode alterar profundamente, a ponto de destruir por completo a sua actividade terapêutica a prazo mais ou menos curto.

Ao falarmos do pH das soluções, referimos já que este tem uma influência decisiva na velocidade desta reacção, acontecendo que, em geral, cada substância apresenta um máximo de estabilidade para determinado valor de pH.

Como, por outro lado, a água constitui o meio natural para as reacções de hidrólise, compreende-se que estas possam ser minimizadas em maior ou menor grau se a substituirmos total ou parcialmente por um solvente não aquoso.

No entanto, a questão da substituição da água por outro solvente levanta problemas de certo modo delicados. Por motivos óbvios, é de aconselhar que, no caso de preparações magistrais, nunca se proceda a tal sem a prévia consulta do médico responsável pela prescrição, sobretudo se o novo solvente tiver que ser utilizado em quantidades significativas.

Entre os agentes anti-hidrolíticos mais largamente empregados temos o *propileno-glicol*, a *glicerina*, e a *solução de sorbitol*, os quais se utilizam na percentagem de 10, 20 e, por vezes, mesmo, de 60%.

O primeiro, por exemplo, reduz apreciavelmente a hidrólise dos barbituratos alcalinos pela água e a solução de sorbitol, por seu turno, diminui, igualmente, a hidrólise do ácido acetilsalicílico quando em suspensão aquosa.

HIGUCHI e colaboradores conseguiram inibir a hidrólise de vários ésteres aromáticos promovendo a formação de complexos moleculares entre aqueles e outros compostos. De facto, a decomposição hidrolítica do *cloreto de procaína* e do *cloreto de tetracaina* é substancialmente diminuída pela adição de *caféina*. Esta substância e a *l-etilteobromina* estabilizam, igualmente, a *benzocaína*.

Mais recentemente, RIEGELMAN conseguiu aumentar a resistência de certos ésteres à *hidrólise alcalina* utilizando agentes *tensioactivos aniónicos* e à *hidrólise ácida* recor-

rendo a *agentes catiónicos*. Esta estabilização parece estar dependente de certos factores críticos, tais como a carga à superfície da micela e da profundidade de penetração do éster no interior daquela.

#### 9.8.2.10.3.2.3. Agentes solubilizantes

Quando uma substância possui uma diminuta ou nula solubilidade na água só é possível torná-la hidrossolúvel recorrendo-se a artifícios de vária ordem.

Ao farmacêutico interessa, pois, conhecer os processos utilizáveis para se conseguir a solubilização de tais substâncias, dado que frequentemente tem de enfrentar e saber resolver problemas desta natureza.

Dum modo geral, podemos agrupar os meios de que a Tecnologia Farmacêutica lança mão para tornar hidrossolúvel um composto insolúvel na água do seguinte modo:

- 1) Introdução de radicais hidrófilos na sua molécula.
- 2) Ajustamento do pH.
- 3) Formação de complexos moleculares hidrossolúveis.
- 4) Utilização de agentes tensioactivos.
- 5) Emprego de misturas aquosas de um ou mais solventes.

Embora o processo referido em 1) seja largamente utilizado para tornar hidrossolúveis numerosas substâncias do maior interesse terapêutico, não o consideraremos aqui pois implica a síntese de novos compostos, sendo, por isso, do domínio da indústria química<sup>1</sup>.

Já o mesmo não acontece, porém, com os outros métodos, que são correntemente praticados nos laboratórios farmacêuticos.

Como já abordámos o processo 2) ao tratar a influência do pH na solubilidade de certos fármacos (pág. 919), apenas nos resta considerar, agora, as três últimas técnicas de solubilização atrás mencionadas.

##### 9.8.2.10.3.2.3.1. Solubilização por formação de complexos moleculares hidrossolúveis

É sobejamente conhecido o processo de solubilização da cafeína na água pelo benzoato ou salicilato de sódio, o qual constitui um dos exemplos clássicos de hidrossolubilização por intervenção de um adjuvante.

---

<sup>1</sup> A tal respeito veja-se as págs. 810-811 deste volume e também: CASADIO, *Tecnologia Farmacêutica*, pág. 109; MARINI-BERTOLO, *El Monitor Farm. Terap.*, **55**, 25, 1949 e Lachaux, *Conférences de la Soc. de Technique Pharmaceutique*, 1951, pág. 57.

Para LACHAUX este processo de solubilização poderia fazer-se de duas maneiras distintas: por intervenção de substâncias hidrótopas ou por formação de complexos.

Segundo tal critério, a solubilização por hidrotropia consistiria apenas no aumento da solubilidade de uma substância por efeito de outra, sem que, no entanto, disso resultasse a formação de uma espécie química nova.

Este conceito está hoje praticamente abandonado, pois muitos processos de solubilização, principalmente atribuídos a fenómenos de hidrotropia, conforme LACHAUX a define, podem ser, actualmente, imputados, sem qualquer dúvida, à formação de complexos moleculares hidrossolúveis.

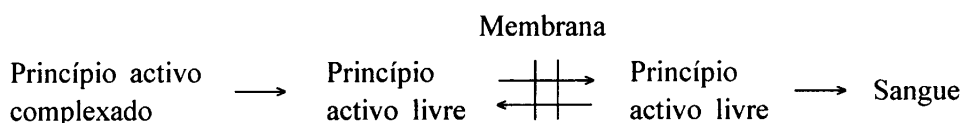
Tal é o caso, por exemplo, do ácido bórico-glicerina, da cafeína-salicilato de sódio, teobromina-acetato de sódio e teofilina-etilenodiamina.

Aliás, a linha divisória que separa os hidrótopos, segundo os conceitos de LACHAUX, dos agentes capazes de originarem complexos moleculares hidrossolúveis tornou-se ainda mais imprecisa após os trabalhos iniciados em 1953 por HIGUCHI e colab.

Tais investigações vieram provar que as bases púricas, por exemplo, formam, em solução, complexos com numerosas substâncias, inicialmente consideradas como hidrótopos. Esses complexos constituem espécies moleculares distintas, existindo tanto em fase líquida como sólida em proporções moleculares fixas.

Estes complexos representam combinações entre duas ou mais moléculas ligadas por ligações intermoleculares, ligações de hidrogénio ou forças de VAN DER WALLS, com exclusão de ligações do tipo iónico ou covalente. As suas propriedades físico-químicas, tais como a solubilidade e coeficiente de partilha óleo-água, diferem, em geral, das dos princípios activos livres que neles se acham complexados, o que explica que muitos destes complexos não possam atravessar as membranas e sejam, por isso, desprovidos de actividade biológica.

Acontece, porém, que, em certos casos, o complexo é mais solúvel que o princípio activo livre. Em tais circunstâncias, apesar de só um número reduzido de complexos ser directamente absorvível, a complexação provocará um aumento de absorção do princípio activo pouco solúvel, pois a interacção que levou à formação do complexo é reversível em presença dos líquidos biológicos. Deste modo, do lado exterior da membrana haverá sempre princípio activo, que estará em equilíbrio com a concentração do mesmo na parte interna daquela. Porém, logo que o princípio activo atravessa as membranas biológicas difunde-se e entra na circulação sanguínea. Isto, como é evidente, rompe o primitivo equilíbrio, fazendo com que nova quantidade de princípio activo atravesse as membranas, o que, por sua vez, acarreta a libertação de uma quantidade adicional do mesmo pelo complexo, a fim de que se restabeleça o equilíbrio, conforme se exemplifica no esquema dado a seguir:



A complexação pode ser, assim, utilizada para aumentar a absorção de uma substância medicamentosa desde que incremente a sua solubilidade. Em certos casos, os próprios complexos podem atravessar as barreiras biológicas mais rapidamente que o princípio activo livre, o que provoca um aumento da actividade biológica do mesmo. Exemplo disto é o que se passa com o ferro, cuja absorção gastrintestinal é aumentada complexando aquele metal com o ácido cítrico ou o ácido etilenodiamino-tetracético.

A par dos complexos a que nos temos vindo a referir, existe uma classe especial destes compostos, chamados clartatos ou compostos “em caixa”, obtidos a partir de uma substância que seja capaz de aprisionar, no seu interior, o produto a complexar. Entre os compostos que podem originar clartatos temos o ácido gálgico, a ureia, a tioureia, a amilose e as zeolites. Estas substâncias gozam da propriedade de formarem os compostos “em caixa” atrás referidos, os quais têm a capacidade de fixarem no interior das suas malhas moléculas de colesterol, vitamina A e de ácidos linoleico e linoléico.

Os agentes complexantes usados na prática farmacêutica têm que obedecer a determinados requisitos fundamentais. Assim, devem, em primeiro lugar, ser desprovidos de toxicidade. Por outro lado, é necessário que sejam bem tolerados pelo organismo e compatíveis com o fármaco a que se associam, para o qual, como é lógico, deverão ter um elevado poder dissolvente. Por último, não devem exercer qualquer acção farmacodinâmica significativa.

São de certo modo numerosas as substâncias que têm sido preconizadas para solubilizar determinados agentes terapêuticos por formação de complexos moleculares hidrossolúveis. Na Tabela CXXXVIII indicamos os fármacos por elas solubilizados.

#### 9.8.2.10.3.2.3.2. Solubilização por agentes tensioactivos

O emprego de agentes tensioactivos para dispersar num sistema aquoso substâncias normalmente insolúveis na água remonta aos fins do século passado.

De facto, se bem que a primeira referência à utilização das referidas substâncias para tal fim se atribua, geralmente, a PEREZ, foram, na realidade, os farmacêuticos ENGLER e DIECKHOFF que, em 1892, demonstraram a possibilidade de solubilizar um grande número de produtos em soluções saponosas.

A partir de então, e, mais especialmente nas três últimas décadas, o uso de tensioactivos, como solubilizantes, foi-se alargando progressivamente, sendo numerosas as referências, na literatura, à acção solubilizante de agentes tensioactivos variados, incluindo substâncias de natureza aniónica, catiónica e não iónica.

Das primeiras, têm sido particularmente estudados os sabões, os alquilsulfatos e os sulfonatos, sendo de notar que, no domínio da Tecnologia Farmacêutica, têm especial interesse os agentes não iónicos.

**Tabela CXXXVIII.** Substâncias insolúveis na água e compostos usados para formarem com elas complexos moleculares hidrossolúveis

<i>Substância insolúvel</i>	<i>Substância solubilizante</i>
Ácido acetilsalicílico	Cafeína e Teofilina
Ácido p-aminobenzóico	Cafeína
Ácido bórico	Glicerina. Manita. Sorbite
Barbitúricos	Uretano. Cafeína
Benzocaína	Cafeína
Cafeína	Salicilato de sódio. Gentisato de sódio. Acetato de sódio
Citratos pouco solúveis	Citratos e boratos alcalinos
Cloreto mercúrico	Cloreto de sódio. Iodeto de potássio
Cloridrato básico de quinina	Antipirina. Ureia. Uretano
Cloridratos de	
Clorotetraciclina	Glicinato de sódio. Borato de sódio
Oxitetraciclina	
Tetraciclina	
Digoxina	Hidroquinona. Pirocatequina. Resorcina
Fosfatos insolúveis	Fosfatos e boratos alcalinos
Gluconato de cálcio	Glucoheptanato de cálcio
	Ácido bórico. Glicinato de sódio
Iodo	Iodeto de potássio
Prednisona	
Prednisolona e outras	Salicilato de sódio. Gentisato de sódio
hormonas esteróidicas	
Quelina	Salicilato de sódio. Teofilina. Benzoato de sódio
Quinina	Ureia. Uretano
Riboflavina	Nicotinamida. Triptofano. Salicilato de sódio. Gentisato de sódio. Acetamida. Borato de sódio
Sulfadiazina	Cafeína
Tartaratos insolúveis	Tartaratos e boratos alcalinos
Teobromina	Salicilato de sódio
Teofilina	Gentisato de sódio
	Benzoato de sódio. Metilglucamina

Repare-se, no entanto, que, qualquer que seja o solubilizante adoptado, todos apresentam como característica comum o facto de serem *substâncias anfífilas*, isto é, são compostos com tendência para se dissolverem na água (carácter hidrófilo) e nos solventes apolares (carácter lipófilo).

Quer isto significar que os solubilizantes apresentam na sua molécula, à semelhança do que acontece com os agentes emulsivos, duas partes distintas, uma das quais tem afinidade para a água e a outra para os óleos.

É esta constituição química especial que permite aos tensioactivos acumularem-se à superfície de um líquido ou distribuírem-se na interfase de um sistema óleo-água (veja-se Capítulo 8, I Volume, pág. 597).

Essa distribuição está, no entanto, condicionada pela constituição global da molécula do composto em causa, pois, como já tivemos ocasião de assinalar ao tratar dos emulgentes, um tensioactivo é, conforme os casos, mais atraído para a fase aquosa ou para a fase oleosa.

O seu comportamento depende, em última instância, do facto de predominar, na respectiva molécula, a parte polar sobre a apolar ou vice-versa, o que se traduzirá, como é evidente, numa maior hidrofilia no primeiro caso ou numa mais acentuada lipofilia na segunda hipótese.

Também já referimos que as características de hidrofilia de um composto podem ser definidas à custa do valor do respectivo E.H.L. (cap. 8, I Volume, pág. 610), sendo de recordar que, segundo a escala de GRIFFIN, aos *agentes solubilizantes* deve corresponder um E.H.L. entre 15 e 18. Isto significa que tais substâncias se distinguem por terem um acentuado grau de hidrofilia, isto é, são mais solúveis na água do que nos óleos.

De facto, estranho seria que assim não fosse, pois só deste modo se torna compreensível que essas substâncias consigam solubilizar na água produtos que são normalmente insolúveis nela.

Aliás, basta um simples relance de olhos à Tabela CXXXIX, onde se relaciona a solubilidade na água com o E.H.L., para se tornar evidente a correcta localização dos agentes solubilizantes na escala de GRIFFIN.

Tabela CXXXIX. Valores de E.H.L. e solubilidade na água

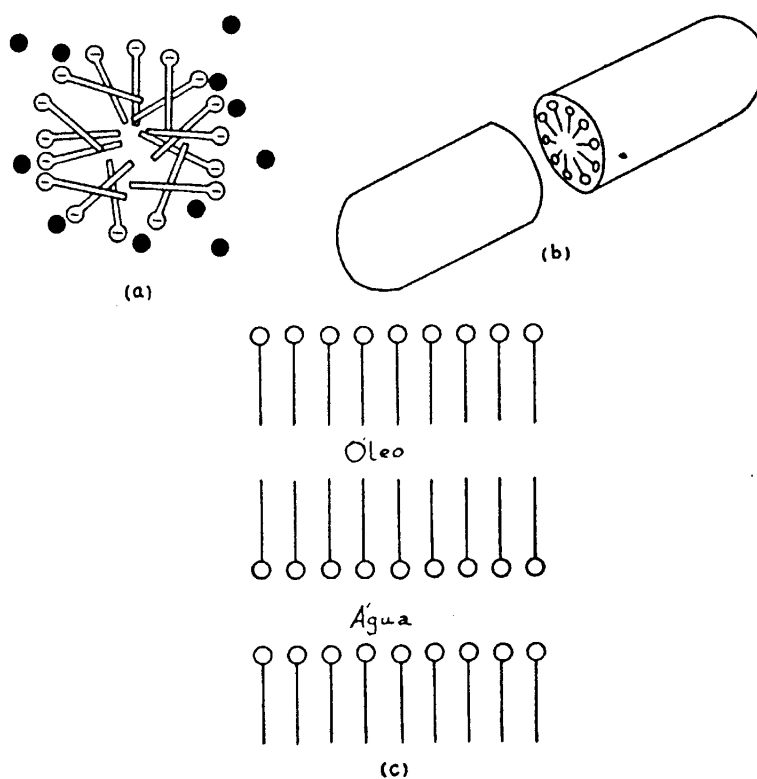
<i>Comportamento da substância quando adicionada à água</i>	<i>Valores do respectivo E.H.L.</i>
Não dispersível na água	1- 4
Fracamente dispersível	3- 6
Dispersão leitosa após forte agitação	6- 8
Dispersão leitosa estável (a parte superior fica quase translúcida)	8-10
Forma-se uma dispersão desde translúcida a límpida	10-13
Solução límpida	> 13

À luz do que acabámos de dizer, tornam-se perfeitamente claras as palavras de MCBAIN, quando diz que a solubilização consiste na dispersão de uma substância relativamente insolúvel em soluções aquosas de compostos anfifílicos, de modo a formarem sistemas termodinamicamente estáveis.

E posto isto, vejamos, agora, como se efectua essa solubilização.

*Mecanismo da solubilização pelos tensioactivos.* — Quando se dissolve ou dispersa um tensioactivo num líquido, as moléculas daquele comportam-se como entidades separadas, ficando adsorvidas à superfície deste último.

À medida, porém, que a concentração do tensioactivo aumenta atinge-se um ponto em que passará a haver um excesso deste, e a partir daí não mais ele poderá ser adsorvido à superfície do líquido. Mercê disso, as suas moléculas começam a concentrar-se no interior daquele, formando agregados moleculares submicroscópicos, denominados *micelas*.



**Fig. 321.** Micelas. (a) micela esférica de HARTLEY; (b) micela em bastonete de DEBYE; (c) micela lamelar de McBAINE

Tais micelas, constituídas por 50 a 150 moléculas do composto tensioactivo, encontram-se em solução aquosa sob a forma esférica, lamelar ou de bastonete, conforme se representa na Fig. 321, sendo de notar que as porções apolares ou lipófilas estão orientadas para o centro das mesmas.

A concentração a que se inicia a formação das referidas micelas denomina-se *concentração micelar crítica (C.M.C.)* e é dependente do tensioactivo considerado, sendo

tanto mais baixa quanto maior for a parte hidrocarbonada da respectiva molécula, como se pode ver na Tabela CXL. Por outro lado, a concentração micelar crítica dos tensoactivos sobe com o aumento da sua hidrofilia e por acção da temperatura, havendo para alguns deles um valor de temperatura acima do qual não se formam micelas, qualquer que seja a sua concentração na solução.

**Tabela CXL.** Variação da *C.M.C.* em função do n.º de átomos de carbono existentes na molécula de um tensoactivo \*

<i>Tensioactivo</i>	<i>N.º de átomos de carbono</i>	<i>C.M.C.</i>
Alquilossulfonatos de sódio	C <sub>8</sub>	0,1550
	C <sub>16</sub>	0,0009
Cloridratos de alquilaminas	C <sub>10</sub>	0,0400
	C <sub>18</sub>	0,0025
Sabões de ácidos gordos	C <sub>8</sub>	0,3900
	C <sub>10</sub>	0,0980
	C <sub>12</sub>	0,0255
	C <sub>14</sub>	0,0066
	C <sub>16</sub>	0,0018

\* MOORE e BELL, *Pharm. J.*, 182, 171, 1959.

No entanto, para que haja solubilização é necessário que o solubilizante esteja presente numa quantidade que pelo menos iguale a respectiva *C.M.C.*, pois sem micelas não pode conceber-se a hidrossolubilização de uma substância <sup>1</sup>.

Na realidade, o fenómeno da solubilização está intrinsecamente ligado à presença desses agregados moleculares coloidais, que actuam à semelhança dos fagócitos e como estes englobam as moléculas a solubilizar, as quais penetrarão mais ou menos profundamente no interior das micelas englobantes conforme o seu grau de polaridade.

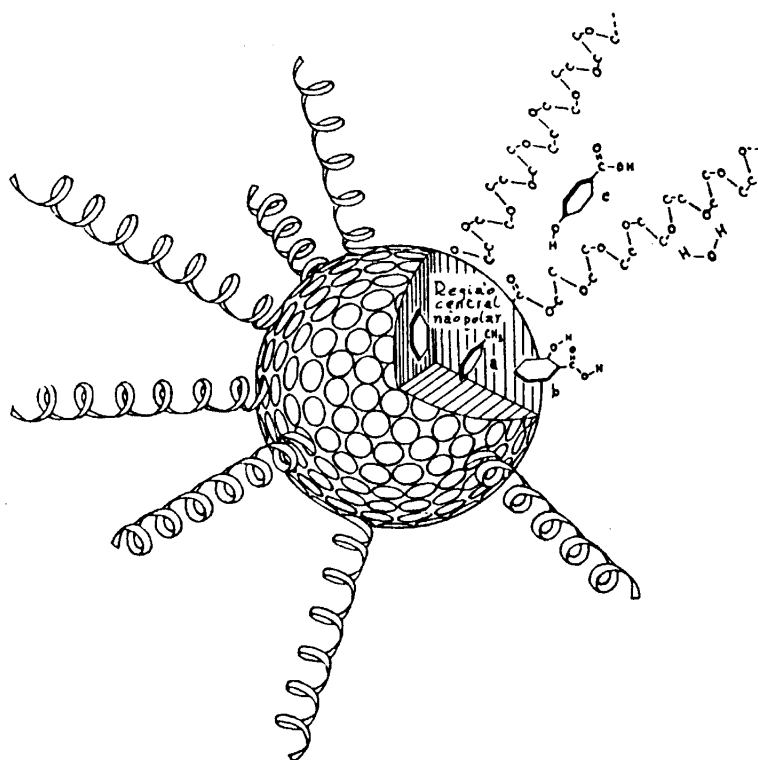
Assim, e dado que a zona central das micelas é, como atrás frizámos, constituída pela fracção apolar das moléculas do tensoactivo, admite-se que os compostos retintamente apolares serão solubilizados no interior daquelas.

Por seu turno, as substâncias semipolares dispersar-se-ão à periferia das micelas, com a respectiva porção apolar orientada para o interior e a parte polar dirigida para a região externa ou zona em paliçada.

Finalmente, os compostos de carácter nitidamente polar dispôr-se-ão na parte exterior da micela, sendo atraídos por forças dipolares para as cadeias de polioxietileno.

<sup>1</sup> Recentemente, tem-se dado a designação de *microemulsões* a estas soluções micelares, desde que se apresentem transparentes ou translúcidas (BOURNEL e SCHECHTER).

O que acabamos de dizer acha-se traduzido na Fig. 322, que representa, esquematicamente, o que se idealiza ser a micela esférica de um solubilizante não iónico, no exemplo considerado o monoestearato de polioxietileno.



**Fig. 322.** Representação de uma micela esférica formada por moléculas não polares de uma substância tensioactiva. a, molécula não polar solubilizada no interior da micela; b, molécula mais polar que a anterior, apresentando uma parte incrustada na zona central da micela e outra parte orientada para a região externa ou em paliçada, formada por cadeias de polioxietileno; c, uma molécula polar fixada na zona em paliçada da micela, atraída pelas forças dipolares das cadeias de polioxietileno. (Reproduzido de A. N. MARTIN, loc. cit.)

Tal imagem, retirada da conhecida obra de MARTIN, foi concebida de acordo com a sugestão de REICH, segundo a qual uma micela não iónica pode representar-se como semelhante a uma gotícula de óleo, cujo núcleo central é formado pela parte hidrocarbonada das moléculas do tensioactivo, ostentando, à superfície, as cadeias ondulantes de polioxietileno.

Na Fig. 322, as moléculas do benzeno e do tolueno, apolares, estão representadas como solubilizadas no interior da micela, constituída pela porção hidrocarbonada da molécula do tensioactivo. O ácido salicílico, mais polar, figura com a sua parte apolar

orientada para o interior da micela, ao passo que os grupos  $-OH$  e  $-COOH$  estão dirigidos para as cadeias hidrófilas de polioxietileno, entre as quais, por seu turno, se dispõe o ácido *p*-hidroxibenzóico, composto de características nitidamente polares.

*Aplicação dos tensioactivos na solubilização de fármacos.* Os tensioactivos têm sido utilizados na Tecnologia Farmacêutica para solubilizar numerosas substâncias medicamentosas, como óleos essenciais, produtos resinosos, alcatrão, sulfamidas, fenobarbital, vitaminas, hormonas corticosteróides e corantes.

A solubilização de uma determinada substância depende, antes de mais, da escolha do tensioactivo a utilizar, pois o sucesso da operação está ligado à utilização, na concentração conveniente, do composto mais apropriado a cada caso.

Quando não se disponha de informações adequadas a tal respeito, tanto a escolha como a determinação da concentração óptima do solubilizante a empregar terá que ser feita experimentalmente para cada exemplo concreto.

Tal escolha pode, de certo modo, ser facilitada tendo em consideração as seguintes generalizações, baseadas nos estudos levados a cabo neste domínio:

- 1) Numa série homóloga, a quantidade de substância solubilizada diminui ao aumentar o tamanho da sua cadeia carbonada. Assim, por exemplo, o hexano e o álcool octílico solubilizam-se melhor que o dodecano e o álcool octadecílico, respectivamente.
- 2) A quantidade solubilizada aumenta com o aumento da polaridade do produto a solubilizar.
- 3) A adição de sais inorgânicos a uma solução de um tensioactivo aumenta a solubilização de substâncias não polares mas diminui a das substâncias polares.
- 4) No caso dos tensioactivos não iónicos, verifica-se que os mais lipófilos <sup>1</sup> favorecem a solubilização máxima de uma substância de baixa polaridade, ao passo que os mais hidrófilos favorecem a solubilização dos produtos polares.

Estes factos encontram a sua explicação no que dissemos acerca do mecanismo de solubilização (pág. 928). A Tabela CXLI também demonstra que um composto pura-

**Tabela CXLI.** Solubilidade do difenilmetano e do álcool feniletílico em função do n.º de unidades oxietilénicas do solubilizante <sup>2</sup>

Substância solubilizada	N.º de unidades oxietilénicas						
	10	14	18	24	30	45	60
	Quantidade solubilizada						
Álcool feniletílico	6,50	7,50	8,30	7,60	6,50	5,70	5,40
Difenilmetano	3,06	2,04	1,70	1,36	0,68	0,68	0,34

<sup>1</sup> O E.H.L. terá que ser, porém, maior que 13.

<sup>2</sup> O E.H.L. do tensioactivo aumenta com o n.º de unidades polioxietilénicas.

mente hidrocarbonado, como o difenilmetano, portanto apolar, é solubilizado em maior quantidade por um tensioactivo com baixo número de unidades oxietilénicas, ao contrário do que é observado com o álcool feniletílico.

5) A quantidade solubilizada é dependente da concentração do tensioactivo. Na Tabela CXLII exemplifica-se este facto com o álcool feniletílico e o benzaldeído, indicando-se, para cada um destes compostos, a quantidade dissolvida e a solubilizada em função da percentagem de tensioactivo adicionada.

Tabela CXLII. Solubilização do álcool feniletílico e do benzaldeído em função da concentração do tensioactivo

	<i>Álcool feniletílico em 100 ml de solução do éter hexadecil-24-oxietilenoglicol</i>		
Concentração do tensioactivo	2,5 %	5 %	10 %
Quantidade de álcool em solução	1,60	1,60	1,60
Quantidade total solubilizada	3,24	5,04	8,28
Quantidade solubilizada na micela	1,64	3,44	6,68

	<i>Benzaldeído em 100 ml de solução de éter hexadecil-24-oxietilenoglicol</i>		
Concentração do tensioactivo	2,5 %	5 %	10 %
Quantidade de benzaldeído em solução	0,33	0,33	0,33
Quantidade total solubilizada	1,38	2,40	4,13
Quantidade solubilizada na micela	1,05	2,07	3,80

Esta acção solubilizante dos tensioactivos, cujos fundamentos teóricos acabámos de passar em revista, vem sendo largamente utilizada pela Tecnologia Farmacêutica para a preparação de soluções aquosas de numerosas substâncias hidroinsolúveis.

Na realidade, graças aos tensioactivos são numerosíssimos os compostos de alto interesse terapêutico, como vitaminas lipossolúveis, estrogénios, esteróides, etc., que podem ser administrados sob a forma de solução aquosa, com todas as vantagens a elas inerentes.

Assim, EKWALL e SJÖBLOM investigaram a solubilização, na água, de certos compostos hidroinsolúveis, tais como a testosterona, propionato de testosterona,  $\alpha$ -estradiol, estrona, progesterona e desoxicorticosterona, à custa de vários tensioactivos.

Entre os vários agentes solubilizantes ensaiados por aqueles autores figuram o oleato de sódio, o miristato de potássio, o sulfato de laurilo e sódio, o desoxicolato de sódio, o deidrocolato de sódio, e os polietilenoglicóis 1000, 1500 e 1540, com os quais é possível obterem-se soluções aquosas daquelas hormonas, lípidas, estáveis e susceptíveis de serem aquecidas à ebulição sem que se registre qualquer precipitação.

Também CANTAROW e colab. verificaram que o  $\alpha$ -estradiol, a estrona, o estriol, a progesterona, a androsterona, o calciferol, o metilestilbestrol, o naftaleno e a 2-metil-1,4-naftoquinona se solubilizam perfeitamente em soluções aquosas de deidrocolato de sódio.

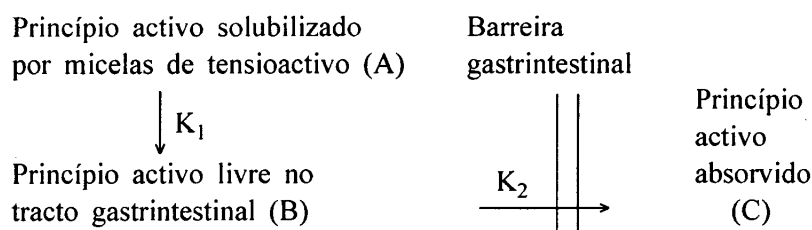
Por seu turno, JOHNSON descreve a obtenção de soluções aquosas estáveis de vários esteróides anti-inflamatórios, como a hidrocortisona, a 6-metil-hidrocortisona e a 16-hidroxi- $\alpha$ -fluoridrocortisona, à custa do *Tween 80*, utilizado em concentrações desde 2 a 25%.

São também bastante numerosos os trabalhos relativos à solubilização na água das vitaminas lipossolúveis à custa de tensioactivos. Assim, MOLLER preconiza a solubilização da vitamina A na água utilizando o *Tween 80* e a do calciferol recorrendo ao *Tween 20*.

Deve notar-se que a solubilização por tensioactivos levanta, por vezes, problemas importantes do ponto de vista biofarmacêutico, pois se em certos casos favorece a absorção das substâncias medicamentosas, noutros pode inibi-la. Com efeito, os agregados micelares que estão na base deste processo de solubilização, dadas as suas características estéricas e a natureza iónica da sua periferia, não passam através dos poros das membranas biológicas nem as atravessam por difusão passiva. Nestas condições, os agregados micelares encerrando os princípios activos não estarão, pois, directamente bio-disponíveis, conforme LEVY e col. assinalam.

No entanto, em muitos casos o fenómeno da micelização pode favorecer a absorção de um princípio activo, pois sendo aquela limitada pela solubilidade deste, tudo o que faça aumentar esta última concorre, como é lógico, para incrementar a sua absorção, mesmo que uma fracção “dissolvida” do princípio activo se encontre numa forma não directamente absorvível.

O esquema a seguir reproduzido, decalcado de GIBALDI, permite compreender o que atrás se diz. Assim, a velocidade de absorção do produto medicamentoso,  $K_2$ , é proporcional à quantidade do mesmo no estado livre, B, e como esta resulta elevada porque a partilha entre a fase micelar e não micelar é muito rápida, a velocidade de absorção será, quando isso se verifique, influenciada positivamente.



Por outro lado, os tensioactivos podem favorecer a transposição da barreira gastrointestinal por vários medicamentos quando formem com eles complexos mais lipossolúveis e, portanto, mais absorvíveis.

Ao utilizar-se um tensioactivo como agente solubilizante é necessário ter presente que estes produtos podem actuar directamente sobre certos processos fisiológicos, como o prolongamento do tempo da evacuação gástrica, a inibição de secreções ou a diminuição da motilidade intestinal.

Em vista do que se acabou de dizer, o seu emprego, sendo, sem dúvida, útil para resolver certos problemas de Tecnologia Farmacêutica, deve, no entanto, fazer-se com prudência quanto à sua escolha, sendo os mais utilizados, para efeitos de solubilização, os compostos de natureza não iónica.

#### 9.8.2.10.3.2.4. Solubilização em misturas de água com um ou mais líquidos

É bem conhecido o facto de determinados produtos solúveis na água se tornarem mais solúveis em misturas aquosas em que figurem um ou vários líquidos com ela miscíveis, geralmente compostos hidroxilados.

Na prática farmacêutica recorre-se, frequentemente, a esse artifício para se prepararem soluções aquosas de algumas substâncias cujas concentrações, por vezes, excedem bastante os respectivos coeficientes de solubilidade na água pura.

Exemplos disso não faltam e para ilustrar o que afirmamos basta citar, entre outros, os casos das Soluções de *Benzaldeidocianidrina* e de *Digitalina* da *Farmacopeia Portuguesa IV*, preparada a primeira por dissolução do soluto numa mistura hidroalcoólica e a segunda numa mistura hidroalcoólico-glicerinada.

Um tal procedimento já vem de longe e durante muito tempo foi norteado por um certo empirismo, mas a partir de 1957, porém, o uso de misturas de solventes começou a fazer-se em bases mais precisas e científicas.

De facto, naquele ano BARR e TICE chamaram a atenção para a circunstância de a solubilidade do fenobarbital e do pentobarbital em água misturada com outros solventes estar dependente da constante dielétrica da mistura utilizada.

Esta observação abriu perspectivas novas à solubilização de muitos fármacos, devendo creditar-se a MOORE a generalização de tal princípio à tecnologia das soluções. A ideia básica que presidiu à generalização feita por MOORE é a seguinte: se um produto é solúvel, na concentração pretendida, num determinado solvente, será igualmente solúvel numa mistura de líquidos combinados em proporções tais que originem uma constante dielétrica aproximadamente igual à do primitivo solvente.

No fundo, mais uma vez o conceito de que “o semelhante dissolve o semelhante” comprovou a sua utilidade prática. De facto, a solubilização de uma droga numa mistura de solventes depende, como diz PARUTA, de conseguir-se uma associação de dois ou mais líquidos, composta de molde a satisfazer a sua *exigência dielétrica*.

Reportando-nos somente ao caso dos solventes mistos em que figure a água, pois neste capítulo apenas estudamos as soluções aquosas, vejamos algumas aplicações práticas deste método de solubilização.

*Fenobarbital*. — A solubilidade normal deste composto é de 0,1 g/100 ml de água. Ela aumenta acentuadamente associando à água outros líquidos, como se pode ver na Tabela CXXIV, pág. 818, deste Volume. De notar que a solubilidade máxima é obtida quando a constante dielétrica da mistura anda à volta de 50.

*Esteróis*. — MOORE refere o caso da tentativa de solubilização de um determinado esterol na concentração de 0,2 mg/ml numa mistura aquosa.

Ensaiaados vários solventes, verificou-se experimentalmente que algumas associações de líquidos cuja constante dielétrica não ultrapassava 58 originavam uma solução do referido composto que se mantinha límpida quando conservada, durante três meses, à temperatura de 5°C.

As misturas ensaiadas foram as seguintes:

	I	II	III
Álcool	10	10	10
Álcool benzílico	2	2	2
Polioxietilenoglicol	25	20	30
Água	63	68	58
	<hr/> 100	<hr/> 100	<hr/> 100
Constante dielétrica calculada <sup>1</sup>	58	61	55
	IV	V	VI
Álcool	10	10	10
Álcool benzílico	2	2	2
Propilenoglicol	25	30	35
Água	63	58	53
	<hr/> 100	<hr/> 100	<hr/> 100
Constante dielétrica calculada <sup>1</sup>	61	58	56

O mesmo autor refere ainda o caso de um outro esterol, que se pretendia solubilizar numa mistura contendo 50% de água, na concentração de 2 mg/ml.

Chegou-se à conclusão da impossibilidade de se preparar uma tal solução, pois não existem solventes utilizáveis em preparações injectáveis que misturados com aquela proporção de água originassem uma constante dielétrica capaz de corresponder à *exigência dielétrica* do esteróide em causa.

---

<sup>1</sup> Veja-se na pág. 814 deste Volume como se faz este cálculo.

No entanto, como o produto era altamente solúvel em acetona ( $\epsilon = 21$ ), foi possível solubilizá-lo, na concentração requerida, nas seguintes misturas, cujas constantes dielétricas são iguais à da acetona:

	I	II	III
Álcool benzílico	31,1	17,8	30
Polioxietilenoglicol 400	25,5	44,5	5
Niacinamida	0,6	7,3	5
Dimetilacetamida	8,7	3,6	5
Constante dielétrica calculada	21	22	21

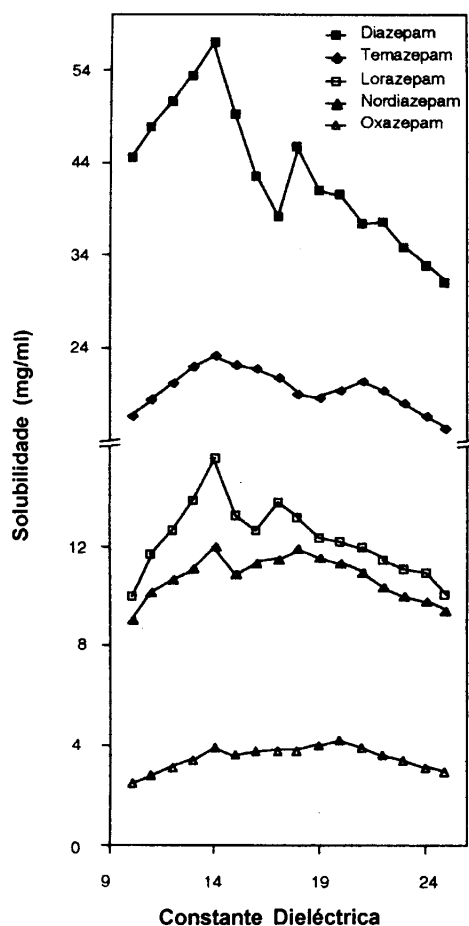


Fig. 323. Curvas de solubilidade de várias benzodiazepinas em função da constante dielétrica do solvente

A hidrocortisona, por seu turno, dissolve-se sem dificuldade na concentração de 2-8 mg/ml em álcool a 50% ( $\epsilon = 51,5$ ).

*Benzodiazepinas.* — FERREIRA e colab. determinaram a exigência dielétrica de várias 1,4-benzodiazepinas (desmetildiazepam, lorazepam, oxazepam e temazepam), compostos de natureza apolar, utilizando como solvente o álcool etílico e o éter etílico, cujas constantes dielétricas são, respectivamente, 25,7 e 4,34 a 20°C. As misturas binárias destes líquidos apresentavam valores de constante dielétrica compreendidos entre 10 e 25, zona em que a solubilidade das benzodiazepinas é máxima. Como se observa na Fig. 323, as 1,4-benzodiazepinas apresentam dois máximos de solubilidade nas misturas ensaiadas.

Segundo a definição de PARUTA, a exigência dielétrica das 1,4-benzodiazepinas estudadas é 14. No entanto, além de um máximo em 14, estes compostos apresentam um outro pico em valores de constante dielétrica mais elevados, variando este de substância para substância.

*Heterosidos.* — Já atrás dissemos que a *Farmacopeia Portuguesa IV* prepara a *solução de Digitalina* num solvente constituído por 46% de álcool, 40% de glicerina e 14% de água.

A esta mistura corresponde, aproximadamente, uma constante dieléctrica de 40, isto é, em números redondos, metade da da água, em que a substância é praticamente insolúvel.

Outros glucosidos cardiotónicos têm, aparentemente, *exigências dieléctricas* mais elevadas e um tanto próximas da constante dieléctrica da água.

Assim, o lanatosido é, geralmente, dissolvido em álcool a 10% ( $\epsilon = 75$ ) e o cilareno pode ser dissolvido em água contendo 15% de glicerina e 6% de álcool ( $\epsilon = 71,5$ ).

Já o mesmo não acontece, porém, com a digitoxina e a digoxina, cujo comportamento é semelhante ao da digitalina da *Farmacopeia Portuguesa IV*. Na realidade, a primeira é dissolvida em álcool a 40% ( $\epsilon = 52,5$ ) e a segunda em álcool a 70% ( $\epsilon = 42,1$ ).

Os exemplos dados não pretendem, de modo nenhum, esgotar o assunto, apenas se desejando, com eles, chamar a atenção para as possibilidades que este método oferece para a resolução de tantos problemas que a par e passo surgem ao farmacêutico.

#### 9.8.2.10.3.2.5. Agentes antioxidantes

É bastante extensa a lista das substâncias medicamentosas administradas em solução que estão sujeitas a alterações de carácter oxidativo por acção do oxigénio molecular.

Essas alterações, como já vimos a propósito dos óleos (pág. 854), são devidas a reacções em cadeia e estão dependentes de vários factores, como a temperatura, a acção da luz, a concentração de oxigénio, a presença de catalisadores e o pH do meio.

Por tal motivo, as soluções dos compostos auto-oxidáveis devem ser convenientemente protegidas, de modo a evitar-se ou retardar-se o mais possível o desencadeamento dos processos oxidativos.

Para isso, também no caso presente se recorre ao uso de antioxidantes, os quais, como é óbvio, deverão ser substâncias hidrossolúveis.

Respeitada esta condição, o emprego de antioxidantes para a protecção dos compostos auto-oxidáveis, quando dissolvidos em água, obedece aos mesmos princípios que regulam o seu emprego no caso dos óleos.

Daqui se infere que os antioxidantes utilizáveis nas soluções aquosas poderão actuar por interrupção das cadeias de radicais livres ou por mecanismos preventivos. Aliás, é vulgar usarem-se, simultaneamente, agentes protectores dos dois tipos, para se aproveitar o sinergismo que caracteriza uma tal associação.

Independentemente do uso de antioxidantes, deve ter-se em conta que a concentração do oxigénio na água exerce um papel importante nos processos oxidativos. Para isso, as substâncias facilmente oxidáveis só deverão ser dissolvidas em água destilada recentemente fervida e arrefecida, sendo prática corrente saturá-la com um gás inerte, especialmente o azoto, pois o anidrido carbónico, por alterar o pH, está contra-indicado em certos casos.

Por outro lado, a concentração hidrogeniónica condiciona muitas reacções de oxido-redução, pelo que em certas circunstâncias se impõe controlá-la convenientemente.

Não menos importante também é proteger as soluções de substâncias auto-oxidáveis da acção da luz, pois esta, como já tivemos ocasião de referir, pode actuar como factor catalítico na auto-oxidação.

E posto isto, vejamos quais os principais antioxidantes usados na conservação das soluções aquosas.

#### 9.8.2.10.3.2.5.1. Principais agentes antioxidantes para soluções aquosas

##### 1) Gás sulfuroso, sulfitos, bissulfitos e metabissulfitos

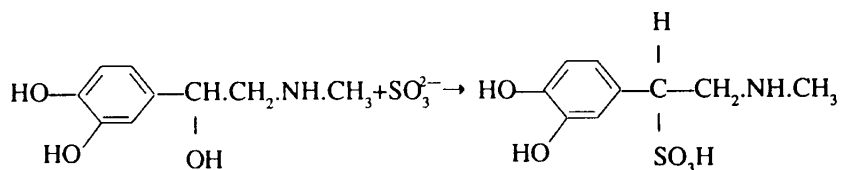
Contam-se entre os antioxidantes mais largamente utilizados na Tecnologia Farmacêutica para a protecção de várias substâncias auto-oxidáveis e o seu emprego é sancionado por algumas farmacopeias.

A circunstância de estes compostos, uma vez oxidados, não originarem produtos corados, constitui um dos factores que mais tem contribuído para o seu emprego na estabilização de soluções de substâncias medicamentosas.

Acontece, porém, que o anião  $\text{HSO}_3^-$  é dotado de certa reactividade, fixando-se sobre duplas ligações e dando compostos de adição com os aldeídos e algumas cetonas, além de poder intervir em certas reacções de decomposição, como acontece no caso da vitamina B<sub>1</sub>.

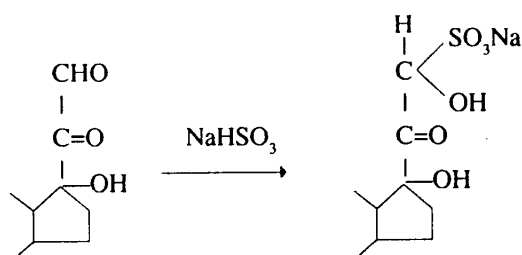
Por outro lado, SCHROETER *et al.* indicam que o bissulfito é capaz de reagir com a adrenalina e compostos análogos, tais como o *Methodren* e a *Sinefrina*.

No caso da adrenalina dá-se a fixação de um radical  $\text{SO}_3^{2-}$  sobre o carbono a que se liga a função álcool secundário, resultando um derivado sulfónico que já não apresenta a actividade óptica característica daquela amina simpaticomimética:



Tal reacção parece estar dependente da existência de um grupo alcoólico em posição *orto* ou *para* em relação ao núcleo benzénico, pois compostos *m*-hidroxilados, como a *Neosinefrina*, a salicilamida e o álcool *m*-hidroxibenzílico não reagem com o bis-sulfito.

A adição de bissulfito aos carbonilos das moléculas esteróidicas é bem conhecida. Se em alguns casos isso possa ser vantajoso, daí resultando, por exemplo, a solubilização de compostos como a hidrocortisona-21-aldeído por formação de um complexo aldeído-bissulfito, nem sempre tal acontece.



Na realidade, a adição de bissulfito ao grupo cetónico em 3 no núcleo A de alguns esteróides pode originar perda da sua actividade biológica.

Admite-se que o grupo aldeído da estreptomina também reaja com o bissulfito quando este é utilizado como estabilizante das respectivas soluções. Geralmente, estas adições ocorrem em pH ácido, sendo o aldeído regenerado à medida que o pH se desloca para a zona alcalina.

## 2) Ácido ascórbico

É também utilizado frequentemente como antioxidante na protecção de várias substâncias, como, por exemplo, a morfina, a apomorfina, a adrenalina, alcalóides da cravagem do centeio, etc.

## 3) Ésteres do ácido gálgico

Na pág. 863 já nos referimos ao emprego destes compostos como antioxidantes. Frisámos, então, que os membros desta série de peso molecular mais baixo, como os galhatos de metilo, de etilo e de propilo, são solúveis na água, ao passo que os outros são praticamente insolúveis neste solvente.

É natural, portanto, que tais substâncias sejam de grande utilidade na conservação de soluções aquosas de produtos auto-oxidáveis.

Entretanto, é curioso notar que nos sistemas solubilizados à custa de agentes tensoactivos não são os galhatos solúveis na água os mais activos como antioxidantes, conforme WAN e HWANG demonstraram.

Estes autores estudaram o efeito protector de vários galhatos sobre a oxidação do aldeído benzóico solubilizado em soluções de *Cetomacrogol 1000*<sup>1</sup>, em presença de sulfato cúprico, verificando que a sua eficiência, por ordem decrescente, é a seguinte:

galhato de dodecilo > gal. decilo > gal. octilo e etilo > gal. propilo > gal. metilo.

Tal facto está em total desacordo com o grau de solubilidade dos galhatos na água e nas soluções de *Cetomacrogol*, que é exactamente o inverso da ordem por que se manifesta a sua actividade antioxidante no sistema considerado.

A explicação deste comportamento reside, porém, na circunstância de a oxidação nos sistemas solubilizados se registar, sobretudo, na fase micelar. Deste modo, para que o antioxidante exerça o seu efeito protector eficientemente deve concentrar-se nas micelas, o que depende, como é lógico, do coeficiente da sua solubilidade na fase micelar e na fase aquosa.

Ora, tendo em atenção que, segundo WAN e HWANG, tal coeficiente é menor no caso do galhato de metilo e se torna maior à medida que o peso molecular do galhato aumenta<sup>2</sup>, é fácil compreender o motivo por que a actividade antioxidante destes compostos nos sistemas solubilizados aumenta à medida que sobe o respectivo peso molecular.

Do que acabámos de dizer, é evidente que, tratando-se de soluções verdadeiras, os galhatos solúveis na água constituem os antioxidantes mais eficazes, mas tal não acontece quando as substâncias a proteger estejam solubilizadas por tensoactivos.

Neste último caso, o factor de primordial importância a ter em conta é a concentração do galhato na fase micelar, pois é nela que se localiza a maior parte da substância susceptível de ser oxidada.

#### 4) *Agentes sequestrantes*

Quando estudámos os antioxidantes utilizados na protecção dos óleos (pág. 866), já tivemos ocasião de nos referirmos a estas substâncias, que actuam por um mecanismo preventivo, comportando-se como desactivadores de metais.

---

<sup>1</sup> Monoacetiléter do polietilenoglicol 1000.

<sup>2</sup> O galhato de etilo comporta-se de modo anómalo, pois reage com a porção polioxi-etilénica do tensoactivo, tudo levando a supor, por isso, que se concentra mais na fase micelar que os galhatos de metilo e de propilo.

A sequestração pode ser definida como a formação de complexos ou quelatos solúveis de iões metálicos por uma reacção que implica a combinação de um dador com um receptor de electrões.

O agente sequestrador funciona como dador e o ião metálico como receptor de electrões, resultando um *quelato* se o átomo metálico fica englobado numa estrutura cíclica, ou um *complexo* quando tal não se verifica.

A importância dos agentes sequestrantes na tecnologia das soluções reside no facto de tais substâncias alterarem as propriedades químicas originais dos iões metálicos com os quais se ligam.

Assim, quando um ião metálico é posto em presença de um agente sequestrante, o catião reage com a parte aniónica da molécula do sequestrante, formando-se, mercê disso, um quelato ou um complexo que, ordinariamente, possui propriedades químicas totalmente diferentes das que caracterizam o catião não ligado.

É graças a esta propriedade que os sequestradores são hoje largamente utilizados na tecnologia farmacêutica, pois, desactivando os iões metálicos, impedem que estes precipitem, catalisem a oxidação ou provoquem outras alterações de numerosas substâncias medicamentosas.

#### 5) *Principais agentes sequestrantes utilizados nas soluções aquosas*

Ao tratarmos destes agentes como protectores da auto-oxidação das soluções oleosas, já nos referimos àqueles que são mais utilizados no campo farmacêutico.

Apenas acrescentaremos, agora, que os sequestrantes se podem dividir em duas categorias: os agentes inorgânicos e os de natureza orgânica.

Entre os primeiros figuram, sobretudo, os polifosfatos, capazes de formarem complexos muito solúveis com todos os iões metálicos, sendo largamente utilizados na indústria dos detergentes líquidos.

Os sequestrantes orgânicos têm, porém, maior interesse farmacêutico, e a esta categoria pertencem os quelantes mais usados em farmácia, ou sejam, os ácidos hidroxilados e os derivados dos ácidos aminopolicarboxílicos.

Entre os ácidos hidroxilados mais vulgarmente utilizados contam-se os ácidos cítrico, tartárico e glucónico. Este último, como aliás outros ácidos derivados dos açúcares, possui maior efeito sequestrante em meio alcalino, o que se deve, segundo MEHLTRETTER *et al.*, a uma maior ionização do hidrogénio dos grupos hidroxílicos em presença de solução de hidróxido de sódio.

É bom notar, porém, que concentrações relativamente elevadas de álcali reduzem o efeito sequestrante dos ácidos derivados dos açúcares, devido, possivelmente, à formação, com os hidroxilos, de sais de sódio estáveis.

Os sais de sódio do ácido etilenodiaminotetracético são também largamente utilizados como agentes sequestrantes na protecção das soluções aquosas de substâncias facilmente oxidáveis, como, por exemplo, o ácido ascórbico.

Como já dissemos no caso dos óleos, os agentes sequestradores também não se utilizam isoladamente na protecção das soluções aquosas de substâncias auto-oxidáveis. De facto, para serem eficazes devem estar associados aos antioxidantes que actuam por remoção de radicais livres, de modo a aproveitar-se o sinergismo que resulta de tal associação, como foi posto em evidência por WAN e HWANG.

#### 9.8.2.10.3.2.6. Agentes conservantes

Nesta rubrica apenas consideramos como *conservantes* aquelas substâncias dotadas de acção germicida ou germistática, as quais, portanto, se destinam a evitar as alterações que possam ocorrer numa preparação medicamentosa proveniente de proliferação microbiana.

É bastante extensa a lista dos conservantes susceptíveis de serem utilizados em preparações farmacêuticas, a qual engloba compostos da mais variada natureza, tais como: álcoois e derivados, ácidos e sais orgânicos alifáticos, ácidos aromáticos e derivados, fenóis e derivados, sais organometálicos e compostos de amónio quaternário.

Acontece que várias farmacopeias modernas sancionam o uso de conservantes para a preservação de certas formas farmacêuticas, especialmente as soluções injectáveis e colírios, nelas se indicando quais as substâncias permitidas e as respectivas concentrações máximas em que podem ser utilizadas.

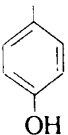
Dado que as soluções injectáveis e para aplicação tópica, como as soluções nasais, oftálmicas e óticas, serão tratadas em capítulos distintos, apenas nos referiremos, por agora, aos conservantes mais usados na preservação das soluções para administração oral e para uso externo.

##### 9.8.2.10.3.2.6.1. Conservantes de soluções para administração oral

As substâncias utilizadas para este fim devem ser criteriosamente escolhidas, nunca se devendo empregar compostos que confiram cor, cheiro, ou gosto às preparações a que se adicionem. Mencionamos, seguidamente, os conservantes mais utilizados nas soluções para uso oral.

- 1) *Álcool etílico*. — Deve figurar na concentração de 15 a 17%.
- 2) *Benzoato de sódio*. — Usa-se na concentração de 5 a 10%, conforme o pH do meio. É muito mais activo a pH inferior a 4.
- 3) *Glicerina*. — Utiliza-se na proporção de 20 a 40%.
- 4) *Ésteres do ácido p-hidroxibenzóico*. — Estes compostos foram propostos como agentes antimicrobianos por SABALITSHKA em 1924, sendo actualmente muito utilizados na preservação de preparações farmacêuticas. Em geral, são conhecidos pelas designações genéricas de *Nipas*, *Parasepts* e *Parabenos*, tendo sido preparados vários destes ésteres, cujas características se indicam na Tabela CXLIII.

Tabela CXLIII. Ésteres do ácido *p*-hidroxibenzóico

		Solubiliade (g/100 ml)					
	Designação	R	PM	Acetona	Etanol	Propile- noglicol	Água
	Metilparabeno, Solbrol, Nipagin M	Metil	152	68	52	22	0,25(2)
	Etilparabeno, Nipagin A	Etil	166	84	70	25	0,17(0,86)
	Propilparabeno, Tegosep P, Nipasol M	Propil	180	105	95	26	0,05(0,30)
	Butilparabeno, Butaben	Butil	194	240	210	110	0,02(0,15)
	Benzilparabeno, Nipabenzyl	Benzil	228	102	72	13	0,006(0,09)

Os n.ºs entre parêntesis indicam a solubilidade na água a 80°C.

Alguns deles, como o *metil* e *propilparabenos*, são oficiais em várias farmacopeias, como o *Codex*, a *U.S.P.*, a *Farmacopeia Britânica* e a *Farmacopeia Portuguesa V*.

A actividade antimicrobiana dos *parabenos* parece ser maior sobre os fungos do que sobre as bactérias, tendo-se verificado que, para cada espécie ensaiada, ela é maior à medida que o peso molecular do composto considerado aumenta. Assim, por exemplo, face ao *Aspergillus fumigatus* o composto mais activo é o *butilparabeno*, seguindo-se-lhe, por ordem decrescente, o *propil*, o *etil* e, finalmente, o *metilparabeno*.

Este facto reveste-se de um significado especial, pois só assim se compreende como é possível utilizar, na prática, toda esta gama de compostos, quando a respectiva solubilidade na água diminui, progressivamente, à medida que os seus pesos moleculares se tornam mais elevados.

Aliás, a reduzida solubilidade dos *parabenos* na água pode ser aumentada, acentuadamente, aquecendo-a a 80°C, sendo fácil, em tais condições, dissolvê-los na concentração em que exercem plenamente a sua actividade antifúngica, a qual se situa, conforme os casos, entre 0,05 e 0,2%.

Actualmente, é vulgar utilizarem-se combinações de dois ou mais ésteres do ácido *p*-hidroxibenzóico, pois com tais misturas obtém-se um efeito antimicrobiano mais acentuado.

Assim, é corrente usar-se 0,18% de *metilparabeno* e 0,02% de *propilparabeno* na conservação de várias soluções medicamentosas, existindo no mercado produtos constituídos por misturas destas duas substâncias<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> *Nipacombin* e *Nipaset* são marcas comerciais destas misturas, contendo 65% de *metilparabeno* e 35% de *propilparabeno*.

Apesar da sua incontestada utilidade como agentes conservadores, deve notar-se que os ésteres do ácido *p*-hidroxibenzóico podem ser inactivados por vários compostos, nomeadamente pelos tensioactivos derivados do polioxietilenoglicol.

A HIGUCHI e colab. se deve a demonstração da tendência apresentada pelos derivados fenólicos para formarem complexos moleculares com os polioxietilenoglicóis, mas foram PATEL e KOSTENBAUER que estudaram, quantitativamente, a interacção registada entre o *Tween 80* e os *metil e propilparabenos*.

Utilizando um método de diálise, estes últimos autores puderam verificar que os referidos compostos se combinam em elevado grau com o *Tween 80*, a tal ponto que em presença de 5% deste apenas 11% do total do éster metílico e 4,5% do total do derivado propílico se encontram livres.

Isto explica por que em tais condições os *parabenos* são ineficazes quando utilizados nas concentrações habituais, pois a quantidade que se mantém livre é manifestamente inferior à necessária para que exerçam a sua actividade antimicrobiana.

Aliás, PISANO e colab. demonstraram que a actividade dos *parabenos* em presença de *Tween 80* é função da quantidade não complexada, tornando-se necessário, em tais circunstâncias, calcular a concentração a utilizar para se obter o desejado efeito antifúngico. Para isso, basta multiplicar a concentração do *parabeno* habitualmente empregada pelo cociente entre a quantidade total do mesmo e a quantidade que se encontra livre em presença da concentração de *Tween 80* que figura na fórmula.

É bom notar que esta inactivação dos ésteres do ácido *p*-hidroxibenzóico não ocorre apenas frente aos *Tweens*. De facto, foi verificado que ela se regista, igualmente, por acção de certos compostos macromoleculares, como a goma adraganta, metilcelulose, polietilenoglicóis, pectina e alginato de sódio.

Finalmente, MIYAWAKI e colab. chamam a atenção para o facto de ser possível uma inactivação, ainda que em grau bastante mais limitado, dos *parabenos* por interacção com a gelatina, P.V.P., carboximetilcelulose e Carbowax 400.

#### 9.8.2.10.3.2.6.2. Conservantes de soluções para uso externo

Como é óbvio, a escolha dos conservantes para a preservação de soluções para aplicação externa está sujeita a condicionalismos bastante menos limitados do que no caso das preparações para uso oral.

São, por isso, vários os compostos utilizados para a conservação das soluções aquosas destinadas a serem aplicadas externamente, e entre as que são mais vulgarmente empregadas para tal contam-se as seguintes substâncias:

Ácido benzóico: 1:10 000  
 Ácido sórbico: 1:2 000  
 Álcool feniletílico: 1:200  
 Aldeído cinâmico: 1:10 000  
 Benzoato de sódio: 1:1 000  
 Borato de fenilmercúrio: 1:14 000  
 Cloreto de benzalcónio: 1:500 a 1:10 000  
 Cloretona: 1:200  
 Fenol: 1:200  
 Nitrato de fenilmercúrio: 1:50 000 a 1:100 000  
 Etilmercuritiosalicilato de sódio: 1:5 000 a 1:10 000

#### 9.8.2.10.3.2.7. Agentes correctivos da cor

Se bem que este grupo de substâncias correctivas não tenha qualquer influência nas propriedades terapêuticas dos medicamentos, acontece, porém, que a boa aceitação de muitos deles se deve a tais produtos.

Assim, por exemplo, verifica-se que as soluções incolores, são, em regra, mal aceites pelos pacientes, especialmente as crianças, as quais são particularmente atraídas pelos produtos corados de vermelho, azul ou violáceo.

Por tal motivo, desde há muito que é prática corrente corar numerosas preparações farmacêuticas, quer sejam líquidas, sólidas ou de consistência pastosa.

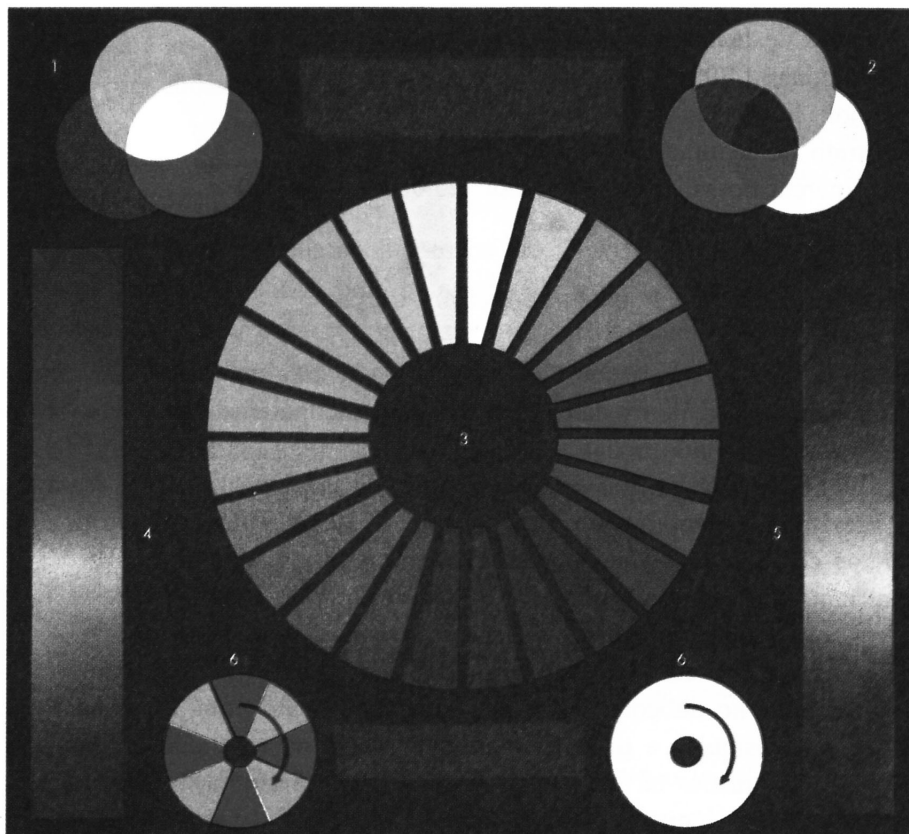
Admite-se hoje que as cores têm um verdadeiro efeito psicológico, pois criam ilusões ou associações no subconsciente, as quais modificam com frequência a afectividade, a disposição psíquica e o comportamento. Numa palavra, dão origem a emoções.

Por todas estas razões há numerosos estudos sobre a coloração, não só no domínio medicamentoso mas principalmente, e como é lógico, no que respeita à moda e ao “marketing”, de um modo geral. Assim, é hoje ponto assente admitir-se que certas cores têm efeito estimulante ou excitante, enquanto que outras são consideradas calmantes para a maioria dos indivíduos.

O espectro solar, como é sabido, é constituído por um feixe de sete cores que vão dos maiores aos menores comprimentos de onda: vermelho, laranja, amarelo, verde, azul, turquesa e violeta. A mistura das cores básicas origina o que chamamos *cores secundárias*: amarelo + azul = verde; azul + vermelho = violeta; amarelo + vermelho = laranja. Chamam-se *cores complementares* às cores que estão opostas no círculo cromático (ver Fig. 324), tal como o verde relativamente ao vermelho, o amarelo ao violeta, o laranja ao azul, etc.

O branco resulta da soma de todas as radiações luminosas, o que significa que não há absorção de luz. Já o preto absorve todas as radiações luminosas que recebe, não havendo, por isso, reflexão da luz.

De acordo com a experiência sensorial, as cores são também classificadas em *quentes*, *frias* e *intermédias*. Os vermelhos, laranjas e amarelos são cores quentes; o violeta, azul-violeta, azul, azul-esverdeado e o verde são cores frias; o amarelo-esverdeado e o vermelho-violeta são cores intermédias.



**Fig. 324.** Teoria das cores: 1 — mistura aditiva de cores; 2 — mistura subtrativa de cores; 3 — o círculo de cores de 24 tonalidades; 4 — espectro fisiológico de um observador quase normal (com leve esbatimento no verde); 5 — espectro fisiológico de um daltónico (para o verde e encarnado); 6a — fusão devida ao movimento rotativo, em virtude do cansaço dos nervos visuais, das cores verde e vermelha para o amarelo (6b)

Na Tabela CXLIV indicamos aspectos dos efeitos psicológicos das cores e de algumas das suas tonalidades, como o gosto, o cheiro, a temperatura e a acção psíquica dominante.

A estas emoções provocadas pelas cores podemos acrescentar que o branco, em regra, nos dá a sensação de limpeza, pureza, frescura, inocência ou santidade, enquanto que o preto traduz silêncio, morte, tristeza, opressão ou poder.

Tabela CXLIV. Efeitos psicológicos da cor

<i>Cor</i>	<i>Gosto</i>	<i>Cheiro</i>	<i>Temperatura</i>	<i>Acção psíquica dominante</i>
Vermelho	Doce	—	Quente	Excitação; perigo; vida
Laranja	Doce	Apimentado	Muito quente	Estímulo
Amarelo	Doce	—	Muito quente	Calor; vivacidade; estimulação
Amarelo-verde	Ácido	—	—	—
Verde	—	Levemente aromático	Frio a neutro	Calmante; tranquilidade; natureza; vida
Azul-Céu	Salgado	—	—	—
Azul	—	—	Frio	Calmante
Violeta	Amargo	Perfume	Frio	Estimulação; inquietude
Rosa	Adocicado	—	—	—
Lilás	—	Perfume	—	—
Castanho	Amargo	—	Neutro	Estimulação
Cinzento	Salgado	—	—	—

Claramente que, a propósito de medicamentos, variados destes aspectos têm mínima relevância. Entretanto, parece lógico que o azul se deveria utilizar para medicamentos calmantes (preparações líquidas ou sólidas indutoras do sono, cápsulas tranquilizantes, etc.), o amarelo deveria ser escolhido, preferencialmente, para estimulantes (anti-depressivos, por exemplo), o vermelho seria utilizado sempre que a medicação estivesse relacionada com o sangue (fórmulas hematopoiéticas, por exemplo), enquanto que o verde seria cor de eleição para os medicamentos destinados às vias respiratórias, já que sugere a própria natureza.

Na prática habitual seguem-se muito pouco os preceitos enunciados e os desmandos são os mais diversos, a não ser quando a força de vendas se decide a comandar todo o processo. Infelizmente, este aspecto da Farmácia ainda carece de regulamentação, pois embora já muito se saiba a respeito da cor quando relacionada com o “Marketing”, pouco ainda é conhecido no que concerne ao medicamento.

Se bem que, em princípio, os corantes utilizáveis nas preparações farmacêuticas possam ser de origem natural ou sintética, em geral estes últimos são os mais vulgarmente utilizados na coloração de soluções aquosas, dada a sua maior hidrossolubilidade.

No entanto, como já tivemos ocasião de referir quando tratámos do emprego dos corantes nos comprimidos, a escolha destes produtos a utilizar em preparações farmacêuticas está sujeita a um critério de selecção muito severo, pois que numerosos corantes, principalmente os de natureza sintética, são extraordinariamente perigosos para o organismo humano.

Por esse motivo, várias farmacopeias modernas tomaram a louvável iniciativa de incluírem, nos respectivos textos, listas de corantes utilizáveis nas preparações medicamentosas, habilitando, assim, os farmacêuticos a poderem escolher, dentre os produtos inócuos que nelas constam, os que melhor se ajustem aos fins pretendidos (ver págs. 345-347, I Volume).

Muito recentemente a Farmacopeia Portuguesa V publicou uma adenda à Parte I, constituída por uma monografia intitulada “Coloração de Medicamentos”. Nesta incluem-se normas gerais sobre a coloração de medicamentos, embalagem, rotulagem e conservação dos corantes e uma lista de corantes recomendados para os medicamentos.

A Tabela CXLV é uma transcrição da citada lista de corantes.

#### **9.8.2.10.3.2.7.1. Propriedades a que devem obedecer os corantes para uso farmacêutico**

É evidente que a primeira qualidade a exigir a um produto destes é a de que seja absolutamente inócuo e desprovido de qualquer actividade fisiológica.

Além desta propriedade, que é de capital importância, os corantes a utilizar nas preparações farmacêuticas devem obedecer a um certo número de outros requisitos, que, a não se verificarem, poderão, em muitos casos, ser a causa de inúmeras complicações do ponto de vista tecnológico. São eles, em resumo, os seguintes:

- a) Terem uma composição química definida.
- b) Serem hidrossolúveis.
- c) Terem grande capacidade de coloração em concentrações mínimas.
- d) Serem estáveis ao calor e à luz e manterem essa estabilidade durante longo tempo.
- e) Serem estáveis a variações de pH e em presença de oxidantes e redutores.
- f) Serem compatíveis com todas as substâncias que façam parte da composição do produto a corar.
- g) Não possuírem odor e gosto desagradáveis.

Na Tabela CXLVI, pág. 955, indica-se o comportamento dos corantes autorizados em preparações farmacêuticas perante alguns factores susceptíveis de influenciarem a estabilidade das respectivas cores e aí se pode ver que poucos são, na verdade, os produtos que obedecem aos requisitos acabados de enumerar.

Como ressalta do exame da referida Tabela, a maioria dos corantes usados é mais ou menos influenciada pelos ácidos, agentes alcalinos, substâncias redutoras e oxidantes, e ainda pela luz. Na opinião de DENOËL, esta, dada a sua energia, é o agente responsável por muitas das alterações sofridas pelos corantes, pelo que uma das qualidades mais

Tabela CXLV. Corantes recomendados para medicamentos \*

<i>Cor e n.º da UE</i>	<i>Denominação comum</i>	<i>Outros nomes usuais</i>	<i>Denominação química ou descrição sumária</i>
<b>1. CORANTES ORGÂNICOS NATURAIS</b>			
<i>amarelos</i> E 100	Curcumina	“Cúrcuma”	Produto extraído da cúrcuma e constituído principalmente pela 1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona-6,7-dimetil-9-(D'-l'-ribitol)isoaloxazina.
E 101	Riboflavina	Vitamina B <sub>2</sub>	
<i>vermelhos</i> E 120	Carmim	“Cochonilha” Vermelho natural n.º 4	Laca aluminica, ou aluminico-cálcica do ácido carmínico, corante antraquinónico extraído da cochonilha.
<i>verdes</i> E 140	Clorofilas e clorofilinas	Verde natural n.º 3	Complexos porfirínicos (lipossolúveis ou hidrossolúveis) extraídos ou obtidos a partir de plantas verdes.
<i>negros</i> E 153	Carvão vegetal	Carvão activado	Carvão vegetal activado, medicinal.
<i>colorações diversas</i> E 160 a	Betacaroteno	Alaranjado alimentar n.º 5	Carotenóide extraído de vegetais ou obtido por síntese, com predominância da forma <i>trans</i> .
E 161 g	Cantaxantina	Alaranjado alimentar n.º 8	Produto do grupo das xantofilas (carotenodionas) extraído de substâncias animais ou vegetais ou obtido por síntese.
E 162	Vermelho de beterraba	“Betanina”	Extracto aquoso da raiz da beterraba vermelha, contendo uma mistura de betalaínas.

\* Farmacopeia Portuguesa V (1987)

Tabela CXLV. (Continuação)

<i>Cor e n.º da UE</i>	<i>Denominação comum</i>	<i>Outros nomes usuais</i>	<i>Denominação química ou descrição sumária</i>
II. CORANTES ORGÂNICOS SINTÉTICOS			
<i>amarelos</i> E 102	Tartrazina <sup>1</sup>	Amarelo alimentar n.º 4	Sal trissódico do ácido 3-carboxi-5-hidroxi- <i>l</i> p-sulfofenil-4 <i>p</i> -sulfofenilazopirazol.
E 104	Amarelo de quinoleína	Amarelo alimentar n.º 13	Sal dissódico do ácido 2-(2-quinolil)-indano-diona-1,3-dissulfónico.
<i>vermelhos</i> E 122	Azorrubina	Carmoisina Vermelho alimentar n.º 3	Sal dissódico do ácido 2-(4'-sulfo- <i>l</i> -naftilazo)- <i>l</i> -naftol-4-sulfónico.
E 123	Amarante	Vermelho alimentar n.º 9	Sal trissódico do ácido 3-hidroxi-4-(4-sulfo-nafto- <i>l</i> -il-azo)naftaleno-2,7-dissulfónico.
E 127	Eritrosina	Vermelho alimentar n.º 14	Sal dissódico ou dipotássico da 2',4',5',7'-tetraiodofluoresceína.
<i>azuis</i> E 131	Azul patenteado V	Azul alimentar n.º 5	Sal cálcico do ácido 4-[ $\alpha$ -[ <i>p</i> -dietilaminofenil)- $\alpha$ -[4-dietiliminociclo-hexa-2,5-dienilideno)metil]-6-hidroxibenzeno-1,3-dissulfónico.
E 132	Indigotina	Carmim de indigo. Azul alimentar n.º 1	3,3'-dioxo-2,2'-bis-indolindeno-5,5'-dissulfonato dissódico.
<i>verdes</i> E 142	Verde ácido brilhante BS	Verde S Verde alimentar n.º 4	1-[4-dimetilamino- $\alpha$ -[4-dimetiliminociclo-hexa-2,5-dienilideno)benzil]-2-hidroxinaftaleno-3,6-dissulfonato de sódio.
<i>negros</i> E 151	Negro brilhante NB	Negro PN Negro alimentar n.º 1	Sal tetrassódico do ácido 2-[4-[sulfofenil-azo]-7-sulfo- <i>l</i> -naftilazo]-8-acetamido- <i>l</i> -naftol-3,5-dissulfónico.

<sup>1</sup> Quando for utilizado este corante, é obrigatório mencioná-lo no rótulo.

Tabela CXLV. (Continuação)

<i>Cor e n.º da UE</i>	<i>Denominação comum</i>	<i>Outros nomes usuais</i>	<i>Denominação química ou descrição sumária</i>
III. CORANTES MINERAIS			
<i>brancos</i> E 170	Carbonato de cálcio	Carbonato de cálcio precipitado	Composto obtido por reacção dos carbonatos alcalinos com os sais de cálcio.
E 171	Dióxido de titânio	Branco de titânio Anidrido titânico	Composto oxigenado de titânio tetravalente, obtido por precipitação.
<i>colorações diversas</i> E 172	Óxido de ferro, amarelo	Ocre	Óxido férrico hidratado, preparado por processos químicos.
E 172	Óxido de ferro, vermelho	Sesquióxido de ferro T e r r a d e Sienna	Óxido férrico anidro.
E 172	Óxido de ferro, negro	Óxido de ferro magnético	Óxido ferroso-férrico.

apreciadas nestes produtos é, precisamente, a sua estabilidade à luz. Por esse motivo, os principais ensaios executados na análise dos corantes baseiam-se na resistência dos mesmos face às radiações do espectro.

Em tais ensaios procura-se determinar a acção de diversas fontes luminosas, tais como a luz do dia, a luz solar difusa, luzes artificiais obtidas em câmaras de iluminação, utilizando iluminação moderada ou intensa, de modo a proceder-se a ensaios acelerados tendentes a prever o comportamento ulterior dos corantes nas preparações farmacêuticas e a seleccionar, igualmente, os vidros a usar no acondicionamento dos produtos corados, capazes de eliminar as radiações mais nocivas para os mesmos.

Inicialmente, pensava-se que as radiações mais susceptíveis de provocarem alterações nos corantes eram aquelas confinadas à região do ultravioleta, mas cedo se verifi-

cou que também era preciso considerar a nocividade das radiações de maior comprimento de onda. Por isso é que a Farmacopeia Austríaca de 1960 começou por estabelecer que essa zona nociva ia até 420 nm, zona essa alargada até aos 450 nm pela U.S.P. XVI. No entanto, CZESTCH-LINDENWALD considera que as radiações cujo comprimento de onda vai até 600 nm devem ser consideradas como agressivas para os corantes.

Se bem que as alterações dos corantes possam ser apreciadas, mais ou menos subjectivamente, por simples observação visual, essas alterações são rigorosamente avaliadas por ensaios espectrofotométricos, comparando-se os espectros de absorção de uma solução do corante em prova antes e depois de a mesma ser submetida a uma iluminação em condições determinadas.

A estabilidade dos corantes pode ser estabelecida de acordo com uma escala comportando 8 termos, utilizando uma série de padrões de origem vegetal, adoptados por convenção internacional. Segundo a norma francesa NF-G-07-012, essa escala é a seguinte:

8		estabilidade excepcional
7	»	excelente
6	»	muito boa
5	»	boa
4	»	razoável
3	»	medíocre
2	»	fraca
1	»	muito fraca

Segundo BÂLATRE, dos corantes mencionados na Tabela CXLV o amarelo-sol e a tartrazina apresentam uma estabilidade correspondente ao grau 5 da escala atrás mencionada e o amarante uma estabilidade de grau 4, ao passo que a eritrosina e a indigotina revelaram situar-se no último grau da mesma, pelo que o seu emprego não é recomendável.

#### 9.8.2.10.3.2.7.2. Tecnologia do emprego dos corantes

A aplicação dos corantes constitui uma arte que apenas se aprende à custa de laboriosa experiência, pois não existem regras precisas e detalhadas que regulem a sua utilização na prática.

Em princípio, deve ter-se presente que cada preparação a corar representa um caso *sui generis* que deve ser cuidadosamente estudado, pois só assim se poderá escolher o corante mais compatível com os produtos que nela figurem e capaz de originar, com ela, a coloração pretendida.

Na prática, é recomendável preparar uma solução mãe do corante, que será utilizada ulteriormente, na quantidade necessária para a coloração de cada preparação. As soluções mães dos corantes devem ser renovadas periodicamente, pois com o tempo podem sofrer alterações que promovem uma destruição parcial das respectivas cores, devendo, além disso, ser conservadas ao abrigo da luz.

Por outro lado, o corante deve ser utilizado sempre na mínima concentração possível, a fim de evitar que o medicamento por ele corado manche irremediavelmente qualquer peça de roupa sobre a qual seja casualmente derramado. São as seguintes as concentrações limites de corantes usadas em preparações farmacêuticas:

<i>Natureza da preparação</i>	<i>Concentrações limites de corantes</i>
Emulsões pastosas	0,0005-0,001%
Emulsões líquidas	0,001-0,005%
Soluções	0,005%

Em última análise, pode dizer-se que a quantidade de corante a utilizar dependerá não só da intensidade da cor a obter como também da espessura do recipiente em que a preparação vier a ser acondicionada.

Além disso, deve ter-se em conta que, à parte a circunstância de se manifestarem, por vezes, predilecções especiais por parte dos doentes para determinadas cores, e esse é o caso especial das crianças, a que já aludimos, a escolha do corante a utilizar em determinados casos está subordinada a razões de ordem psicológica.

Na realidade, desde há muito que se estabeleceu uma íntima associação entre determinados aromas e certas cores, daí resultando que tal binómio terá que ser rigorosamente observado, sob pena de a preparação ser mal aceite pelos doentes.

Assim, a hortelã-pimenta deverá estar sempre associada ao verde, ao gosto a laranja um tom amarelo-alaranjado, ao limão e à banana o amarelo, ao sabor a morangos, groselha ou cerejas o vermelho, etc., reservando-se apenas a liberdade e fantasia de coloração para aqueles produtos de sabor complexo e mal definido.

#### 9.8.2.10.3.2.7.3. Incompatibilidades dos corantes

Outro aspecto muito importante relacionado com o uso dos corantes em preparações farmacêuticas diz respeito às incompatibilidades apresentadas por estes produtos face aos outros componentes das fórmulas em que sejam utilizados, de que resulta, geralmente, uma diminuição da coloração pretendida.

Como regra geral, pode dizer-se que os corantes básicos são incompatíveis com as substâncias orgânicas que, por ionização, originam iões negativos de grande massa.

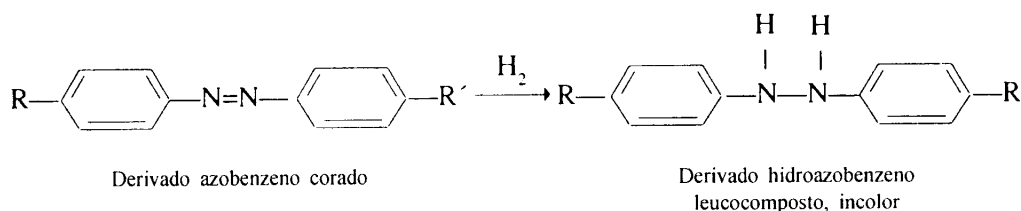
Assim, é de esperar que os sabões, taninos e corantes ácidos, por exemplo, possam originar precipitados com os corantes básicos, se bem que, por vezes, a reacção seja relativamente lenta e tal incompatibilidade se manifeste, portanto, tardiamente. Do mesmo modo, os corantes ácidos podem ser precipitados por moléculas que, por ionização, originem grandes iões de carga positiva.

Por outro lado, os derivados sódicos de muitos corantes ácidos e básicos, que são hidrossolúveis, podem ser insolubilizados se nas soluções existem compostos capazes de os decomporem. Assim, em meio aquoso ácido, os fenatos e sais sódicos de ácidos carboxílicos são facilmente precipitados. Tal decomposição depende do pH da solução, ocorrendo mesmo em presença de sais de ácidos fortes e bases fracas, como os sais minerais de alcalóides e de aminas, por exemplo.

No entanto, os corantes ácidos sulfonados, sob a forma de sais sódicos, são bastante mais resistentes a esta decomposição. De facto, permanecem estáveis em presença de ácidos orgânicos ou de sais minerais de bases orgânicas, devendo-se este comportamento à força ácida dos referidos grupos sulfónicos neles presentes. Tais corantes só precipitam a pH muito baixo.

Na Tabela CXLVI indica-se o comportamento de alguns dos corantes mais usados perante certos agentes que podem actuar sobre a estabilidade das respectivas cores nas soluções farmacêuticas a que tenham sido adicionados. Os compostos citados foram agrupados segundo a respectiva natureza química, a fim de tornar mais evidente a correlação existente entre esta e as alterações a que podem estar sujeitos mercê da acção dos factores considerados na Tabela CXLVI.

1) *Corantes Azóicos*. Estes corantes são especialmente sensíveis à acção dos agentes redutores, que os podem transformar no respectivo leucocomposto, incolor:



2) *Corantes Derivados do Dinitro- $\alpha$ -Naftol*. Caracterizam-se por uma boa estabilidade em meio ácido ou alcalino, sendo razoavelmente estáveis perante agentes oxidantes e redutores.

Uma vez, porém, que os nitroderivados aromáticos são oxidantes, não é de eliminar a possibilidade dos corantes deste tipo poderem sofrer alterações de cor em presença de substâncias redutoras.

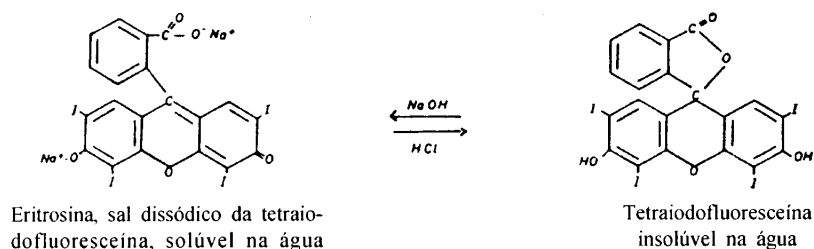
**Tabela CXLVI.** Resistência de alguns corantes a certos factores que podem influenciar a estabilidade das respectivas cores nas preparações farmacêuticas \*

<i>Natureza química do corante</i>	<i>Nome do corante</i>	<i>Luz</i>	<i>Acidez</i>	<i>Alcalinidade</i>	<i>Substâncias redutoras</i>	<i>Substâncias oxidantes</i>
Derivados azóicos	Amarante	Moderada	Boa	Boa	Fraca	Razoável
	Amarelo Sunset F.C.E.	Boa	Boa	Boa	Fraca	Razoável
	Ponceau 3R	Boa	Boa	Boa	Fraca	Razoável
	Ponceau SX	Razoável	Fraca	Boa	Moderada	Razoável
	Tartrazina	Boa	Boa	Boa	Fraca	Razoável
Derivados do dinitro- $\alpha$ -naftol	Amarelo de Naftol S	Moderada	Boa	Boa	Razoável	Razoável
	Amarelo de Naftol S (sal potássico)	Moderada	Boa	Boa	Razoável	Razoável
Derivados da ftaleína	Eritrosina	Razoável	Fraca	Boa	Moderada	Razoável
Derivados da indigotina	*Carmim indigo	Fraca	Boa	Moderada	Moderada	Fraca
Derivados do trifenilmetano	Azul brilhante	Boa	Moderada	Moderada	Boa	Fraca
	Verde Guiné B	Fraca	Boa	Fraca	Boa	Fraca
	Verde ligeiro SF amarelado	Fraca	Boa	Fraca	Boa	Fraca
	Verde rápido F.C.F.	Boa	Boa	Fraca	Boa	Fraca

\* As fórmulas de estrutura destes corantes são indicados no I volume, pág. 345.

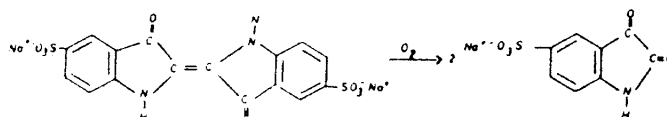
**AN**

3) *Corantes Derivados da Ftaleína*. Na Tabela CXLVI apenas figura um composto deste tipo — a eritrosina — a qual é o sal dissódico da tetraiodofluoresceína. Os corantes deste grupo resultam da combinação do anidrido ftálico com fenóis e são insolúveis na água, tornando-se hidrossolúveis e fortemente corados graças à estrutura quinônica que então assumem quando transformados nos respectivos sais de sódio.

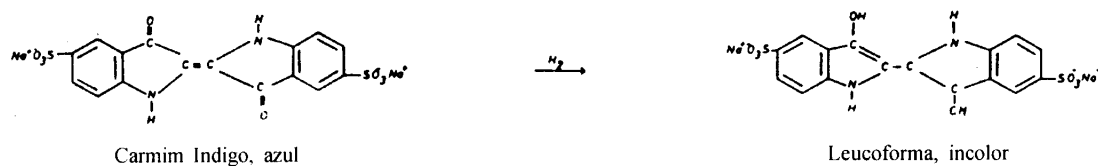


Em meio alcalino o composto é perfeitamente estável, o que já não acontece em meio ácido, pois nestas condições é insolubilizado, registrando-se, ainda, alterações na sua cor.

4) *Corantes Derivados da Indigotina*. O carmim indigo, matéria corante pertencente a esta classe de pigmentos, é especialmente incompatível com os oxidantes, que alteram a sua cor azul para verde e amarelo claro.



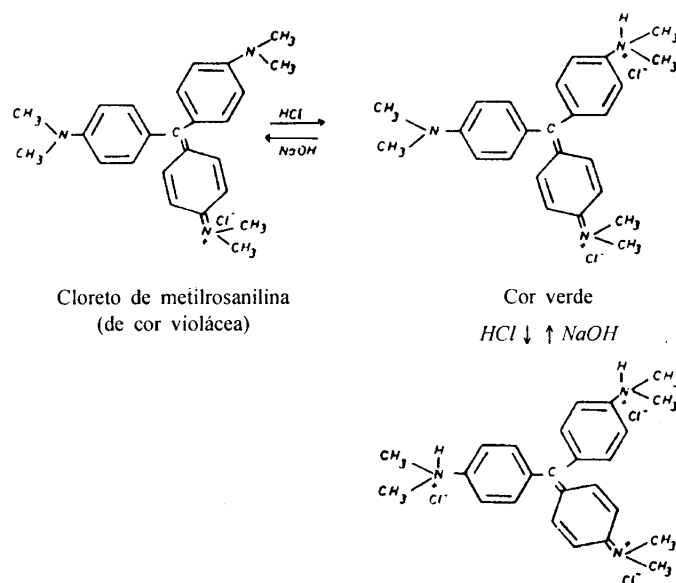
Se bem que possa ser reduzido em meio ácido à leucoforma, incolor, na prática o carmim indigo tem uma resistência moderada aos agentes redutores. No entanto, o cloreto de sódio precipita-o das soluções aquosas e o hidróxido de sódio altera a sua cor azul para amarela.



5) *Corantes Derivados do Trifenilmetano*. Estes compostos devem a sua cor à presença de um cromóforo quinônico nas respectivas moléculas. Mercê disso, são facilmente redutíveis à leucoforma, pelo que podem surgir incompatibilidades quando associados a substâncias redutoras. Note-se, porém, que os corantes deste tipo, mencionados na Tabela CXLVI, todos derivados ácidos do trifenilmetano, se caracterizam por apresentarem boa estabilidade perante os agentes redutores.

Também a maioria deles são compatíveis com os ácidos, o que não acontece com os derivados básicos deste grupo de corantes, os quais sofrem profundas modificações da cor em presença de ácidos.

Esta mudança de cor (de violeta para verde e para amarelo) é atribuída ao facto dos ácidos se combinarem com os grupos aminados livres da molécula do corante, impedindo assim que eles possam contribuir para a ressonância que é possível na molécula original do corante, como a seguir se indica:



#### 9.8.2.10.3.2.8. Agentes correctivos do aroma e do paladar

Se a coloração de uma forma medicamentosa representa, essencialmente, um factor de ordem psicológica para a sua boa aceitação, os agentes correctivos do paladar desempenham, como é óbvio, uma função muito mais específica.

Na realidade, o gosto agradável de um medicamento constitui uma das qualidades mais importantes deste, pois, de contrário, há sempre o risco de a prescrição do médico não ser cumprida.

Por outro lado, o reflexo nauseoso provocado por um gosto ou por um cheiro que provoque repugnância pode modificar a secreção dos sucos digestivos, criando no organismo um estado anormal que dificulte a assimilação do medicamento.

Por tudo isto, as preparações medicamentosas devem ser apresentadas ao doente da forma mais agradável possível, sem obrigar este a ter que misturá-las com outros produtos, principalmente alimentos, para conseguir ingeri-los.

Tal prática, a que se recorre por vezes, é, na verdade, altamente condenável, não só pelas possíveis incompatibilidades que pode acarretar, mas, também, porque a mistura de

um medicamento desagradável com um alimento básico pode criar, sobretudo nas crianças, uma marcada intolerância para esse alimento.

Se está fora de questão que qualquer medicamento deve apresentar um sabor agradável, é lícito perguntar até que extremo deve levar-se a correcção do gosto dos produtos farmacêuticos.

A este respeito as opiniões divergem, pois muitos autores têm manifestado o seu receio, aliás justificável, de que um gosto muito agradável de preparações contendo fármacos de grande actividade pode ser a causa de intoxicações acidentais em crianças, que, por gulodice, ultrapassem as doses prescritas.

É por isso que algumas pessoas responsáveis advogam a prática de nunca se corrigir, totalmente, o gosto dos medicamentos tóxicos destinados às crianças, para que estas não se sintam tentadas a tomarem, às ocultas, doses suplementares dos mesmos.

Também por uma questão de se evitarem confusões que podem ser trágicas ou se criarem idiossincrasias desnecessárias, nunca se deve usar na aromatização de um medicamento um aroma que lembre, de qualquer modo, uma substância alimentar.

Por isso mesmo é que a *Academia de Farmácia de França* formulou a recomendação de que “nenhuma preparação farmacêutica contendo substâncias tóxicas ou perigosas deve ter uma apresentação que possa levar a confundi-la com um alimento”.

É fora de dúvida que a correcção do paladar de um medicamento é uma operação difícil, pois depende de um conjunto de propriedades que são a causa, antes, durante e após a sua ingestão oral, de um complexo de sensações.

Essas propriedades representam uns tantos estímulos que actuam ao nível dos sistemas sensoriais da região naso-buco-faríngea, os quais originam as sensações gustativas e olfactivas, além de outras, de natureza acessória, que, no seu conjunto, são as responsáveis pelos caracteres organolépticos de cada produto.

Para que se possa fazer a correcção do aroma ou do gosto de um determinado medicamento há, pois, toda a vantagem em ter-se um conhecimento, ainda que rudimentar, dos mecanismos fisiológicos que intervêm naquelas sensações. Vejamos, por isso, quais são.

#### 9.8.2.10.3.2.8.1. Mecanismos fisiológicos das sensações olfacto-gustativas

##### 1) *Olfacto*

O *sentido do olfacto* está localizado nas fossas nasais, onde as moléculas voláteis, transportadas pelo ar, são depositadas sobre as mucosas.

A corrente de ar que entra nas fossas nasais pela *inspiração* constitui, pois, o meio de transporte vulgar dos compostos voláteis até à mucosa que forra aquela cavidade, donde as impressões recebidas são transmitidas ao cérebro através dos nervos olfactivos. Todavia, pode acontecer que, durante a gustação, os vapores odoríferos do

líquido ingerido atinjam a mucosa olfactiva pela via posterior, quer por difusão, quer por expiração (Fig. 325). Em qualquer dos casos, porém, as células epiteliais apenas se apercebem das moléculas voláteis que a elas chegam no estado de vapor.

As moléculas dotadas de propriedades odoríficas são muito numerosas e cada uma delas constitui um estímulo olfactivo. Em geral, são activas em concentrações muito reduzidas, havendo casos em que os compostos odoríficos são perceptíveis na concentração de  $10^{-13}$ .

O odor ou aroma será devido, segundo os casos, a uma só espécie molecular, ao aroma total da preparação volátil ou, apenas, a uma parte dessa preparação. Segundo a definição oficial francesa, designa-se por “aroma todo o vegetal ou parte de vegetal encerrando princípios odorantes ou odorígenos”.

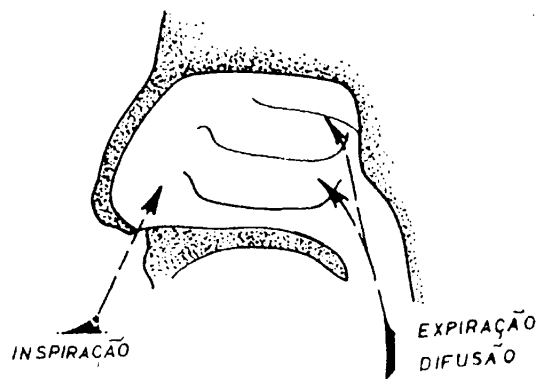


Fig. 325. Olfacção

## 2) Gosto

Ao contrário do olfacto, que engloba uma multidão de estímulos capazes de originarem outras tantas sensações, o *gosto* está limitado apenas a quatro sensações distintas: amargo, doce, salgado e ácido.

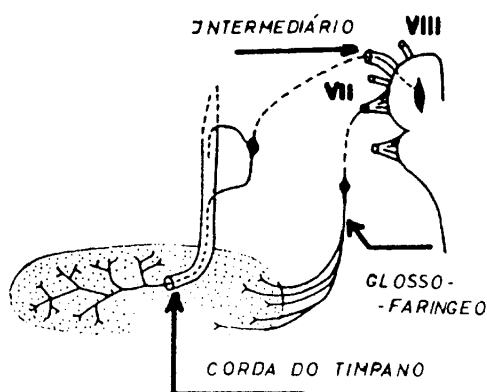


Fig. 326. Gustação

Estas sensações são determinadas pelas moléculas dissolvidas dos corpos sápidos que entram em contacto com a língua. Entretanto, repare-se que a sensibilidade gustativa está especialmente localizada no terço posterior da língua, onde as células sensitivas estão situadas nas papilas espalhadas sobre aquele órgão.

Os receptores sensíveis ao gosto ácido são, no entanto, mais numerosos no ápice da língua, ao passo que os sensíveis ao gosto amargo estão mais desenvolvidos na base daquela. É por isso que o modo de apreciar o paladar, engolindo ou não o produto, influirá

na sensação percebida, acontecendo que no terço posterior da língua o sentido do gosto está dependente do nervo glosso-faríngeo, onde também se encontram a corda do tímpano e as papilas caliciformes (Fig. 326).

*Sensações tácteis* — Além, propriamente, do sentido gustativo, a língua possui, também, a propriedade de apreender e classificar um certo número de sensações pertencentes ao domínio da sensibilidade tátil, tanto mais que os corpúsculos do nervo lingual, que pertencem ao trigémio, inervam os dois terços anteriores daquele órgão.

Essas sensações tácteis, como o acre, o adstringente, o fresco e o quente, podem estimular outras percepções de várias naturezas e não devem ser desprezadas quando se procure corrigir o paladar de um medicamento.

Assim, por exemplo, como GUILLOT refere, a frescura causada pelo mentol é subjectiva se considerarmos que a temperatura da saliva em contacto com a língua se mantém constante. Conforme aquele autor acentua, a sensação de frescura resulta, simplesmente, de um aumento da sensibilidade ao frio. Por isso é que o ar inspirado só provoca uma sensação de frescura se antes o mentol tiver estado em contacto com a língua.

### 3) *Fenómenos Complexos*

Os diversos estímulos de natureza odorífera, gustativa ou tátil exercem uma acção simultânea quando se ingere um medicamento, interferindo uns com os outros de diferentes modos.

Assim, no domínio das sensações gustativas têm sido estudadas as interacções quantitativas de certas substâncias, especialmente dos açúcares.

Em resultado disso, determinou-se que não se verifica efeito aditivo do poder adoçante de dois açúcares não só porque é necessário ter em conta a relação existente entre

os respectivos poderes edulcorantes, como também se torna preciso considerar a intensidade subjectiva em função da concentração.

Na realidade, os gráficos da Fig. 327 mostram, claramente, que o poder edulcorante relativo dos açúcares, exceptuando a levulose, diminui, de início, em função da concentração, e só a partir de certo valor é que aumenta quando esta também aumenta.

Igualmente os efeitos resultantes da mistura de substâncias com diferentes

gostos têm sido objecto de estudo por parte de vários autores, entre eles KAMEN, GUTMAN e KROLL e PANGBORN e ANDERSON. Os resultados dessa investigação estão resumidos na Tabela CXLVII, e são da maior importância para se conseguir uma boa dissimulação do gosto de certos medicamentos.

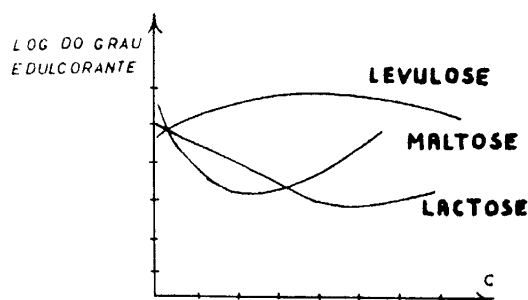


Fig. 327.

Tabela CXLVII. Sensação apreciada quando se misturam duas substâncias de gostos diferentes

Substância	Sensação apreciada			
	Amarga	Salgada	Açucarada	Ácida
Ácido cítrico	↑	↑	↑	
Cafeína		0	0	↑
Cloreto de sódio	0		↑	0
Sacarose	↓	0		↓

↑ aumenta a sensação  
 ↓ diminui a sensação  
 0 não exerce qualquer efeito

É de notar que as preparações farmacêuticas *per os*, como, aliás, todos os produtos que se ingerem, só raramente despertam sensações exclusivamente olfactivas ou gustativas.

Na generalidade, o que sucede, de facto, é o organismo receber e apreciar um conjunto complexo de sensações olfacto-gustativas, as quais, afinal, é que definem o *paladar* de cada produto.

Convém elucidar que por *paladar* deve entender-se “o conjunto complexo de sensações olfactivas e gustativas apercebidas durante a ingestão de um alimento ou de uma bebida, resultantes das substâncias que constituem estímulos sensoriais dos receptores químicos da região buco-naso-faríngea ..... com exclusão de outras sensações percebidas no decurso da ingestão do mesmo produto, como a textura, sensações térmicas, visuais...”<sup>1</sup>.

Assim, pois, querendo aplicar tal definição à Tecnologia Farmacêutica, há que distinguir entre *aromatizar* e *apaladar*.

No primeiro caso apenas se faz apelo às sensações de natureza olfactiva, ao passo que no segundo é necessário considerar as percepções orgânicas olfacto-gustativas.

Deste modo, nas preparações para aplicação externa apenas interessa o respectivo *aroma*, ao passo que no caso de medicamentos destinados a serem ingeridos é o seu *paladar* ou conjunto de sensações olfacto-gustativas o que se torna imperioso ter em conta. Por isso, é sobre elas que o farmacêutico tem que actuar ao pretender modificar ou corrigir o gosto de uma preparação a administrar por via oral.

<sup>1</sup> Esta é a definição do termo *flaveur* dada no vocabulário técnico dos critérios organolépticos publicado pelo *Centre National de la Recherche Scientifique* de França, termo esse que traduzimos por *paladar* por nos parecer a palavra do nosso idioma que melhor se ajusta ao vocábulo francês.

9.8.2.10.3.2.8.2. **Correcção do paladar por incorporação de aditivos no excipiente**

O problema de correcção que mais frequentemente se levanta ao farmacêutico é o de saber quais as substâncias edulcorantes ou aromatizantes que se devem juntar a uma preparação para mascarar as características organolépticas dos seus princípios activos.

A resolução de tal problema deve procurar-se não tanto na completa e total submersão do gosto que se pretende dissimular à custa de um agente correctivo em grande quantidade, mas deve consistir, de preferência, em escolher aquelas substâncias que, pelas suas qualidades de sabor, de aroma e de textura, origemem, com o produto a corrigir, uma associação que se torne agradável ao paladar.

A escolha das substâncias mais apropriadas à correcção em vista pode ser guiada pela experimentação, técnica essa muito seguida nos EUA.

Antes, porém, de nos determos na apreciação dos métodos utilizados para tal fim, vejamos, principalmente, quais as substâncias mais usadas na correcção do sabor e aroma dos medicamentos.

9.8.2.10.3.2.8.3. **Principais correctivos**

A) *Substâncias edulcorantes*

Uma vez que a maioria das pessoas prefere os produtos doces, os edulcorantes desempenham, como é evidente, um papel preponderante na correcção do sabor das preparações farmacêuticas.

1) *Edulcorantes naturais*

Entre os edulcorantes naturais mais empregados pela Tecnologia Farmacêutica podem mencionar-se os açúcares, os poliálcoois, como o manitol, o sorbitol e o glicerol, e os xaropes.



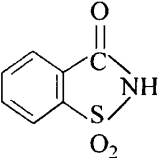
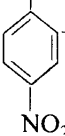
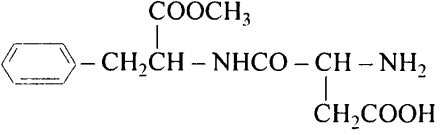
Estes últimos constituem os edulcorantes mais largamente usados, sendo numerosos os xaropes citados, sobretudo por autores americanos, como agentes correctivos de produtos medicamentosos. Os mais empregados são o xarope de ácido cítrico da USP XVII, o xarope de cacau da USP XI, o xarope de framboesa da USP XVI e o xarope de cerejas da USP XVI.

2) *Edulcorantes sintéticos*

A par dos produtos acabados de mencionar, utilizam-se, igualmente, edulcorantes sintéticos, alguns dos quais, como a *sacarina* e o *ciclamato de sódio*, são oficiais em certas farmacopeias.

Na Tabela CXLVIII indica-se o poder edulcorante desses produtos em relação ao da frutose, considerado como igual a 1.

**Tabela CXLVIII.** Poder edulcorante de várias substâncias naturais e sintéticas em relação ao da frutose

<i>Substância</i>	<i>Composição química</i>	<i>Poder edulcorante</i>
Lactose		0,27
Manitol		1,40
Glicerina		0,50
Sorbitol		0,50
Glucose		0,50
Frutose		1,00
Ciclamato de sódio	$\text{NH.SO}_2\text{.O}$ 	30,00
Clorofórmio	$\text{Cl}_3\text{CH}$	40,00
Dulcina	$\text{O.C}_2\text{H}_5$  $\text{NH.CO.NH}_2$	200,00
Esteviosídeo	$\text{C}_{38}\text{H}_{60}\text{O}_{18}$	~ 200,0
Sacarina		500,00
P 4000	$\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 	3000,00
Aspartamo		~ 150,0

A *sacarina* é um dos produtos sintéticos mais usados. Porque é pouco solúvel na água (1 p. em 400 p. de água a 20°C), o seu poder edulcorante, quando ingerida, apenas se manifesta lentamente. Em virtude disso, é frequentemente substituída pelos respectivos derivados sódico ou cálcico, que se dissolvem rapidamente na água.

A *Dulcina* e o *P 4000* são permitidos apenas em certos países, pois a sua toxicidade é um factor que se tem oposto ao seu emprego generalizado.

Recentemente, foi introduzido um novo edulcorante que se encontra oficializado no *National Formulary* (XVI e XVII). Trata-se do *aspartamo* ou l-metiléster do N-L- $\alpha$ -aspartato de L-fenilalanina. Substância muito doce, está a ser largamente utilizada como adoçante em substituição da sacarose, visto poder ser administrada a diabéticos e não ter poder calórico relevante (1 g  $\diamond$  4 Kcal). O *aspartamo* é cerca de 200 vezes mais edulcorante que a sacarose, mas deve ser utilizado com cautela em indivíduos que apresentem fenilacetonúria.

Por seu turno, o *ciclamato de sódio* foi largamente utilizado durante vários anos como edulcorante, tanto em alimentos como em produtos farmacêuticos. Entretanto, em fins de 1967 um grupo de investigadores americanos anunciou que a administração de doses maciças de ciclamato a animais de laboratório provocava, em certa percentagem deles, o aparecimento de lesões neoplásicas localizadas na bexiga.

Tal facto provocou, como é evidente, uma reacção contra o uso daquela substância como edulcorante em alimentos e medicamentos. Assim, o *Grupo Médico sobre Ciclamatos*, nomeado pelo Secretário da Saúde dos EUA, em suas reuniões de 17 e 18 de Novembro de 1969, apoiou, por unanimidade, a proibição decretada pelo referido Secretário, da inclusão de ciclamatos em bebidas e na preparação futura de alimentos e vegetais para uso diverso.

O mesmo *Grupo Consultivo* reconheceu, no entanto, que em certos casos (diabetes, controlo de peso essencial para a manutenção da saúde), os benefícios médicos se sobrepõem à possibilidade de perigo para a saúde, pelo que recomendou que os produtos contendo ciclamatos continuem à disposição desses doentes, desde que sejam prescritos por um médico. O *Grupo Consultivo* atrás aludido aconselhou, igualmente, a abolição do uso dos ciclamatos, como agentes edulcorantes, na preparação de medicamentos.

No nosso País, os ciclamatos, que já eram proibidos como edulcorantes de alimentos, passaram também, por decisão da *Direcção Geral de Saúde*, a serem proibidos na preparação de medicamentos a partir de Julho de 1970.

#### B) *Substâncias aromatizantes e criadoras de sabor*

Se bem que a maioria dos xaropes utilizados como edulcorantes, mencionados na pág. 962, possua, simultaneamente, odores característicos, muitas vezes recorre-se ao emprego de numerosas outras substâncias para aromatizar ou dar sabor às preparações farmacêuticas.

Eis alguns desses produtos utilizados para tal fim:

1) *Sucos de frutos e seus concentrados*

A Farmacopeia Portuguesa IV descreve alguns sucos de frutos, como os de amoras, groselhas e laranjas, que podem ser utilizados como aromatizantes.

A indústria fornece, actualmente, uma grande variedade de sucos de frutos, na sua maioria sob a forma de concentrados, e alguns liofilizados, os quais podem ser utilizados para aromatizar ou criar um paladar numa forma farmacêutica.

2) *Águas destiladas aromáticas ou hidrolatos*

São produtos odoríferos obtidos pela destilação, em presença da água, de plantas contendo óleos essenciais.

As águas destiladas são preparações officinais, inscritas em todas as farmacopeias, inclusive na Farmacopeia Portuguesa IV, que menciona, por exemplo, as águas destiladas de *canela*, de *flores de laranjeira* e de *hortelã-pimenta*, entre outras mais.

Estes produtos figuram, com certa frequência, em prescrições magistrais, como correctivos.

3) *Alcoolatos*

São obtidos por destilação de drogas aromáticas em presença de álcool, após prévia maceração.

Estas preparações são conhecidas, também, pela designação de *espíritos*, figurando algumas delas na Farmacopeia Portuguesa IV, tais como o *Espírito de açafreão, composto*, o *Espírito aromático*, o *Espírito de melissa, composto* e o *Espírito de terebintina, composto*.

Os alcoolatos são produtos estáveis, geralmente miscíveis com a água, mas contêm forte percentagem de álcool.

4) *Tinturas e alcoolaturas*

São preparados obtidos esgotando uma droga seca (tintura) ou fresca (alcoolatura) com álcool de concentração variável.

A Farmacopeia Portuguesa IV apenas refere uma única alcoolatura — a de limão — muito usada como aromatizante, adicionada ao xarope simples.

5) *Extractos*

São produtos obtidos por extracção de uma droga por acção de um solvente adequado, seguida de uma concentração até eliminação parcial ou total do solvente.

Alguns destes extractos, como o de café, muito utilizado como agente correctivo, são obtidos por acção da água e concentrados até consistência sólida pelo processo de atomização ou nebulização.

6) *Elixires*

Os elixires utilizados como correctivos têm sabor doce e contêm álcool em proporção variável.

Entre estes produtos são de mencionar o *elixir aromático* da USP XVI e o de *alcaçuz* do NF XVI.

7) *Produtos químicos de composição definida*

Trata-se de compostos naturais ou sintéticos, como aldeídos, cetonas e ésteres, etc., utilizados, geralmente, para se obterem sabores a frutos. A seguir indicamos alguns desses produtos, bem como o sabor que originam.

<i>Sabor</i>	<i>Composto a utilizar</i>
Amêndoas amargas .....	Benzaldeído
Anis.....	Anetol
Baunilha.....	Vanilina
Cacau .....	Cinamato de amilo
Canela .....	Aldeído cinâmico
Cerejas .....	Acetoacetato de etilo
Cravo.....	Eugenol
Framboesa.....	Aldeído C <sub>20</sub>
Limão .....	Citral
Laranja .....	Aldeído decílico
Nozes .....	Butirofenona
Pêras.....	Acetato de amilo
Sassafrás.....	Safrol
Uvas .....	Antranilato de metilo
Vinho.....	Malonatos de metilo, etilo e butilo

## 8) *Essências*

Trata-se de produtos obtidos de vegetais, quase sempre por destilação em corrente de vapor de água, sendo constituídos, em grande parte, por compostos de natureza terpénica.

Mercê da sua composição química, as essências são susceptíveis de sofrerem auto-oxidação, alterando-se, por isso, com o tempo e por acção da luz, do ar e do calor.

Os óleos essenciais são, por vezes, desterpenados, obtendo-se, assim, produtos de aroma mais fino, de melhor conservação e mais hidrossolúveis.

Em qualquer caso, porém, as essências são sempre pouco solúveis na água. Por essa razão, aparecem no mercado certos produtos, sob a forma sólida ou líquida, tais como a *Polvaroma*, *Pharmarome* e *Plurescence*, que têm a propriedade de serem dispersíveis na água e manterem-se estáveis.

### 9.8.2.10.3.2.8.4. Métodos utilizados para o estudo da correcção do gosto

Os métodos empregados no estudo da correcção do gosto dos medicamentos são estatísticos e todos eles se baseiam em provas efectuadas por um júri constituído por um número variável de elementos.

Sem entrar em detalhes quanto às condições em que se devem organizar tais provas nem indicar como se deve promover a selecção dos provadores, limitamo-nos a dizer que a precisão destas técnicas depende muito do treino dos indivíduos que nelas intervêm e ainda do gosto que se pretende avaliar. Assim, é mais fácil avaliar, com precisão, um gosto doce do que um outro amargo.

Os métodos conhecidos e praticados para o estudo da correcção do gosto são os de WRIGHT e PURDUM e suas variantes, cujas linhas gerais passamos a expor.

#### 1) *Método de WRIGHT*

Este autor determinou os poderes correctivos relativos de vários xaropes da U.S.P. para o gosto salgado do cloreto de amónio e do brometo de sódio e para o sabor amargo do sulfato de quinina.

Na técnica de WRIGHT as substâncias acima mencionadas são adicionadas aos correctivos nas seguintes quantidades:

Brometo de sódio.....	17	g %
Cloreto de amónio .....	1	g %
Sulfato de quinina.....	0,1	g %

As diferentes soluções são, depois, distribuídas ao acaso a grupos de provadores, por séries de 5 amostras, em frascos numerados, devendo cada um classificá-las por ordem das suas preferências.

À amostra escolhida em primeiro lugar atribui-se-lhe 3 pontos, à segunda 2 pontos, à terceira 1 ponto e 0 pontos às duas últimas.

Depois de reunidos todos os resultados soma-se o número de pontos atribuídos a cada excipiente e o valor deste é expresso em percentagem do número de pontos que seria obtido se o produto tivesse sido escolhido em primeiro lugar por todos os provadores.

Nos seus ensaios WRIGHT fez proceder entre 125 a 150 determinações para cada produto e nalguns casos o número de provas totalizou 600.

A análise dos resultados obtidos com grupos mais reduzidos de provadores mostrou que com 30 a 35 indivíduos os números obtidos não apresentavam diferenças superiores a  $\pm 5\%$  em relação à média das percentagens calculadas sobre o conjunto dos indivíduos.

Na Tabela CXLIX mostra-se a classificação dos excipientes, segundo WRIGHT, para as referidas substâncias submetidas ao ensaio, ou sejam, o cloreto de amónio, o brometo de sódio e o sulfato de quinina.

**Tabela CXLIX.** Classificação dos excipientes para correcção do sabor do cloreto de amónio, brometo de sódio e sulfato de quinina segundo o método de WRIGHT

<i>Cloreto de amónio a 1%</i>		<i>Sulfato de quinina a 0,1%</i>		<i>Brometo de sódio a 17%</i>	
Xarope de canela	64	Xarope de cacau	81	Xarope de canela	66
Xarope de laranja	61	Xarope de framboesa	77	Xarope de laranja	64
Xarope de salsaparrilha		Xarope de eriodiction	71	Xarope de salsaparrilha	
comp.	58	Xarope de cacau pre-		comp.	52
Xarope de eriodiction	54	parado	67	Xarope de eriodiction	47
Xarope de ácido cítrico	50	Xarope de cerejas	48		
Xarope de cerejas	47	Xarope de canela	41		
Xarope de cacau	42	Xarope de salsaparrilha			
Xarope de cerejas		comp.	39		
silvestres	41	Xarope de ácido cítrico	35		
Xarope de framboesa	40	Xarope de laranja	21		
Xarope de cacau		Xarope de cerejas			
preparado	31	silvestres	14		
Xarope de alcaçuz	11	Xarope de alcaçuz	12		

*Nota:* Os números à frente de cada produto representam a percentagem do número de pontos que seria obtida se esse produto tivesse sido escolhido em primeiro lugar por todos os provadores.

## 2) Método de PURDUM

É baseado na comparação entre as concentrações limites que permitem avaliar um gosto ou aroma desagradáveis e o mesmo gosto ou aroma em presença de um correctivo.

Para isso, fazem-se, para cada substância e cada correctivo, duas séries de soluções de concentrações crescentes da substância cujos caracteres organolépticos se pretende corrigir, de tal sorte que cada uma difira da precedente na relação de 1 para 1,5. O número total de diluições para cada série é de 10.

Essas soluções são feitas em água destilada e apenas a uma das séries se adiciona o correctivo a estudar, na proporção fixa de 10%:

---

<i>Diluições utilizadas no método de PURDUM</i>	
<i>1.ª Série de diluições</i>	<i>2.ª Série de diluições</i>
<i>Conc. da substância a corrigir</i>	<i>Conc. da substância a corrigir + 10% do correctivo</i>
0,0	0,0
1,5	1,5
3,0	3,0
4,5	4,5
6,0	6,0
.	.
.	.
.	.
12,5	12,5

---

Seguidamente, procura-se em cada uma das séries de diluições a primeira em que se verifique um gosto diferente do da água destilada no caso da 1.ª série, ou diferente do da água destilada adicionada de 10% do correctivo utilizado, no caso da 2.ª série. Ao procurar determinar estes limites parte-se sempre da solução menos concentrada para as mais concentradas.

A diferença entre a diluição da série que contém o agente correctivo e a da série sem correctivo é designada por *poder dissimulante* ou *encobridor* do excipiente ensaiado.

Cada agente correctivo é apreciado por 30 provadores e a média dos *poderes dissimulantes* é obtida pela diferença entre cada uma das médias encontradas para as duas séries de diluições.

A fim de se poder estabelecer se as diferenças obtidas não são devidas ao acaso torna-se necessário determinar o seu valor significativo.

Para isso, os erros padrões inerentes aos ensaios efectuados com as diluições das séries 1 e 2 são calculados pela seguinte expressão:

$$e = \sqrt{\frac{d^2}{n(n-1)}} \quad (1)$$

em que

e = erro padrão

d = desvio de cada determinação efectuada por um provador

n = número de provadores que intervém na prova.

Em seguida, verifica-se se a média obtida para o valor limite da solução sem correctivo difere, de maneira significativa, da que foi obtida para a solução contendo o correctivo, utilizando-se a expressão:

$$\frac{\bar{m}_1 - \bar{m}_2}{\sqrt{(e_1)^2 + (e_2)^2}} \quad (2)$$

na qual

$\bar{m}_1$  = média dos resultados obtidos para a substância a corrigir (1.<sup>a</sup> série de diluições)

$\bar{m}_2$  = média dos resultados obtidos para a substância + correctivo (2.<sup>a</sup> série de diluições)

$e_1$  = erro padrão das determinações na 1.<sup>a</sup> série de diluições

$e_2$  = erro padrão das determinações na 2.<sup>a</sup> série de diluições.

Os resultados consideram-se como tendo significado sempre que o valor dado por (2) seja superior a 1,96.

Os mesmos cálculos aplicados a dois agentes correctivos permitem, como é óbvio, determinar o valor relativo dos respectivos poderes dissimulantes.

#### 9.8.2.10.3.2.8.5. Comparação dos resultados obtidos pelos métodos de WRIGHT e PURDUM

Ao compararem-se os resultados fornecidos pelos métodos de WRIGHT e de PURDUM, os quais utilizam os mesmos agentes correctivos, verifica-se que eles diferem bastante uns dos outros, especialmente no que diz respeito aos xaropes de alcaçuz, de framboesa, de salsaparrilha e de canela.

Tal facto tem, aliás, uma explicação simples: No método de PURDUM apenas se procura determinar qual o melhor correctivo para a eliminação de um gosto desagradável, sem ter em conta os gostos acessórios que o mesmo pode comunicar ao produto.

No método de WRIGHT, pelo contrário, o que se determina é uma impressão de conjunto dada pelo correctivo e este é escolhido em função do número de provadores a quem agrada mais.

Assim, é fácil compreender a posição ocupada pelo xarope de alcaçuz nos resultados fornecidos por estes dois métodos. Segundo PURDUM, este produto está à cabeça da lista dos correctivos para o gosto amargo, mas de acordo com a classificação de WRIGHT o xarope de alcaçuz é indicado como o pior correctivo para tal sabor e isto pela simples razão de que, nesta técnica, os correctivos são ensaiados uns em relação aos outros. Ora, como o gosto do alcaçuz, apesar de dissimular perfeitamente o amargor, desagrada à maioria das pessoas, compreende-se, assim, o motivo por que ele figura em último lugar na Tabela de WRIGHT.

Para obviar a este inconveniente surgiram, com o tempo, algumas modificações aos clássicos métodos de WRIGHT e PURDUM, como as preconizadas por WOODS, BOOTHE e KAUFMAN e LANKFORD e BECKER.

#### **9.8.2.10.3.2.8.6. Normas para a escolha do correctivo mais adequado de uma preparação farmacêutica**

O conhecimento dos sabores que devem ser dissimulados permitirá escolher, entre os excipientes recomendados na literatura, o correctivo mais aconselhado para cada caso.

No entanto, é bom ter presente que, em muitos casos, as indicações colhidas na bibliografia não são suficientes para resolverem, convenientemente, certos problemas específicos de correcção.

Em tais casos é aconselhável seleccionar o agente correctivo pelo método de PURDUM, sendo a escolha definitiva do mesmo confirmada por uma das variantes do método de WRIGHT, para assim se assegurar a probabilidade de o medicamento ser favoravelmente aceite pela maioria dos doentes <sup>1</sup>.

Escolhido o correctivo a utilizar, é necessário verificar se ele interfere ou não com a actividade fisiológica do preparado.

Tal facto pode acontecer, por exemplo, com os produtos mucilaginosos, os quais, porque aumentam a viscosidade, poderão diminuir a velocidade de absorção de um medicamento, e, portanto, retardar o aparecimento da sua acção terapêutica.

Além disso, é importante não esquecer as possíveis incompatibilidades do correctivo escolhido, o qual, como é lógico, deverá ser compatível com os restantes componentes que figurem na preparação a corrigir.

Por fim, é da maior prudência estudar a estabilidade do correctivo escolhido já depois de incorporado na preparação, pois muitos produtos aromatizantes alteram-se com o tempo.

E feitas estas considerações preliminares, vamos, seguidamente, enunciar as normas que presidem à escolha de um correctivo para certos casos típicos.

---

<sup>1</sup> É evidente que a correcção de uma preparação, nos moldes referidos, só se justifica quando esta é preparada em escala industrial.

9.8.2.10.3.2.8.7. **Correctivos mais indicados para casos gerais**1) *Correcção dos Sabores Amargos de Medicamentos Inodoros*

Na Tabela CL indicamos a ordem de preferência, determinada por vários autores, para os excipientes usados para este tipo de correcção.

**Tabela CL.** Correctivos do gosto amargo, indicados por ordem de preferência segundo vários autores

<i>PURDUM</i>	<i>WRIGHT</i>
Xarope de cacau preparado	Xarope de cacau
» » alcaçuz	» » framboesa
» aromático de eriodiction	» aromático de eriodiction
Elixir de alcaçuz	» de cacau preparado
Xarope de salsaparrilha comp.	» » cerejas
» » framboesa	» » canela
» » cerejas	» » salsaparrilha comp.
» » canela	» » ácido cítrico
» » ácido cítrico	Elixir de alcaçuz
» » cerejas silvestres	» aromático
» » laranja	Xarope de laranja
Elixir aromático	» » cerejas silvestres
	» » alcaçuz
<i>WOODS</i>	<i>LANKFORD e BECKER</i>
Xarope de sassafraz	Xarope aromático de eriodiction
» aromático de eriodiction	» de cacau
» de laranja	» » alcaçuz
» » goma	» » cerejas silvestres
» » cacau preparado	» » framboesa
» » limão	

Quase todos eles, como se pode ver, são xaropes, o que está de acordo com os resultados da Tabela CXLIX, pág. 968.

De notar ainda que nas listas de PURDUM e WRIGHT os xaropes ácidos, como os de cerejas e de ácido cítrico, estão entre os produtos considerados como menos eficientes para encobrir o gosto amargo, facto igualmente de acordo com os dados constantes da referida Tabela.

Entretanto, MÜNZEL e colab. indicam, como correctivo do sabor amargo, o caramelo, o cacau e a hortelã-pimenta, sendo curioso que o caramelo, produto amargo, não encobre mas harmoniza a sensação de amargor, tornando-a agradável.

Dado que a variabilidade individual da sensibilidade ao gosto amargo é muito grande, podendo ir para certos compostos, como a cocaína, de 1 a 1 000, a sua correcção é sempre delicada e, por vezes, torna-se difícil eliminá-lo convenientemente.

Acontece mesmo que certas substâncias originam uma sensação de amargor viva e fugaz, ao passo que outras provocam-na mais tardiamente e de modo persistente.

Segundo TAINEL, a correcção do amargor poderia fazer-se do seguinte modo:

Amargor fugaz	Agentes correctivos:	Cacau, frutos de citráceas (laranja)
Amargor tenaz	Agentes correctivos:	Caramelo, café, alcaçuz ou mistura de anis-hortelã-pimenta

## 2) *Correcção do Sabor Ácido dos Medicamentos Inodoros*

Em face dos trabalhos de KAMEN, GUTMAN e outros, já atrás referidos, os sabores ácido e amargo reforçam-se mutuamente, ao passo que o ácido exalta o gosto doce da sacarose.

Deste modo, é intuitivo que a maneira de corrigir o sabor ácido de um medicamento será a de lhe juntar um edulcorante, harmonizando-se o conjunto com a adição de um aroma ácido natural. Para isso, está indicado utilizar-se o xarope comum, associado às essências de limão, de laranja ou de groselhas. Nunca se devem usar, porém, xaropes naturais de frutas ácidas, que reforçariam a acidez do produto a corrigir.

## 3) *Correcção do Sabor Salgado dos Medicamentos Inodoros*

Uma vez que, em fraca concentração, tanto o salgado como o ácido reforçam o sabor doce dos açúcares, a correcção do gosto salgado pode fazer-se e é geralmente bem aceite utilizando xaropes de frutas com ligeiro sabor ácido.

Na Tabela CLI indicam-se os correctivos preconizados na literatura para a correcção do gosto salgado.

Por sua vez, MÜNZEL indica como aromas preferenciais para correcção do sabor salgado os seguintes: laranja, hortelã-pimenta e anis. Em qualquer caso, porém, a correcção envolve sempre uma dupla interferência sobre as sensações olfacto-gustativas.

Por outro lado, para um mesmo anião, o grau de salinidade é função do catião que lhe está ligado. Assim, no caso dos cloretos, o gosto salgado varia na seguinte ordem decrescente:  $\text{NH}_4^+ > \text{K}^+ > \text{Ca}^{2+} > \text{Na}^+ > \text{Li}^+ > \text{Mg}^{2+}$ . Deste modo, pode modificar-se a salinidade de uma preparação substituindo um sal por outro, de gosto menos salgado, quando, evidentemente, tal substituição não altere os efeitos farmacológicos pretendidos.

**Tabela CLI.** Correctivos do gosto salgado, indicados por ordem de preferência segundo vários autores

<i>PURDUM</i>	<i>WRIGHT</i>
Xarope de alcaçuz	Xarope de canela
» » framboesa	» » laranja
» » ácido cítrico	» » salsaparrilha comp.
» » laranja	» aromático de eriodiction
» aromático de eriodiction	» de ácido cítrico
» de cerejas	» » cerejas
» » cacau preparado	» » cacau
» » cerejas silvestres	» » cerejas silvestres
» » canela	» » framboesa
Elixir de alcaçuz	Elixir de alcaçuz
Xarope de salsaparrilha, comp.	» aromático
Elixir aromático	Xarope de alcaçuz
<i>WOODS</i>	<i>LANKFORD e BECKER</i>
Xarope de laranja	Xarope de framboesa N.F.
» » ácido cítrico	» » framboesa artificial
» » cacau preparado	» » framboesa + ácido cítrico
» » framboesa	» » framboesa artificial + ácido cítrico
» » sassafras comp.	» » ácido cítrico
» » limão	» » cacau
» » goma	» » cerejas
» » alcaçuz	» » alcaçuz
Água de hortelã-pimenta	
Elixir aromático	
» de pepsina comp.	
Xarope de cerejas silvestres	

#### 4) *Correcção do Sabor Açucarado dos Medicamentos Inodoros*

Como o sabor açucarado é geralmente bem aceite pela grande maioria das pessoas, neste caso a correcção apenas se limita a harmonizá-lo com um aromatizante agradável. Para tal efeito pode utilizar-se o cacau, a baunilha, a hortelã-pimenta ou aromas de frutos, como ananás, cereja, limão e laranja.

### 5) *Correcção dos Medicamentos Inodoros e Insípidos*<sup>1</sup>

Vários medicamentos inodoros e insípidos são dificilmente ingeridos por certos pacientes devido às reacções gustativas que despertam por causa da sua textura.

De facto, trabalhos já antigos mostram existir uma interacção tacto-gosto devido a fenómenos de pressão, a qual será estreitamente ligada à correlação existente entre o glosso-faríngeo e a corda do tímpano (ver Fig. 326, pág. 959).

A classificação dos diferentes produtos, por ordem decrescente da respectiva textura, pode ser expressa do seguinte modo:

Líquido homogéneo < emulsão < líquido viscoso < pastoso < pulverizado < sólido mole < sólido duro.

Perante isto, as qualidades gustativas de uma substância podem ser modificadas de modo a facilitar a sua ingestão interferindo, precisamente, na sua textura.

Assim, os óleos, por causa da sua viscosidade, podem ser emulsionados e os pós, quando isso se torne possível, serão transformados em pastas, o que alivia a sensação táctil provocada por estes produtos.

Em qualquer dos casos, o medicamento poderá ser ainda melhorado criando-lhe um paladar apropriado à custa de um edulcorante e de um aromatizante que se harmonize bem com aquele, como o xarope de limão ou xarope simples e tintura ou essência de limão.

### 6) *Correcção dos Medicamentos com Aroma mas Insípidos*<sup>1</sup>

O exemplo mais típico de uma substância medicamentosa pertencente a esta categoria é o óleo de fígado de bacalhau, cujos estímulos são reforçados pela ausência de gosto e pela sua textura viscosa.

No caso dos medicamentos odoríferos mas insípidos deve ter-se em conta que os edulcorantes exaltam o seu aroma, pelo que é de evitar uma tal associação.

Em casos desses a melhor correcção a fazer é procurar diminuir ao máximo as sensações tácteis despertadas pelo fármaco, de modo que se ele for de natureza oleosa há toda a vantagem em promover a sua emulsificação, utilizando, ainda, um agente apaladante de sabor misto, por exemplo, ácido e açucarado, como os sumos de frutos.

---

<sup>1</sup> Se bem que este capítulo seja inteira e exclusivamente dedicado ao estudo das *Soluções*, a sequência adoptada na exposição do presente assunto obriga-nos a referir-mo-nos, igualmente, aos casos considerados aqui e na alínea seguinte.

### 7) *Correcção do Paladar dos Medicamentos Aromáticos e Sápidos*

Este é, sem dúvida, o caso mais frequente e a sua resolução, sobretudo quando se trate de preparações em escala industrial, obriga à execução de provas por um grupo de pessoas, destinadas a escolher o correctivo mais conveniente.

Em tais casos importa, sobretudo, do ponto de vista farmacêutico, corrigir, antes de mais, o gosto da preparação, e, secundariamente, o respectivo aroma, devendo ter-se a preocupação de evitar todo o odor que possa estabelecer qualquer associação de ideias entre o medicamento e produtos cosméticos ou culinários, sempre mal aceite pela grande maioria das pessoas.

### 8) *Correctivos Mais Indicados Para Casos Especiais*

A seguir referem-se alguns correctivos especialmente indicados para certas substâncias medicamentosas.

#### ÁLCALIS:

O sabor alcalino corrige-se com *Licor amoniacal anisado*.

#### ALCALÓIDES:

*Morfina e codeína*: Dissimula-se bem o gosto destas substâncias dissolvendo-as em xarope comum e aromatizando com *Água de loureiro-cerejeira*.

*Quinina (Cloridrato)*: O melhor correctivo é o xarope de cacau. Para atenuar o sabor amargo persistente pode recorrer-se ao xarope de cerejas silvestres e ao xarope de framboesa adicionado de ácido cítrico.

#### ANTIBIÓTICOS:

*Aureomicina (Cloridrato)*: É corrigida com a adição de xaropes de substâncias naturais, sendo o melhor o de cacau. Dá também bons resultados na correcção do sabor desta substância o uso de produtos com um ligeiro sabor amargo, como o café e o alcaçuz.

*Penicilina*: O seu gosto corrige-se com essências.

*Terramicina (cloridrato)*: Não se conhece nenhum correctivo capaz de encobrir o gosto persistente deste produto. Os mais adequados são, no entanto, os xaropes de cerejas, de cacau e de cerejas silvestres.

**CLOROFILA:**

É corrigida pela adição de essências.

**FERRO (*compostos de*):**

Xarope de ameixas.

**GUAIACOL:**

O sabor ardente desta substância mascara-se com café desprovido de cafeína.

**IODETO DE POTÁSSIO:**

Xarope de ameixas.

**SULFAMIDAS:**

É aconselhável administrá-las sob a forma de suspensão em xaropes de canela, de framboesa, de cerejas, de laranja e outros. Metade do total da fórmula deve ser representado pelo correctivo.

O gosto amargo das sulfamidas pode, até certo ponto, tornar-se mais agradável pela associação destas com xarope de casca de laranja amarga.

**VITAMINAS:**

Dum modo geral corrigem-se pela adição de essências. O gosto de algumas vitaminas do grupo B é difícil de corrigir, mas obtém-se um sucesso relativo utilizando o xarope de cerejas, juntamente com álcool, glicerina, tintura de cardamomo, ácido benzoico e água.

**9.8.2.10.3.2.8.8. Outros métodos utilizados para a correcção do gosto dos medicamentos**

A par do processo de correcção que acabámos de estudar, ou seja, a introdução, na fórmula do medicamento, de um correctivo capaz de dissimular ou encobrir os seus caracteres organolépticos desagradáveis, dois outros meios há ainda para se conseguir, em parte, essa correcção. São eles:

*1) Modificando o Modo de Administrar o Medicamento*

Quando um determinado medicamento apresenta um gosto desagradável este pode ser parcialmente atenuado diluindo-o, por exemplo, com água ou sumos de frutos. Muitas vezes esta operação é ainda justificada por uma necessidade de ordem terapêutica.

Assim, a absorção de certos fármacos pouco solúveis, como os barbitúricos, é facilitada quando tomados com bastante água.

Também a ingestão de um medicamento diluído em água gasosa pode atenuar o seu paladar, pois o gás carbónico exerce uma anestesia ligeira e fugaz sobre as papilas gustativas, suficiente para facilitar a sua ingestão.

Por último, lembremos que tanto o frio como o calor atenuam as sensações gustativas, pelo que em certos casos se recorre a estes artificios para se administrar um medicamento mal tolerado.

## 2) *Modificando a Fórmula de um Composto Dotado de Gosto Desagradável*

Sabe-se que certos pormenores de estrutura química estão directamente relacionados com o gosto que uma substância pode apresentar.

Assim, por exemplo, está determinado que o gosto açucarado é comunicado por grupos hidroxílicos, aminados e halogenados, que certos grupos fenólicos são responsáveis por um gosto ardente e que a presença de um núcleo benzénico numa molécula faz aparecer, em certos casos, um gosto amargo.

Em face disto, torna-se possível, por vezes, escolher entre os derivados de uma molécula terapeuticamente activa aquele cujo gosto é mais suportável.

Certos ácidos orgânicos dão, conforme as bases com que estão combinados, produtos com solubilidades diferentes, sendo os menos solúveis dotados de um gosto menos pronunciado. O mesmo se verifica, aliás, com as bases.

São conhecidos vários exemplos destes referentes a alguns antibióticos. Assim, a aureomicina base é preferida aos respectivos sais, porque o seu gosto é menos desagradável. O mesmo acontece, igualmente, com o cloranfenicol e seus ésteres, como o palmitato, que é muito menos amargo que aquele.

### 9.8.2.10.3.2.8.9. Exemplos de soluções contendo correctivos

Depois de termos estudado, do ponto de vista teórico, os principais agentes correctivos utilizados na preparação de soluções medicamentosas, é chegada a altura de vermos, agora, como tais noções se aplicam no campo da prática farmacêutica diária.

Para tanto, daremos, seguidamente, várias fórmulas de soluções em que figurem substâncias correctivas de diversa natureza, escolhidas de molde a constituírem, dentro do possível, exemplos ilustrativos dos processos de correcção que estudámos anteriormente.

Em qualquer dos casos faremos acompanhar os exemplos dados de comentários que ponham em evidência a função desempenhada pelos agentes correctivos que neles figurem.

Neste grupo incluímos as chamadas *poções* e *limonadas*, pois muitas das preparações assim correntemente designadas são, de facto, soluções verdadeiras de substâncias medicamentosas num veículo aquoso, ao qual é adicionado um correctivo, geralmente um edulcorante, e, por vezes, um edulcorante e um aromatizante.

Na realidade, as *poções* são classicamente definidas como preparações medicamentosas aquosas e açucaradas, destinadas a serem administradas às colheres, caracterizando-se, ainda, pela sua conservação precária.

Por seu turno, as *limonadas* são hidróleos ácidos, dotados de propriedades refrescantes, laxativas ou outras, sendo edulcoradas pelo açúcar e pelo xarope comum ou simultaneamente edulcoradas e aromatizadas pelo xarope de casca de limão.

As limonadas devem apresentar-se límpidas mas conservam-se mal, pois constituem um bom meio de cultura para os fungos. Além disso, alguns dos seus constituintes precipitam e a sacarose, usada geralmente como edulcorante destas preparações, é rapidamente hidrolisada devido ao pH ser nitidamente ácido.

Em face disto, devem ser preparadas extemporaneamente e usadas dentro das 24 horas consecutivas á sua preparação.

#### *Limonada Citro-Magnésia F.P. IV*

##### *Limonada de Citrato de Magnésio*

Ácido cítrico .....	100 g
Magnésia alva .....	60 g
Xarope de casca de limão.....	150 g
Água .....	700 g

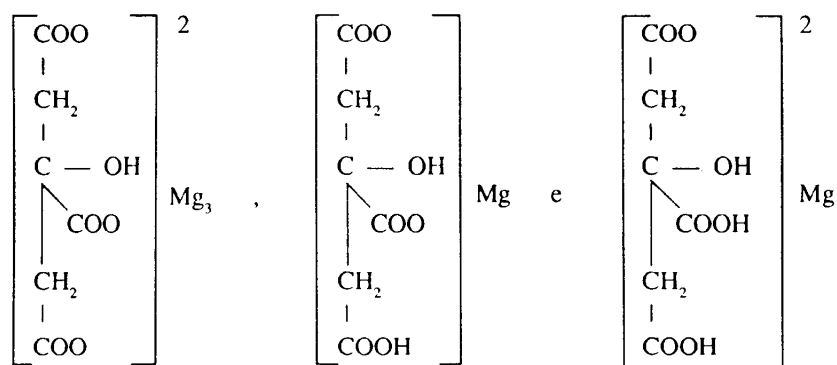
Dissolva o ácido na água, adicione a magnésia; quando estiver transparente, ajunte o xarope; filtre.

O princípio activo desta preparação é o citrato de magnésio, obtido por reacção, a frio, entre o ácido cítrico e a magnésia alva, produto constituído por uma mistura de carbonato e hidróxido de magnésio.

No entanto, esta preparação também pode ser feita a quente e, para isso, faz-se reagir o ácido com a magnésia em presença da água e aquecendo, até cessar o desprendimento gasoso.

Embora as quantidades das substâncias que figuram na fórmula da F.P. IV totalizem 1070 g, o produto final pesa, na realidade, 1000 g, devido à libertação de CO<sub>2</sub> formado por reacção do ácido com a magnésia.

Como o ácido cítrico é um triácido, de forma  $\text{COOH}.\text{CH}_2.\text{COH}.\text{COOH}.\text{CH}_2.\text{COOH}$ , 1  $\text{H}_2\text{O}$ , pode, teoricamente, originar três espécies de sais:



No entanto, o composto que se forma na limonada é o citrato trimagnésiano, pois que a quantidade de ácido presente (100 g) está em excesso em relação ao peso da magnésia utilizado<sup>1</sup>.

Acontece, porém, que o citrato neutro de magnésio pode originar hidratos com 7, 9 e 13 moléculas de água, sendo o composto contendo 7 moléculas de água de cristalização o mais solúvel de todos eles.

Contudo, aparece, por vezes, nesta limonada um depósito que se julga constituído pelo citrato de magnésio com 13 moléculas de água.

Tal composto, menos solúvel do que o sal heptahidratado, formar-se-ia por hidratação deste, e para evitar que isso aconteça e a limonada apresente o depósito acima referido utiliza-se o ácido cítrico em excesso.

Querendo tornar esta preparação uma bebida gasosa basta substituir, na fórmula respectiva, 1 g de magnésia por igual quantidade de bicarbonato de sódio. Este, porém, só deve ser adicionado à limonada quando ela estiver acondicionada no recipiente em que vai ser dispensada, devendo-se rolhá-lo imediatamente para se evitar perda de gás.

Para obstar a que esta limonada seja alterada por microrganismos tem-se preconizado destruí-los por acção do calor. Assim, BOUVET e MANSIER recomendam esterilizá-la por aquecimento a 100°C, o mesmo fazendo, aliás, a Farmacopeia Helvética.

Este tratamento, segundo GORIS e LIOT, transforma a sacarose em açúcar invertido, o que teria a vantagem de impedir, mais facilmente, a precipitação do citrato de magnésio.

<sup>1</sup> Teoricamente, 60 g de magnésia alva contendo 40% de óxido de magnésio exigem 85 g de ácido cítrico para a formação de citrato neutro de magnésio com 7 moléculas de água de cristalização.

*Solução de Cloridrato de Levorrenina F.P. IV**Soluto Mlesimal de Cloridrato de Levorrenina**Soluto Mlesimal de Adrenalina*

Levorrenina .....	0,1 g
Bissulfito de sódio .....	0,1 g
Ácido clorídrico decinormal.....	10 g
Solução de cloreto de sódio a 9 por mil, recente- mente fervida .....	q.b.

Dissolva as duas primeiras substâncias no ácido clorídrico; ajunte tanta solução de cloreto de sódio quanta baste para que o produto perfaça 100 ml.

*Cada ml contém um miligrama (0,001 g) de levorrenina*

*Guarde em pequenos frascos completamente cheios, ao abrigo da luz*

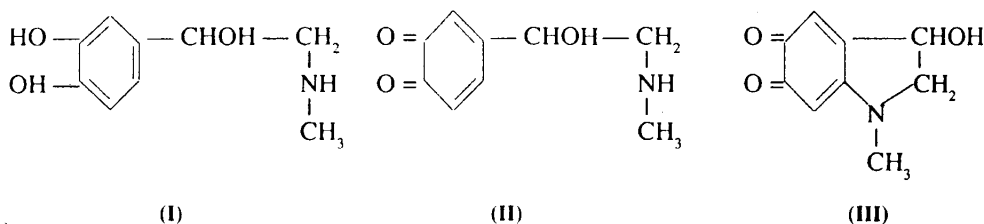
*Tóxico*

*Emprego:* A levorrenina ou adrenalina é uma substância simpaticomimética, utilizada, internamente, como vasoconstritor e hemostático e como estimulante cardiovascular. Externamente, em otorrinolaringologia, como vasoconstritor, em aplicações locais. Provoca a dilatação da pupila do olho.

Esta solução contém dois agentes correctivos: o ácido clorídrico e o bissulfito de sódio.

O primeiro actua como agente solubilizante, pois a adrenalina, sendo insolúvel na água, solubiliza-se nela quando sob a forma de sal.

Porque esta substância (I) é facilmente oxidada, transformando-se em adrenalina-quinona (II) e depois em adrenocromo (III), perdendo, mercê disso, a sua actividade farmacodinâmica, é imperioso retardar, tanto quanto possível, essa alteração.



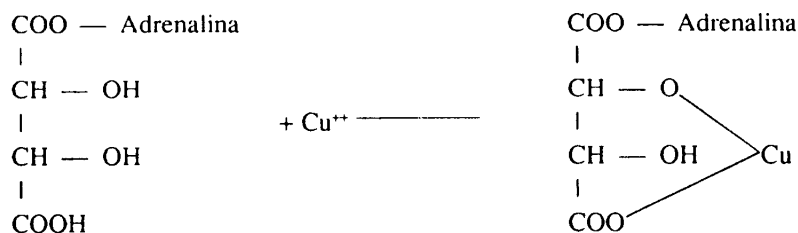
Isso consegue-se, em parte, pela presença do bissulfito de sódio, que, neste caso, exerce uma acção antioxidante.

Aliás, o próprio ácido clorídrico, além de solubilizante, também actua como antioxidante, pois o potencial de oxido-redução da adrenalina é tanto mais alto quanto mais baixo for o pH do meio.

Por outro lado, o emprego de soro fisiológico recentemente fervido justifica-se porque assim se elimina o oxigénio nele dissolvido.

A Farmacopeia Britânica prepara esta solução utilizando o *tartarato ácido de adrenalina*, sal muito solúvel na água, e que tem, ainda, a vantagem de proteger a substância da oxidação pelos iões metálicos, particularmente pelo cuprião.

Como na fórmula de Farm. Britânica figura também um agente redutor, que é o metabissulfito de sódio, estamos perante um caso de protecção por agentes sinérgicos, pois o radical tartarato, através dos seus grupos hidroxílicos, promove a sequestração dos iões presentes na solução, inactivando-os:



A solução de adrenalina preparada segundo a Farm. Britânica tem um pH compreendido entre 3,2 e 3,6, facto este que igualmente concorre para a sua boa conservação.

Apesar de o bissulfito de sódio continuar a figurar na grande maioria das fórmulas propostas para a preparação da solução de adrenalina, é curioso que SCHROETER, HIGUCHI e SCHULER mostraram, em 1958, que, em atmosfera isenta de oxigénio, a adrenalina sofre uma degradação induzida pelo bissulfito.

A ocorrência deste tipo de alteração não oxidativa da adrenalina foi verificada em soluções daquela substância, conservadas em ampolas fechadas, em atmosfera de azoto, registando-se que a perda de actividade, determinada por ensaios fisiológicos, se processava a ritmo mais acelerado em presença de 0,1 g % de bissulfito de sódio do que nas soluções sem esta substância.

O estudo deste assunto foi retomado alguns anos mais tarde por RIEGELMAN e FISCHER, tendo estes demonstrado que o ácido bórico, complexando a adrenalina, modifica o ritmo de ataque do bissulfito sobre esta, protegendo-a consideravelmente de ser inactivada pelo redutor. A protecção exercida pelo ácido bórico depende do pH, sendo mais eficiente a pH 7,5.

*Solução de Iodo, Iodetada F.P. IV*

Iodo.....	5 g
Iodeto de potássio .....	10 g
Água destilada, q.b.p.....	100 ml
Dissolva.	

Equivale à *Solução de Lugol*<sup>1</sup>.

O iodo dissolve-se na água devido à presença do iodeto de potássio, com o qual forma poli-iodetos, principalmente KI<sub>3</sub>.

*Emprego:* É uma solução com propriedades anti-sépticas, usada em colutórios.

Internamente esta solução é administrada às gotas, na doença de BASEDOW. A solução de TARNIER, usada para o mesmo fim, é muito menos concentrada, pois contém apenas 0,15% de iodo e 0,3% de iodeto de potássio.

*Solução de Iodopovidona*

Solução aquosa do complexo polivinilpirrolidona-iodo (com 9 a 12% de iodo), podendo conter uma pequena quantidade de álcool etílico.

Conforme a sua finalidade, a solução terá diferente concentração de produto activo. Assim,

- para aplicação na pele: 4,7 a 10%
- para a mucosa bucal: 0,5 a 1%
- para a mucosa vaginal: 0,5 a 1%
- para a desinfectação de instrumentos cirúrgicos: 7,5%

Nas soluções de iodopovidona a quantidade de iodo é equivalente à décima parte da concentração do complexo na solução.

*Solução de Aminofilina*

Aminofilina .....	25 g
Etilenodiamina, sol. a 68,5% .....	2,1 ml
Água destilada, q.b.p.....	100 ml

A aminofilina é, como se sabe, a teofilinaetilenodiamina, e decompõe-se facilmente por acção do anidrido carbónico.

<sup>1</sup> JEAN-LUGOL — médico francês (1786-1815).

Por este motivo esta solução deve preparar-se com água destilada recentemente fervida e conservada em recipientes fechados, de preferência em ampolas, sob atmosfera de azoto. A etilenodiamina serve como estabilizante, atenuando a decomposição da aminofilina pelo mecanismo atrás referido.

#### *Solução de Fenobarbital*

Fenobarbital sódico.....	15 g
Propilenoglicol .....	60 g
Água destilada, q.b.p.....	100 ml

Os barbitúricos apenas são solúveis na água quando sob a forma de sais. Estes, porém, são facilmente hidrolisados em meio aquoso e para atenuar essa reacção substitui-se 60% da água por propilenoglicol.

A água destilada usada na preparação desta solução deve ser previamente fervida, para eliminar o CO<sub>2</sub> nela dissolvido, que poderá decompor o fenobarbital sódico, precipitando, assim, o barbitúrico.

#### *Solução de Essência de hortelã-pimenta*

Essência de hortelã-pimenta .....	7,5 g
Tween 20 .....	42,5 g
Água destilada, q.b.p. ....	100,0 ml

Esta fórmula, devida a MONTE-BOVI, prepara-se misturando a essência com o Tween 20, agitando levemente, após o que se dilui com água, gradualmente, até perfazer-se 100 ml.

Constitui um bom exemplo da solubilização de um óleo essencial na água à custa de um tensioactivo, originando uma solução límpida, de cor amarelada, que não é necessário filtrar.

O produto obtido é um concentrado, que serve para a preparação da água de hortelã-pimenta, artificial, bastando, para isso, tomar 1 ml e diluir, com água destilada, até 100 ml.

#### *Solução de Vitamina A*

Palmitato de vitamina A .....	500 000 UI
α-Tocoferol .....	0,40%
Butilhidroxianisol.....	0,02%
Tween 80 .....	11%
Clorobutanol.....	0,50%
Citrato de sódio.....	0,25%
Água destilada, q.b.p. ....	100 ml

Trata-se de uma pseudo-solução de vitamina A, sob a forma de palmitato, em que a solubilização da vitamina é feita à custa de um tensioactivo.

Na fórmula figuram dois antioxidantes homossinérgicos, o  $\alpha$ -tocoferol e o butil-hidroxianisol, associados ao citrato de sódio, que actua como complexante de metais, além da cloretona ou clorobutanol, agente conservante.

### *Solução de Ranitidina*

A ranitidina tem sido considerada como um fármaco sensível à luz, sendo pouco conhecidos estudos sobre a sua estabilidade ao calor quando formulada em solução. LÓPEZ-CALULL *et al.* ensaiaram a seguinte solução aquosa, protegida da luz e destinada a uso pediátrico:

Cloridrato de ranitidina.....	5,6	mg
Di-hidrogenofosfato de sódio, di-hidratado.....	4,2	mg
Mono-hidrogenofosfato de sódio, di-hidratado	7,11	mg
Cloreto de sódio.....	4	g
Hidroximetilbenzoato de sódio.....	0,7	g
Hidroxipropilbenzoato de sódio .....	0,1	g
Hidroxietilcelulose .....	10	g
Sorbitol a 70% .....	250	ml
Água destilada, q.b.p. ....	1000	ml

A solução, de pH 7,0, não sofre alterações superiores a 10% quando mantida à temperatura ambiente durante 250 dias.

### BIBLIOGRAFIA

- JENKINS, G. L., FRANCKE, D. E., BRECHT, E. A. e SPERANDIO, G. L., *The Art of Compounding*, pág. 186, MacGraw-Hill Book Company, 1957.
- LÓPEZ-CALULL, C., GARCIA-CAPDEVILA, L., SANZ, M., CARDONA, D. e BONAL, J., *Pharmacy World Science*, **15** (Suplemento GH), 21, 1993.
- GOYAN, Y. E., in *Prescription Pharmacy*, pág. 150, Lippincott Company, 1963.
- MARTIN, A. N., *Principios de Físico-Química para Farmácia y Biología*, págs. 288 e 389, Editorial Alhambra, S. A., 1967.
- PRISTA, L. N., ALVES, A. CORREIA, e MORGADO, R., *Técnica Farmacêutica e Farmácia Galénica*, Vol. I, 3.<sup>a</sup> Edição.

### *Hidrólise*

- MACEK, J. T., in *Remington's Pharmaceutical Sciences*, XIII Edição, pág. 319, 1963.
- MARTIN, A. N., *Loc., cit.*, pág. 521.

## Solubilização

- AIACHE, J. M. e GUIOT-HERMAN, A. M., in *Galenica 2-Biopharmacie*, Paris, 1978, pág. 169.
- AMIRJAHED, A. K. e BLAKE, M. I., *J. Pharm. Sci.*, **63**, 81 (1974).
- BARR, M. in *Remington's Pharmaceutical Sciences*, XII Edição, pág. 253.
- BARR, M. e TICE, I., *Am. J. Pharm.*, **129**, 332 (1957).
- BARRY, D. W. e EL EINI, J., *J. Pharm. Pharmacol.*, **26**, 877 (1974).
- BERGE, S. M., BIGHLEY, L. D. e MONKHOUSE, D. C., *J. Pharm., Sci.*, **66**, 1 (1977).
- BOURNEL, M. e SCHECHTER, R. — *Microemulsions and related systems* — Formulation, solvency and physical properties, Ed. Marcel Dekker, Inc., 1988.
- CARVALHO, L. S., *Rev. Port. Farm.*, **XIX**, 86 (1969).
- CARVALHO, L. S., *Rev. Port. Farm.*, **XXVIII**, **39**, **2**, 127 (1978).
- CASADIO, S., *Tecnologia Farmacêutica*, Istituto Editoriale Cisalpino Milano-Varese, 1960, pág. 109.
- CHIEN, Y. e LAMBERT, H., *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 1085 (1975).
- CROOKS, M. J. e BROWN, K. F., *J. Pharm., Pharmacol.*, **25**, 281 (1973).
- DOMINGUEZ-GIL, A., CARDIGA, R. e LLABRES, M., *Cienc. Ind. Farm.*, **6** (2), 53 (1974).
- FERREIRA, D. C., PRISTA, L. N., MORGADO, R. e CARRILHO, A. P. C., *Anales de la Real Academia de Farmácia*, **LVI**, **4** (1990).
- IGUCHI *et al.*, *J. Am. Pharm. Ass. Sci. Ed.*, **41**, 10 (1952); **42**, 132 (1953); **43**, 349 e 527 (1954).
- LIM, J. K. e CHEN, C. C., *J. Pharm. Sci.*, **63**, 559 (1974).
- MARINI-BERTOLO, *El Monitor de Farm. Terap.*, **55**, 24 (1949).
- MARTIN, A. N., *Loc. cit.*, pág. 605.
- MCDONALD, C. e LINDSTROM, R. E., *J. Pharm. Pharmacol.*, **26**, 39 (1974).
- MIYAZAKI, S., NAKANO, M. e ARITA, T., *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 1197 (1975).
- MONTE-BOVI, A. J., *J. Am. Pharm. Ass., Pract. Ed.* **XI**, 109 (1950); **XII**, 565, (1951).
- MOORE, W. E., *J. Am. Pharm. Ass., Sci. Ed.*, **47**, 855 (1958) e *J. Pharm., Sci.*, **51**, 391 (1962).
- MULLEY, B. A., in *Advances in Pharmaceutical Sciences*, Academic Press, 1964.
- PARUTA, A. N., *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, **51**, 704 (1962).
- ROGERS, J. A. e NAIR, J. G., *Can. J. Pharm. Sci.*, **8**, 75 (1973).
- ROHDEWALD, P., *Pharm. Ztg.*, **119**, 959 (1974).
- ROHDEWALD, P., *Pharmazie*, **30**, 460 (1975).
- SPINCEMAILLE, W., *Farm. Tijdschr. Belg.*, **50** (3), 194 (1973).
- THAKKAR, A. e KWEIHN, P. B. J., *J. Pharm., Sci.*, **58**, 850 (1969).
- TOKIWA, F. e TSUJII, K., *Bull. Chem. Soc. Jap.*, **46**, 1338 (1973).
- WAN, L. S. C. e LEE, P. F. S., *Indian, J. Pharm.*, **35** (4), 121 (1973).
- WAN, L. S. e LEE, P. F. S., *Can. J. Pharm. Sci.*, **10**, 69 (1975).

## Antioxidantes e conservantes

- DELGADO, J. N. e BULAGE, H. M., *Am. Prof. Pharmacist*, **23**, 529 e 620 (1957).
- FUKUDA, T. e MIYAGI, T., *Vitamins*, **47**, 441 (1973).
- KASSEM, A. A., MAHROUS, H. A. F., SWEALEM, A. E. e ROFAEL, N., *J. Drug. Res.*, **6**, 185 (1974).
- MCCARTHY, T. J., *Pharm. Weekbl.*, **108**, 449 (1973).
- NOGUEIRA, A. L., *Rev. Port. Farm.*, **XII**, 168 (1962).
- PARKER, M. S., *Soap Perfum. Cosmet.*, **46**, 223 (1973).
- Pharmacopée Française*, VIII<sup>e</sup> Edition, 1965.
- PISANO, F. D. e KOSTENBAUDER, H. B., *J. Am. Pharm., Ass., Sc. Ed.*, **48**, 310 (1959).
- RIERA, M. T., *Cien. Ind. Farm.*, **4**, 3 (1972).

- SCHROETER, L. C. *et al.*, *J. Am. Pharm. Ass., Sc. Ed.*, **47**, 723 (1959).  
 STAGLAVSKA, A., Farmatsiva (Moscovo), **23**, 75 (1974), através de *Chem. Abst.*, **82**, 47657C, 1975.  
 SWINYARD, E. A. e HARVEY, S. E., in *Remington's Pharmaceutical Sciences*, pág. 1379.  
*United States Pharmacopoea XVIII*.  
 WANG, L. S. C. e H. WANG, C. L. H., *J. Pharm. Sci.*, **58**, 626 (1969).  
 YOUSEF, R. T., EL-NAKEEB, M. A. e SALAMA, S., *Pharm., Ind.*, **35**, 154 (1954) e *Can. J. Pharm. Sci.*, **8**, 54 (1973).

#### *Corantes*

- BÂLATRE, P. *et al.*, *Prod. et Probl. Pharm.*, **23**, 10, 531 (1968).  
 CASADIO, S., *Loc. cit.*, pág. 137.  
 CHANG, S. S., *Food Technol.*, **27**, 27, (1973).  
 DEL POZO, A., *Rev. Port. Farm.*, **XI**, 5 (1961).  
 DENÔEL, A., *An. Fac. Farm. Porto*, **XXXII**, 73 (1972).  
 JOUFFREY, C., *Sci. Tech. Pharm.*, **2**, 117 (1973).  
 MANES, M. e MANN, J. P., *Clin. Toxicol.*, **7**, 355 (1974).  
 ROTHE, M., *Nahrung*, **16**, 473 (1973).  
 SWINYARD, E. A., *Loc. cit.*  
 VERAÏN, A. e BIENVENU, *Bull. Tech. Gatefossé SFP*, **66**, 29 (1971).  
 WURSTER, D. E., in *Prescription Pharmacy*, Lippincott Company, pág 351, 1963.

#### *Agentes correctivos do aroma e do paladar*

- BLONDE, P., Conférences de la Soc. Téchn. Pharm., Paris, 1952, in *Bibliografia Farmacêutica do Instituto Pasteur de Lisboa*, n.º 28, Março de 1955.  
 CASADIO, S., *Loc. cit.*, pág.137.  
 FRANZEN, K. L. e KINSELLA, J. E., *Chem. Ind.*, Dez. 1975, 505.  
 GATTFOSSÉ, H. M., *Bull. Tech. Gatefossé, SFP*, **67**, 33 (1972), através *Chem. Abstr.*, **82**, 7563w, 1975.  
 GUIOT, M., *Bull. Soc. Sci. Hyg. Alimen.*, **52**, 231 (1964).  
 KAMEN, J. M., PILGRIM, J. F., GUTMANN, N. J. e KROLL, B. J., *J. Psychol.*, **64**, 348 (1961).  
 LANKFORD, B. L. e BECKER, C. H., *J. Am. Pharm. Ass., Sc. Ed.*, **40**, 633 (1951).  
 MUNZEL, K., BÜCHI, J. e SCHULTZ, O. E., *Galenisches Praktikum*, Stuttgart, (1959).  
 PANGBOM, R. M., *Food Res.*, **25**, 245 (1960).  
 PARDUM, W. A., *J. Am. Pharm. Ass., Sci. Ed.*, **31**, 298 (1942).  
 WRIGHT, H. N., *J. Am. Pharm. Ass., Sci. Ed.*, **108**, 959 (1937).  
 TRAINSEL, M., *Prod. Pharm.*, **22**, 677 (1967).  
 WOODS, E. L., *Canadian Pharm. J.*, **80**, 965 (1947).

#### 9.8.2.10.4. **IV Grupo.** Soluções obtidas por reacção química entre os componentes

##### *Solução de Acetato de Amónio F.P. IV*

##### *Acetato de amónio, líquido*

Ácido acético diluído.....	1000 g
Carbonato de amónio.....	q.b.

Aqueça ligeiramente o ácido em cápsula de porcelana; ajunte a pouco e pouco o carbonato até reacção fracamente alcalina ao tornasol; filtre.

O produto deve marcar a densidade de 1,029. Substitui o *Espírito de Mindererus*.

Esta solução é obtida fazendo reagir o ácido diluído com o carbonato de amónio, até que o líquido fique com uma reacção ligeiramente alcalina.

Acontece, porém, que, com o tempo, o acetato de amónio líquido se torna ácido por perda de amoníaco, e nesse caso não pode ser associado ao benzoato de sódio, com o qual é frequentemente prescrito em poções, pois decompõe-se com formação de ácido benzóico, que é insolúvel na água.

Por tal motivo, deve verificar-se sempre a reacção da solução de acetato de amónio no momento de a utilizar, corrigindo-a se ela for ácida.

*Emprego:* Como fluidificante das secreções brônquicas, nas doses de 4 a 6 g por dia. Para as crianças a dose é de 0,4 g por ano de idade.

##### *Solução de Acetotartarato de Alumínio F.P. IV*

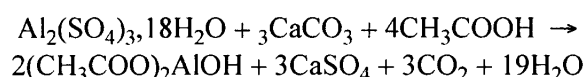
##### *(Solução de Burrows)*

Sulfato de alumínio.....	300 g
Ácido acético diluído a 30% .....	360 g
Carbonato de cálcio .....	130 g
Água destilada .....	1350 g
Ácido tartárico.....	q.b.

Dissolva o sulfato em 1000 g de água quente, em cápsula de porcelana, de capacidade apropriada, deixe arrefecer, ajunte a pouco e pouco, agitando, o carbonato de cálcio em suspensão na água restante; depois de cessar o desprendimento gasoso adicione,

lentamente, agitando, o ácido acético; deixe em contacto durante 48 horas, agitando de vez em quando; coe espremendo, filtre; dissolva o ácido tartárico no filtrado, de modo que a solução final contenha 3,5 g por cento do mesmo ácido.

Na sua essência, trata-se de uma solução de subacetato de alumínio, formado por reacção entre o sulfato de alumínio, o ácido acético e o carbonato de cálcio:



A quantidade de ácido acético que figura na fórmula está calculada de modo a não se originar o sal neutro, servindo o carbonato de cálcio para precipitar o radical sulfato, sob a forma de  $\text{CaSO}_4$ , que é eliminado por filtração. O ácido tartárico serve como estabilizante, retardando a hidrólise do acetato básico de alumínio, impedindo, assim, a formação de sais mais básicos, que, por serem insolúveis, precipitam. A U.S.P. permitia o emprego de ácido bórico com igual fim, numa percentagem que não excedia 0,9%.

Esta solução apresenta-se como um líquido límpido, incolor ou ligeiramente amarelado, com reacção ácida. Com o tempo pode desenvolver-se uma turvação.

*Emprego:* Diluída com 20 a 40 partes de água, como adstringente, em lavagens, ou aplicada topicamente em pensos húmidos, no tratamento de certas afecções eczematosas.

#### *Solução de Arsenito de Potássio F.P. IV*

Anidrido arsenioso em pó .....	1 g
Bicarbonato de potássio .....	1 g
Álcool .....	15 g
Água destilada .....	q.b.

Humedeça a mistura do anidrido e do bicarbonato com 1 ml de álcool, ajunte 5 ml de água e ferva até completa dissolução; dilua com 50 ml de água, neutralize a solução ao tornasol com ácido clorídrico diluído (cerca de 9 ml), ajunte o álcool restante e perfaz com mais água o peso de 100 g; filtre.

*Cada g contém um centigrama (0,01 g) de anidrido arsenioso.*

Equivale ao *Licor arsenical de Fowler*.

*Tóxico*

*Rejeite o que haja sido invadido por Hygrôcoccus arsenicus.*

A dissolução do anidrido arsenioso faz-se num pequeno volume de água, pois reage mais rapidamente com o bicarbonato em solução concentrada.

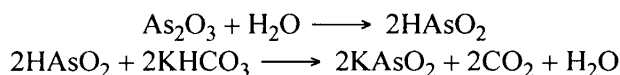
A adição de 1 ml de álcool às substâncias sólidas destina-se a baixar a tensão superficial da água, de modo que esta possa molhar o anidrido arsenioso, evitando-se, assim, que este venha à superfície do líquido e adira às paredes do matraz em que se faz a dissolução.

O restante álcool que figura na fórmula tem uma acção conservadora, destinada a evitar o desenvolvimento de certos microrganismos capazes de transformarem o arsenito

em óxido de cacodilo,  $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{As} - \text{O} - \text{As} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{As} - \text{O} - \text{As} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ , produto muito tóxico.

Esta alteração do licor de Fowler é conhecida desde há muito e, segundo MARCHAND, seria devida a um fungo por ele designado por *Hygrococcus arsenicus*, que hoje se admite ser, provavelmente, um penicílio.

Se bem que a composição da solução de arsenito de potássio não seja perfeitamente conhecida, é muito provável que se forme meta-arsenito de potássio, de acordo com as seguintes reacções:



A solução assim obtida é alcalina, tendo sido adoptada por várias farmacopeias, como a americana, por exemplo.

No entanto, outros formulários, entre eles a Farmacopeia Portuguesa IV, mandam neutralizar a solução final para evitar a sua incompatibilidade com sais de alcalóides que porventura lhe venham a ser associados.

Esta neutralização é feita pelo ácido clorídrico, utilizando o tornasol como indicador, e transforma o meta-arsenito em arsenito ácido de potássio,  $\text{KH}(\text{AsO}_2)_2$ , segundo JERMSTAD e OSTBY.

*Emprego:* Foi usado como estimulante da nutrição e da hematopoiese e ainda em certas dermatoses, como na psoríase e eczema. Administrava-se em doses progressivas, desde II a XXX gotas por dia. A sua inclusão neste ponto fez-se apenas por se tratar de um exemplo altamente pedagógico.

#### *Solução de Hipoclorito de Sódio F.P. IV*

Cal clorada.....	18,5 g
Carbonato de sódio, cristalizado.....	17,3 g
Bicarbonato de sódio.....	7,6 g
Água.....	1100,0 g

Trate a cal clorada com 600 g de água e macere em vaso tapado por 1 hora; dissolva os carbonatos na água restante, verta esta solução sobre o macerado da cal clorada, agite fortemente, deixe assentar, decante e filtre.

Depois de efectuados os ensaios abaixo indicados, deve adicionar-se-lhe, se for necessário, solução a 3 por cento de ácido bórico, de modo que o produto final fique neutro, e tanta água quanta baste para que contenha *4,8 g de cloro activo por litro*.

A quantidade de solução de ácido bórico a juntar a cada litro de solução de hipoclorito é de  $10 \times n$  ml e a de água é calculada pela expressão  $x = 73,87 \times n' - (1000 + 10 n)$ .

Os valores de  $n$  e  $n'$  determinam-se dos seguintes modos:

a) Neutralize 50 ml de solução de peróxido de hidrogénio pela solução decinormal de hidróxido de sódio em presença da fenolfateína; ajunte 20 ml da solução de hipoclorito e  $n$  ml de ácido sulfúrico decinormal até ao desaparecimento da coloração rósea.

b) Dilua 10 ml da solução de hipoclorito de sódio com 50 ml de água, ajunte 20 ml de solução de iodeto de potássio, 10 ml de ácido clorídrico diluído e  $n'$  ml de solução decinormal de hipossulfito de sódio até que no líquido se não vejam vestígios de cor amarelada.

As quantidades indicadas na fórmula correspondem à cal clorada com 30 por cento de cloro activo; quando o teor desta for diferente empregue as quantidades mencionadas na Tabela XVI (F.P. IV, pág. 736).

Equivale à *solução de Dakin*<sup>1</sup>.

*Prepare, de preferência, na ocasião do emprego.*

Na fórmula desta preparação figuram o carbonato e o bicarbonato de sódio, que se destinam a precipitar, sob a forma de carbonato de cálcio, os sais solúveis de cálcio existentes na cal clorada, tais como o cloreto de cálcio, o hidróxido de cálcio, o oxí-cloreto de cálcio, etc.

A solução de Dakin, depois de filtrada, contém cloreto de sódio, hipoclorito de sódio e hidróxido de sódio, ficando, por isso, com reacção alcalina.

Como, nestas condições, se torna cáustica para os tecidos, é conveniente neutralizá-la, adicionando-se-lhe, para tanto, solução a 3% de ácido bórico.

A quantidade de neutralizante que se deve juntar-lhe determina-se doseando a sua alcalinidade com ácido sulfúrico decinormal, em presença de peróxido de hidrogénio neutralizado, usando-se como indicador a fenolftaleína. A dosagem deve ser feita em presença de peróxido de hidrogénio para que seja possível a viragem da fenolftaleína, que de outro modo não mudaria de cor devido à cal clorada.

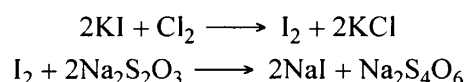
<sup>1</sup> HENRY DAKIN, farmacêutico norte-americano (1880-1952).

O factor 10 *n* atrás indicado para calcular a quantidade de solução a 3% de ácido bórico necessário para se neutralizar 1 litro de solução de Dakin deduz-se do seguinte modo:

20 ml de solução de Dakin são neutralizados por *n* ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> N/10,  
1000 ml de solução de Dakin são neutralizados por 50 *n* ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> N/10.

Porém, o H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> N/10 é 5 vezes menos concentrado do que a solução a 3% de ácido bórico, a qual é, aproximadamente, N/2. Logo, o volume da solução de ácido bórico necessário para neutralizar 1 litro de solução de Dakin será igual a 10 × *n*.

Por seu turno, a determinação do volume de água a juntar à solução, para que esta contenha 4,8 de cloro activo por litro, implica, em primeiro lugar, que se proceda à dosagem daquele halogéneo, para o que se faz reagir 10 ml de solução de Dakin com iodeto de potássio, titulando, seguidamente, o iodo libertado:



Portanto, 1 ml de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> N/10 corresponde a 0,0035457 g de cloro e se na dosagem gastarmos *n'* ml de reagente, teremos, evidentemente, 0,35457 *n'* g de cloro por 1000 ml de solução de Dakin.

Repare-se, porém, que cada litro de solução deverá ser adicionado de 10 *n* ml de solução de ácido bórico (para a neutralizar) e de *x* ml de água para que, no final, contenha, de facto, 4,8 g de cloro por mil.

Deste modo temos que:

$$\begin{array}{rcl} 1000 + 10 \, n + X & \text{———} & 0,35457 \, n' \text{ g de cloro} \\ 1000 & \text{———} & 4,8 \text{ g de cloro} \end{array}$$

donde:

$$X = 73,87 \, n' - (1000 + 10 \, n).$$

A conservação desta solução é bastante precária, motivo por que se recomenda prepará-la no momento do emprego. Deve ser mantida ao abrigo da luz, em frascos de vidro castanho, bem fechados.

*Emprego:* Utiliza-se na lavagem e irrigação contínua de feridas profundamente infectadas (tratamento de DAKIN-CARREL)<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> ALEXIS CARREL, cirurgião francês, laureado com o prémio Nobel (1873-1944).

*Solução de Soda Clorada F.P. IV*

Cal clorada.....	25 g
Carbonato de sódio anidro .....	13 g
Bicarbonato de sódio .....	10 g
Água .....	1000 g

Trate a cal clorada por metade da água e filtre; dissolva os carbonatos na água restante, verta a segunda solução sobre a primeira, decante, filtre.

*Contém, no mínimo, sete decigramas (0,7 g) por cento de cloro activo.*

*Equivale à Água de Labarraque e à Água de Javel.*

Pode substituir-se-lhe, depois de convenientemente diluída, a *Água de Javel* industrial que contém cerca de 14 por cento de cloro activo, obtida por electrólise do sal comum.

Esta solução é obtida de modo semelhante ao utilizado na preparação da solução de Dakin. Difere desta, no entanto, por não ser neutralizada, pelo que não deve ser usada em substituição daquela, visto ser cáustica para os tecidos.

*Emprego:* Desinfectante e anti-séptico poderoso, é usada externamente, após diluição, em gargarejos, no tratamento de várias afecções da boca, e ainda na desinfectação de feridas.

**9.8.2.10.5. V Grupo. Soluções contendo vários princípios activos**

*Solução de Sulfatos de Zinco e de Cobre, Composta*

Sulfato de zinco .....	4 g
Sulfato de cobre .....	1 g
Tintura de açafrão .....	1 g
Solução alcoólica de cânfora.....	10 g
Água destilada .....	984 g

Dissolva os sulfatos em 500 gramas de água, ajunte a tintura, a solução de cânfora e a água restante; agite, deixe em contacto por 24 horas; filtre.

*Equivale à Água de Dalibour.*

Além desta fórmula, a Farmacopeia Portuguesa IV inscreve ainda a *Solução de Sulfatos de Zinco e de Cobre Composta, Forte* ou *Água de Dalibour, Forte*, cujos constituintes são os mesmos que os da *Água de Dalibour* mas figurando os sulfatos de zinco e de cobre em maior proporção: 35 e 10 g, respectivamente.

*Emprego:* É utilizada como anti-séptico e adstringente, em compressas e em lavagens. Quando não haja indicação em contrário, deve dar-se sempre a *Água de Dalibour*.

### 9.8.3. SOLUÇÕES EXTRACTIVAS

#### 9.8.3.1. Generalidades

Entende-se por *solução extractiva* a que resulta da dissolução parcial de uma droga de composição heterogénea num determinado solvente, querendo isto dizer que o solvente apenas dissolve alguns dos constituintes da droga, ficando a maior parte desta por dissolver, a qual constitui o que se designa por *marco* ou *resíduo*.

A par dos produtos químicos de composição definida, as drogas de origem vegetal representam, de facto, a outra grande fonte de substâncias dotadas de propriedades farmacológicas, e desde sempre constituíram uma das matérias-primas utilizadas, tradicionalmente, pelos farmacêuticos na preparação de medicamentos.

Dada, porém, a sua composição complexa e ainda porque a sua administração, tal como a natureza no-las oferece, se torna desagradável ou desaconselhável, poucas vezes se utilizam directamente. Na realidade, salvo raras excepções, representadas por alguns pós vegetais, na grande maioria dos casos prefere-se submeter tais drogas a determinados processos tecnológicos tendentes a retirarem delas aquilo que encerram de útil e a deixarem no *marco* ou *resíduo* tudo que não tem actividade farmacológica ou seja inconveniente de qualquer ponto de vista.

Não admira, por conseguinte, que se tenha como facto assente que as técnicas de solução extractiva nasceram no momento em que o homem começou a utilizar os vegetais como agentes terapêuticos, pois cedo aquele teria reconhecido que era bem mais fácil e agradável ingerir um extracto do que a planta integral.

Está, de facto, provado que a maioria dos processos utilizados para a obtenção de soluções extractivas já era conhecida dos povos das antigas civilizações, os quais utilizaram, em larga escala, o processo mais simples para a preparação de um extracto: a maceração em água. Com o decorrer do tempo, associando a acção do calor à do dissolvente, foram sendo introduzidos outros métodos, como a infusão, a decocção e a digestão, e ensaiaram-se outros solventes além da água.

Assim, são numerosas as referências ao emprego, entre os egípcios e hebreus, do vinho e do vinagre como líquido para a preparação de macerados, ao passo que o uso generalizado do álcool para a preparação de tinturas remonta apenas ao século XVI.

De todos os processos usados na preparação de soluções extractivas, só a lixiviação é relativamente recente. De facto, se bem que ARISTÓTELES (384-322 a. C.) tivesse descrito um método para a obtenção de potassa por lixiviação de cinzas vegetais, esta técnica de extracção apenas começou a despertar, verdadeiramente, o interesse geral a partir da terceira década do século passado.

Iniciado o seu estudo por ROUBIQUET, em 1831, depressa a lixiviação conquistou uma posição de destaque entre todos os processos usados na extracção das drogas vegetais, não tardando a ser admitida, como técnica extractiva, pelo *Codex* de 1837, exemplo seguido, depois, por todas as outras farmacopeias.

#### 9.8.3.2. Finalidade das soluções extractivas

As soluções extractivas são obtidas, principalmente, a partir de drogas vegetais secas ou contendo reduzida quantidade de suco celular, com o propósito de extrair delas os constituintes possuindo actividade farmacológica.

Atente-se, porém, no facto de ser a composição química das plantas extraordinariamente complexa, acontecendo que, ao lado de substâncias da maior importância do ponto de vista terapêutico, muitas outras existem sem qualquer actividade farmacológica.

Como pertencentes ao primeiro grupo podemos citar os alcalóides, heterósidos, taninos, resinas, flavonas, essências, óleos, etc., ao passo que como exemplos de substâncias desprovidas de interesse farmacodinâmico, mas figurando como constituintes normais das drogas de origem vegetal, são de mencionar os açúcares, amido, substâncias proteicas, pectina e celulose.

Ora, como o principal objectivo que se pretende atingir ao preparar uma solução extractiva é separar os princípios activos de uma droga dos que são inactivos, torna-se evidente que este desiderato depende, fundamentalmente, da *selectividade* do solvente utilizado para cada um dos grupos de substâncias acima referidos.

A *selectividade* é, por conseguinte, uma das características a exigir de qualquer processo de extracção, pois é graças a ela que, tanto quanto possível, se dissolverão apenas os princípios activos e se deixarão, no resíduo, os compostos fisiologicamente inactivos e que constituem, aliás, a quase totalidade da droga.

É claro que esta selectividade está longe de ser absoluta, pois sucede que os compostos tidos como inactivos apresentam sempre uma solubilidade relativa nos solventes utilizados na preparação de soluções extractivas farmacêuticas.

Mesmo assim, a selectividade conseguida na prática pode considerar-se satisfatória, uma vez que a simples variação do título do álcool utilizado como solvente confere a estes valores diferentes da respectiva constante dieléctrica, e, portanto, altera, de modo sensível, o seu poder dissolvente para numerosas substâncias.

À luz deste conceito, poderemos compreender o motivo por que o álcool de concentração relativamente elevada dissolve bem muitos dos compostos atrás citados como componentes activos das drogas vegetais, mostrando-se, por outro lado, incapaz de dissolver os açúcares, gomas, mucilagens, celulose, amido e pectina, enquanto que a água actua precisamente de modo inverso.

Desde que a escolha do solvente não esteja sujeita às limitações impostas no campo farmacêutico, a selectividade da extracção pode atingir um elevado grau, para o que basta jogar com as polaridades relativas do solvente e dos compostos que se pretende extrair. É isto, afinal, o que se faz nas investigações fitoquímicas, em que uma droga é extraída, sucessivamente, com solventes de polaridade crescente, o que permite submetê-la a uma verdadeira extracção fraccionada, a qual conduz à obtenção de fracções constituídas por compostos de polaridade também crescente.

Na Tecnologia Farmacêutica recorre-se, por vezes, a um processo destes para purificar uma droga, como acontece, por exemplo, nas preparações de cravagem de centeio. Neste caso interessa, sobretudo, obter um produto contendo os alcalóides existentes na droga, mas como esta tem uma elevada percentagem de gordura, cuja presença no extracto é considerada inconveniente, é aconselhável eliminá-la previamente.

Para isso, o *Formulário Nacional* americano manda que a cravagem seja desengordurada por lixiviação com hexano, líquido apolar que dissolve a gordura mas não dissolve os alcalóides, e só então é que o extracto propriamente dito é preparado por esgotamento da cravagem com álcool diluído. Técnica semelhante é utilizada, aliás, pela Farmacopeia Portuguesa IV na preparação do *solutio injectável de ergotino*, a qual implica, igualmente, um desengorduramento prévio da droga com éter de petróleo, líquido de características muito parecidas com as do hexano.

Alguns autores especificam que as soluções extractivas, além de selectivas, devem ser ainda *económicas* e *conservadoras*. Quer isto dizer que a solução extractiva, *para ser económica*, deverá originar um bom rendimento extractivo no mínimo de tempo e com um mínimo de solvente. Por outro lado, impõe-se que seja, igualmente, *conservadora*, isto é, a estrutura química dos princípios dissolvidos deverá manter-se tal como na planta, nunca se devendo perder de vista que certos processos usados na prática poderão originar alterações mais ou menos profundas de muitos componentes das drogas. Se bem que estas alterações possam ser de vária natureza, são, particularmente, de temer as de carácter enzimático, que ocorrem facilmente nas macerações prolongadas em meio aquoso, pelo que, sempre que a composição da droga assim o indique, esta deve ser estabilizada previamente (pág. 218).

### 9.8.3.3. Factores que influenciam a dissolução extractiva

Do ponto de vista galénico, os processos extractivos limitam-se, praticamente, ao tratamento, por um solvente adequado, de uma droga vegetal sólida e exsiccada, de modo a obter-se uma solução de determinados princípios existentes no material a extrair.

Estes processos são, no entanto, bastante complexos, neles intervindo vários fenómenos relacionados com a extracção propriamente dita dos constituintes das células vegetais, além de outros factores cuja influência na dissolução em geral já foi considerada quando estudámos as *soluções simples*.

Por esse motivo limitaremos ao mínimo os comentários que faremos a respeito desses factores, tanto mais que o que então dissemos se aplica, inteiramente, no caso presente.

#### 9.8.3.3.1. Estado de divisão das drogas

Como é natural, o estado de divisão da droga, pelos motivos anteriormente expostos (pág. 812), desempenha uma influência decisiva nos processos de dissolução extractiva, tanto mais que neste caso os solventes terão que embeber as células e retirarem delas os princípios activos aí existentes. Como é do conhecimento geral, a estrutura histológica das diversas partes componentes de uma planta é bastante heterogénea, havendo órgãos, como as raízes e os caules, extraordinariamente compactos devido à grande percentagem de xilema que neles figura, ao passo que as folhas e as flores são de textura mais delicada, quase exclusivamente formadas por células de paredes celulósicas finas.

Deste modo, como o poder de penetração dos solventes depende, entre outros factores, da consistência dos tecidos que formam o material a extrair, compreende-se que quanto menos rígida aquela for, menor será o grau de divisão necessário para se obter uma boa embebição. Por isso, as farmacopeias estipulam que as drogas a submeter a um processo extractivo serão, conforme os casos, contundidas, cortadas ou reduzidas a pó, cuja tenuidade dependerá da respectiva textura.

#### 9.8.3.3.2. Agitação

Ao contrário do que acontece com a dissolução simples, as técnicas clássicas de dissolução extractiva não recorrem à agitação, o que naturalmente torna esses processos morosos, sobretudo quando realizados à temperatura ambiente. É este, aliás, o motivo por que a preparação de tinturas por maceração obriga a prolongar-se a operação durante alguns dias, a fim de se assegurar um bom rendimento extractivo.

Se tivermos em conta que, como adiante veremos, os processos de extracção dependem, em grande parte, de fenómenos de difusão e que a renovação do solvente em contacto com a substância a dissolver desempenha um papel de grande influência na velocidade da dissolução (pág. 812), não repugna aceitar, logo à primeira vista, que a agitação pode abreviar, consideravelmente, a duração de um processo extractivo.

Não admira, portanto, que vários investigadores se tenham dedicado ao estudo deste assunto, chegando à conclusão de que, na realidade, a maceração pode ser consideravelmente encurtada quando feita sob agitação. Citam-se, a este propósito, os resultados obtidos por RAMOS MORGADO, o qual verificou que o teor da tintura de genciana em derivados xantónicos, quando obtida por maceração sob agitação mecânica durante 6 horas, é praticamente igual ao da tintura obtida por maceração durante 10 dias, o mesmo sucedendo no que diz respeito à concentração de hesperidina na tintura de casca de limão.

#### 9.8.3.3.3. Temperatura

A subida de temperatura provoca um aumento da solubilidade dos princípios activos das drogas, motivo por que os processos de extracção a quente são sempre mais rápidos do que aqueles realizados à temperatura ambiente.

Entretanto, vários componentes das drogas vegetais podem sofrer alterações mais ou menos profundas pela acção do calor: hidrólises, facilmente verificadas no caso de heterósidos e alcalóides de tipo éster; racemizações, como acontece com a hiosciamina, que se transforma em atropina; descarboxilações, como se observa com o ácido mecónico do ópio que origina, por perda de um carboxilo, ácido coménico.

#### 9.8.3.3.4. Acções mútuas exercidas pelos componentes de uma mesma planta

Numa droga existem, por vezes, substâncias capazes de solubilizarem outras num determinado solvente, acontecendo que também se pode observar o fenómeno oposto.

Assim, os heterósidos da dedaleira, aos quais esta deve as suas notáveis propriedades cardiotónicas, são muito pouco solúveis na água. Isto não impede, porém, que se utilize o infuso aquoso daquela droga, o que se torna possível porque nela existem saponinas que solubilizam os referidos heterósidos naquele líquido.

Normalmente, os alcalóides são insolúveis na água mas o extracto de ópio, por exemplo, é preparado por maceração aquosa porque o ácido mecónico nele existente torna os seus alcalóides, particularmente a morfina, bastante hidrossolúveis.

Como exemplo de insolubilização pode citar-se a precipitação dos compostos de natureza alcaloídica pelos taninos, tão vulgares nas plantas.

#### 9.8.3.3.5. Influência da tensão superficial

Quando um líquido é posto em contacto com uma superfície sólida acontece que duas forças absolutamente antagónicas começam a actuar. Uma é representada pela *tensão superficial* do líquido, a qual impede que este se espalhe, obrigando-o a ocupar a menor área possível, pelo que ele toma, geralmente, a forma de gotículas esféricas, ao passo que a outra corresponde à atracção molecular entre o sólido e o líquido, o que provoca a embebição da substância a extrair pelo solvente.

Estas forças actuam em sentidos opostos e poderão igualar-se ou sobrepor-se uma à outra, havendo, portanto, a maior conveniência em que o sólido se deixe molhar facilmente pelo solvente, pois só em tais condições este poderá realizar, de modo eficaz, a sua acção dissolvente.

Ora, quanto menor for a tensão superficial de um líquido, maior é o seu poder de penetração nos interstícios de uma estrutura sólida, e, por conseguinte, maior será o seu poder de contacto e a sua acção para aquela, pelo que seria de esperar que a tensão superficial pudesse exercer uma influência acentuada no rendimento de uma extracção sólido-líquido.

Manda a verdade dizer que durante muito tempo este aspecto dos fenómenos que presidem à extracção foi completamente ignorado, até que em 1953 BUTLER e WIESE ensaiaram o emprego de vários agentes tensioactivos, misturados com o solvente, na preparação de extractos fluidos de beladona, meimendro, ipecacuanha e quina, tendo verificado que alguns extractos assim obtidos continham, em relação às mesmas preparações feitas sem adição de tensioactivos, maiores quantidades de alcalóides.

Dado o interesse de que tal assunto se reveste tanto do ponto de vista farmacêutico como industrial, numerosos autores têm dedicado, nestas últimas décadas, a sua atenção ao estudo da influência dos tensioactivos na extracção de drogas contendo, especialmente, alcalóides, sendo os resultados obtidos considerados como bastante animadores e justificativos do emprego generalizado de tais produtos nas técnicas extractivas. De facto, RAMOS MORGADO demonstrou que fenómeno análogo se passa na extracção de derivados da benzopirona, tendo verificado que o *Tween 80* origina um aumento, por vezes muito considerável, de compostos flavónicos nos macerados de certas drogas.

Esta acção favorável dos tensioactivos no rendimento de uma extracção parece estar relacionada com o respectivo poder molhante, com modificações por ele induzidas na permeabilidade das membranas celulares e, ainda, com um mecanismo directo de solubilização, traduzido na formação de complexos princípio activo — agregados micelares de tensioactivo.

Segundo CARDONICA CARRO, OTERO AENLE e ARES POSADA, um tensioactivo favorecerá tanto mais o rendimento extractivo quanto menor for a sua *concentração crítica micelar* e maior o seu *poder molhante*. Por outro lado, de acordo com as observações

daqueles autores, o tensioactivo só aumenta a quantidade de princípios activos nos extractos desde que seja adicionado ao solvente numa percentagem pelo menos igual à da sua *concentração crítica micelar*, como referimos na pág. 931.

#### 9.8.3.3.6. Natureza do solvente

Por tudo quanto dissemos anteriormente sobre a influência do solvente a propósito da solução simples (págs. 795 e 813) e ao tratarmos da selectividade que deve caracterizar uma solução extractiva, é evidente que a natureza do solvente desempenha um papel de importância capital no rendimento de uma extracção.

Todavia, por razões facilmente compreensíveis, os solventes utilizados na preparação de soluções extractivas farmacêuticas, sobretudo daquelas que se destinem a uso interno, deverão ser inócuos, o que limita a muito poucos aqueles que se utilizam na prática.

Na realidade, podemos dizer que os solventes usados em farmácia para a obtenção deste tipo de soluções são a água, misturas hidroalcoólicas de título variável, a glicerina diluída com álcool e água, o vinho e o vinagre. Acontece que na preparação de extractos secos se usam, por vezes, outros solventes, como o éter ou a acetona, os quais, porém, são ulteriormente eliminados aquando da concentração final do produto.

#### 9.8.3.3.7. Influência do pH

Como já vimos (pág. 819), o pH assume uma importância decisiva na dissolução de muitos compostos, pelo que na sua extracção a partir das drogas vegetais é necessário tomar em consideração esse facto. Apenas acrescentaremos ao que então dissemos que muitas drogas contendo alcalóides são extraídas com álcool diluído, para se preparar o que em *Farmácia Galénica* se designa por *tinturas*, sendo possível a extracção, em tais condições, dos referidos compostos, existentes nas plantas sob a forma de sais, graças à polaridade que o álcool etílico diluído apresenta.

#### 9.8.3.3.8. Tempo de extracção

O tempo de extracção é variável e, de um modo geral, depende, principalmente, da estrutura da droga, do estado de divisão desta, da natureza dos princípios a extrair e do solvente. A extracção pode ser total e, nesse caso, o esgotamento da droga deverá prosseguir até que o solvente tenha retirado do produto a extrair a totalidade dos componentes que se pretende dissolver. Muitas vezes, porém, a extracção é apenas relativa e nesta eventualidade, que representa, aliás, o caso mais geral, as farmacopeias indicam, especificamente, o tempo durante o qual se deve prolongar a operação.

#### 9.8.3.4. Mecanismo da extracção de sólidos

Como já anteriormente frisámos, os vários processos extractivos aplicam-se, quase exclusivamente, a drogas sólidas exsiccadas. Quer isto dizer que a maior parte da água normalmente existente nas drogas foi removida, por evaporação, durante a secagem destas, de modo que as células do material a extrair encontram-se mais ou menos retraídas e os diversos componentes do suco celular estão agora precipitados sob a forma de sólidos amorfos ou cristalinos.

Como resultado desta desidratação e ainda por causa da rigidez das respectivas membranas, as células exsiccadas encontram-se quase completamente cheias de ar, já que o protoplasma está reduzido, em tais condições, a uma delgada película aderente às paredes.

Logo, porém, que uma droga seca é posta em contacto com a água ou uma mistura hidroalcoólica, verificam-se nela uma série de modificações tendentes a reconstituírem o estado em que as respectivas células se encontravam antes da secagem. Na realidade, inicia-se, então, um processo oposto ao verificado durante a exsicação do material, o qual se traduz na reidratação do protoplasma, da pectina e de outros constituintes das células, recompondo-se, ainda, o suco celular por redissolução dos compostos precipitados durante a exsicação. Todos estes fenómenos provocam, entretanto, a expulsão, para o exterior, da maior parte do ar que ocupava o lúmen celular até aí deixado vazio por retracção do protoplasma, embora uma certa quantidade daquele se possa dissolver no solvente.

Só depois de restabelecido o estado normal do protoplasma por acção do solvente é que a extracção propriamente dita se inicia. Vejamos, pois, em que consiste a essência do fenómeno extractivo.

##### 9.8.3.4.1. Extracção por maceração e técnicas correlacionadas

Nestes casos a extracção é realizada deixando a droga em contacto com o solvente durante tempo e temperatura variáveis e deve-se, principalmente, a um fenómeno de difusão, se bem que a osmose intervenha igualmente, mas sempre de modo muito limitado.

Como atrás referimos, a droga a extrair deve ser dividida de acordo com a sua textura, havendo muitos casos em que tem que ser pulverizada. Esta operação provoca não só um aumento considerável da área oferecida à acção do solvente, como, inclusivamente, origina a ruptura das paredes numa percentagem muito elevada de elementos celulares. Deste modo, o solvente tem possibilidade de entrar em contacto directo com os componentes de uma proporção muito grande de células, uma vez que, fragmentadas

as suas membranas, deixou de existir qualquer barreira que se oponha à sua livre penetração na droga. Estamos, assim, perante um caso de *dissolução simples*, pelo que, em grande parte, a extracção se resumirá à difusão da solução altamente concentrada em princípios activos, localizada no interior das células fragmentadas, para o restante solvente, sendo aqui que a agitação intervém favoravelmente, promovendo o aumento da velocidade com que essa difusão se dá.

É necessário, contudo, não esquecer que mesmo numa droga pulverizada existe ainda um certo número de células intactas e que, em tal circunstância, as suas membranas são de natureza semipermeável, significando isto que elas permitem a penetração do solvente mas opõem-se à passagem das substâncias dissolvidas.

Por outro lado, como é do conhecimento geral, quando uma membrana semipermeável separa duas soluções, uma diluída e outra mais concentrada, o solvente desloca-se no sentido da solução mais concentrada. Por consequência, como o suco celular é uma solução concentrada, o solvente que banha as células penetrará no seu interior e, mercê disto, elas tornam-se cada vez mais túrgidas e rebentam frequentemente, de modo que quando isso acontece estamos, de novo, perante um caso de dissolução por simples contacto directo. Assim, apenas naquelas células cujas paredes se mantêm intactas é que o fenómeno da osmose entra em jogo até que, teoricamente, se atinja igualdade de concentração dentro e fora das células.

Como se torna evidente, a difusão será bastante lenta em tais casos, pelo que a extracção seria um processo extremamente demorado se dependesse, em larga medida, de um fenómeno de natureza puramente osmótica. Dado, porém, que a maioria das células apresenta as paredes fragmentadas, quer como resultado da divisão prévia a que são submetidas, quer devido à pressão hidrostática desenvolvida no seu interior durante a própria extracção, os processos extractivos a que nos vimos referindo dependem, quase exclusivamente, do contacto directo do solvente com os componentes celulares e da ulterior difusão da solução concentrada assim obtida.

Nos processos extractivos baseados na maceração a droga é deixada em contacto com um volume relativamente grande de solvente, até que os sólidos solúveis se distribuam uniformemente através de toda a massa do líquido e se atinja um estado de equilíbrio, no que diz respeito à concentração, entre o suco celular e o solvente que banha o material. Uma vez, porém, atingido esse equilíbrio não mais há difusão e, a partir desse momento, a extracção cessa. Compreende-se, por isso, que quanto maior for o volume de solvente em relação ao produto a extrair mais tardiamente o referido equilíbrio será atingido, o que significa que, em tais circunstâncias, a extracção será levada mais longe.

Outro método correntemente utilizado na prática para se melhorar o rendimento extractivo é o de repetir a operação várias vezes com doses fraccionadas de solvente. A renovação deste provoca a alteração do equilíbrio a que acima aludimos, com o consequente aumento da difusão do material solúvel do interior das células para o líquido que as rodeia, pelo que a extracção será apreciavelmente melhorada.

Na Fig. 328 representam-se, graficamente, as fases principais do mecanismo da extracção por maceração e técnicas com ela relacionadas. Procurou-se, assim, ilustrar de modo aproximado a descrição que acabámos de fazer dos fenómenos em causa durante este tipo de extracção.

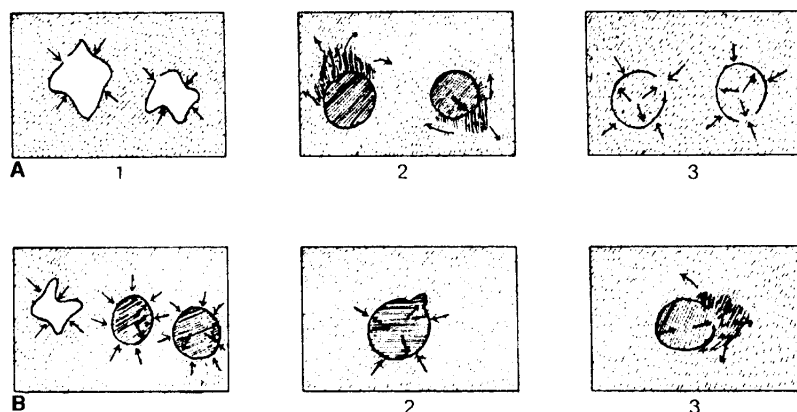


Fig. 328. Diagrama ilustrando as diversas fases da extracção por maceração

A. A pulverização provocou a ruptura antecipada de certa percentagem de células antes de serem molhadas pelo solvente. 1: Logo que as células, até aí retraídas, entram em contacto com o solvente, são embebidas por este. 2: Decorrido algum tempo, as células ficam turgidas e o suco celular já está recomposto, iniciando-se a difusão do líquido intracelular para o exterior. 3: A difusão terminou e neste momento a concentração das soluções dentro e fora das células é igual.

B. Ao iniciar-se a maceração, certo número de células mantém ainda as suas paredes íntegras. 1: A célula da esquerda, retraída devido à exsicação, torna-se progressivamente mais turgida quando em contacto com o solvente. Como, neste caso, a parede celular está intacta, funciona como uma membrana semi-permeável. Deste modo, uma vez reconstituído o suco celular, o solvente passará para o interior da célula. 2: Em virtude disso, a célula vai inchando cada vez mais, acabando a parede por ceder à pressão interna sobre ela exercida e rompe, após o que se inicia a difusão do seu conteúdo para o exterior. 3: A difusão está em franco progresso e não tardará a atingir-se o equilíbrio, como em A<sub>3</sub>.

#### 9.8.3.4.1.1. Macerados

Os macerados resultam de uma técnica de extracção em que a droga e o solvente são postos em contacto, durante certo tempo, à temperatura ambiente.

A *maceração* utiliza-se, especialmente, na extracção de drogas com uma estrutura pouco compacta e, por conseguinte, facilmente permeáveis aos líquidos e quando os seus princípios sejam solúveis a frio ou alteráveis pela acção do calor.

Por vezes, recorre-se à maceração para se obter uma separação de certos princípios existentes no material a extrair, conseguindo-se, por este processo, a dissolução de determinados constituintes solúveis a frio, deixando no resíduo outros, insolúveis nas condições em que se opera, os quais não têm qualquer acção farmacológica ou cuja presença no líquido extractivo seja indesejável ou, mesmo, prejudicial. É graças a isto que, por exemplo, a maceração da ratânia permite obter um líquido isento das mucilagens existentes naquela droga, apenas solúveis a quente, e que nos macerados de alteia, pela mesma razão, se eliminam a fécula e a pectina que aquela contém.

Qualquer droga a submeter a esta operação deverá ser previamente dividida, conforme se refere na pág. 997. Aliás, a Farmacopeia Portuguesa IV, no artigo respeitante aos *macerados*, indica que o material a extrair será contundido, cortado ou grosseiramente pulverizado, conforme a sua natureza. Isto significa que o grau de divisão de uma droga a macerar pode ser variável e dependerá, muito especialmente, da respectiva estrutura, sendo intuitivo que quanto mais compacta ela for maior deverá ser o seu estado de fragmentação. É de notar, porém, que este nunca deve ir além do estado de pó grosseiro, pois só nestas condições é possível ao solvente uma fácil circulação através do material a extrair, acontecendo que se a droga estiver sob a forma de pó demasiadamente fino esta tem tendência, uma vez humedecida, para formar uma massa mais ou menos aglomerada, no interior da qual o líquido extractivo dificilmente penetra e se difunde.

Se bem que, de um modo geral, não haja qualquer limitação específica quanto à natureza do líquido a utilizar como solvente numa maceração, do ponto de vista farmacêutico este é quase sempre a água ou misturas hidroalcoólicas e, em muito menor escala, o vinho ou o vinagre. Estes últimos, aliás, nunca se empregam na preparação de soluções extractivas obtidas pela acção conjugada do calor, uma vez que são alterados quando aquecidos.

O tempo de contacto da droga com o solvente durante a maceração é muito variável, indo desde 30 minutos até vários dias. Em geral, as macerações prolongadas apenas são recomendáveis quando o solvente é o álcool, o vinho ou vinagre, sendo absolutamente condenável o emprego da água em tais casos, dado que os macerados aquosos são facilmente invadidos por microrganismos, além de que há sempre o perigo de se registarem hidrólises enzimáticas de certos constituintes das drogas. Por esta razão, a *Farmacopeia Portuguesa IV* especifica que as macerações aquosas deverão ser feitas *durante 2 horas* e só no caso da preparação de tinturas, em que o solvente usado é sempre um álcool mais ou menos concentrado, e de vinhos e vinagres, a droga é deixada em contacto com o solvente durante muito mais tempo, em geral *10 dias*.

A técnica da maceração geralmente adoptada preconiza um único esgotamento da droga pelo solvente escolhido. Acontece, porém, que mesmo após o marco ter sido espremido este pode reter uma quantidade importante de líquido, que, em certos casos, anda à volta de 30% do volume inicialmente adicionado à droga. Tal facto traduz-se,

como é evidente, numa perda importante de solução extractiva, que fica aderente ao sólido que se pretende esgotar, sendo por este motivo que se pratica, por vezes, uma *maceração fraccionada*. Neste processo a droga é extraída com novas porções de solvente duas ou mais vezes, conseguindo-se, assim, uma mais perfeita extracção dos constituintes solúveis existentes no material sujeito à operação.

Como já tivemos oportunidade de referir, a agitação constitui um factor importante na dissolução, facilitando-a grandemente em virtude de promover uma renovação constante do solvente em contacto com o corpo a extrair. Por isso, não deve causar estranheza que, apesar de as técnicas clássicas de maceração não considerarem a sua utilização, se reconheça, actualmente, que o tempo normal de uma maceração possa ser consideravelmente encurtado desde que a operação seja executada sob agitação constante. Aliás, tem-se proposto que a droga a macerar seja encerrada num saco de gaze e suspensa no solvente, pois, desde modo, à medida que o líquido em contacto com a droga vai extraindo dela os princípios solúveis a sua densidade aumenta, o que o obriga a deslocar-se para o fundo do recipiente, sendo substituído, mercê disto, por novas porções de solvente, estabelecendo-se, portanto, uma renovação de líquido análoga à provocada pela agitação, o que facilita bastante a extracção.

A *Farmacopeia Portuguesa IV* especifica que os macerados serão preparados, quando não houver indicação especial, pela seguinte fórmula:

Substância a empregar .....	20 g
Água .....	1000 g

Contunda, corte ou pulverize grosseiramente a substância conforme a sua natureza; macere por 2 horas; coe e filtre.

Das *substâncias muito activas* não se fará macerado sem fórmula que expressamente indique a relação dos componentes.

É de notar, porém, que os dois macerados inscritos na *Farmacopeia Portuguesa* se afastam da regra geral nela enunciada para a preparações destas soluções.

#### *Macerado de Alteia F.P. IV*

Alteia contusa .....	50 g
Água .....	1000 g

Macere por 1 hora; coe.

*Emprego:* Xarope de alteia.

*Macerado de Dedaleira F.P. IV*

Dedaleira em pó.....	1 g
Água .....	1000 g

Macere por 4 horas; filtre.

**9.8.3.4.1.2. Digestos**

Os digestos são obtidos por uma técnica extractiva em que a droga, segundo as especificações da nossa anterior farmacopeia, é posta em contacto com o solvente, por tempo variável, à temperatura de 35-40°C. Estes são, por conseguinte, os limites de temperatura a respeitar obrigatoriamente na prática deste processo de extracção, os quais só poderão ser alterados quando se especifique, claramente, outras condições de aquecimento.

Pode dizer-se, portanto, que os digestos diferem, fundamentalmente, dos macerados por serem preparados a uma temperatura um tanto mais elevada. Esta circunstância, entretanto, incrementa a capacidade extractiva do solvente, pois acontece que a elevação da temperatura não só aumenta, em regra, a solubilidade dos princípios existentes na droga a extrair, como, também, favorece os fenómenos da difusão por diminuir a viscosidade do solvente.

Os digestos são pouco utilizados em farmácia, citando-se como exemplo a *Água de Alcatrão, Forte*, e a *Água de Bálsamo de Tolu*.

Como a operação se pratica, geralmente, a 35-40°C, quer isto dizer que a mistura do sólido a extrair e solvente terá de ser aquecida àquela temperatura, sendo costume, por isso, colocar a droga e o dissolvente num balão ou num vaso tapado e mergulhá-lo num banho de água aquecido àquela temperatura.

Vem a propósito, por conseguinte, chamar a atenção para o cuidado a ter com o recipiente mais apropriado para se fazer esta operação, o qual deverá ser escolhido tendo em consideração, sobretudo, a natureza do líquido que se utilize.

Como se compreende, no caso de este ser a água não se impõem cautelas especiais, podendo usar-se um recipiente qualquer, desde que se possa tapar. Tratando-se, porém, de líquidos voláteis, é necessário evitar a sua vaporização, a qual se pode traduzir numa perda apreciável de solvente se o aquecimento for demasiadamente prolongando. Em tais casos, como é lógico, deve utilizar-se um balão ao qual se adapte um refrigerante de refluxo, pois, nestas condições, evita-se o facto atrás referido.

A nossa Farmacopeia descreve, sob a designação de *águas*, as duas preparações acima referidas, as quais pertencem a esta categoria de solução extractiva, sendo preparadas como se indica a seguir.

*Água de Alcatrão, Forte F.P. IV**Água de Alcatrão, Alcalina*

Alcatrão .....	15 g
Bicarbonato de sódio .....	15 g
Água destilada .....	1000 g

Dissolva o bicarbonato na água, ajunte o alcatrão e digira por 3 horas em vaso tapado; deixe repousar por 5 dias; filtre.

Substitui o *Licor de Alcatrão*.

*Emprego:* Água de alcatrão.

O alcatrão vegetal é um produto de composição extremamente complexa, nela figurando ácidos, álcoois, cetonas e fenóis diversos, além de hidrocarbonetos.

Alguns destes compostos, como os ácidos, dissolvem-se na água mercê da alcalinidade que lhe é conferida pela presença do bicarbonato. Além disso, este, porque se decompõe em virtude do aquecimento prolongado a que fica sujeito, acaba por se transformar em carbonato, concorrendo, também, para a solubilização dos fenóis.

A *Água de Alcatrão Forte* tem propriedades diaforéticas e béquicas, servindo para preparar a *Água de Alcatrão*, obtida diluindo a primeira a 10% com água. A *Água de Alcatrão*, por seu turno, é utilizada na preparação do *Xarope de Alcatrão*.

*Água de Bálsamo de Tolú F.P. IV**Água Balsâmica*

Bálsamo de Tolú .....	60 g
Água destilada .....	1000 g

Digira o bálsamo por 2 horas, em vaso tapado, com metade da água, agitando repetidas vezes; deixe arrefecer, decante; repita o tratamento com a água restante; reúna os digestos; filtre.

*Prepare na ocasião do emprego.*

*Emprego:* Xarope de bálsamo de Tolú. Xarope de benzoato de sódio.

O bálsamo de Tolú é uma substância resinosa constituída por ácidos cinâmico e benzóico, livres e combinados, os quais se dissolvem parcialmente na água, comunicando-lhe reacção ácida.

O bálsamo de Tolú é uma droga utilizada como desinfectante das vias respiratórias, tendo, além disso, propriedades expectorantes, sendo utilizado no tratamento das bronquites e como sedativo da tosse.

#### 9.8.3.4.1.3. Infusos

Os infusos são preparados por uma técnica extractiva que consiste em lançar sobre uma droga água fervente, mantendo-se o sólido e o líquido, encerrados num vaso fechado, em contacto durante certo tempo.

A *infusão* é aplicável, principalmente, a substâncias de estrutura branda constituídas por tecidos comparativamente moles, as quais, porém, deverão ser contundidas, cortadas ou grosseiramente pulverizadas, conforme a sua natureza, a fim de que possam ser mais facilmente penetradas e extraídas pela água.

A técnica para a prática da *infusão* descrita na nossa Farmacopeia IV consiste em submeter a droga, previamente, a um dos tratamentos acima referidos, de acordo, evidentemente, com as suas características, e infundi-la, depois, num vaso de louça, tapado, com água fervente, deixando em contacto durante 1 hora, após o que se deixa arrefecer e se coa a solução obtida.

Os recipientes usados para infundir drogas deverão ser feitos de material que suporte a temperatura de 100°C sem partir e seja mau condutor do calor, a fim de evitar o arrefecimento demasiadamente rápido da água. Para este fim está especialmente indicado um modelo de caneca de porcelana, própria para uso farmacêutico, tendo marcada no interior uma graduação em g e provida de tampa, que impede perdas de solvente por evaporação.

O facto de se utilizar a água fervente faz com que o tempo geralmente atribuído à duração da infusão seja significativamente mais curto do que o despendido numa *macerção* ou *digestão*, pois o calor, como já vimos, facilita muito a dissolução.

No entanto, apesar desta incontestável vantagem, há sempre o risco de a água quente dissolver uma apreciável quantidade de material inerte, como substâncias mucilaginosas e outras, que poderão precipitar por arrefecimento. Além disso, a temperatura relativamente elevada a que a água se encontra quando é posta em contacto com as drogas pode originar a coagulação quase instantânea das matérias albuminosas existentes nas respectivas células, o que, a verificar-se, dificulta bastante a extracção dos princípios nelas localizados por causa da camada isolante constituída pelas albuminas coaguladas. Aliás, é em parte para evitar esta coagulação que certos livros, como o *Formulário Nacional Americano*, mandam humedecer, previamente, a droga com água fria, deixando-a em repouso durante 15 minutos, após o que se lança, então, sobre ela a água fervente.

Segundo a Farmacopeia Portuguesa IV os infusos devem preparar-se do seguinte modo:

Substância a empregar .....	50 g
Água fervente .....	1000 g

Contunda, corte ou pulverize grosseiramente a substância, conforme a sua natureza; infunda por 1 h, em vaso de louça tapado; deixe arrefecer; coe.

Das substâncias muito activas não se fará infuso sem fórmula que expressamente indique a relação dos componentes.

Quando a droga contém alcalóides recomenda-se, por vezes, juntar-lhe uma quantidade de ácido cítrico igual ao seu teor naqueles princípios. Assim procede, por exemplo, a *Farmacopeia Helvética*, pretendendo-se, com isto, transformar os alcalóides em citratos, solúveis na água, e aumentar, deste modo, a sua concentração no infuso.

A Farmacopeia Portuguesa IV inscreve várias fórmulas de infusos, exemplificados aqui com o *Infuso de Sene Composto*.

Sene .....	10 g
Anis estrelado em pó grosso .....	2 g
Maná.....	20 g
Tartarato de potássio e de sódio.....	10 g
Água fervente .....	100 g

Infunda por 1 hora o sene e o anis na água, coe, espremendo; dissolva o maná com o auxílio do calor, ajunte o tartarato; filtre por pasta de papel.

Substitui a *Água Vienense*.

É uma preparação utilizada como purgativo, acção esta devida aos glucosidos antraquinónicos do sene, ao tartarato e ao maná.

#### 9.8.3.4.1.3. Cozimentos ou decoctos

São soluções extractivas obtidas fazendo actuar a água à ebulição, durante certo tempo, sobre uma droga dividida grosseiramente, de acordo com a sua textura.

Obtêm-se mantendo um sólido em contacto com um solvente, normalmente a água, aquecido à ebulição.

A *decoção* é, pois, até certo ponto, semelhante à *infusão*, residindo a diferença fundamental entre ambas no facto de a primeira ser executada a uma temperatura muito mais elevada, dado que durante todo o processo extractivo a temperatura a que se opera

é a correspondente à temperatura de ebulição do solvente, ou seja, cerca de 100°C no caso de aquele ser a água, como, regra geral, acontece.

Esta característica que define a *decocção* torna-a uma técnica de emprego restritivo, pois as drogas a que ela se pode aplicar são em número reduzido, dado que muitos dos princípios activos nelas existentes são alterados por um aquecimento prolongado a uma temperatura tão elevada.

De facto, apenas costuma ser usada com drogas muito compactas e de natureza lenhosa, cujos princípios unicamente sejam solúveis a quente e capazes de suportarem, sem alterações sensíveis, as condições de temperatura e o período de aquecimento inerentes a este processo extractivo. Assim, por exemplo, não se devem submeter à *decocção* drogas contendo essências, que se perderiam por volatilização, nem compostos oxidáveis, hidrolisáveis ou racemizáveis pela acção do calor.

Segundo a nossa anterior farmacopeia, as drogas a submeter à *decocção* devem ser previamente contundidas, cortadas ou grosseiramente divididas, conforme a sua natureza, sendo depois adicionadas de água na proporção de 1500 g para 100 g de droga, fervendo-se até o conjunto ficar reduzido a 1000 g, após o que se coa, espremendo, se deixa arrefecer e se decanta. Convém, além disso, ter-se presente que o recipiente utilizado para fazer a *decocção* não deve ser atacado pelos princípios activos existentes na droga sujeita à operação, estando contra-indicado, por exemplo, o uso de vasos de ferro para a *decocção* de drogas ricas em taninos, pois em tais condições obter-se-iam produtos fortemente corados.

Em geral, os formulários estrangeiros que incluíam estas preparações procediam de modo diverso do nosso no que diz respeito ao tempo de aquecimento, que fixavam sempre de modo muito preciso: 15 minutos no caso da *Farmacopeia Americana, Brasileira e Helvética*, e 15 a 30 minutos segundo a *Farmacopeia Belga*, consoante a droga é de textura branda ou compacta. Além disso, tanto a U.S.P. XVII como a *Farmacopeia Helvética* mandavam submeter as drogas a uma maceração prévia de 15 minutos e só então procediam à *decocção* propriamente dita durante igual período.

Um tal critério parece-nos mais lógico e rigoroso, pois estabelecendo-se um tempo de aquecimento fixo aumenta-se a probabilidade de se obterem preparações mais uniformes. Este desiderato, no entanto, dificilmente será atingido com a técnica da nossa anterior Farmacopeia, uma vez que nela o período de aquecimento está dependente do tempo necessário para se reduzir o peso inicial da mistura da droga e solvente de 1600 g para 1000 g.

Ora, como na Farmacopeia Portuguesa IV não se estipulam as características a que deve obedecer o recipiente em que a *decocção* é realizada, compreende-se que o ritmo de evaporação da água, e, por consequência, o tempo de aquecimento a que a droga ficará sujeita, dependerá, em última análise, da forma do vaso utilizado. Deste modo, a velocidade de evaporação da água será, evidentemente, diferente conforme a *decocção* for executada num balão, num copo ou numa cápsula e, assim, quanto mais tempo a droga estiver sob a acção do calor mais concentrado ficará o *cozimento* em princípios

activos e em matérias inertes e maior será, também, a perda de princípios voláteis ou termolábeis.

Por outro lado, como a *decoção* é feita à temperatura de ebulição do solvente, este extrai certas substâncias apenas solúveis a essa temperatura, as quais, todavia, precipitam, ulteriormente, quando o decocto arrefecer. Além disso, durante a fervura as proteínas vegetais coagulam e os tecidos da droga a extrair fixam, por embebição, uma quantidade apreciável de solvente, motivo por que, uma vez terminada a operação, se impõe coar a solução e espremer o marco, a fim de se recuperar o máximo possível de líquido extractivo.

Entretanto, apenas é recomendável coar e espremer o *cozimento* quando este tiver arrefecido a cerca de 40°C, pois assim consegue-se eliminar já uma parte considerável das matérias insolúveis a baixa temperatura, completando-se, mais tarde, a clarificação, quando o *decocto* estiver completamente frio, procedendo-se, para isso, a uma decantação ou filtração.

É de assinalar ainda que as técnicas de preparação de decoctos mandam, em geral, passar água fria ou quente através do coador ou do filtro usado para clarificar a solução, até se completar o volume de 1000 ml. A nossa farmacopeia, no entanto, é omissa a tal respeito, e em resultado disso a fórmula daquele código não permite, como é evidente, obter 1000 g de produto final. Deste modo, se quisermos obter essa quantidade de *decocto* ou uma parte alíquota dela ter-se-á que preparar um excesso de cozimento para que seja possível obter, realmente, o peso desejado.

A nossa Farmacopeia manda prepará-los em vaso não atacável pelas substâncias empregadas e de acordo com a seguinte fórmula, quando não houver indicação em contrário:

Substância a empregar .....	100 g
Água .....	1500 g

Contunda, corte ou pulverize grosseiramente a substância, conforme a sua natureza; ferva até reduzir a 1000 g; coe espremendo; deixe arrefecer, decante.

Nos *cozimentos concentrados* a quantidade de substâncias a empregar será de cento e cinquenta gramas (150).

Das *substâncias muito activas* não se fará cozimento sem fórmula que expressamente indique a relação dos componentes.

#### *Cozimento de Amido F.P. IV*

Amido .....	10 g
Água destilada .....	1000 g

Misture o amido com 50 g de água; ajunte a restante; ferva por 5 minutos, agitando constantemente.

Conforme se preceitua na Farmacopeia, o amido a utilizar nesta preparação é o de trigo.

De notar, ainda, que o cozimento de amido não constitui, de facto, uma solução extractiva e apenas tem de comum com os verdadeiros cozimentos ser obtido por acção da água à ebulição, que o transforma num gele.

#### BIBLIOGRAFIA

*Farmacopeia Portuguesa IV*, 2.<sup>a</sup> edição.

GORIS, A. L., LIOT, A., JANOT, M. M. e GORIS, A. N., *Pharmacie Galénique*, Masson et Cie., 1949.

## 9.9. SACARÓLEOS LÍQUIDOS

Chamaremos sacaróleos líquidos às preparações farmacêuticas líquidas cujo veículo é a água purificada (destilada ou desmineralizada), contendo uma elevada concentração de açúcares, como a sacarose, glucose e levulose, os quais lhes conferem propriedades edulcorantes e conservantes. Aos sacaróleos preparados com sacarose podem ser adicionados outros polialcoóis, como a glicerina ou o sorbitol, para retardar a cristalização daquele açúcar e aumentar a solubilidade de fármacos e adjuvantes.

### 9.9.1. XAROPES

#### 9.9.1.1. Definição e Generalidades

A palavra xarope deriva do termo francês *sirop* que provém, segundo alguns, do vocábulo latino *sirupus* ou *syrupus* e, de acordo com outros, é etimologicamente derivada do árabe *charab*, que significa bebida.

Os xaropes são preparações farmacêuticas aquosas, límpidas, que contêm um açúcar, como a sacarose, em concentração próxima da saturação. Esse açúcar, além de conferir certo valor energético ao xarope, desempenha as funções de edulcorante e de conservante. Efectivamente, a sacarose é extremamente doce e a glucose e levulose são, também, poderosos edulcorantes. Paralelamente obtém-se um líquido de constante dieléctrica bastante mais baixa que a da água, o que tem inegáveis vantagens em termos de dissolução de certos fármacos.

Os xaropes conservam-se bem devido ao facto de serem soluções hipertónicas, já que os açúcares constituintes se encontram numa concentração próxima da saturação, as quais actuam como desidratantes para os microrganismos, que sofrem plasmólise e se acham, assim, inibidos de se reproduzirem. Estudos recentes permitiram concluir que de cinquenta amostras de xaropes farmacêuticos recolhidos em farmácias de Atenas 72% estavam isentos de bactérias, 22% continham menos de  $10^4$  bactérias aeróbias por mil e só 6% continham concentrações superiores de bactérias, enquanto que 86% não apresentavam qualquer contaminação fúngica. Entretanto, observa-se, em alguns xaropes devidamente concentrados, fácil contaminação e até proliferação criptogâmica, mas esses acidentes não são gerais, devendo-se tal facto à existência de princípios medicamentosos no xarope, os quais quase se podem considerar como factores de crescimento, específicos para dados microrganismos. É o que sucede com os xaropes de flor de laranjeira e de bálsamo de Tolú, que constituem bom meio de proliferação para determinadas criptogâmicas.

Uma outra interessante propriedade dos xaropes é a sua elevada viscosidade, característica que atenua ou impede o aparecimento de turvações ou precipitações ocasionadas por reacção ou pela fraca solubilidade dos fármacos que possam conter.

Há, fundamentalmente, duas espécies de xaropes — os *medicamentosos* e aqueles que apenas funcionam como simples veículos para fármacos ou medicamentos, como o *xarope comum* ou *simples*, o *xarope de goma* e alguns *xaropes de sucos* ou com outros aromatizantes.

Tanto os xaropes medicamentosos como os xaropes utilizados como simples veículo devem corresponder a soluções saturadas, ou quase, de açúcares. As soluções saturadas de sacarose conseguem-se dissolvendo cerca de 2/3 partes de açúcar em 1/3 parte de água. Isto corresponde, sensivelmente, a 65 g de açúcar por 35 g de água, o que equivale a uma solução de densidade 1,32, a 15-20°C. A glucose é menos solúvel do que a sacarose, atingindo-se a saturação com 50 g dissolvidos em 50 g de água.

Se bem que vários países oficializem a preparação de alguns xaropes com glucose (pois sendo redutora evitaria a oxidação dos fármacos alteráveis por oxidação, como o iodeto ferroso), a Farmacopeia Portuguesa IV apenas estipula que se empregue a sacarose como principal constituinte dos xaropes. De acordo com esta determinação, consideraremos apenas os xaropes preparados com sacarose.

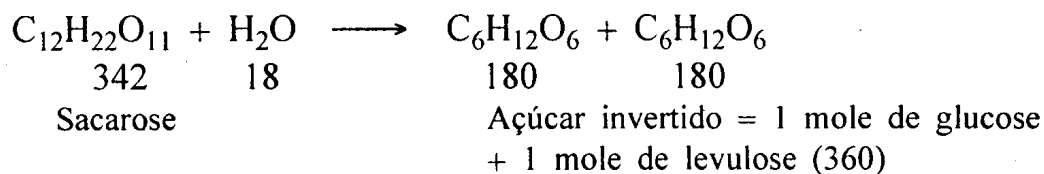
### 9.9.1.2. Preparação dos Xaropes

#### 9.9.1.2.1. A Sacarose

Sendo a sacarose o principal componente dos xaropes, é conveniente que nos detenhemos um pouco a relembrar as suas propriedades fundamentais e as características a que deve obedecer.

A sacarose é obtida por extracção da cana do açúcar ou a partir da beterraba. Trata-se de um açúcar formado por união de uma molécula de glucose com uma de levulose, não tendo funções redutoras livres. Na forma pura apresenta-se em cristais monoclinicos, doces e higroscópicos. Dissolve-se na água na proporção de 1 g para 0,5 ml, a frio, ou para 0,2 ml, a quente. No álcool só é solúvel na proporção de 1 g para 170 ml. É moderadamente solúvel na glicerina. Hidrolisa-se facilmente em presença de ácidos minerais diluídos ou por acção da invertase. A cinética da hidrólise corresponde a uma reacção de pseudo-primeira ordem. Aquecida em solução aquosa sofre hidrólise parcial, sendo esta acompanhada de precipitação de açúcar invertido, sempre que o fenómeno ocorra numa solução próxima da saturação em sacarose, como acontece com os xaropes. Efectivamente, o açúcar invertido formado é menos solúvel do que a sacarose e a sua concentração será também mais elevada do que a daquela, visto que

durante a hidrólise houve fixação de uma molécula de água (18 g) por cada molécula-grama de sacarose (342 g):



Compreende-se, pois, que seja indesejável a ocorrência de hidrólise num xarope (pelo menos quando essa hidrólise se verifique em alto grau), já que poderia observar-se precipitação de açúcar invertido e maior facilidade de proliferação microbiana.

Além dos ensaios de pureza estipulados na Farmacopeia Portuguesa IV e aos quais a sacarose deve satisfazer, é importante que não apresente senão vestígios muito ligeiros de *anidrido sulfuroso*, composto que, às vezes, é utilizado industrialmente na refinação do açúcar, como descorante. Na realidade, o anidrido sulfuroso é um redutor enérgico que poderia alterar os fármacos contidos no xarope, como aconteceria com a ampicilina, por exemplo. Isso explica por que algumas farmacopeias, como a Britânica, incluem um ensaio de pesquisa daquele gás e a Farmacopeia Portuguesa V (1987) estabelece um ensaio limite do teor em sulfitos, indicando que a sacarose não deve conter mais de 15 ppm, expressas em SO<sub>2</sub>.

Também pode ocorrer estar presente na sacarose um pigmento azulado (que dá a ilusão de brancura ao açúcar), a que se dá o nome de *Ultramarina*. Já o *Food and Drug Act* de 1906 proibia o seu emprego como branqueador do açúcar utilizado na América do Norte, mas nem todos os países aderiram às especificações aí consignadas.

Recentemente, em Portugal (1987) esta proibição foi legalizada na Farmacopeia Portuguesa V, que determina um resultado negativo de pesquisa de corantes para a sacarose.

A *Ultramarina* é um pigmento azul que aparece no mineral *lápiz lazuli* e que pode ser obtida por ignição de uma mistura de caulino, carbonato de sódio, enxofre e carvão. Admite-se que a sua fórmula de constituição corresponde a Na<sub>7</sub>Al<sub>6</sub>Si<sub>6</sub>O<sub>24</sub>S<sub>2</sub>, apresentando-se como um composto insolúvel em água e no éter.

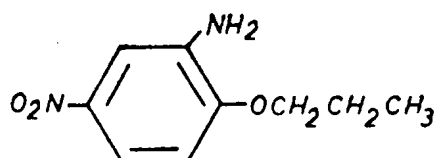
A presença inusitada de *Ultramarina* no açúcar, que se empregue para a preparação de xaropes, é inconveniente por várias razões, designadamente pela possibilidade de originar ácido sulfídrico. Por outro lado, em xaropes que contenham veículos apolares, a *Ultramarina* pode precipitar com cor azul. É o que aconteceria num xarope de éter preparado com açúcar cujo branqueamento se tivesse conseguido mediante o emprego de *Ultramarina*.

A sacarose é extremamente doce, sendo raras as substâncias mais edulcorantes do que ela, como acontece com a glicirrizina (heterosídeo), com o sorbitol (poliálcool) e com a frutose (1,73 vezes mais doce).

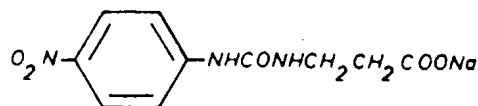
Entre os edulcorantes de síntese emprega-se, correntemente, a sacarina (ortossulfimida benzóica) e o seu sal sódico, embora se tenham conseguido obter carcinomas experimentais na bexiga do rato provocados pela implantação deste último composto.

Além destes edulcorantes têm sido propostas mais algumas substâncias cujo uso é relativamente menor, ou porque são tóxicas, como os ciclamatos<sup>1</sup>, ou porque o seu preço não é acessível. Entre elas citamos o 1-propoxi-2-amino-4-nitrobenzol (P — 4000, Ultrassüs), que é solúvel na água (136 mg/l) e não se decompõe pelos ácidos e pelo calor. O seu poder edulcorante é cerca de 3000 vezes superior ao da sacarose, mas o seu uso foi proibido nos U.S.A., pois parece ter efeitos carcinogénicos.

A firma Bayer prepara, também, um edulcorante de síntese, a que deu o nome de Suosan, cuja estrutura se indica seguidamente, e que tem uma potência edulcorante 350 vezes superior à da sacarose. Dissolve-se na água na concentração de 6,2% e a sua DL<sub>50</sub> para a ratazana (i.p.) é de 1 g/kg.



Ultrassüs



Suosan

Recentemente foi proposto por CLONINGER e BALDWIN o uso do éster metílico da aspartilfenilalanina (Aspartamo), que se considera cerca de 200 vezes mais doce do que a sacarose (ver pág. 964).

Também se tem utilizado o esteviosídeo, produto natural extraído de *Stevia rebaudiana*, que apresenta um poder edulcorante cerca de 300 vezes superior ao do açúcar. É produzido em Maringá-PA (Brasil) e pode ser usado por diabéticos.

Entretanto, nos últimos anos muito se tem progredido no sentido de procurar diminuir e até eliminar sabores desagradáveis de medicamentos e de preparações cosméticas especialmente utilizadas na cavidade oral. SAPONE e colaboradores fizeram recentemente um estudo sobre os efeitos secundários de muitos fármacos no paladar que conferem aos medicamentos. Como consequência desta determinação de melhorar a qualidade de dentífricos, gargarejos, gotas anti-tússicas, anti-asmáticos, etc., foram testadas numerosas substâncias quer como adoçantes, quer, ainda, como aromatizantes. Assim, tem-se utilizado o dianidrido da di-fructofuranose em vários dentífricos, produtos para a lavagem da boca e alimentos.

Também se tem empregado a neo-hesperidina di-hidrochalcona e a hesperidina di-hidrochalcona, associadas a outros edulcorantes, tal como o glicirrizinato de amónio, muito utilizado em xaropes anti-tússicos.

<sup>1</sup> Ver pág. 962 deste livro.

### 9.9.1.2.2. A Água

A água utilizada na preparação de xaropes deve ser beneficiada quer por destilação, quer por desmineralização. Na realidade, a presença de sais (designadamente sais de cálcio) seria indesejável pela circunstância de se originarem precipitações dos fármacos, além de que um teor muito elevado de anidrido carbónico é também prejudicial, pois pode favorecer a hidrólise da sacarose.

### 9.9.1.2.3. A preparação propriamente dita

Essencialmente, para preparar um xarope há necessidade de dissolver o açúcar na água (xarope simples) ou em soluções medicamentosas (soluções salinas, soluções de fármacos orgânicos, digestos, infusos, macerados, hidrolatos, sucos, etc.). Embora este seja o processo fundamental, pois os xaropes correntes são assim preparados, podem obter-se xaropes medicamentosos por dissolução de tinturas, extractos e fármacos variados no xarope comum. Recordemos mesmo que determinados compostos podem dissolver-se melhor num xarope simples do que na água, como sucede com o ácido *p*-aminobenzóico, fenobarbital, quinina, sulfanilamida, etc. (ver pág. 807). Tal facto deve-se a que o xarope comum apresenta uma constante dieléctrica de 60, valor mais próximo das exigências dieléctricas desses compostos do que a água, cujo poder indutor específico é de 80.

Podem ainda preparar-se xaropes por simples mistura de *concentrados* ou *pseudo-extractos fluidos* com xarope comum, numa proporção de 10 partes dos primeiros com 90 partes do segundo. Este processo, se bem que muito divulgado e por vezes justificável, não é considerado oficial.

A dissolução do açúcar para a obtenção de um xarope pode efectuar-se a *frio* ou a *quente*. A preparação a frio origina xarope simples menos corado, havendo, em regra, menor hidrólise da sacarose. Contudo, numa preparação a frio não se destroem as formas microbianas vivas existentes, provenientes da água ou da sacarose. Assim, podem encontrar-se, em xaropes preparados a frio, certos fungos dos géneros *Penicillium* e *Aspergillus*, além de algas, bactérias e leveduras.

A preparação a quente pode levar à obtenção de xarope simples mais amarelo, o que se deve, principalmente, à *caramelização* do açúcar. Para alguns esta transformação corresponde à hidrólise da sacarose, a qual é tanto mais acentuada quanto mais alta for a temperatura utilizada e mais demorado o aquecimento<sup>1</sup>.

Entretanto, o aquecimento apresenta vantagens não só no que se refere à rapidez de dissolução do açúcar, mas também porque actua como uma esterilização e porque eli-

---

<sup>1</sup> Parece ser a levulose o componente responsável pelo tom acastanhado que apresentam os xaropes em que houve caramelização da sacarose.

mina o anidrido carbônico que se encontre dissolvido na água, o qual é prejudicial por facilitar a hidrólise da sacarose.

Em face das vantagens e inconvenientes apresentados pelos dois métodos referidos, é hábito recorrer-se à preparação a frio, sempre que se deseja um xarope incolor, reservando-se a preparação a quente para os xaropes que se apresentem corados devido aos fármacos que contêm.

A dissolução a frio pode auxiliar-se por agitação constante ou intermitente do açúcar na água, sendo corrente o uso de agitadores mecânicos. Um processo de facilitar a dissolução consiste em lixiviar o açúcar (açúcar candi) com água, havendo aparelhos adequados para o efeito, a que se dá o nome de *sacarolizadores*. Um dos primeiros a serem utilizados deveu-se ao espírito inventivo de KLEIN e DETHAN, que empregaram açúcar cristalizado<sup>1</sup> sobre o qual era adicionada a água. Na Fig. 329 reproduzimos um sacarolizador de elevada capacidade.

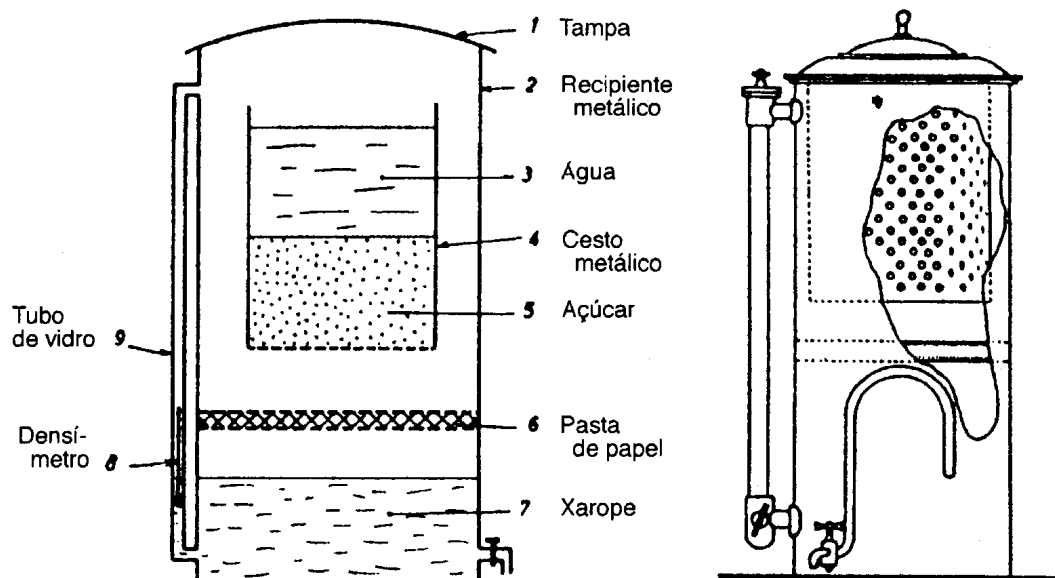


Fig. 329. Sacarolizador

A dissolução a quente é, em regra, conduzida à temperatura de 80°C, operando-se a b.a. ou com vapor de água circulante. Na pequena oficina pode usar-se um matraz ou um balão onde se lança o açúcar e a água convenientes, e que se imerge num banho-maria à ebulição. O recipiente é agitado, de vez em quando, até que todo o açúcar esteja dissolvido. Importa nesta preparação que seja minimizada a perda de água por evaporação, a qual traria como consequência obter-se um xarope mais concentrado do

<sup>1</sup> O açúcar cristalizado, ou *açúcar candi*, é obtido na indústria por cristalização de uma solução xaroposa de sacarose, cuja densidade é de 1,38, aquecida à ebulição. Esta cristalização é feita em bacias de cobre no interior das quais se encontram fios paralelos, esticados. Os cristais de açúcar vão-se formando lentamente sobre os fios e sobre as paredes da bacia, tomando o açúcar final um aspecto granuloso.

que é devido, com subsequente precipitação de sacarose, logo que a temperatura baixasse para 15-20°C. Para compensar as perdas de água, é hábito partir-se de 1650 g de açúcar (e não 1850 g como no processo a frio) para 1000 g de água, proporção que se revela conveniente nas condições normais de obtenção do xarope a quente.

Na indústria, o aquecimento é conseguido por vapor de água, em geral sob ligeira pressão, o qual se faz circular em volta de grandes cubas (50-200 litros), onde se colocam o açúcar e a água dissolvente, ou faz-se incidir o vapor de água directamente sobre o açúcar, até que este se dissolva e origine uma solução de densidade adequada. As cubas utilizadas são, em regra, de aço inoxidável ou de ferro isovitrificado, e podem despejar-se com facilidade por movimento basculante em redor de um eixo. Algumas dessas tinas são providas de agitadores mecânicos. A Fig. 330 representa uma cuba para a preparação de xaropes.

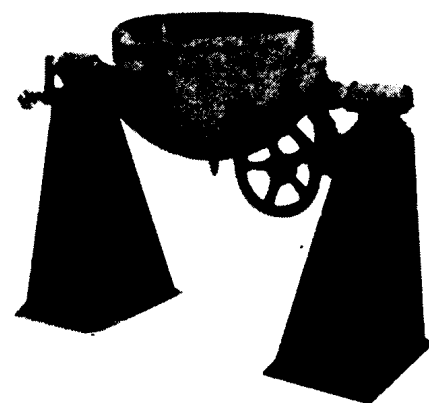


Fig. 330. Cuba para preparação industrial de xaropes a quente

Por vezes, quando se trabalha a quente, a evaporação da água pode não ser compensada com as medidas de segurança a que fizemos referência. Sucede então que o xarope fica mais concentrado em açúcar, havendo necessidade de se lhe juntar água para que a sua densidade seja a requerida. O cálculo da quantidade de água a adicionar pode fazer-se mediante a aplicação de uma fórmula empírica, citada por ASTRUC:

$$A = 0,033 \times S \times D$$

em que  $A$  é a quantidade de água a juntar,  $S$  é o peso de xarope aquecido e  $D$  é o número de graus Baumé em excesso sobre 35° Be (densidade equivalente a 1,32). Suponhamos, por exemplo, que tínhamos 25 kg de xarope aquecido, apresentando a densidade de 37° Be. A quantidade de água a juntar para se obter o xarope com a densidade adequada seria:

$$A = 0,033 \times 25 \times 2 = 1,650 \text{ kg}$$

Pode, também, acontecer o caso inverso do que mencionámos, isto é, encontrar-se o xarope diluído, sendo a sua densidade inferior à normal. Há então necessidade de procedermos à *concentração* do xarope, o que se consegue por aquecimento conduzido a b.a. Chama-se a esta operação a *cozedura dos xaropes* e considera-se terminada quando a densidade atingir o valor adequado.

Obtido o xarope com a concentração requerida em açúcar procede-se à sua *clarificação*, que pode conseguir-se por filtração simples ou recorrendo ao emprego de adsorventes vários.

A *filtração* pode efectuar-se por filtros de papel de poro largo, como os do tipo Chardin, por algodão, ou recorrendo ao uso de filtros de Taylor, manga de Hipócrates, etc. Na indústria usam-se filtros-prensas cuja matéria filtrante pode ser constituída por placas de amianto. Sistemas adequados de bombagem permitem aspirar o xarope e lançá-lo, a uma pressão compreendida entre 1 e 25 atmosferas, de encontro à superfície filtrante.

Nos últimos 20 anos tem-se também desenvolvido o emprego de filtros de lucite (resinas poliacrílicas constituídas por polímeros de ácido metacrílico) que resistem ao calor, sendo susceptíveis de esterilização a 150°C, e a variações acentuadas de pH. Por outro lado, estes filtros, que se apresentam com a forma cilíndrica, são transparentes, permitindo ao operador seguir toda a fase de filtração. Entre os modelos comercializados são de citar os da marca Setcho, dos tipos *LS* e *SS*. Os xaropes são filtrados a pressão positiva.

No comércio encontram-se ainda outros modelos de filtros para xaropes, como alguns filtros Millipore para filtração sob pressão, que dão bons rendimentos e podem, eventualmente, fazer a esterilização do próprio xarope.

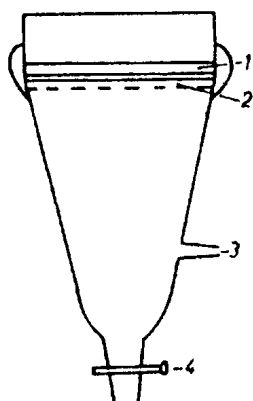


Fig. 331. Filtro de vazio para xaropes

- 1 — Filtro
- 2 — Placa perfurada
- 3 — Ligação ao vazio
- 4 — Torneira de descarga

O xarope é lançado sobre 1 e obrigado pela pressão negativa, exercida em 3, a passar para o recipiente cónico, sendo recolhido quando se abre a torneira 4.

Mais acessíveis do que os filtros citados são improvisações semi-industriais que recorrem à filtração por papel Chardin, que se coloca sobre uma placa perfurada de aço inoxidável, a qual constitui como que um diafragma do recipiente em que se faz a filtração. Fazendo-se o vazio na parte inferior do recipiente consegue-se acelerar a filtração. A Fig. 331 é um esquema de um destes sistemas de filtração para xaropes.

Em geral, na indústria farmacêutica a dissolução do açúcar, a filtração e a repartição por frascos é feita em sistema fechado, de acordo com o esquema que apresentamos na Fig. 332, que é uma reprodução de um sistema Bonapace para dissolução, filtração, e armazenagem provisória de xaropes. A Fig. 333 representa em esquema uma instalação industrial para a preparação e envazamento de xaropes em ciclo fechado.

A clarificação por meio de adsorventes é praticada, algumas vezes, quando não é possível conseguir-se um xarope límpido por simples filtração. Entre os adsorventes mais usados figura a *pasta de papel*, que se adiciona ao xarope na concentração de 1 g por 1000 ml. Após adição, ferve-se o xarope durante alguns minutos e, nestas circunstâncias, as impurezas aderem ao papel

por atracção electrostáctica. Deixa-se arrefecer até 40-50°C e filtra-se o xarope por mais pasta de papel, que se coloca numa manga de Hipócrates, por exemplo. As primeiras porções filtradas não são, em regra, límpidas, devendo ser filtradas novamente.

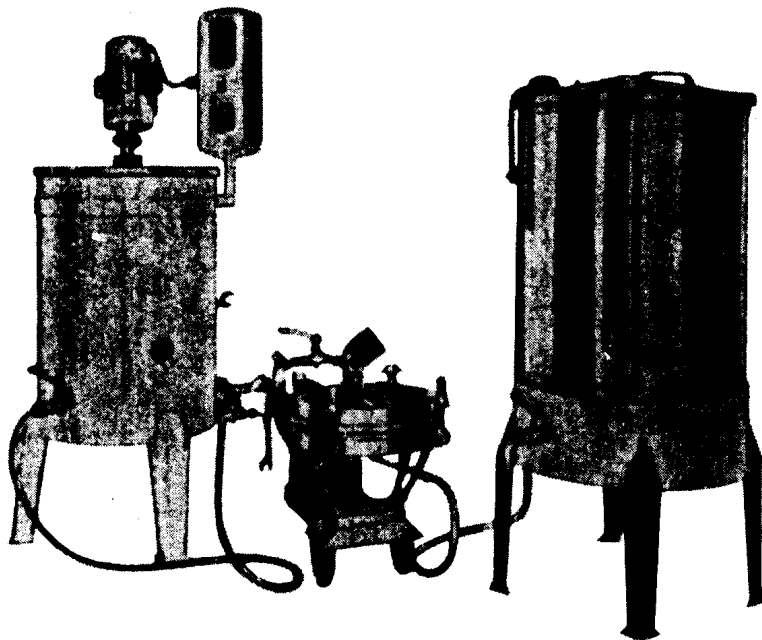


Fig. 332. Sistema Bonapace, modelo B 98/52-6, para dissolução, filtração e armazenagem provisória de xaropes.

O primeiro recipiente é provido de aquecimento e agitação; o liquido é bombeado, filtrado sob pressão e lançado no cilindro da direita (em aço inoxidável), onde é conservado até ao enchimento.

O emprego do *carvão animal* é um processo essencialmente industrial que se destina a descorar o açúcar usado no xarope. Para isso aquece-se, à ebulição, a água com o açúcar e o carvão, preparando-se o xarope e, simultaneamente, procedendo-se à sua clarificação. Uma vez obtido, o xarope é filtrado por uma superfície filtrante que contenha carvão animal ou cal.

Na pequena oficina tem-se utilizado este método não só para descorar o açúcar, mas também para clarificar xaropes medicamentosos. Esta última prática, contudo, não é recomendável, pois o carvão pode adsorver princípios activos, empobrecendo a preparação.

O *talco* e o *carbonato de magnésio* têm-se usado como clarificantes de determinados xaropes, designadamente dos que se obtêm à custa da mistura de tinturas resinosas ou balsâmicas com açúcar e água.

Está neste caso o xarope de bálsamo de Tolú, quando preparado por adição de tintura de bálsamo de Tolú ao açúcar e à água. O xarope fica turvo, devido à precipitação das resinas e substâncias insolúveis em presença de água. A agitação com talco ou com

carbonato de magnésio torna-o límpido. Entre os inconvenientes deste método cita-se a eventual adsorção dos princípios activos e a alcalinização do xarope, especialmente evidente quando o clarificante é o carbonato de magnésio.

Na pequena oficina de farmácia foi também corrente o emprego de *albumina de ovo* como clarificante. De facto, se se adicionar a um xarope turvo um pouco de albumina de ovo, previamente diluída em água, e se se ferver a mistura, a albumina

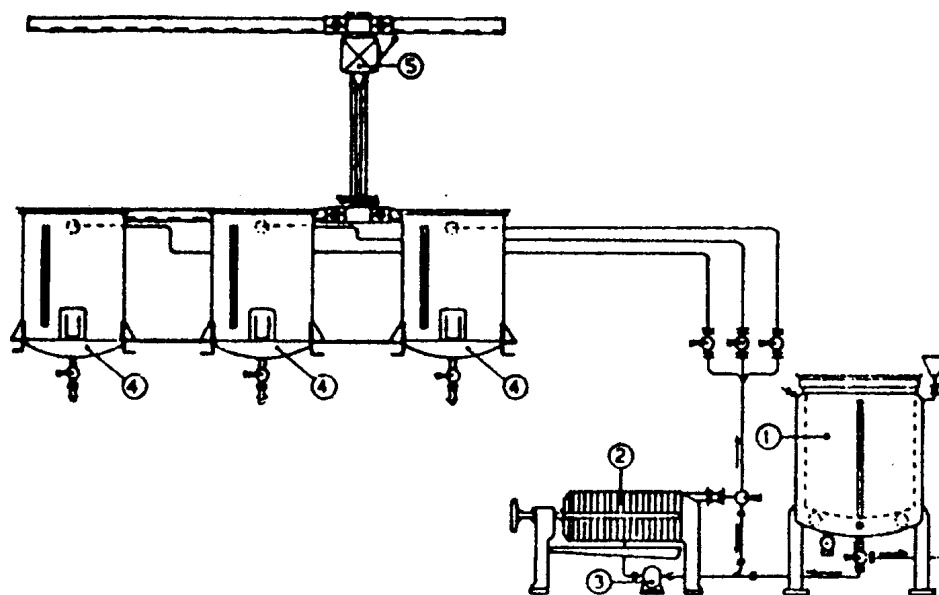


Fig. 333. Esquema representando as fases de preparação de um xarope numa indústria de alta produção.

A solução de sacarose é feita em (1), por dissolução a quente com vapor de água; desse recipiente passa por bombagem (3), para um filtro-prensa (2), de onde é, posteriormente, enviada para reservatórios (4) providos de agitadores mecânicos, onde são dissolvidos os fármacos e adjuvantes necessários; finalmente, o xarope assim obtido é lançado, por máquinas doseadoras de volume, nos frascos destinados a servirem-lhe de embalagem; (5) é um electro-agitador montado em carril.

coagula, fixando as impurezas presentes por atracção electrostática. O método foi largamente empregado para clarificar o xarope de bálsamo de Tolú obtido à custa da tintura, mas apresenta numerosos inconvenientes. Na realidade, a albumina pode fixar princípios medicamentosos e, devido á sua elevada solubilidade na água, pode permanecer no xarope em pequena quantidade, depois da coagulação. Assim, é natural que vá sofrendo fermentações que, de início, levam à alcalinização do meio mas que, por fim, o acidificam. É que, tratando-se de uma proteína, sofre, em primeiro lugar, uma fermentação amoniacal, e, mais tarde, uma fermentação sulfídrica, cujo substrato são os aminoácidos sulfurados, como a cisteína.

Além do citado inconveniente, é preciso lembrar que a albumina é incompatível com numerosas substâncias, como o álcool, os taninos e a goma arábica, que a precipitam.

Na Fig. 334 está representada uma instalação para o enchimento de frascos com xaropes.

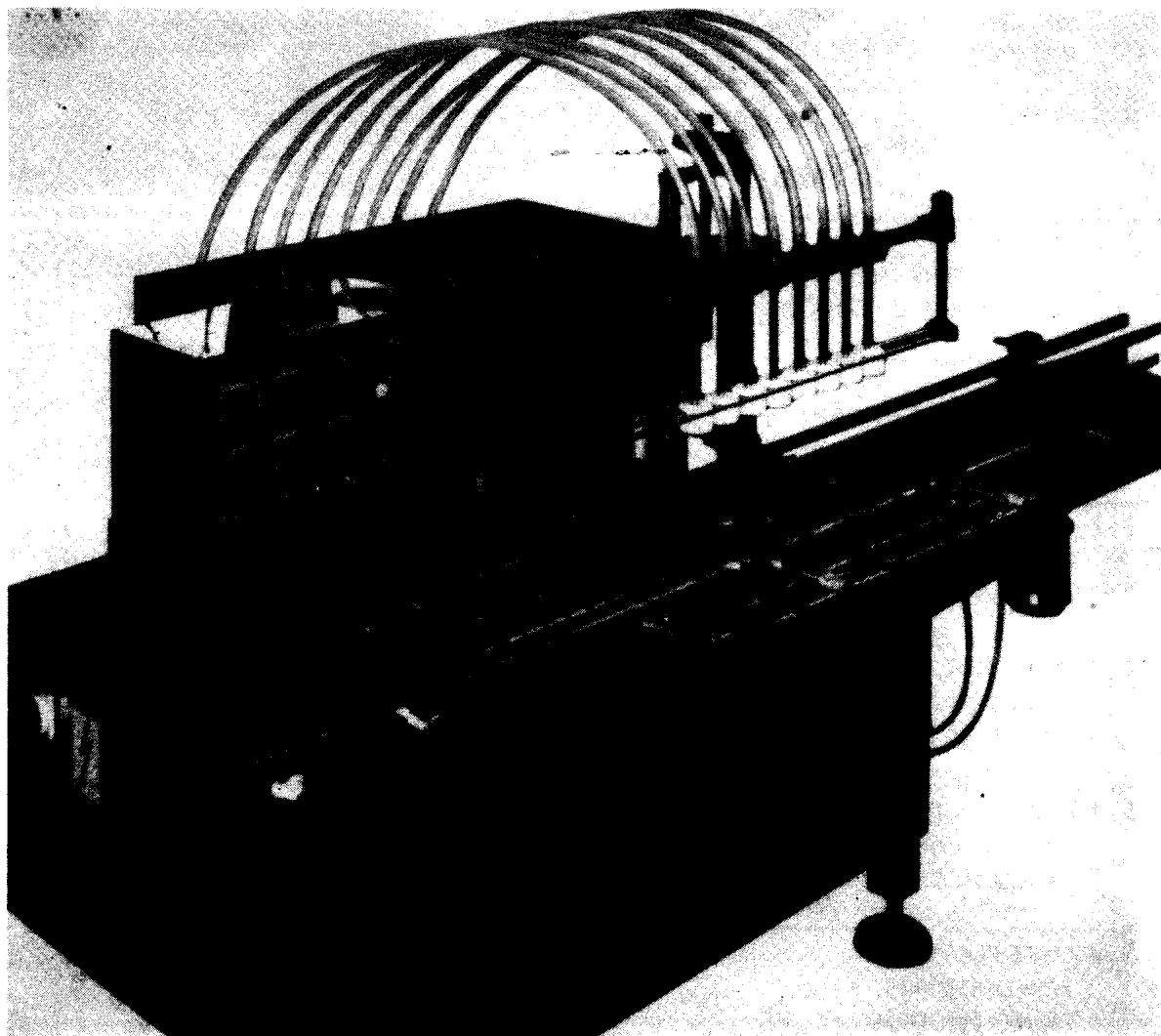


Fig. 334. Enchimento de frascos com xaropes

#### 9.9.1.3. Alterações dos Xaropes

São numerosos os factores que podem desencadear a alteração dos xaropes: *agentes atmosféricos* (acção do oxigénio e do anidrido carbónico); *aquecimento* (facilita a hidrólise e a caramelização da sacarose; pode destruir os fármacos); *exposição à luz* (alteração dos fármacos por efeito das radiações ultravioleta; catálises diversas); *reacções internas* (hidrólise da sacarose devida a pH não adequado, com precipitação de açúcar invertido); *interacção dos componentes do xarope* (reacção entre os fármacos, adjuvan-

tes e sacarose) e *proliferação microbiana*. Esta última alteração é, sem dúvida, uma das mais importantes, pois torna os xaropes sépticos e, eventualmente, origina decomposições químicas de várias ordens. Por outro lado, uma proliferação microbiana corresponde a um estado anormal num xarope, que, como já vimos, deve ser uma solução de tal modo hipertónica que impede o desenvolvimento dos microrganismos. Acontece, porém, que muitos xaropes apresentam inquinações criptogâmicas, o que pode atribuir-se ao facto de se encontrarem diluídos ou porque certos microrganismos encontram aí verdadeiros “factores de crescimento” específicos.

Muitas vezes a inquinação e proliferação subsequente é devida a variações térmicas a que foi sujeito o xarope. Assim, se em determinadas condições de armazenagem do xarope, num frasco não estéril e fechado, se verificar certo aquecimento, parte da água do xarope pode evaporar-se, ficando o vapor retido na zona livre do frasco. Ao dar-se o arrefecimento, o vapor condensa-se, formando como que uma película à superfície do xarope. Ora, apesar do açúcar se difundir para a água superficial, poderá ocorrer desenvolvimento microbiano pois nessa zona é baixa a concentração em sacarose, tornando possível o desenvolvimento de bolores, eventualmente existentes no frasco.

Em face do que se disse, tem-se procurado impedir o desenvolvimento de microrganismos em muitos xaropes, tidos por facilmente alteráveis, incluindo na sua preparação *conservantes* (bacteriostáticos, bactericidas, fungistáticos, fungicidas e leveduricidas).

Se bem que estes estudos tenham sido iniciados há já bastantes anos — haja em vista o emprego do álcool como conservante clássico de alguns xaropes — só verdadeiramente se realizou, de uma maneira sistemática, a partir dos trabalhos de LORDE e HUSA em 1954 e de SCHIMMEL e HUSA em 1956.

Estes autores ensaiaram vários xaropes inquinados com 4 tipos de microrganismos — *Aspergillus niger*, *Penicillium glaucum*, *Proteus vulgaris* e *Zygosaccharomyces*, géneros que consideraram representativos dos principais tipos de invasão criptogâmica dos xaropes. Efectivamente, além de dois fungos, há uma bactéria e uma levedura, o que cobre todos os géneros de inquinações. Como conservantes, SCHIMMEL e HUSA empregaram o ácido benzóico, ácido sórbico, *o*-fenilfenol e ésteres (metílico, propílico, etílico, butílico e benzílico) do ácido *p*-hidroxibenzóico. A actividade antimicrobiana dos conservantes usados face aos microrganismos em ensaio pode apreciar-se na Tabela CLIII.

Pela análise dessa tabela verifica-se que o *o*-fenilfenol é o composto mais adequado para impedir o desenvolvimento de fungos e leveduras, enquanto que o *p*-hidroxibenzoato de benzilo revelou ser o conservante mais potente para inibir a flora bacteriana. A adição dos referidos conservantes a xaropes provou a sua eficácia antimicrobiana nas concentrações indicadas na Tabela CLIV, conforme referem SCHIMMEL e HUSA.

Os autores do citado trabalho verificaram, também, que a mistura de vários ésteres do ácido *p*-hidroxibenzóico era mais eficaz do que uma concentração equivalente de qualquer dos produtos isolados.

**Tabela CLIII.** Actividade antimicrobiana de vários conservantes em relação a diversos microrganismos

<i>Concentração requerida para se verificar inibição</i>				
<i>Conservante</i>	<i>A. niger</i>	<i>P. glaucum</i>	<i>Pr. vulgaris</i>	<i>Zygosaccharomyces</i>
Ác. benzóico	1 : 750	1 : 1250	1 : 3000	1 : 1000
Ác. sórbico	1 : 750	1 : 1000	1 : 3000	1 : 1000
<i>o</i> -fenilfenol	1 : 21000	1 : 30000	1 : 8000	1 : 17500
Ésteres do ácido <i>p</i> -hidroxibenzóico:				
Metilo	1 : 1500	1 : 2000	1 : 750	1 : 1000
Etilo	1 : 2500	1 : 4000	1 : 1500	1 : 2750
Propilo	1 : 4500	1 : 8000	1 : 3500	1 : 6500
Butilo	1 : 6500	1 : 10500	1 : 12000	1 : 10000
Benzilo	1 : 9000	1 : 15000	1 : 22500	1 : 17000

Segundo J. SCHIMMEL e W. HUSA — J. Amer. Pharm. Assoc., **45**, 204 (1956).

**Tabela CLIV.** Concentração inibitória de conservantes necessária para impedir o desenvolvimento de microrganismos em xaropes conservados em diferentes condições, durante 60 dias

<i>Conservante</i>	<i>Condições (a)</i>	<i>Xarope comum</i>	<i>Xarope diluído (42,5% de sacarose p/v)</i>
Ác. benzóico	1	1 : 750	1 : 1500
	2	< 1 : 1000	< 1 : 2000
Ác. sórbico	1	< 1 : 1000	< 1 : 1500
	2	< 1 : 1000	< 1 : 2500
<i>o</i> -fenilfenol	1	< 1 : 15000	1 : 35000
	2	< 1 : 50000	1 : 50000
Ésteres do ácido <i>p</i> -hidroxibenzóico			
Metilo	1	1 : 1000	1 : 1500
	2	< 1 : 1250	1 : 1500
Propilo	1	1 : 5000	< 1 : 6000
	2	< 1 : 5500	< 1 : 6000
Benzilo	1	1 : 1100	< 1 : 20000
	2	< 1 : 20000	< 1 : 20000

(a) *Condições* — ensaio face aos microrganismos citados na Tabela CLIII: 1 — armazenagem em exposição directa à luz solar; 2 — armazenagem em frigorífico, a 5°C.

Assim, aconselharam os seguintes conservantes para xaropes:

- 1.º *o*-fenilfenol na concentração de 1 : 15000.
- 2.º *p*-hidroxibenzoato de propilo (propilparabeno) na concentração de 1 : 5000.
- 3.º mistura dos 5 para-hidroxibenzoatos citados, ou, pelo menos, a mistura do metilparabeno com o propilparabeno, em partes iguais, na concentração final de 1 : 7500.

Na realidade, pode dizer-se que os conservantes mais vulgarmente utilizados entre nós na protecção dos xaropes são o metil e o propilparabenos, na maioria das vezes associados em partes iguais, na concentração final de 0,2%. O seu uso em substituição do ácido benzóico é extremamente vantajoso, não só por razões de toxicidade, mas também porque os ésteres do ácido *p*-hidroxibenzóico não são afectados na sua dissociação pelo pH do xarope, como sucede com o ácido benzóico. BEAN explica que a actividade antimicrobiana do ácido benzóico depende em grande parte da sua ionização. Ora, este composto tem um *pka* de 4,2 e, por isso, uma subida de pH de 4 para 7 traduz-se num acréscimo do grau de ionização que passa de 38,7% para 99,8%. Já com os ésteres do ácido *p*-hidroxibenzóico não ocorre este inconveniente, pois o seu *pka* é igual ou maior do que 8 e uma concentração de 0,1% de *p*-hidroxibenzoato de etilo inibe o crescimento de *E. coli*, mesmo a um valor de pH (6,5) óptimo para o desenvolvimento deste microrganismo.

O principal defeito dos parabenos é, sem dúvida, a sua fraca solubilidade na água, a qual diminui com o aumento do peso molecular, e não serem activos para certas bactérias, como *Pseudomonas aeruginosa*.

Além dos conservantes aconselhados por SCHIMMEL e HUSA, têm sido propostos outros produtos, como o sulfato de 8-hidroxiquinoleína a 0,001%, o álcool a 3-5%, o benzoato de sódio (leveduricida), a 0,2-0,5%, o ácido sórbico a 0,2-0,3%, o *Rivanol* a 0,1%, preconizado por SUSSING, etc.

Em certos xaropes ácidos, preparados com glucose, que substitui a sacarose para que se evite a caramelização, que é acelerada pelos hidrogeniões, tem-se proposto a adição de glicerina a 30%, como conservante. Na realidade, as soluções de glicose, mesmo à saturação, não impedem o desenvolvimento dos fungos e leveduras como as soluções equivalentes de sacarose.

Importa, finalmente, salientar que, de acordo com a expediência de BARR e TICE, o açúcar invertido tem menor potência inibitória do crescimento microbiano do que a sacarose. Tal facto explica porque é acentuada a proliferação criptogâmica em xaropes onde se verificou a inversão de parte da sacarose constituinte. Entretanto, trabalhos realizados por PRISTA *et al.* sobre a conservação do xarope de frutose (84,3 g de frutose dissolvidos em água q.b.p. 100 g; *d* = 1,32, a 15°C) demonstraram que, nessa preparação, a proliferação microbiana é menos acentuada do que no xarope comum.

Para terminar este pequeno subcapítulo é bom chamar a atenção do preparador para que, além dos conservantes eventualmente adicionados ao seu xarope, proceda sempre ao condicionamento deste em frasco esterilizado e, tanto quanto possível, cheio. Este objectivo é realizado facilmente na indústria por simples aquecimento dos frascos de vidro em estufa, a 150°C.

Como complemento deste cuidado, a distribuição do xarope nos frascos pode decorrer em circuito fechado, o que elimina o risco das contaminações exteriores.

Quando se trabalha em pequena escala, como na farmácia de oficina, pode utilizar-se uma variante do método de APPERT: o xarope, ainda quente, é acondicionado em garrafas ou frascos de colo largo, os quais se enchem completamente. Nos gargalos depositam-se rodela de papel de filtro que vão contactar com o xarope e que, no decorrer do arrefecimento, o acompanham, ao dar-se a contracção do volume. Ao mesmo tempo produz-se uma evaporação na superfície do xarope, a qual leva à deposição de uma película de açúcar cristalizado sobre o papel, a qual é impermeável aos microrganismos da atmosfera<sup>1</sup>.

#### 9.9.1.4. Ensaio dos Xaropes

O ensaio dos xaropes consiste em verificar os seus caracteres organolépticos, físicos e químicos e em pesquisar as falsificações mais correntes.

##### 9.9.1.4.1. Caracteres organolépticos

Os xaropes devem apresentar-se límpidos, viscosos e com sabor agradável. Não devem ter cheiro repugnante, designadamente a ácidos sulfídrico ou acético.

##### 9.9.1.4.2. Caracteres físicos

As três características físicas mais importantes dos xaropes são a viscosidade, propriedades polarimétricas e densidade.

A *viscosidade* a 20°C anda próxima de 190 cPo, valor exacto para o xarope comum.

---

<sup>1</sup> É curioso observar que alguns formulários antigos sugeriam que os xaropes fossem preparados em vaso de prata (efeito oligodinâmico), com espátula de prata, e acondicionados em garrafas aquecidas, bem cheias, e hermeticamente fechadas com mastica.

O *ensaio polarimétrico*, a 20°C, de uma diluição ao décimo do xarope comum em água destilada, revela um desvio rotatório entre +8°,26 e +8°,50. Após a inversão, a mesma solução apresenta um desvio compreendido entre -2°,26 e -2°,34.

A *densidade* dos xaropes é bastante elevada, devendo ser de 1,32 a 15-20°C e de 1,26, quando determinada à ebulição, que deve verificar-se à temperatura de 105°C. Na prática, estes números, rígidos para o xarope comum, variam ligeiramente com outros xaropes.

No caso de uma solução xaroposa, constituída apenas por sacarose e água, pode estabelecer-se que, a 15°C, uma concentração de sacarose compreendida entre 61-66% ocasiona uma densidade de 1,30-1,33; para uma concentração de 65,01% a densidade deve ser rigorosamente igual a 1,32 e para 63,36% a densidade baixará para 1,31. Isto significa que uma variação de 0,01 na densidade corresponde a uma variação de 1,63% no conteúdo em sacarose.

São vários os aparelhos utilizados para determinar a densidade, desde densímetros vulgares a densímetros de Brisson, Baumé e Boelde.

A Tabela CLV indica a correspondência entre graus Baumé e densidades.

**Tabela CLV.** Equivalência entre graus Baumé e densidades

<i>Graus Baumé</i>	<i>Densidades</i>	<i>Graus Baumé</i>	<i>Densidades</i>
28	1,2407	35	1,3202
29	1,2515	36	1,3324
30	1,2624	37	1,3448
31	1,2736	38	1,3574
32	1,2849	39	1,3703
33	1,2964	40	1,3834
34	1,3082		

Quando se trabalha em larga escala e se pretende apenas uma ideia aproximada da densidade, que será posteriormente verificada por métodos mais exactos, pode elucidar o operador, como simples orientação, o aspecto que vai tomando a solução xaroposa. Assim, fala-se em *ponto de película* (quando o xarope soprado numa colher forma uma película superficial), que corresponde à densidade de 1,25, em *ponto de pérola* (deixado arrefecer e lançado de uma colher, lentamente, pode cair em gotas), o que equivale a uma densidade de 1,26 ou em *ponto de toalha*, que corresponde à densidade de 1,27, etc.

A Fig. 335, representa densímetros de Brisson e de Boelde.

### 9.9.1.4.3. Caracteres químicos

Entre as determinações químicas a efectuar num xarope conta-se a avaliação do teor de sacarose e de açúcar invertido. Determina-se, primeiramente, a percentagem de açúcar invertido, para o que se recorre ao método de Fehling ou suas variantes. Hidrolisa-se, depois, a sacarose, por aquecimento de outra amostra de xarope, em meio clorídrico, a b.a., durante 1 hora. A diferença de açúcares redutores nos dois ensaios, expressa em sacarose, indica a quantidade deste açúcar.

Além deste ensaio, comum a todos os xaropes, deve fazer-se a dosagem específica dos princípios activos de cada xarope medicamentoso.

### 9.9.1.4.4. Falsificação

A falsificação mais corrente é a da diminuição do teor de sacarose, facilmente avaliada por via química ou polarimétrica. A determinação da densidade pode induzir em erro, pois certas substâncias, como a metilcelulose, podem originar densidades idênticas à do xarope.

Por vezes, o xarope, defraudado no seu edulcorante natural, pode ter sido adocicado com sacarina, cuja presença se pesquisa por intermédio de reacções específicas, como as descritas na Farmacopeia Portuguesa IV, na monografia respeitante a esta substância.

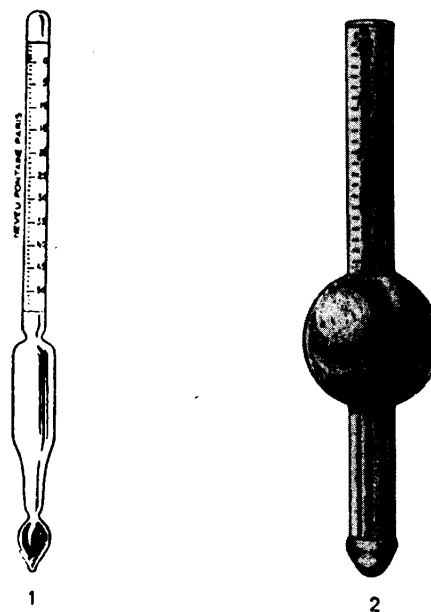


Fig. 335. 1) Densímetro de Brisson  
2) Densímetro de Boelde

### 9.9.1.5. Formulário

Os xaropes são formas farmacêuticas muito populares devido ao seu gosto agradável e à facilidade de administração às colheres. Isto explica a existência de centenas de xaropes diferentes e a grande difusão desta forma galénica.

É importante acentuar que nem sempre os xaropes correspondem à melhor forma de administração de medicamentos, pois a sacarose presente diminui a velocidade de esvaziamento gástrico, o que pode originar uma absorção fraca dos fármacos componentes. KATO *et al.* observaram, por exemplo, que a administração de aminopirina e dipirona, sob a forma de xarope, produzia níveis sanguíneos muito mais baixos do que a respectiva solução aquosa.

De um modo geral, uma colher das de chá, com a medida actual, contém 6,5 g de xarope, uma das de sobremesa cerca de 13 g e uma colher das de sopa 19 a 20 gramas de xarope.

Sendo enorme a diversidade dos xaropes medicamentosos, compreende-se que seja também grande a variedade de processos para a sua obtenção, embora esta se reja pelas linhas basilares que indicámos no respectivo capítulo.

Na Tabela CLVI indicamos os processos de obtenção de muitos xaropes oficiais, referindo, também, o seu uso terapêutico.

**Tabela CLVI.** Processos de obtenção de vários xaropes inscritos na F.P. IV e seu emprego

<i>Xarope</i>	<i>Processos de obtenção Dissolução do açúcar em:</i>	<i>Emprego</i>
Alcatrão	Água de alcatrão (digesto)	Anti-séptico respiratório; béquico e diaforético. Pode provocar nefrites
Alteia	Macerado de alteia	Demulcente (mucilagens)
Avenca	Infuso de avenca	Béquico (mucilagens)
Benzoato de sódio	Água de bálsamo de Tolú contendo benzoato de sódio	Béquico
Café	Lixiviado de café	Aromatizante; estimulante
Casca de Laranja	Macerado alcoólico de casca de laranja com água	Aromatizante; fraca actividade reguladora da permeabilidade capilar
Casca de Limão	Infuso de casca de limão	Idem
Cinco raízes	Infuso das espécies de 5 raízes aperientes	Estimulantes do apetite
Flores de Laranjeira	Hidrolato de flores de laranjeira	Aromatizante; antispasmódico fraco
Gomos de Pinheiro	Hidrolato de gomos de pinheiro	Desinfectante das vias respiratórias; substitui o xarope de seiva de pinheiro
Lactucário	Solução aquosa de extracto de lactucário	Pouco interesse. Contém pequena quantidade de hiosciamina
Ratânia	Solução aquosa de extracto de ratânia	Adstringente; antidiarreico
Sénega	Solução aquosa de extracto de polígala	Expectorante (saponinas)
Terebintina	Infuso de terebintina de Veneza	Anti-séptico respiratório e urinário. Fluidificador da secreção brônquica.
Violetas	Infuso de pétalas de violetas	Béquico e ligeiramente diaforético

Procuraremos, seguidamente, estudar em pormenor alguns dos xaropes que consideramos de maior importância, não só do ponto de vista da sua acção farmacológica, mas também porque os seus processos de obtenção apresentam características com acentuado cunho galénico. Trata-se, pois, de preparações com grande interesse pedagógico, razão pela qual as incluímos, apesar de estarmos conscientes que algumas delas não se utilizam actualmente entre nós.

### *Xarope Comum*

Conhecido também por xarope simples, trata-se de uma preparação que se utiliza como veículo de princípios activos variados. Emprega-se, assim, na preparação de muitos xaropes medicamentosos, na obtenção de poções, vinhos medicinais, etc.

Segundo a F.P. IV, prepara-se por dissolução, a calor brando (60-80°C), de 650 g de açúcar em 350 g de água purificada.

Se não houver perda de água durante o processo de dissolução, este xarope ficará com uma densidade de 1,32 a 15-20°C. Com o fim de evitar correcções, quase sempre necessárias, é costume partir de 1650 g de açúcar que se dissolverão em 1000 g de água, o que significa haver um pequeno excesso de água, que se conta seja perdido por evaporação, durante a dissolução.

Esta técnica foi introduzida por YVON, que verificou que para ter um xarope com uma densidade final muito próxima de 1,32 era necessário partir de 1800 g de açúcar para 1000 g de água, na preparação a frio, e de 1650 g de açúcar para 1000 g de água, na preparação a quente.

O xarope obtido segundo a Farmacopeia Portuguesa IV fica, em regra, logo após a preparação, com cerca de 1 g % de açúcar invertido, cifra que chega a atingir 4 g % ao fim de 60 dias de armazenagem, à temperatura ambiente. Este número é optimista, quando comparado com o teor de açúcar invertido encontrado em alguns xaropes produzidos na indústria, em que as bacias onde é feita a solução tenham sido limpas com ácidos. Nesses casos, a percentagem de açúcar invertido pode atingir os 30-50 %.

O xarope preparado *a frio*, método mais demorado mas sempre preferível, não apresenta, em geral, quantidades de açúcar invertido superiores a 0,3% logo após a sua obtenção.

Alguns formulários preparam o xarope comum por lixivação adequada, partindo de 850 g de sacarose e lixiviando com água até obter 1000 ml. A densidade do produto obtido é de cerca de 1,313 a 25°C, o que corresponde a uma concentração, em peso de sacarose, de 64,74%.

*Xarope de Goma*

Designado, também, por *xarope de goma arábica*, é preparado, segundo a Farmacopeia Portuguesa IV, pela seguinte fórmula:

Mucilagem de goma arábica .....	200 g
Xarope comum .....	800 g

A mucilagem de goma arábica é obtida por dissolução de 80 g de goma em pó em 120 g de água. Sendo assim, o xarope de goma contém 80 g de goma por quilo, quantidade inferior à preconizada em outras farmacopeias, que aconselham o uso de 100 g por quilo de xarope.

Trata-se de um xarope viscoso que apresenta uma quantidade de água superior à habitual, o que o torna susceptível do desenvolvimento de fungos. Tem-se aconselhado juntar-lhe 0,1% de benzoato de sódio. É incompatível com o álcool. Usa-se como agente suspensor e edulcorante.

*Xarope de Bálsamo de Tolú*

O *xarope balsâmico* é ainda hoje dos xaropes mais utilizados como anticatarral e calmante da tosse. O seu modo de preparação é muito variável de formulário para formulário, aconselhando a F.P. IV a simples dissolução a quente do açúcar na água de bálsamo de Tolú:

Água de bálsamo de Tolú .....	350 g
Açúcar .....	650 g

A água de bálsamo de Tolú pode obter-se por digestão dupla, a 35-40°C, do bálsamo triturado com areia. Pode também conseguir-se por aquecimento em matraz provido de refrigerante de refluxo, método que origina um produto mais rico em ésteres benzilbenzóicos e benzilcinâmicos e em ácidos benzóico e cinâmico livres.

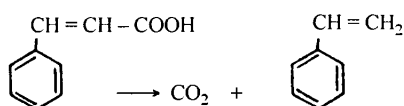
Outros propõem a preparação da água por lixiviação aquosa do bálsamo e outros, ainda, sugerem que o xarope se obtenha a partir da tintura de bálsamo de Tolú. Este método consiste em misturar a tintura com o açúcar e a água, obtendo-se um líquido esbranquiçado (emulsão) que por adição de carbonato de magnésio produz uma solução límpida, mais ou menos corada. Com efeito, o carbonato dispersa a resina precipitada pela água em pequeninas partículas que se dissolvem. Assim, o xarope sofre uma clarificação pelo carbonato de magnésio, a qual consiste em favorecer uma perfeita dispersão dos produtos hidroinsolúveis existentes na tintura. O mencionado processo leva, no

entanto, à neutralização dos ácidos benzóico e cinâmico livres e torna o xarope mais fortemente corado, pois o bálsamo contém um pigmento que é amarelo forte em meio alcalino e incolor em meio ácido. A fim de que tanto o aroma como a cor do xarope sejam uniformes e constantes, BELLAFFIORE recomenda o emprego da seguinte técnica:

Num almofariz seco misture 0,5 g de carbonato de magnésio com 3 g de açúcar. Lance 2,5 ml de tintura de bálsamo de Tolú sobre a mistura dos pós e triture ligeiramente. Junte, sem perda de tempo, 21,5 ml de água purificada e misture bem. Agite a mistura, ocasionalmente, durante um período de 30 minutos e, então, filtre. Dissolva 38 g de sacarose no filtrado, sem aquecer, e complete com água purificada o volume de 50 ml.

Entre nós foi frequente a preparação do xarope a partir da tintura, sendo a clarificação executada por meio de albumina de ovo. A técnica não nos parece recomendável, dada a facilidade de alteração da albumina e porque os vestígios desta podem acelerar uma decomposição do ácido cinâmico presente.

Efectivamente, um xarope de bálsamo de Tolú, inquinado com *Aspergillus* ou *Penicillium*, está sujeito à descarboxilação do ácido cinâmico, que produz *estiroleno*, com cheiro acetilénico característico:



Esta transformação, que não ocorre nos xaropes estéreis, é incrementada pela presença de compostos azotados orgânicos, como as albuminas, hexametilenotetrazoto, etc.

FUMANERI, considerando a obtenção do xarope balsâmico a partir da respectiva tintura, propôs o emprego de agentes tensioactivos dispersantes (O/A), como o *Lobi 30*, que revela ser mais eficaz do que os polissorbatos 20 ou 80, pois pode utilizar-se em concentrações bastante baixas, ao contrário do que sucede com aqueles.

Por último, nesta rápida resenha de métodos de preparação do xarope balsâmico, lembramos que muitos práticos recorrem ao uso de *pseudo-extractos fluidos* ou *concentrados* de bálsamo de Tolú, os quais basta misturar com xarope comum para obter o xarope balsâmico.

O xarope preparado segundo a fórmula da F.P. IV quase não apresenta açúcar invertido, o que se deve à pequena acidez da solução.

Com efeito, a titulação da acidez do xarope com KOH N/50, em presença de fenolftaleína, revela um consumo do titulante compreendido entre 1,2 e 2,7 ml por 25 gramas de xarope, de acordo com as observações de um de nós.

Esta acidez é de certo modo proporcional à actividade da preparação, visto representar um índice que orienta quanto à eficácia da extracção do bálsamo de Tolú pela água, muito particularmente em relação aos ésteres benzóicos e cinâmicos que lhe conferem o aroma característico. Considerando-se a acidez do xarope da F.P. IV abaixo dos limites aceitáveis (5 a 9 ml de KOH N/50 por 25 g de xarope), recomenda-se que a água de bálsamo de Tolú seja obtida por um processo extractivo mais eficaz, como a decocção em matraz provido de refrigerante de refluxo. Nós próprios, recorrendo a esta técnica, conseguimos xaropes com uma acidez equivalente a 7,2-9 ml de KOH N/50. Entretanto, se bem que o xarope melhore substancialmente no seu aroma, é de esperar que a quantidade de açúcar invertido que venha a conter seja também substancialmente aumentada, e com ela piorada a conservação da fórmula.

#### *Xarope de Beladona*

Trata-se de um xarope que é preparado por simples mistura de tintura de beladona (5 g) com xarope comum (95 g).

Titula, portanto, 0,0015 g de alcalóides por cento, e uma colher, das de sopa, deste xarope corresponde a 1 g de tintura de beladona (dose máxima por uma só vez). A dose máxima em 24 horas é de 3 colheres, das de sopa, de xarope.

Este xarope é empregado como antispasmódico e sedativo, nas doses de 30 gramas (adultos) e 5 gramas (crianças com idade inferior a 6 anos), divididas pelas 24 horas.

Deve ser conservado em lugar fresco, ao abrigo da luz.

#### *Xarope de Cloridrato de Morfina*

Segundo a F.P. IV prepara-se de acordo com a fórmula:

Xarope comum .....	99	g
Água destilada .....	1	g
Cloridrato de morfina.....	0,05	g

Dissolver o cloridrato na água e ajuntar o xarope comum.

Cada colher, das de sopa, contém o equivalente a 10 mg de cloridrato de morfina (a dose por uma só vez corresponde a 3 colheres das de sopa). Utiliza-se como calmante analgésico da mucosa gástrica e hipnótico na dose de 10-50 gramas por dia (adultos) ou de 1 g por ano de idade (crianças).

O xarope acentua a cor inicial com o tempo, tornando-se amarelado, o que se deve à oxidação da morfina a oxidimorfina.

### *Xarope de Codeína*

Obtém-se, de acordo com a F.P. IV, por dissolução de 0,2 g de codeína (metilmorfina) em 2 g de álcool e adição da solução a 98 g de xarope comum.

O álcool é um cossolvente e simultaneamente funciona como conservante fraco, dado que, para que este último efeito fosse totalmente conseguido, se necessitasse de 4% daquele líquido.

Uma vez que a codeína é branca e não oxidável (ausência de hidroxilo livre, ao contrário da morfina), recomenda-se que o xarope comum seja preparado a *frio*.

Este xarope é alcalino, o que pode apresentar inconvenientes quando associado a xaropes que contenham sais de alcalóides. Nesse caso aconselha-se a dissolução da codeína base numa pequena quantidade de água, à custa de ácido cítrico ou fosfórico.

É um poderoso calmante da tosse, nas doses de 20-30 g (adultos) e 2 g por ano de idade (crianças a partir dos 5 anos), em 24 horas.

Sendo a dose máxima de codeína por uma só vez de 60 mg, e tendo o xarope uma concentração de 0,2% deste alcalóide, uma colher, das de sopa, corresponde a uma quantidade inferior à dose máxima.

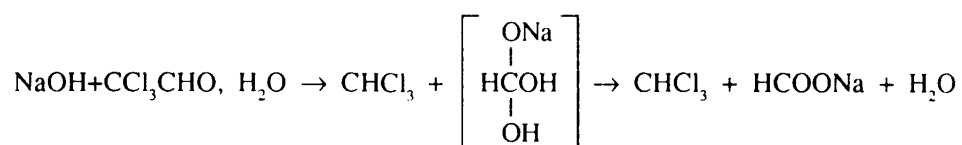
### *Xarope de Hidrato de Cloral*

Esta preparação é abreviadamente designada por *xarope de cloral* e constitui um hipnótico, anticonvulsivo e antispasmódico, outrora muito usado.

Prepara-se por dissolução de 5 g de hidrato de cloral em 5 ml de água e adição posterior de 90 g de xarope comum.

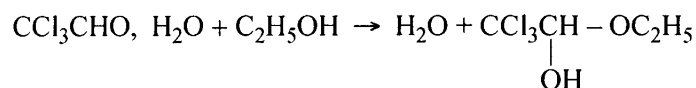
Nestas circunstâncias, cada colher, das de sopa, de xarope contém 1 g de hidrato de cloral, dose habitual para as utilizações acima referidas.

O xarope de hidrato de cloral é facilmente decomposto pela adição de substâncias alcalinas (barbiturato sódico, bicarbonatos, etc.), o que se deve à hidrólise do princípio activo, a qual origina clorofórmio e formiatos, segundo o esquema:



O xarope também é susceptível de se decompor, mesmo sem intervenção de substâncias estranhas. Esta decomposição, que é lenta, acelera-se por acção da luz.

O hidrato de cloral é incompatível com os álcoois, designadamente com o etanol, com o qual origina *alcoolato de cloral*:



Este alcoolato é menos tóxico e mais fraco hipnótico do que o cloral, podendo em condições especiais separar-se da mistura líquida e formar uma camada imiscível sobrenadante. Para isso basta que a solução hidroalcoólica apresente grande concentração em substâncias hidrossolúveis, como brometos, citratos e sulfatos de sódio ou potássio, açúcares, etc., e tenha uma quantidade de álcool compreendida entre 10 e 50% da totalidade.

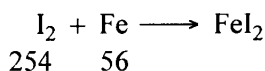
#### *Xarope de Iodeto Ferroso*

Segundo a F.P. IV, este xarope é obtido do seguinte modo:

Iodo.....	4,1 g
Ferro em fio .....	2 g
Água destilada, recentemente fervida.....	15 g
Ácido tartárico em pó.....	1 g
Xarope comum .....	990 g

Introduza o iodo, o ferro e 10 g de água em balão de vidro; aqueça ligeiramente, se for necessário, até que o líquido adquira cor verde; filtre sobre o xarope previamente acidulado com o ácido tartárico; lave o balão e o filtro com a água restante e misture.

Trata-se de um xarope preparado por reacção química entre o iodo e o ferro em excesso. Efectivamente, 4,1 g de iodo reagem apenas com 0,9 g de ferro, de acordo com a equação:



O excesso de ferro (reductor), de 1,1 g, destina-se a evitar a oxidação do iodeto ferroso a iodeto férrico.

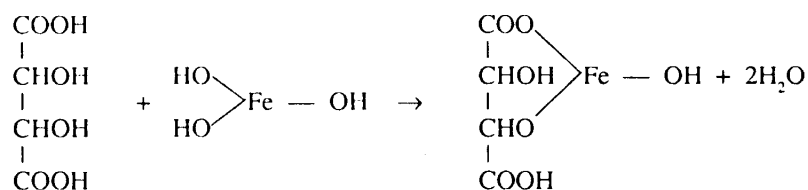
O ferro pode empregar-se em *fio*, como manda a F.P. IV, mas pode também utilizar-se em *limalha* ou *porfirizado*. Destas três apresentações a mais facilmente reactiva é o ferro porfirizado, que tem maior superfície específica, seguindo-se-lhe a limalha e, por último, o ferro em fio. De facto, quando se faz reagir o ferro em fio com o iodo é, em regra, necessário aquecer para iniciar a reacção; se o reagente é a limalha de ferro é desnecessário o emprego do calor e quando se utiliza o ferro porfirizado a reacção é tão exotérmica que é preciso arrefecer a mistura reactiva. Julgamos que a preocupação

da F.P. IV em utilizar o ferro em fio deriva da circunstância deste ser mais fácil de conseguir isento de ferrugem do que a limalha ou o ferro porfirizado, até porque nele a ferrugem é facilmente removida com lixa. Entretanto, hoje em dia, consegue-se óptimo ferro porfirizado que, quando conservado em exsicador, não sofre oxidação, sendo por isso actualmente descabida a exigência da Farmacopeia Portuguesa IV.

Da reacção do iodo com o ferro resulta iodeto ferroso, cuja quantidade será de 5 g:

$$\begin{array}{ccc} 254 \text{ (I}_2\text{)} & <> & 310 \text{ (FeI}_2\text{)} \\ 4,1 & <> & y \end{array} \quad y = 5 \text{ g de FeI}_2$$

O líquido aquoso onde se dá a reacção, que deve executar-se num pequeno balão, adquire cor verde, procedendo-se à sua filtração, por um filtro sem pregas (menor superfície de exposição e, portanto, menores probabilidades de oxidação), de pequeno diâmetro. A solução de iodeto ferroso é recebida em xarope comum contendo ácido tartárico, pois este ácido promove uma ligeira hidrólise da sacarose, criando-se um meio redutor (açúcar invertido), que evita a transformação do  $\text{Fe}^{++}$  em  $\text{Fe}^{+++}$  <sup>1</sup>. Efectivamente, a passagem do ferro reduzido a ferro oxidado eliminaria as propriedades terapêuticas da preparação, que também turvava, porquanto precipitava hidróxido férrico. Mesmo na hipótese de algum hidróxido férrico se formar no xarope, o ácido tartárico iria complexá-lo, impedindo que precipitasse:



Algumas farmacopeias e formulários usam o ácido cítrico ou o ácido hipofosforoso em lugar do ácido tartárico. O primeiro actua por um mecanismo análogo ao descrito, enquanto que o ácido hipofosforoso, além de promover a hidrólise da sacarose, é já de *per se* um forte redutor. Não aconselhamos, contudo, a sua utilização porque pode originar xaropes com cheiro sulfídrico, gás que se forma à custa da redução de algum  $\text{SO}_2$  existente na sacarose. Por outro lado, os xaropes estabilizados com ácido hipofosforoso (5 ml por 100 ml de xarope) adquirem cor castanha ao fim de alguns meses de armazenagem.

Também se tem proposto a substituição da sacarose do xarope por glucose, o que teria a vantagem de proporcionar um meio redutor natural. Uma fórmula muito usada recomenda o uso de 600 g de glucose, 0,8 g de benzoato de sódio e 0,8 g de sacarina sódica por 1000 ml de xarope.

<sup>1</sup> O ácido tartárico apresenta, além disso, certo carácter redutor fraco, pois é capaz de reduzir sais solúveis de prata e mercúrio, especialmente a quente.

Este tipo de preparação não escurece com o tempo, pois não se forma, como no xarope feito com sacarose, açúcar invertido, cuja levulose é o principal causador do aparecimento da cor acastanhada.

A sacarina destina-se a compensar o deficiente poder edulcorante da glucose, e o benzoato de sódio é um conservante necessário para impedir o desenvolvimento de bolores nas soluções daquele açúcar.

O xarope de iodeto ferroso da F.P. IV apresenta uma densidade de 1,32 a 15°C (a densidade do  $\text{FeI}_2$  compensa o excesso de água do xarope).

A sua acção terapêutica é devida ao ião ferroso (ferruginoso, antianémico) e ao ião  $\text{I}^-$  (tónico), utilizando-se no linfatismo e em certas anemias por carência de ferro, nas doses de 10-30 g (adultos) e 2 g por ano de idade (crianças). Aconselha-se, para evitar o seu sabor metálico, que seja tomado diluído em água.

Deve conservar-se em frascos de vidro incolor, bem cheios e expostos à luz.

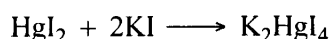
#### *Xarope de Iodeto de Mercúrio, Iodetado*

Este xarope, que equivale ao xarope de *Gibert*<sup>1</sup>, é como o anterior, preparado por reacção química:

Iodeto de mercúrio .....	0,05 g
Iodeto de potássio .....	2,5 g
Água destilada .....	2,5 g
Xarope comum .....	95 g

Dissolver os iodetos por trituração na água e ajuntar ao xarope comum.

O iodeto de mercúrio reage com o iodeto de potássio originando iodomercurato de potássio, que é solúvel na água



mas que se vai decompondo, lentamente, com libertação de iodo, e adquirindo cor amarelada.

Note-se que é demasiada a quantidade de água presente, ficando o xarope final muito diluído e constituindo, assim, um bom meio de proliferação para fungos.

Com o fim de evitar alterações por proliferação criptogâmica, e também porque o xarope amarelece ao fim de certo tempo, recomenda-se a preparação extemporânea.

Emprega-se como anti-sifítico, na dose diária de 1-4 colheres das de sopa (adultos) e de 1-3 colheres das de café (crianças). Hoje praticamente em desuso.

Não pode ser associado a alcalóides, que precipitariam.

<sup>1</sup> Esta preparação corresponde integralmente ao primitivo «Sirop du Docteur Gibert» e foi largamente usada, no século passado, no hospital de Saint-Louis (Paris).

### *Xarope Iodotânico*

A ideia de utilizar o iodo associado ao tanino em preparações farmacêuticas deve-se a DEBAUQUE e correspondeu ao desejo de administrar aquela substância sob uma forma mais suave do que o iodeto de potássio. GUILLERMOND e SOCQUET sugeriram, em meados do último século, várias fórmulas de xaropes preparados com iodo e tanino, as quais receberam a honra de terem sido oficializadas em muitas Farmacopeias.

Segundo a F.P. IV, a preparação do xarope iodotânico pode fazer-se de acordo com a seguinte fórmula:

Iodo.....	2 g
Tanino.....	4 g
Água destilada .....	400 g
Açúcar .....	600 g

Triture o iodo com o tanino, misture-lhe a água e aqueça à temperatura de 60°C, agitando frequentes vezes, até que a solução não dê cor ametista ao clorofórmio; deixe em repouso por 48 horas; filtre e dissolva o açúcar a calor brando.

Fundamentalmente, o iodo vai reagir com o tanino para originar *ácido iodídrico*, constituinte principal, e alguns produtos secundários provenientes da decomposição do tanino que conferem ao xarope a sua característica cor castanha. Entre esses produtos conta-se a pentadigaloilglucose, que é um derivado do ácido gálico.

A reacção é quantitativa, o que quer dizer que todo o iodo reagente é transformado em ácido iodídrico. O xarope fica assim com uma elevada acidez (0,2% de HI), compreendendo-se que a sacarose seja hidrolisada em larga medida, produzindo-se glucose e levulose. Seria, pois, natural esperar que num xarope preparado com sacarose em quantidade correspondente à saturação houvesse um desdobramento tão pronunciado que originasse precipitação de açúcar invertido (ver pág. 1014 deste volume). A fim de se obviar este inconveniente, a Farmacopeia Portuguesa IV manda empregar apenas 600 g de açúcar e não 650 g, quantidade que é, habitualmente, a indicada para obter os xaropes. Por esta razão o xarope iodotânico apresenta a densidade de 1,30, a 15-20°C.

A reacção do iodo com o tanino é susceptível de ser acelerada em determinadas condições. O calor, a presença de álcool, de glicerina e de extracto de ratânia são factores que facilitam o processo. Também a trituração do iodo com o tanino em presença de uma pequena quantidade de açúcar revela ser benéfica no sentido de catalisar a reacção.

Entre os factores enunciados, o aquecimento é, sem dúvida, o mais importante, aumentando a facilidade de reacção com o incremento da temperatura a que esta é conduzida. Assim, o aquecimento a 60°C, como recomenda a F.P. IV, obriga ao dispêndio de várias horas até que todo o iodo se transforme em ácido iodídrico, enquanto que

para se obter o mesmo resultado por aquecimento em autoclave a 120°C não se dispendem mais do que 15 minutos.

O estudo comparativo dos numerosos processos propostos em formulários e farmacopeias foi executado, entre nós, por LOPES GUERREIRO, COSTA LOURENÇO e ROBALLO LISBOA. Estes investigadores chegaram à conclusão de que a técnica preconizada pela Farmacopeia Argentina se mostra, a todos os títulos, a mais recomendável, sendo de aconselhar para substituir o processo oficializado na F.P. IV.

A fórmula daquela Farmacopeia permite obter um xarope de composição igual ao da F.P. IV, já que os desvios nas quantidades dos componentes são apenas resultantes das concentrações dos compostos estarem referidas a 1000 ml e não a 1000 g de xarope.

Iodo.....	2,7 g
Tanino.....	5,4 g
Açúcar .....	850 g
Água purificada .....	q.p.b. 1000 ml

Pulverize, em almofariz, o iodo com o dobro do seu peso de açúcar, transfira para um frasco de paredes resistentes, de cerca de 250 ml de capacidade, com rolha esmerilhada.

No mesmo almofariz dissolva o tanino em 100 ml de água e transfira essa solução para o frasco que contém o iodo; lave o almofariz com duas porções sucessivas de 50 ml de água e ajunte-as à solução tânica. Feche hermeticamente o frasco, assegure a vedação com um tampão de papel resistente ou um pano, que envolva facilmente a rolha, e introduza-o numa autoclave. Aqueça a 120°C, durante 15 minutos. Deixe arrefecer e verifique se o líquido contido no frasco já não apresenta iodo livre (toque no cozimento do amido). Dilua com água até cerca de 450 ml e dissolva o açúcar remanescente nessa solução. Filtre por papel, completando o volume de 1000 ml com água de lavagem do filtro.

A técnica referida é bastante fácil de executar e proporciona um xarope com boas características organolépticas.

Como vimos, qualquer que seja o processo utilizado, o xarope de ácido iodídrico é bem tolerado, devido à presença do açúcar e dos produtos resultantes da decomposição do tanino. Várias provas físico-químicas demonstram, de forma iniludível, a presença do ácido iodídrico em qualidade equivalente ao iodo empregado:

- 1.º Uma solução de xarope iodotânico tem a mesma acidez que uma solução de ácido iodídrico de igual concentração em iodo;
- 2.º A condutibilidade eléctrica das duas soluções é igual;
- 3.º O tratamento do xarope iodotânico por óxido de zinco, mercúrio ou carbonato de cálcio, origina, integralmente, a formação de iodetos de zinco, mercúrio ou cálcio;
- 4.º A diálise do xarope iodotânico revela que apenas passa ácido iodídrico através da membrana semi-permeável.

Baseados nestes factos, investigadores norte-americanos propuseram a substituição do tradicional xarope iodotânico por xarope de ácido iodídrico, o qual veio a ser inscrito na farmacopeia daquele país.

Eis a fórmula da U.S.P. XII:

Ácido iodídrico diluído (solução titulando 10% de HI) .....	140 ml
Açúcar .....	450 g
Água purificada .....	q.p.b. 1000 ml

Esta preparação é cerca de 5 vezes mais rica em ácido iodídrico do que o nosso xarope iodotânico, que apenas contém 0,3 ml de HI por cada 100 g.

O xarope iodotânico emprega-se como tónico antiescrofuloso, em doses diárias de 5-10 g (crianças de 3 anos), 10-20 g (crianças de 5 anos), 20-40 g (crianças de 12 anos) e 40-60 g (adultos). É interessante acentuar que o seu uso regular não conduz ao aparecimento de fenómenos de iodismo, certamente por causa do açúcar que contém.

#### *Xarope Iodotânico Fosfatado*

Prepara-se por dissolução de 2 gramas de fosfato biácido de cálcio em 98 g de xarope iodotânico e utiliza-se como tónico reconstituente, nas mesmas doses que o xarope iodotânico.

Tem-se proposto utilizar o lactofosfato de cálcio em lugar do fosfato biácido, pois a sua solubilidade na água é bastante maior (1:20).

#### *Xarope de Ipecacuanha*

A fórmula deste xarope, inserida na F.P. IV, que titulava 0,02 g por cento de alcalóides, foi substituída na F.P. V, Parte II, Tomo VI, 1990, por outra que deve titular 0,12 a 0,16 de alcalóides totais por cento, *m/V*, expressos em emetina, a qual é a seguinte:

Ipecacuanha, pó titulado .....	70 g
Glicerina .....	100 ml
Ácido clorídrico .....	q.b.
Álcool .....	q.b.
Xarope comum .....	q.b.p. 1000 ml

O *modus faciendi* adoptado pela F.P. V para a preparação deste xarope, idêntico ao descrito na U.S.P. XXII, é como segue:

O pó é esgotado por lixiviação lenta da droga com uma mistura de 3 volumes de álcool e 1 volume de água, após prévia maceração neste solvente durante 72 horas. O lixiviado é reduzido a cerca de 70 ml por aquecimento que não exceda 60°C, de preferência sob pressão reduzida, após o que se lhe junta 140 ml de água. Depois de um repouso de 24 horas filtra-se e lava-se o resíduo com água; de seguida, evapora-se o filtrado até cerca de 40 ml e mistura-se com 2,5 ml de ácido clorídrico e 20 ml de álcool. Filtra-se novamente e lava-se o filtro com uma mistura de 30 volumes de álcool, 3,5 volumes de ácido clorídrico e 66,5 volumes de água, até obter 70 ml de filtrado. Junta-se a glicerina e completa-se o volume de 1000 ml com o xarope e agita-se.

O xarope de ipecacuanha emprega-se, sobretudo, como emético nos casos de ingestão de tóxicos, sendo administrado a adultos e crianças com mais de 1 anos na dose de 1 colher das de sopa (15 ml) seguida de pelo menos 1 copo de líquidos (água, sumos de frutos). Se não houver emese no espaço de 15 a 20 min, deve repetir-se o tratamento. No caso de não se registarem vômitos após a segunda administração de xarope deve proceder-se a uma lavagem gástrica.

O xarope de ipecacuanha pode ainda usar-se como expectorante, na dose, para adultos, de 0,5 a 2 ml, de 6 em 6 horas

A F.P. IV inscreve ainda o *xarope de ipecacuanha, composto*, que equivale ao *xarope de Desessartz* e se emprega como expectorante.

### *Xaropes de Sucos*

Sob esta designação procuraremos estudar os principais *xaropes de sucos*, como o de *amoras*, de *groselhas*, de *framboesas*, de *marmelo* e de *cerejas*.

Estes xaropes, embora possam apresentar algum interesse terapêutico devido à existência de princípios específicos anti-inflamatórios e antidiarreicos, são fundamentalmente utilizados como veículos medicamentosos correctores do gosto de determinados fármacos.

A sua preparação tradicional consiste em dissolver o açúcar no suco respectivo, levar, rapidamente, à fervura, e coar a solução por tecido de lã.

A dissolução pode fazer-se em bacias de cobre, cobre estanhado, aço inoxidável, recipientes de vidro, etc., mas para preparar o xarope de cerejas não se devem utilizar tinas estanhadas, pois o xarope ficaria corado de violeta.

A quantidade de sacarose a dissolver é função da densidade apresentada pelo suco depurado, já que os sucos são líquidos mais ou menos concentrados em açúcares vários e outros princípios. Assim, a F.P. IV inscreve uma tabela onde se indicam as quantidades de açúcar a juntar aos vários sucos, conforme a densidade por eles apresentada.

Embora a citada tabela só se refira aos xaropes de amoras, groselhas e marmelos, pode usar-se também para os sucos de cerejas e de framboesas. Para facilitar a preparação mencionamos na Tabela CLVII não só as quantidades de açúcar a empregar por 350 g de suco, como se indica na F.P. IV, mas também aquelas quantidades referidas a 1000 g de suco.

**Tabela CLVII.** Quantidades de açúcar a adicionar a um suco, em função da sua densidade, para preparar o respectivo xarope

<i>Densidade do suco a 15°C</i>	<i>Peso de açúcar (g) para 350 g de suco</i>	<i>Peso de açúcar (g) para 1000 g de suco</i>
1,007	611	1746
1,014	592	1692
1,022	573	1638
1,029	554	1584
1,036	535	1530
1,044	516	1476
1,052	497	1422
1,060	478	1368
1,067	459	1314
1,075	411	1260

Os xaropes preparados por adição das quantidades de açúcar indicadas na Tabela CLVII apresentam a densidade de 1,33 a 15°C. O método que aconselhamos não é isento de críticas, pois o peso do xarope obtido é função da densidade do suco, sendo tanto maior quanto mais baixa aquela for.

Tal modo de operar pode constituir uma tentação para que os industriais diminuam, por diluição aquosa, a densidade dos sucos que empregam. Por estes factos, o Codex de 1937 passou a rejeitar os sucos cuja densidade fosse inferior a 1,022.

A F.P. IV, embora inscreva na tabela a que atrás aludimos sucos com densidade de 1,007 e 1,014, determina nas monografias respeitantes aos sucos de amoras, groselhas e marmelos que esses líquidos apresentem densidades mínimas, respectivamente, de 1,037, 1,022 e 1,047 a 15°C.

No comércio, encontram-se *pseudo-extractos fluidos* ou *concentrados* semelhantes a estes sucos e que se destinam a substituí-los quando a época do ano não permita obtê-los directamente.

Como norma, esses pseudo-extractos fluidos são preparados de tal modo que a adição de 100 g a 900 g de xarope comum proporciona a obtenção de 1 kg de xarope de suco. Outro modo de proceder consiste em diluí-los com água e determinar a densidade dessa solução, ajuntando o açúcar, conforme o valor encontrado. O xarope final deve marcar a densidade de 1,33, a 15°C.

Os xaropes de *cerejas*, *groselhas* e *framboesas* são, principalmente, utilizados como refrescantes, edulcorantes e aromatizantes.

O de cerejas, que é isento de tanino, é compatível com sais de ferro, aconselhando-se para melhorar o gosto das preparações que os contenham ou que possuam fármacos amargos e salgados. O xarope de groselhas, que também constitui um veículo edulcorante e aromatizante para muitos compostos, apresenta, contudo, uma acidez

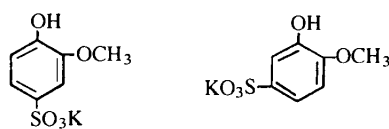
cítrica elevada (o suco possui 1,5% de ácido cítrico), a qual pode ser causa de incompatibilidades diversas.

Estes dois xaropes alteram-se por invasão de bolores, aconselhando-se a adição de álcool como conservante.

#### *Xarope de Sulfoguaiacolato de Potássio*

Trata-se de um xarope preparado com sulfoguaiacolato de potássio (5 g) que se dissolve, a quente, em água (5 g), ajuntando-se esta solução ao xarope de casca de laranja (90 g).

O sulfoguaiacolato de potássio é um exemplo de um derivado de uma substância tornada solúvel na água à custa da introdução de radicais hidrófilos. Efectivamente, o guaiacol, de onde deriva, é pouco solúvel em água, mas após sulfonação transforma-se num produto hidrossolúvel que apresenta as mesmas propriedades terapêuticas. O sulfoguaiacolato de potássio comercial (Tiocol) corresponde a uma mistura de dois isómeros:



As soluções aquosas de *Tiocol* têm sabor salino e por fim adocicado, mas o seu gosto fica bastante corrigido por adição do xarope de casca de laranja. É empregado como expectorante, no tratamento de bronquites crónicas.

A F.P. IV menciona ainda o *xarope de sulfoguaiacolato de potássio composto*, em que à acção deste sal se vêm juntar as do benzoato de sódio e da tintura de acónito:

Sulfoguaiacolato de potássio .....	5 g
Benzoato de sódio.....	3 g
Água destilada .....	5 g
Tintura de acónito .....	0,3 g
Xarope de casca de laranja.....	86,7 g

Dissolva, aquecendo ligeiramente, o sulfoguaiacolato e o benzoato na mistura da água com 25 g do xarope; deixe arrefecer e ajunte a tintura e o xarope restante.

Embora o *Tiocol* e o benzoato de sódio sejam bastante hidrossolúveis a frio (1:8, o primeiro, e 1:2,3, o segundo), a quantidade de água do xarope não é suficiente para a dissolução, recorrendo-se ao emprego de parte do xarope de casca de laranja para realizar esse objectivo.

Este xarope utiliza-se como expectorante e calmante da tosse.

### *Xaropes de Preparação Extemporânea*

Como já acentuámos, encontram-se no comércio vários *concentrados para xaropes* de preparação industrial, que correspondem a extractos fluidos com características não oficiais (pseudo-extractos fluidos).

Como o nome indica, são preparações altamente concentradas que se utilizam após diluição adequada com xarope comum.

A sua utilização justifica-se, no caso da preparação de xaropes de sucos, mas o facto de ocuparem pouco espaço, economizarem tempo ao preparador e conservarem-se bem, explica a excelente aceitação que têm tido. Por outro lado, compreende-se que seja lícito o seu emprego sempre que o xarope a preparar tenha uso muito restrito ou sempre que a preparação daquele apresente uma complexidade que não justifique o tempo consumido para o obter. Estão neste caso o xarope de café, cujo emprego é cada vez menor, e o xarope de ruibarbo, composto, cujo “modus faciendi”, além de complicado, não origina um produto com melhores características do que o xarope obtido com o *concentrado*.

A proporção relativa de concentrado e xarope comum a utilizar é sempre de 10:90, mas muitas vezes o xarope obtido fica com uma densidade inferior a 1,32, a frio. Para obviar este inconveniente aconselha-se partir de um xarope comum com uma densidade de 1,35 a 15°C.

Entre os *concentrados* de maior utilização citamos os que se usam para preparar os seguintes xaropes: iodotânico, balsâmico, ruibarbo composto, café e casca de laranja.

Os xaropes obtidos com *concentrados* são, portanto, *xaropes de preparação extemporânea*. Além deles, podemos citar certos xaropes industrializados, cujos princípios medicamentosos sejam muito alteráveis em solução açucarada. Nesse caso o xarope é dispensado sob a forma de um pó que, no momento do emprego, se dissolve em água purificada. Também aqui se trata de xaropes de preparação extemporânea<sup>1</sup>. A Fig. 336 mostra uma dosificadora para pós destinados à preparação de xaropes extemporâneos.

### *Xaropes para Diabéticos*

A administração de xaropes a doentes sofrendo de diabetes está naturalmente contra-indicada. Assim, tem-se procurado desenvolver o estudo de preparações farmacêuticas que os substituam e nas quais seja eliminada, total ou parcialmente, a sacarose.

O poder edulcorante da sacarose é substituído, em regra, pela sacarina sódica e/ou aspartamo. A viscosidade da preparação é conseguida à custa de agentes espessantes, como a glicerina, a goma adraganta, o alginato de sódio, a metilcelulose e a goma arábica.

---

<sup>1</sup> Várias fórmulas especializadas a que se dá o nome de *xarope*, e que muitas vezes se preparam extemporaneamente, não correspondem àquela forma farmacêutica, sendo antes *suspensões aquosas*, edulcoradas, de fármacos diversos.



Fig. 336. Dosificadora para pós destinados à preparação de xaropes extemporâneos

Como o presente enchimento está sendo feito com uma mistura de antibiótico com edulcorantes e aromatizantes, a operação desenrola-se em ambiente asséptico (Laboratório Wyeth-Pasteur)

Como exemplo de um veículo do tipo referido citamos um “xarope” proposto por Woo e HUYCK:

Goma adraganta.....	1,5 g
Glicerina .....	6 g
Sacarina sódica .....	0,1 g
Metilparabeno.....	0,1 g
Água destilada .....	q.b.p. 100 g

Uma preparação deste género, sugerida como calmante para diabéticos, é citada por GOLDSTEIN:

Brometo de amónio.....	80 g
Brometo de potássio .....	80 g
Brometo de sódio .....	80 g
Glicerina .....	300 ml
Corante .....	q.b.
Água de canela.....	q.b.p. 1000 ml

Uma vez que o metabolismo da frutose é completamente diferente do da sacarose, podem, também, ser utilizadas soluções saturadas daquele açúcar, as quais não se consideram prejudiciais mesmo quando administradas a diabéticos.

Tem-se citado, ultimamente, uma formulação com teofilina, substância cujo amargor é difícil de disfarçar. Não se trata de um xarope na verdadeira acepção do termo, mas de uma solução edulcorada e levemente espessada com hidroximetilcelulose. A fim de mascarar o sabor desagradável dos sais de teofilina recorre-se aos carbonatos de metais alcalinos, sob a forma de bicarbonato ou carbonato de sódio, procedimento que também resulta com os sais hidrossolúveis de ibuprofeno:

Teofilina salificada .....	0,8	g
Bicarbonato ou carbonato de sódio.....	1,0	g
D-sorbitol .....	20,0	g
Sacarina sódica .....	0,04	g
Glutamato de sódio.....	0,05	g
Hidroximetilcelulose .....	0,017	g
Essência de baunilha.....	q.b.	
Água desionizada.....q.b.p.	100	ml

PRISTA *et al.* sugeriram que os xaropes de frutose tenham uma concentração de 84,3% de açúcar, a qual permite obter um produto com a densidade de 1,32, a 15°C. Os referidos xaropes conservam-se bem e tudo leva a crer que são menos invadidos pelos microrganismos do que os xaropes de sacarose.

Um outro exemplo de xarope edulcorado com aspartamo obedece à seguinte fórmula:

Cloridrato de morfina .....	33,3	mg
Álcool de 96° .....	20	g
Sorbitol a 70% .....	6	g
Metilcelulose (média viscosidade) .....	1	g
Aroma de cacau .....	q.b.	
Solução de ácido cítrico a 10% .....	2	ml
Aspartamo .....	350	mg
Água purificada .....	100	ml

Dissolver o aspartamo na maior parte da água purificada e juntar a metilcelulose. Agitar até obter homogeneidade. Juntar o sorbitol e o álcool. Dissolver o cloridrato de morfina e juntar o aromatizante e a solução de ácido cítrico. Completar o volume de 100 ml com água purificada. Deixar em repouso até completa eliminação das bolhas de ar. Acondicionar em frasco de vidro neutro, escuro.

#### 9.9.1.6. Acondicionamento

Os xaropes são dispensados em frascos, geralmente de vidro, os quais são vedados com rolhas de cortiça, material plástico ou tampas metálicas. Neste último caso, a tampa, que se enrosca no bucal do frasco, possui um vedante (corticite, cortiça, revestida por papel impermeabilizado, polietileno, cloreto de polivinilo, etc.).

Na indústria o enchimento dos recipientes é feito por intermédio de máquinas próprias, como a que se acha representada na Fig. 337.

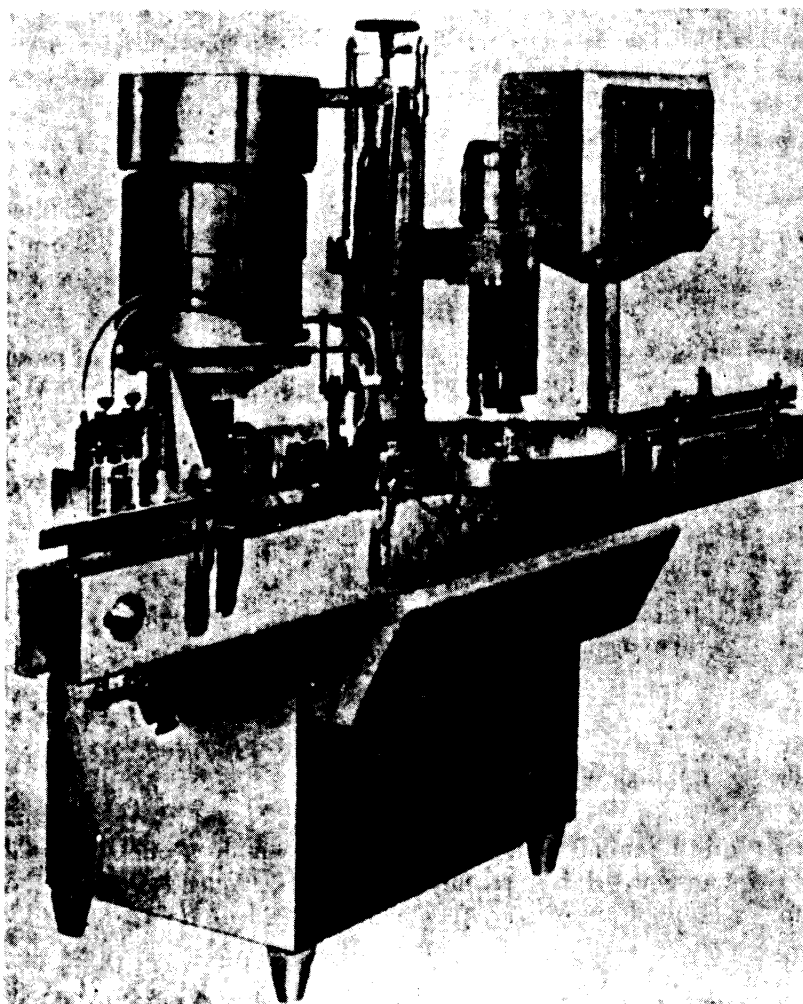


Fig. 337. Máquina Bonapace, modelo MP-25, para enchimento e vedação de frascos com líquidos

Este aparelho permite o enchimento de 800-3600 frascos por hora (máquina com duas seringas) ou 5000 frascos por hora (máquina com quatro seringas). Um sistema adequado de regulação permite medições volumétricas desde 1 ml até 500 ml. A máquina proporciona a vedação dos recipientes automaticamente, rejeitando as embalagens em que se observem alterações no enchimento ou no fecho.

A aplicação das tampas de rosca é, habitualmente, feita por máquinas adequadas que permitem um aperto regular. Nalguns casos a tampa é adaptada de modo a garantir a inviolabilidade da embalagem. Na Fig. 338 representam-se dois modelos de frascos vedados por tampas metálicas de rosca, sendo uma do tipo normal (A) e a outra inviolável (B).

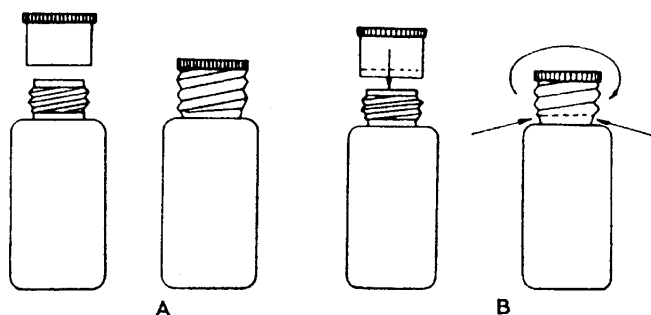


Fig. 338. Frascos vedados com tampas metálicas (alumínio), próprios para trabalho com máquinas encapsuladoras Bonapace

A — Tampa normal de rosca      B — Tampa inviolável de rosca

### 9.9.2. MELITOS

Os melitos são preparações líquidas apresentando uma consistência xaroposa, que é devida à grande percentagem de mel que contêm, o qual se encontra dissolvido num veículo aquoso<sup>1</sup>.

Preparam-se por dissolução do mel em água (metilo simples) ou numa solução aquosa, seguindo-se a *clarificação*, normalmente feita com pasta de papel, adjuvando-se ou não o processo com adsorventes, como o caulino, o carbonato de magnésio ou o carbonato de cálcio (fixação de vestígios de cera que pode aparecer como impureza do mel).

A densidade dos melitos, a 15°C, é de 1,32 e à ebulição é de 1,26

*Melito Comum* (mel escumado ou mel purificado)

Esta preparação, que corresponde a um verdadeiro xarope de mel, é obtida, segundo a F.P. IV, pelo processo seguinte:

Mel .....	1000 g
Água .....	1000 g
Caulino .....	60 g

<sup>1</sup> A partir do mel obteve-se, também, o hidromel, líquido muito utilizado em tempos recuados. Era usado como bebida refrescante e obtinha-se por fermentação de uma mistura de mel em água (por vezes continha levedura de cerveja).

Agite o caulino com 200 g de água; ajunte o mel dissolvido na água restante; ferva, escume e filtre ainda quente por pasta de papel e evapore até marcar, fervendo, a densidade de 1,26.

## BIBLIOGRAFIA

### *Livros de carácter geral*

- American Pharmacy — *Ob. cit.*  
 ASTRUC, A e GIROUX, J. — *Ob. cit.*  
 DENOËL, A. — *Ob. cit.*  
 GORIS, A. O., LIOT, A. *et al.* — *Ob. cit.*  
 GUICHARD, C. — *Technologie Pharmaceutique*, Ed. Médicals Flammarion, Paris, 1967.  
 Remington's Pharmaceutical Sciences, 16.<sup>a</sup> Ed. A. Osol, Mack Publishing Co. Easton Pennsylvania, 18042 U.S.A. (1980).

### *Artigos de carácter especializado*

- BAHIA, M. F. G. — *Estudo da estabilidade e biodisponibilidade de penicilinas semi-sintéticas*, Dissertação para obtenção do grau de Doutor, Porto, 1988.  
 BARR, M. e TICE, L. — *J. Am. Pharm. Assoc.*, Sci. Ed., **46**, 219, 1957.  
 BEAN, H. — *Ann. Pharm. Franç.*, **25**, 265, 1967.  
 BELLAART, A. — *Pharm. Weekbl. Ned.*, **106**, 251, 1971.  
 BELLAFIORE, I. — *Drug. Stand.*, **28**, 148, 1960.  
 CLONINGER, M. e BALDWIN, R. — *Science*, **170**, 81, 1970.  
 Economon — Stamatelopoulon, C. e Papavassilion, J. — *Pharm. Acta Helv.*, **58**, 9-10, 276-278 (1983).  
 FUMANERI, A. — *Attual. Osped. Ital.*, **7**, 44, 1961.  
 GARCIA SAGRADO, F., GUZMAN, M., MOLPECERES, J. e ABERTURAS, M. — *Pharmaceutical Technology Europe*, Maio, pág. 46, 1994.  
 GOLDSTEIN, S. — *J. Am. Pharm. Assoc.*, Prat. Ed., **21**, 107, 1960.  
 KATO, R., TAKANAKA, A., ONODA, K. e OMORI, Y. — *Jap. J. Pharmacol.*, **19**, 331, 1969.  
 LOPES GUERREIRO, M., COSTA LOURENÇO, M. e ROBALLO LISBOA, H. — *An. Fac. Farm. Porto*, **15**, 53, 1955.  
 MORGADO, R., SOUSA, M. F., FIGUEIREDO DE SOUSA, J. e PRISTA, L. — *An. Fac. Farm. Porto*, **32**, 5, 1972.  
 PRISTA, L. — *An. Fac. Farm. Porto*, **10**, 133, 1950.  
 ROY, G. M. — «Test marking in oral pharmaceuticals» — *Pharmaceutical Technology Europe*, Junho de 1994, pág. 24.  
 SAPONA, A., BASAGLIA, R. e BIAGI, G. — *Clin. Ter. (Roma)*, **140**, 487 (1992).  
 SUSSING, B. — *Boll. Chim. Farm.*, **100**, 293, 1961.  
 TAKYI, B. — *J. Hosp. Pharm.*, **28**, 317, 1970.

## 9.10. ALCOÓLEOS

### 9.10.1. DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO

Chamaremos *alcoóleos* às preparações líquidas cujo veículo, único ou principal, é o álcool etílico de diversa graduação.

Os alcoóleos obtêm-se por dissolução simples ou extractiva de produtos sintéticos ou naturais, podendo, neste último caso, encontrar-se a droga no estado seco ou ser recente. Alguns alcoóleos contêm ácidos na sua composição, enquanto que outros possuem edulcorantes, como o açúcar, entre os seus constituintes.

De acordo com a natureza e propriedades do material utilizado na sua preparação e conforme esta foi conduzida por dissolução simples ou extractiva, assim teremos diversas espécies de alcoóleos, a saber:

- a) Soluções simples (alcoóleos ácidos; alcoóleos açucarados; outras soluções alcoólicas);
- b) Tinturas;
- c) Alcoolaturas.

Às *soluções simples* dá-se, também, o nome de *alcoholitos*, já que o sufixo *ito* se emprega em farmácia para caracterizar as preparações líquidas obtidas por dissolução total dos fármacos.

Os alcoóleos ácidos, têm, actualmente, um interesse muito relativo, ao contrário dos *alcoóleos açucarados*, denominados, também, *elixires*, cujo emprego sofreu certo incremento devido à boa conservação e sabor que os fármacos componentes passam a apresentar em solução.

Às *tinturas* e *alcoholaturas*, que são obtidas por dissolução extractiva, respectivamente das drogas secas ou recentes, tem-se dado a designação de *alcoholados*, uma vez que o sufixo *ado* alude a uma dissolução incompleta.

### 9.10.2. SOLUÇÕES ALCOÓLICAS SIMPLES

#### 9.10. 2.1. Introdução

Estes alcoóleos são obtidos por dissolução simples das substâncias. Assim, a cânfora, o isossulfocianato de alilo, o sulfato de quinina e muitos outros produtos inteiramente solúveis no álcool de graduação adequada originam soluções alcoólicas simples. Tal nomenclatura nem sempre é seguida, sendo estas preparações chamadas tinturas, com alguma frequência. Quanto a nós, somos do parecer que o termo *tintura* deve

reservar-se para as preparações líquidas obtidas por dissolução extractiva das drogas secas, o que está de acordo com as determinações da Convenção Internacional de Bruxelas, de 1929, que, diga-se de passagem, não têm sido seguidas por vários dos países signatários. Efectivamente, os seguintes artigos dessa Convenção são suficientemente elucidativos:

“Art. 2.º As tinturas serão preparadas por maceração ou, ainda, em certos casos, por dissolução de um extracto officinal aferido”.

“Art. 23.º Não se dará o nome de tintura a simples soluções de substâncias químicas”.

#### 9.10.2.2. Preparação

Sendo os alcoolitos obtidos por dissolução total das substâncias, a sua preparação obriga a que se respeitem as regras estabelecidas para aquela operação farmacêutica. Em alguns casos pode auxiliar-se a dissolução com um aquecimento moderado, enquanto que em outros se recorre à utilização de adjuvantes. Está neste último caso a solução alcoólica de iodo que, embora podendo preparar-se à custa da dissolução de iodo no álcool, é obtida a partir do poli-iodeto de potássio.

#### 9.10.2.3. Soluções alcoólicas mais correntemente utilizadas

Não são numerosas as soluções alcoólicas simples empregadas em Farmácia e a Farmacopeia Portuguesa IV inscreve as que, ao tempo, eram tidas como mais importantes. Destas vamos tratar das que consideramos ainda com interesse terapêutico e também daquelas cuja técnica de preparação ou apresenta particularidades que vale a pena referir, ou constitui um exemplo paradigmático em termos tecnológicos.

##### *Solução Alcoólica de Cânfora*

Conhecida ainda por *álcool canforado* e por *tintura de cânfora*, esta solução prepara-se por dissolução de 100 g de cânfora natural, ou sintética, em 900 g de álcool de 85°. A cânfora presente actua como revulsivo suave e comunica certo poder refrescante à preparação.

A solução alcoólica de cânfora emprega-se, directamente, em fricções, servindo ainda para preparar outros medicamentos. Algumas vezes adiciona-se essência de terebintina ao álcool canforado, obtendo-se uma preparação mais fortemente revulsiva. Neste caso, a fim de evitar a turvação, é conveniente utilizar álcool de 95°.

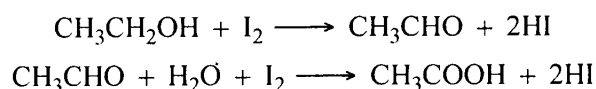
Tem-se utilizado ainda na terapêutica uma solução alcoólica de cânfora menos concentrada que, por isso mesmo, pode preparar-se com álcool de mais fraca graduação. É conhecida por *aguardente canforada* e obtém-se por dissolução da cânfora (2,5-2,8%) em álcool de 50° ou 60°.

### *Solução Alcoólica de Iodo*

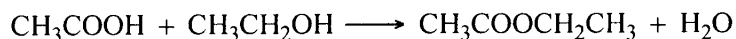
Designada, correntemente, por *tintura de iodo* é, sem dúvida, um dos anti-sépticos mais vulgarizados entre nós.

Inicialmente, esta solução era preparada por dissolução do iodo no álcool de 90° (10: 120 g) ou de 95° (10: 90 g), tendo figurado vários métodos para a sua obtenção em farmacopeias do fim do século passado ou princípios deste.

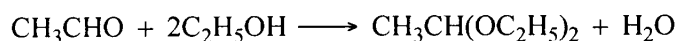
Os processos então referidos, que se fundamentavam na dissolução do iodo no álcool, originavam uma “tintura” que acidificava progressivamente, devido à formação de ácido iodídrico:



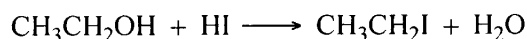
O ácido acético que também se formava reagia com o álcool, originando acetato de etilo:



Por outro lado, o aldeído acético reagia com o álcool, promovendo a formação de acetal:



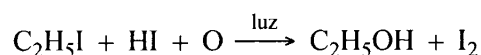
Finalmente, o ácido iodídrico produzido actuava sobre o álcool, formando-se iodeto de etilo dessa reacção:



Pela observação destas reacções, compreende-se que a solução alcoólica de iodo, primitivamente obtida, aumentava gradualmente a sua acidez, tornando-se cáustica e redutora, fenómeno que era acompanhado pela formação de outros compostos (ésteres, acetais, iodeto de etilo), cuja produção alterava as qualidades iniciais da preparação <sup>1</sup>.

<sup>1</sup> A análise de uma preparação deste tipo, que titulava inicialmente 10% de I<sub>2</sub>, revelou que, ao fim de 10 meses, continha 8,13% de I<sub>2</sub>, 1,72% de HI, 1,4% de acetato de etilo e 0,1% de aldeído acético.

É certo que, como demonstrou HUGENHOLTZ, a reacção e formação do ácido iodídrico era reversível (ao fim de 6 a 7 meses de preparação), já que este, reagindo com o iodeto de etilo em presença do oxigénio, por catálise luminosa, regenerava iodo:



De qualquer modo, a citada preparação era inconveniente, pois mesmo acondicionando a “tintura” em frascos de vidro incolor, expostos à luz, havia sempre acidificação e empobrecimento em iodo livre. Foram numerosas as tentativas para atenuar os citados fenómenos, tendo-se proposto a adição de borato ou bicarbonato de sódio (efeito neutralizador do ácido iodídrico formado) ou, ainda, a junção de iodato de potássio (reacção com o ácido iodídrico, libertando iodo). Os processos propostos tinham o inconveniente de diminuir (boratos e bicarbonatos) ou de aumentarem o teor de iodo livre (iodatos).

Actualmente, a solução alcoólica de iodo é preparada à custa de triiodeto de potássio, que se obtém por reacção do iodo com o iodeto de potássio:



A técnica inscrita na Farmacopeia Portuguesa IV consiste em triturar 6,5 g de iodo com 2,5 g de iodeto de potássio e dissolução da mistura em 91 g de álcool de 90°.

A este respeito alguns autores sugerem o emprego de iodeto de sódio. A substituição pode fazer-se peso por peso, ou, rigorosamente, sabendo-se que 2,5 g de iodeto de potássio equivalem a 2,26 g de iodeto de sódio.

Por outro lado, a dissolução de iodo com iodeto de potássio no álcool é demorada, preferindo algumas farmacopeias proceder à dissolução do iodeto numa pequena porção de água, dissolver nessa solução o iodo e só depois adicionar o álcool.

Tendo em atenção esse último objectivo, MATOS JÚNIOR propôs uma fórmula, que consideramos mais prática de executar do que a que inscreve a Farmacopeia Portuguesa IV.

Iodo.....	6,5 g
Iodeto de potássio .....	2,5 g
Água destilada .....	6,7 g
Álcool de 95° .....	84,3 g

A referida preparação é absolutamente equivalente à oficializada entre nós, já que o seu título alcoólico final é de 90°.

GOLDSTEIN estudou as relações iodo-iodeto no que diz respeito à solubilidade do poli-iodeto formado na água, a diversas temperaturas. A Tabela CLVIII indica os valores encontrados por aquele investigador.

Tabela CLVIII. Solubilidade do iodo em solução de iodeto de sódio a diversas temperaturas.

<i>NaI</i> g/100 ml	<i>I</i> , a 25°C g/100 ml	<i>I</i> , a 7,5°C g/100 ml	<i>Relação a 25°C</i>	
			<i>NaI/I</i>	<i>I/NaI</i>
2,05	1,83 (a)	1,68 (a)	1,12	0,89
2,15	1,92 (a)	1,76 (a)	1,12	0,89
2,25	2,03 (a)	1,86 (a)	1,11	0,90
2,35	2,11 (a)	1,95 (a)	1,12	0,90
2,39	2,16 (a)	1,99 (a)	1,11	0,90
2,45	2,20	2,04 (a)	1,12	0,87
2,53	2,20	2,12 (a)	1,15	0,87
2,60	2,20	2,18 (a)	1,19	0,84

(a) Separam-se cristais de iodo da solução.

Segundo S. GOLDSTEIN — J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed., **41**, 333 (1952).

Pela análise da referida Tabela vê-se que a solubilidade do iodo pode ficar comprometida desde que a temperatura de armazenagem baixe suficientemente, quando não é adequada a quantidade de iodeto. Assim, para uma concentração de 2% de iodo será preciso, para não ocorrer cristalização a 25°C, um peso superior a 2,25 g de iodeto de sódio, enquanto que para uma baixa da temperatura de conservação até 7°C se carecem, pelo menos, de 2,45 g de iodeto. Os casos referidos apresentam também interesse se se tratar de soluções alcoólicas, e, por isso, o N.F. XI prepara a solução alcoólica de iodo a 7% com 5% de iodeto de potássio (repare-se que para 6,5 de I<sub>2</sub> a F.P. IV manda adicionar apenas 2,5 g de iodeto de potássio).

A solução alcoólica de iodo deve filtrar-se por algodão de vidro e conservar-se em frascos de vidro incolor bem rolhados, expostos à luz, pois nessas circunstâncias, mesmo que se formasse algum ácido iodídrico, regenerar-se-ia iodo livre.

A solução alcoólica de iodo é empregada como anti-séptico externo, uso que foi iniciado devido aos esforços de DAVIES (1839) e que se generalizou depois da guerra civil norte-americana. A acção germicida (bactericida e fungicida) que desenvolve é rápida e profunda e, segundo AUNIS, o poder anti-séptico é superior ao obtido com os derivados mercuriais.

A solução alcoólica de iodo, na concentração prescrita pela F.P. IV, tem sido considerada irritante local, não só pelo seu elevado teor em iodo, como pela alta graduação do álcool com que é preparada. Assim, na 9.<sup>a</sup> revisão da U.S.P., inscreveu-se uma solução alcoólica de iodo, a 2%, em álcool de 48°,5-49°,5. Esta solução é, ainda hoje, considerada como mais adequada para a desinfecção extemporânea da pele e como

medicamento de urgência para o tratamento de golpes e ferimentos. A solução alcoólica de iodo, a cerca de 7%, é frequentemente usada, entre os norte-americanos, como revulsiva.

Recentemente, a Comissão Permanente da Farmacopeia Portuguesa aprovou a inclusão na F.P. V de uma solução alcoólica de iodo que diz corresponder ao produto inscrito no Formulário Galénico Nacional, onde também é denominada tintura de iodo. A solução contém em cada 100 ml, 1 g de iodo, 2 g de iodeto de potássio e é obtida com álcool a 70 por cento V/V.

Embora certa corrente de cirurgiões tenha pretendido substituir as soluções alcoólicas de iodo por soluções aquosas, baseando-se na circunstância de que as proteínas absorvem mais facilmente aquele halogénio quando em presença de água (o que origina melhor penetração nos tecidos), o certo é que se continuam a empregar as “tinturas”, já que secam mais rapidamente, após aplicação, do que as fórmulas aquosas. Por outro lado, atendendo ao inconveniente referido da eventual cristalização do iodo em meio aquoso, o emprego destas preparações pode implicar a transferência dos cristais formados para a superfície cutânea a desinfectar.

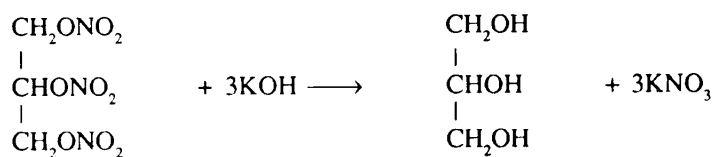
A solução alcoólica de iodo emprega-se, ainda, em gargarejos, diluída a 1:100 ou 1:50.

Tem-se, também, recomendado para uso interno, no hipertiroidismo e no mixedema, devendo ingerir-se, em diluição aquosa, uma quantidade que oscila entre 2-20 gotas por dia. Na Grã-Bretanha é conhecida por “liquor iodi mitis” uma solução alcoólica de iodo, a 2,5%, contendo 2,5% de iodeto de potássio, 2,5 ml de água purificada e álcool de 90° q.b.p. 100 ml, a qual se emprega em posologias de 0,3 ml a 2 ml por dia.

#### *Solução Alcoólica de Nitroglicerina*

A nitroglicerina ou trinitroglicerina é um líquido altamente explosivo por aquecimento brusco ou percussão (liberta CO<sub>2</sub>, N<sub>2</sub> e O<sub>2</sub>), motivo por que é fornecida, frequentemente, sob a forma de solução alcoólica, cuja preparação não é feita na oficina farmacêutica. A concentração habitual é de 1% em álcool de 90-94°.

A trinitroglicerina é facilmente inactivada por acção da soda ou da potassa que, saponificando-a, originam nitrato e glicerina:



Esta facilidade de saponificação é aproveitada nos casos em que se derrame a solução alcoólica, que rapidamente se inactiva por adição de uma lixívia concentrada de soda ou potassa.

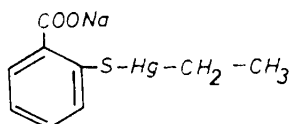
A solução de trinitrina é empregada como dilatadora das coronárias, na angina de peito, por exemplo, actuando rapidamente mas com uma acção pouco duradoura. A administração pode fazer-se por inalação (lançar algumas gotas num lenço e aspirar) ou ingerindo-a com água, açúcar, etc. O seu efeito fugaz tem levado à sua substituição por outros derivados nitratos dos polióis (tetranitrato de pentaeritrilo, dinitroisossorbido, etc.) ou a recorrer-se ao emprego de fórmulas de acção prolongada.

A dose habitual é de 0,05 a 0,1 g de solução alcoólica, o que equivale a 0,5 a 1 mg de trinitrina.

#### *Solução Alcoólica de Timerosal*

O sal sódico do ácido etilmercurotiossalicílico, mais conhecido entre nós pela corruptela correspondente ao seu nome de registo — Mertiolato<sup>1</sup> — é um composto bem tolerado pelos tecidos, que apresenta elevada potência bacteriostática e fungistática (coeficiente de fenol de 1400), razões que têm justificado o seu uso como anti-séptico.

Apresenta-se como um pó branco, ou ligeiramente amarelado, estável ao ar, mas não à luz. Um grama dissolve-se em 1 ml de água e 8 ml de álcool. A sua estrutura química é a seguinte:



Tem-se utilizado em solução aquosa ou alcoólica (reforço do poder anti-séptico) em concentrações de 1:1000 a 1:30000, embora as chamadas “tinturas de mertiolato” sejam preparadas, de preferência, a 1:1000. A fim de se tornar visível a zona desinfectada pelo timerosal é hábito adicionar-lhe um corante, como o Ponceau 3R ou a eosina.

Segundo MARKS, POWELL e JAMIESON, o mertiolato a 1‰ tem maior poder anti-séptico que a solução alcoólica de iodo (7%) na desinfeccção superficial ou profunda da pele; “em 47 aplicações de mertiolato a superfície da pele foi esterilizada em todos os casos (100%) e a parte profunda da pele em 43 casos (91,4%); em 40 aplicações de solução alcoólica de iodo, a superfície da pele ficou esterilizada em 34 casos (84%) e a profunda em 33 casos (82,5%)”.

<sup>1</sup> MERTHIOLATE, marca registada.

Entre as fórmulas sugeridas para uso externo figura a seguinte, que não provoca excessivo ardor quando aplicada em feridas e cuja fase dissolvente é facilmente removida da pele por evaporação:

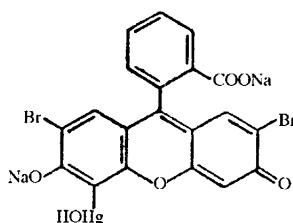
Timerosal .....	1 g
Álcool de 90° .....	500 ml
Acetona.....	100 ml
Eosina .....	1 g
Água purificada .....	q.b.p. 1000 ml

Muito semelhante é a preparação do Formulário Galénico Nacional, cuja composição passamos a transcrever:

Álcool de 95° .....	52,5 g
Timerosal.....	1 g
Acetona.....	10 ml
Eosina .....	1 g
Fluoresceína sódica .....	0,1 g
Monoetanolamina.....	1 g
Etilenodiamina .....	0,2 ml
Água purificada .....	q.b.p. 1000 ml

#### *Solução Alcoólica de Merbromina*

Vulgarmente designada por *solução alcoólica de mercurocromo* ou por tintura de mercurocromo, trata-se de uma solução de mercurodibromofluoresceína sódica, a 2%, em álcool adicionado de acetona e de água purificada, como veículo.



Dissolve-se a mercurodibromofluoresceína sódica em 35 g de água, utilizando-se, como adjuvante, para impedir a eventual gelificação, 0,1 g de carbonato de sódio anidro<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> O fenómeno da gelificação só se observa, em regra, quando a concentração do mercurocromo ultrapassa 10%.

Uma vez obtida a solução aquosa de merbromina, juntam-se 10 ml de acetona e completa-se o volume de 100 ml com álcool. Tal modo de proceder é sustentado pelo facto do mercurocromo ser pouco solúvel no álcool e incompatível sempre que a graduação daquele seja superior a 50°. Precipita a pH inferior a 4,8.

A solução alcoólica de mercurocromo é empregada como anti-séptica da pele e das mucosas.

#### *Solução Alcoólica de Mentol*

Trata-se de uma solução de 2 g de mentol em 98 g de álcool de 95°, que se utiliza, externamente, como antipruriginosa e refrescante.

#### *Solução Alcoólica de Resorcina e Ácido Salicílico*

Para preparar este medicamento dissolvem-se 1,5 g de resorcina e 1,5 g de ácido salicílico em cerca de 80 g de álcool, ajunta-se 1 g de óleo de rícino, agita-se e completa-se o peso de 100 g com álcool.

Esta solução é empregada como queratoplástica, servindo o óleo de rícino para facilitar a sua aderência à pele.

### 9.10.3. SOLUÇÕES ÁCIDAS

São preparações obtidas por mistura de ácidos minerais com o álcool, cujo interesse actual é diminuto.

Antigamente foram também chamadas *espíritos dulcificados*, denominação que se presta a confusões, porquanto pode sugerir a existência de edulcorantes, o que não se verifica.

### 9.10.4. ALCOÓLEOS AÇUCARADOS

#### 9.10.4.1. Definição e história

Como o seu nome indica, trata-se de soluções alcoólicas medicamentosas edulcoradas com açúcares. Isto não significa que na preparação de um alcoóleo açucarado não possam existir outros edulcorantes, além da sacarose, sendo vulgar o emprego da ortosulfimida benzóica (sacarina) e do glicerol.

A graduação alcoólica destas preparações varia entre 15° e 50°, razão por que são dificilmente invadidas por microrganismos, o que não acontece com as poções, limonadas e alguns xaropes.

A quantidade de açúcar que possuem é sempre inferior à que apresentam os xaropes, podendo, assim, ser consideradas como preparações intermediárias entre estes e as poções alcoólicas<sup>1</sup>.

Os alcoóleos açucarados são conhecidos, também, por *elixires*, palavra de origem árabe (*alacsir* ou *el-eksir*), que significa “quintessência” ou “pedra filosofal”. Tudo leva a crer, portanto, que este termo foi, primitivamente, empregado para indicar um “pó mágico” que tinha a virtude de transformar os metais em ouro. Mais tarde, a palavra aparece para designar várias preparações de alquimia, mas só a partir de 1859 é que se começaram a obter elixires que correspondem ao conceito actual, isto é, formas farmacêuticas de veículo alcoólico, edulcoradas e destinadas à administração oral.

Pode dizer-se que durante o século passado não chegou a haver uma unificação de critérios quanto à definição de elixir, não obstante as tentativas feitas por LLOYD que, para o efeito, chegou a publicar a obra “Elixires”, em 1883. Entre nós, designa-se inadequadamente por “elixir paregórico” uma preparação que corresponde à tintura de ópio benzóica, enquanto se chama poção alcoólica de açafraão composta a um medicamento que é um verdadeiro elixir. Tais desmandos, que não são raros em terminologia de Farmácia Galénica, explicam a dificuldade em definir, correcta e correntemente, a forma farmacêutica elixir.

#### 9.10.4.2. Preparação

Na preparação de um elixir deve começar-se por dissolver o princípio ou princípios activos no álcool, juntando a água constituinte sob a forma de xarope ou de solução adequada de sacarose. Com frequência há necessidade de utilizar a glicerina, para tornar o meio mais viscoso, evitando-se precipitações, e, até, porque ela possui certo poder edulcorante. Se bem que a preparação dos elixires seja regida por estas linhas gerais, pode dizer-se que cada elixir se obterá por um processo específico de preparação, de acordo com as propriedades dos seus constituintes.

O Formulário Nacional norte-americano X Edição (1955) inscreve um veículo para a obtenção de elixires, constituído pela mistura de duas soluções edulcoradas e de diferente título alcoólico. Fazendo variar as proporções de cada uma dessas soluções consegue-se um veículo final com a percentagem de álcool desejada.

Esses veículos, que podemos denominar *elixir fraco* e *elixir forte*, quando misturados constituem o *elixir iso-alcoólico*, que é um bom meio para dissolver a maioria dos fármacos, tornando-se o medicamento agradável de ingerir.

Estes dois elixires usam-se em mistura adequada, que proporcione o grau alcoólico final desejado. Na Tabela CLIX indicamos as concentrações finais de várias das misturas mais empregadas.

---

<sup>1</sup> Este conceito não é universal, encontrando-se na literatura norte-americana diversos exemplos de *elixires* com concentrações alcoólicas da ordem dos 4° e aparecendo, até, vários produtos especializados, sem álcool, a que se tem dado o nome de elixires.

**Tabela CLIX.** Grau alcoólico dos elixires iso-alcoólicos obtidos com proporções variadas de elixir fraco e forte

<i>Elixir fraco</i> (volumes)	<i>Elixir forte</i> (volumes)	<i>Título alcoólico da mistura</i> (elixir iso-alcoólico)
Não diluído	0	8-10°
4	1	10-20°
3	1	20-30°
2	1	30-40°
1	1	40-50°
1	2	50-60°
0	Não diluído	73-78°

A F.P. IV inscreve um único elixir verdadeiro — o de açafrão composto, que equivale ao *elixir de Garus* —, embora em título principal lhe dê a designação de *poção alcoólica de açafrão composta*.

Trata-se, efectivamente, de um elixir ou alcoóleo açucarado, que fez a sua época como estimulante e digestivo. Administrava-se, em regra, em cálices dos de licor, e não às colheres, como acontece com as poções. Por outro lado, o seu título alcoólico é de cerca de 30°, valor que excede o habitual das poções alcoólicas.

A fórmula da F.P. IV é bastante diferente da preparação complexa que foi proposta, no século XVII, pelo farmacêutico holandês Garus, a qual foi melhorada, no seu sabor e facilidade de obtenção, por numerosos práticos:

Espírito de açafrão composto.....	370	g
Baunilha cortada.....	0,3	g
Açafrão cortado.....	0,15	g
Xarope de avenca.....	570	g
Água de flores de laranjeira.....	60	g

Para obter este medicamento a F.P. IV manda macerar o açafrão e a baunilha no espírito, durante dois dias, ao fim do que se ajunta o xarope e a água e se procede à filtração.

## BIBLIOGRAFIA

American Pharmacy — *Ob. cit.*

AUNIS, M. — *Ann. Pharm. Franç.* 6, Julho-Agosto. 1948, trad. in *Bibliografia Farmacêutica*, n.º 9, 1950.

DENOËL, A. — *Ob. cit.*

GOLDSTEIN, S. — *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 41, 333, 1952.

MATOS JÚNIOR, M. — *J. dos Farmacêuticos*, 3, 141, 1944.

## 9.10.5. TINTURAS

### 9.10.5.1. Introdução

Muito embora as tinturas sejam preparados cujo passado se perde em séculos remotos, cabe a Teofrasto Paracelso (1493-1541) a honra de as ter introduzido na terapêutica como forma galénica dotada de características especiais<sup>1</sup>. Este inovador sugeriu a formulação e a preparação de numerosas tinturas, que muito mais tarde foram estudadas por DOBLER, as quais eram dotadas de indiscutível valor farmacológico.

A primeira farmacopeia a inscrever as tinturas foi o *Dispensatorium Valerii Cordi* (1666), que já indicava o modo de obtenção de algumas dessas preparações, como a tintura de casca de laranja.

Consideramos como tinturas as soluções extractivas alcoólicas, obtidas a partir de drogas vegetais, animais e minerais, no estado seco. Entretanto é vulgar dar-se a mesma designação às soluções extractivas preparadas com outros dissolventes, que não o álcool, como o éter, clorofórmio, acetona, etc. O nome *tintura* provém da circunstância destas formas galénicas se apresentarem coradas, pois sendo soluções extractivas contêm princípios dotados de cor (taninos, por exemplo) e vários pigmentos (clorofila, flavonas, quinonas, etc.).

Entre as suas vantagens figura a grande riqueza em princípios activos, a excelente conservação face às invasões microbianas e a facilidade de medição posológica que apresentam.

### 9.10.5.2. Preparação das tinturas

Na preparação de uma tintura deve atender-se ao estado do fármaco, à escolha do álcool de graduação conveniente e ao método de extracção a eleger.

#### 9.10.5.2.1. Droga

Habitualmente, são as drogas vegetais que se utilizam para preparar tinturas. Raras vezes se recorre ao uso de drogas animais (cantáridas, cochonilhas, castóreo, almíscar) e menos vezes, ainda, ao emprego de drogas minerais (alcatrão mineral).

---

<sup>1</sup> Filipe Teofrasto Bombast von Hohenheim, de alcunha Paracelso foi, sem dúvida, um dos espíritos mais revolucionários de todas as épocas, não se contentando, unicamente, em remoçar as teorias médicas, mas renovando, também, os conhecimentos farmacêuticos e químicos. Foi, também, o primeiro investigador que procurou «extrair» das drogas os seus princípios activos (quintessências).

Certos filólogos alemães admitem que a palavra *bombástico*, que tantas vezes se emprega para designar o estilo altissonante, empolado, pretencioso ou grandiloquente de um discurso, não nasceu do termo bomba mas do apelido *Bombast* de Paracelso, já que este se exprimia dessa forma.

As drogas vegetais podem ter grande actividade (drogas heróicas, como o acónito, beladona, coca, cóliquico, estrofantó, cânhamo, dedaleira, estramónio, ipeca, lobélia, meimendo, noz vómica, ópio, raúvólfia, etc.) ou ser pouco activas, como o bálsamo de Tolú, arnica, açafão, etc.

Raras vezes se utilizam as *drogas inteiras*, isto é, não divididas, como na preparação das tinturas de arnica, epicarpo de laranja e alcatrão mineral. Em regra, a droga deve ser dividida de acordo, entre outros factores, com a natureza dos princípios que contém. Assim, à medida que a actividade destes aumenta diminui o tamanho das partículas do pó, desde drogas pouco activas usadas em pó grosso até drogas heróicas, cujo pó deve ser bastante fino.

A relação entre a quantidade de droga e a de álcool ou de tintura é de 10:100 e 20:100. Para as drogas heróicas (lixiviação) usa-se uma concentração de 10% em relação à tintura. Com as drogas não heróicas (maceração) empregam-se, em regra, 20 g de droga para 100 g de álcool.

#### 9.10.5.2.2. Dissolvente

O dissolvente habitual é o álcool de graduação variável entre 30° e 90°. Como norma, para as drogas ricas em substâncias hidrossolúveis (sais de alcalóides, heterosídeos, taninos, flavonas, etc.) usa-se o álcool de baixa graduação, reservando-se o álcool mais concentrado para as drogas com princípios menos hidrossolúveis (alcalóides base, essências, resinas, bálsamos, etc.).

A F.P. IV estabelece que se preparem:

- 1.º Com álcool de 65°, as tinturas de drogas secas, pouco activas, como a calumba;
- 2.º Com álcool de 70°, as tinturas das drogas heróicas;
- 3.º Com álcool de 85°, as tinturas contendo sucos concretos, bálsamos e substâncias resinosas.

Em certos casos poderá haver vantagem em se excederem os limites antes indicados. Assim, algumas drogas com princípios solúveis no álcool e facilmente hidrolisáveis, podem ser extraídas com álcool de 90°. É o que sucede com o acónito, cuja aconitina se desdobra, facilmente, em ácidos acético e benzóico e em aconina. Outras vezes pode interessar diminuir a quantidade de clorofila a extrair juntamente com os princípios activos, aconselhando-se o álcool de 50°, ou mesmo de 42°, que não dissolve aquele pigmento, embora esgote a droga dos seus taninos, sais de alcalóides e heterosídeos. Os álcoois de menor graduação são usados menos vezes (30° na tintura de ópio açafreado, e 8-10° na tintura de maçãs ferruginosa).

### 9.10.5.2.3. Métodos de extracção

São essencialmente utilizados quatro processos de obtenção das tinturas, a saber: *maceração, lixiviação, dissolução do extracto seco correspondente e digestão.*

A *maceração* é o processo correntemente utilizado para preparar tinturas de drogas não heróicas, devendo macerar-se 200 g de droga em 1000 g de álcool, durante 10 dias. Este “modus faciendi” não é seguido por todas as farmacopeias, havendo algumas que aconselham a maceração fraccionada e outras que sugerem menos tempo de extracção. Efectivamente, está demonstrado que a droga é esgotada em muito menos tempo do que o indicado na Farmacopeia Portuguesa IV, podendo apontar-se para o acónito, por exemplo, que, ao fim de 5 horas de maceração, já cedeu cerca de 90% dos alcalóides totais. Obtido o macerado, coa-se, espremendo, e filtra-se a solução alcoólica.

A *lixiviação* é o processo recomendado para obter tinturas de drogas heróicas, embora a F.P. IV, paradoxalmente, prepare por maceração as tinturas de meimendro e de lobélia.

Vejamos em que consiste uma lixiviação.

#### 9.10.5.2.3.1. Mecanismo de extracção por lixiviação

A *lixiviação*, também chamada *percolação* ou *deslocação*, constitui uma das técnicas mais importantes para a obtenção de soluções extractivas farmacêuticas.

A fim de podermos dar uma ideia de como se desenrola o mecanismo da lixiviação, digamos que esta consiste em submeter uma droga pulverizada e sujeita a uma maceração prévia, depois de acondicionada num recipiente cilíndrico ou tronco-cónico, à acção de um solvente que a atravessa em toda a extensão deslocando-se de cima para baixo.

Apresentando as coisas de uma forma muito simples, temos que a lixiviação de uma droga se faz sobrepondo a esta uma camada de solvente que se vai deslocando, progressivamente, ao longo dos interstícios existentes entre as partículas da substância. Deste modo, durante o deslocamento, o líquido exerce o seu poder dissolvente sobre os princípios activos da droga, até ficar completamente saturado.

Desde já, é de realçar o facto de que a lixiviação, contrariamente ao que acontece com a maceração, em que o solvente se mantém estático, se abstrairmos, é claro, as correntes devidas à difusão, é um processo de extracção verdadeiramente dinâmico, pois o solvente está sempre em movimento contínuo. Este facto permite, por conseguinte, uma renovação permanente do solvente que contacta com a droga, o que torna possível uma extracção total desta desde que a operação seja convenientemente prolongada.

Neste processo de extracção há, pois, a considerar dois aspectos distintos, sendo um deles a acção dissolvente propriamente dita, e o outro o deslocamento do líquido através do material a extrair.

No que diz respeito ao fenómeno da dissolução, devemos ter presente que toda a droga submetida a uma lixiviação é previamente reduzida a pó, cuja tenuidade varia com a sua natureza. Deste modo, como já atrás dissemos a respeito da maceração, uma parte considerável das células apresenta ruptura nas suas paredes, o que facilita extraordinariamente o contacto do solvente com os sólidos a extrair. Também é de considerar, neste caso, a ruptura das membranas celulares por aumento da pressão interna mercê da passagem de solvente para o seu interior, fenómeno que é de esperar seja, sobretudo, mais pronunciado durante o período de maceração a que a droga é submetida antes de se iniciar o deslocamento do solvente.

Como se vê, a acção extractiva é exercida em moldes praticamente iguais àqueles descritos a propósito da maceração, isto é, a extracção é realizada, na sua maior parte, por contacto directo do solvente com os princípios activos situados dentro das células fragmentadas, entrando, depois, em jogo o fenómeno de difusão. Isto não exclui, evidentemente, a participação, se bem que em grau muito limitado, de um mecanismo osmótico, o qual se verificará apenas nas células cujas membranas se mantenham intactas.

Dado o carácter cinético da lixiviação, a difusão será, no entanto, acentuadamente mais rápida neste caso do que na maceração, pois o movimento do solvente dificilmente permitirá que seja atingido um estado de equilíbrio absoluto entre as concentrações dos líquidos localizados dentro e fora das células. As condições criadas por esta renovação constante do solvente em contacto com a droga originam, assim, uma corrente difusória contínua, orientada sempre no sentido do interior para o exterior dos elementos celulares e, portanto, a extracção far-se-á enquanto neles houver material para dissolver e se manter a substituição do líquido que o banha. Nisto reside a diferença fundamental entre a mecânica da dissolução propriamente dita tal como se processa numa maceração ou numa lixiviação.

Se, por um lado, o mecanismo básico da extracção é igual em todos os processos, aquilo que imprime um cunho verdadeiramente característico e inconfundível à lixiviação é, como se depreende do que atrás dissemos, a movimentação regular do solvente ao longo da droga durante a operação.

Ora, acontece que esta movimentação do solvente que caracteriza a lixiviação resulta da actuação de várias forças, umas favorecendo-a e outras opondo-se a ela, pelo que é o somatório de todos os factores intervenientes que determinará o modo como se fará a marcha do líquido através do produto a esgotar. Vejamos, então, como esta se processa.

Suponhamos, para isso, que tínhamos colocado num recipiente cilíndrico, tapado na sua extremidade inferior por um diafragma ou um pedaço de algodão hidrófilo, uma certa quantidade de droga em pó e que sobre esta lançávamos uma camada de líquido *A*, conforme, está representado na Fig. 339, 1. Imediatamente se observa que o líquido começa a movimentar-se através dos grânulos da droga, não tardando, contudo, a parar na sua descida ao longo da coluna, como se indica na Fig. 339, 2. Uma vez parado, o

líquido só retomará a sua marcha descendente se adicionarmos à coluna uma nova porção dele, sugerindo tal comportamento (Fig. 339, 2, 3) que deve existir uma ou mais forças capazes de obrigarem o solvente a deslocar-se para baixo, assim como, logicamente, qualquer fenómeno actuará à semelhança de uma barreira invisível mas intransponível, a qual se opõe à livre deslocação do líquido até ao fundo da coluna.

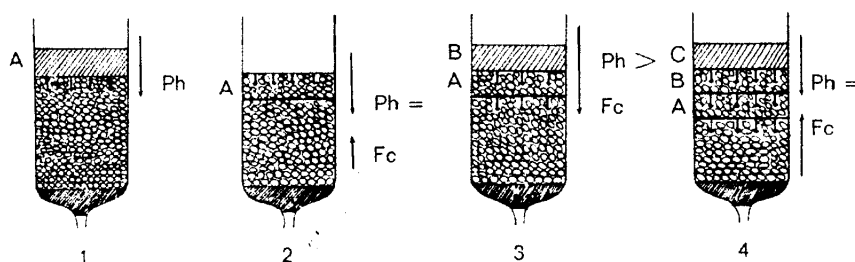


Fig. 339. Diagrama mostrando a marcha do solvente através do material sujeito à lixiviação

1. Vertendo uma porção de solvente sobre a droga em pó colocada no lixiviador, aquele inicia a sua marcha descendente devido à pressão hidrostática ( $Ph$ ).
2. Após ter percorrido uma certa distância, o líquido pára devido ao facto de a pressão hidrostática do líquido ( $Ph$ ) ter sido igualada pela força da capilaridade ( $F_c$ ).
3. A adição de nova quantidade de solvente faz com que este retome o seu movimento descendente, pois  $Ph > F_c$ .
4. As forças que obrigam o líquido a descer e a subir nos interstícios das partículas voltam a equilibrar-se e, por isso, o solvente pára mais uma vez. A adição de nova porção de líquido C, aumentando a pressão hidrostática deste, faz reiniciar o movimento descendente. A manutenção permanente desta camada de líquido à superfície da droga assegurará o seu deslocamento ininterrupto através do produto a lixiviar.

Na realidade, é isto, precisamente, o que se passa. De facto, a *pressão hidrostática* correspondente ao peso da coluna de líquido obriga este a descer ao longo da droga, enquanto outra força, a da *capilaridade*, que representa a barreira a que acima nos referimos, se opõe ao movimento descendente do solvente. Deste modo, dois conjuntos de forças antagónicas e desenvolvidas em sentidos opostos comandam a descida do solvente, dependendo os movimentos deste das intensidades relativas dessas forças contrárias. Perante isto, compreende-se que o líquido extractivo se deslocará para baixo no momento em que a pressão hidrostática por ele exercida ultrapasse a força da capilaridade e que seja obrigado a parar na sua marcha descendente quando uma e outra se igualam (Fig. 339, 2, 4).

Uma vez atingido este ponto, o líquido só poderá mover-se de novo desde que a força da capilaridade que se opõe ao seu deslocamento seja vencida pelo peso da coluna do solvente, o que se consegue adicionando ao produto a lixiviar nova porção de

líquido. Graças a este facto, a primeira camada, *A*, é acrescida de uma segunda, *B*, pelo que a pressão hidrostática é aumentada, retomando o solvente a sua marcha para baixo até ao momento em que a capilaridade volte a contrabalançá-la. É isto, aliás, o que a Fig. 339, 3 e 4 mostra, podendo agora compreender-se como a adição de sucessivas porções de solvente vai contrariando a acção da capilaridade e força aquele a movimentar-se até ao tubo de saída.

Uma vez que o mecanismo íntimo do processo extractivo se baseia, principalmente, no fenómeno da difusão e este depende, por seu turno, do ritmo a que é feita a renovação do solvente, torna-se patente a importância de que se reveste a velocidade a que aquele se desloca para se obter um perfeito e mais rápido esgotamento da droga. Como já dissemos, a lixiviação é precedida de uma maceração do material a extrair, pelo que a partir de certo momento os interstícios entre as suas partículas estão ocupados por uma solução concentrada de princípios activos. Ao iniciar-se o movimento da primeira camada de solvente, esta vai deslocando na sua frente essa solução, ocupando o espaço assim deixado livre. Deste modo, os tecidos ficam sendo banhados por solvente puro, o que origina nova difusão da solução saturada do interior para o exterior das células. Como, porém, a difusão não é instantânea, torna-se necessário um certo lapso de tempo para que o solvente se possa saturar, o que apenas se consegue se a sua marcha não for demasiadamente rápida. Por outro lado, atingindo o estado de equilíbrio entre as soluções fora e dentro das células, a difusão cessa, e, nestas condições, a extracção só pode continuar se o líquido que ocupa os espaços intercelulares for renovado.

Para que a deslocação do solvente se faça a um ritmo adequado, torna-se necessário que a sua altura no lixiviador seja mantida a um nível certo e determinado, mas outros factores há que podem, igualmente, influenciá-la de um modo ou de outro.

Assim, o diâmetro das partículas do material a extrair desempenha um papel importante a este respeito, acontecendo que um pó demasiadamente fino retarda a velocidade de escoamento do solvente porque origina canalículos muito estreitos, ao passo que as partículas grosseiras facilitam e podem tornar demasiadamente rápida a sua marcha.

Também a tensão superficial do líquido utilizado exerce um efeito notável na deslocação deste. De facto, como a capilaridade é função da tensão superficial dos líquidos e varia na razão directa desta, na prática preferem-se os líquidos de baixa tensão superficial. É que estes, além de penetrarem bem nos interstícios da droga a extrair e serem, em regra, dotados de bom poder molhante, deixam-se deslocar com relativa facilidade por não estarem muito sujeitos à acção da capilaridade.

Por outro lado, os líquidos caracterizados por elevada viscosidade não são recomendáveis para fazer uma lixiviação, pois deslocam-se lentamente, sendo, ainda, de notar que as drogas que apresentam tendência a incharem por acção do solvente não se prestam a serem convenientemente extraídas por esta técnica.

### 9.10.5.2.3.2. Lixivadores

Convém assinalar que a prática deste processo extractivo exige, ao contrário do que acontece com as técnicas até ao momento estudadas, o emprego de um aparelho especial e dotado de características próprias, o qual, ainda segundo o nosso código farmacêutico anterior, “deve ser constituído por um tronco de cone invertido, de vidro, porcelana, grés, cobre estanhado ou folha de Flandres, tendo na base inferior uma parte infundibiliforme prolongada em tubo munido de torneira, devendo a sua capacidade ser tal que o pó humedecido e ligeiramente comprimido não ocupe mais de dois terços do tronco de cone”.

Segundo o conceito atrás exposto, a *lixiviação* é um processo em que se procura extrair da parte não solúvel de uma droga os princípios solúveis nela existentes à custa do deslocamento lento mas regular de um determinado solvente através da substância pulverizada e acondicionada num percolador. Nesta técnica, tal como é geralmente praticada, o solvente, mercê dos fenómenos e forças a que nos referimos na pág. 1066, atravessa de cima para baixo a coluna formada pela droga colocada no lixivador e, porque o líquido extractor está sendo constantemente renovado, aquela é submetida às sucessivas eluições a que se alude na definição citada anteriormente.

Uma vez que a lixiviação implica o uso obrigatório de aparelhos com características bem definidas, é natural que comecemos pelo seu estudo, reservando para o final o exame pormenorizado das diversas fases por que passa esta operação tão importante no campo farmacêutico.

Conforme já atrás referimos, a nossa farmacopeia anterior permite que os *percoladores* sejam feitos do mais diverso material mas estabelece que deverão ter a forma de um tronco de cone invertido.

Em certos países, contudo, usam-se também *lixivadores* de forma cilíndrica e, assim, a *Farmacopeia Americana* permite a utilização destes dois tipos de *percolador*; os quais, no entanto, têm aplicações específicas. Na realidade, a *U. S. P.* recomenda o uso de *aparelhos cilíndricos* na preparação de extractos fluidos e de *lixivadores cônicos* quando as drogas incham acentuadamente em presença do solvente.

Acontece que a maioria das farmacopeias, entre elas a nossa, apenas se limita a fazer uma descrição geral destes aparelhos, sem entrar em determinados pormenores. O *Codex*, no entanto, é mais preciso a este respeito e fixa do seguinte modo as características a que deve obedecer um *lixivador cónico*, tomando, como exemplo, um aparelho com a capacidade de 2 l, capaz de fazer a *lixiviação* de 500 g de droga (Fig. 340):

Altura do tronco de cone AH .....	36	cm
Diâmetro superior GB .....	10	»
Diâmetro inferior CA.....	6,5	»
Altura do cone infundibiliforme .....	5	»
Diâmetro do tubo de escoamento E.....	1	»
Ângulo CAD.....	45°	
Ângulo BAH.....	3°	

Este ângulo BAH, formado pela parede do lixiviador, AB, e a normal, HA, pode ser ligeiramente mais aberto nos aparelhos de maior capacidade, mas em nenhum caso deve ultrapassar  $5^\circ$ .

Na Fig. 341 reproduz-se um *percolador em forma de tronco de cone*, correntemente utilizado nas oficinas farmacêuticas, o qual é constituído de modo a adaptar-se ao recipiente situado inferiormente, que se destina, simultaneamente, a recolher o percolado e a servir de base ou suporte ao *lixiviador*. O *lixiviador* propriamente dito está munido de uma torneira na parte inferior, a qual, como veremos mais adiante, serve para regular a velocidade de escoamento do solvente, tão importante para se obter uma *lixiviação* da droga.

Na preparação em larga escala de certas formas galénicas, como tinturas e extractos, usam-se aparelhos de grande capacidade, geralmente construídos de metal, os quais, em vez de fecharem por meio de uma rolha, como o aparelho representado na Fig. 341, são vedados com uma tampa (Fig. 342).

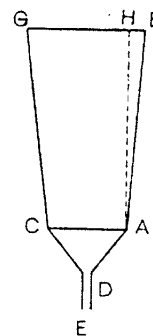


Fig. 340. Diagrama de um lixiviador cônico

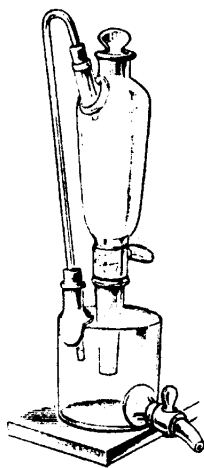


Fig. 341. Lixiviador



Fig. 342. Lixiviador de grande capacidade

#### 9.10.5.2.3.3. Prática da lixiviação

Não é exagero afirmar-se que a lixiviação é a mais complexa de todas as operações farmacêuticas extractivas, acontecendo que a fase da deslocação propriamente dita deve ser antecedida por uma série de operações preliminares cuja correcta execução deverá obedecer a uma rotina perfeitamente estabelecida, a inobservância da qual pode comprometer o bom êxito da operação. São tão importantes, de facto, as várias fases que integram esta técnica de extracção que as farmacopeias não se dispensam de as descreverem com o devido pormenor, ficando, por isso, o farmacêutico obrigado a respeitá-las fielmente.

Vejam, pois, as *regras a observar nesta operação*, conforme estão descritas nas *Generalidades* da Farmacopeia Portuguesa IV, as quais passamos a transcrever seguidamente:

«Humedece-se e mistura-se a droga em pó, da tenuidade indicada, com o dissolvente, salvo se este for o éter ou outro igualmente volátil, passa-se por um crivo de 80 malhas por cm<sup>2</sup> e deixa-se macerar por 2 a 4 horas em vasto tapado; coloca-se o deslocador em posição vertical, com o auxílio de um suporte, e adapta-se ao fundo do aparelho um tampão de algodão hidrófilo de 3 a 4 cm de espessura; introduz-se depois o pó humedecido, comprimindo-o ligeiramente por forma a tornar a massa homogénea e cobre-se com um disco de papel de filtro ou musselina, que se fixa com uma camada fina de areia lavada ou um diafragma de pequenos orifícios. Abre-se a torneira e verte-se, a pouco e pouco, o dissolvente no deslocador, de modo a obter, sobre a areia ou o diafragma, uma camada líquida de 2 a 3 cm de espessura; quando o pó estiver embebido e começar o escoamento pelo tubo, fecha-se a torneira e deixa-se macerar novamente por tempo variável, conforme as drogas. Abre-se outra vez a torneira e deixa-se escapar o líquido por forma que em 24 horas se obtenha uma vez e meia o peso do pó, mantendo constante o nível do líquido sobre a areia ou o diafragma. A deslocação considera-se terminada quando o líquido sair incolor, ou quase incolor, e sem cheiro e sabor da droga».

A leitura das regras acabadas de transcrever sugere que a técnica da *lixiviação* pode dividir-se em *cinco fases distintas*, a saber:

- 1 — Pulverização da droga.
- 2 — Humedecimento do pó.
- 3 — Acondicionamento do pó humedecido no lixiviador e adição do solvente.
- 4 — Período de maceração.
- 5 — Deslocação do solvente, regulada de modo a obter-se um determinado peso de lixiviado num período de tempo prefixado.

Vejam, agora, a razão de ser de toda esta série de operações.

#### 9.10.5.2.3.3.1. Pulverização da droga

Para que a *percolação* seja o mais eficaz possível, isto é, para que ela permita obter uma boa extracção da droga, torna-se necessário que esta se apresente finamente dividida. Lembramos que ao discutir o mecanismo da extracção (pág. 1064), tivemos ocasião de dizer que esta depende, principalmente, de um fenómeno de difusão, o qual só é possível processar-se em boas condições se a maioria das paredes celulares estiver fragmentada. Como então assinalámos, este facto é de primordial importância para que se dê um contacto directo do solvente com as substâncias solúveis do conteúdo celular, além de que elimina as barreiras que dificultam a livre passagem da solução assim formada para o exterior.

Teoricamente, portanto, haverá toda a vantagem em que a droga seja reduzida a um estado de extrema divisão, mas na prática o grau de pulverização está condicionado por vários factores de ordem geral ou particulares a cada droga.

Assim, considerando o assunto na generalidade, é evidente que a tenuidade do pó dependerá, fundamentalmente, da natureza da droga e do solvente e ainda do grau de extracção que se pretende obter. De facto, é ponto assente que deve atender-se, em primeiro lugar, à textura da droga, devendo esta ser tanto mais finamente dividida quanto mais compactos e duros forem os seus tecidos. Além disso, a solubilidade dos constituintes a extrair é também um dos elementos que condicionam o grau de divisão da droga, pois se esta contiver constituintes pouco ou dificilmente solúveis deverá, como é lógico, ser reduzida a pó mais ténue do que outra que ceda facilmente os seus princípios.

Por outro lado, também a natureza do solvente condiciona a tenuidade do pó, a qual deverá ser maior desde que aquele não embeba os tecidos e tenha, por isso, dificuldade em penetrar neles. Uma vez, porém, que o dissolvente seja facilmente absorvido pelas células e as faça inchar já não se torna necessário e é, até, contraproducente que a substância se apresente em partículas de dimensões muito reduzidas. Concretizando, diremos que uma *lixiviação* com álcool etílico exige uma maior divisão da droga, pois este solvente torna os tecidos mais rijos e penetra neles com dificuldade, ao passo que se praticarmos a operação com um álcool de fraca graduação está aconselhado usar a droga mais grosseiramente pulverizada, uma vez que esta é facilmente penetrada e incha em presença de um líquido desta natureza.

Pelos motivos referidos anteriormente, é evidente que quanto mais dividida uma droga se apresentar mais fácil e rapidamente se obtém a sua extracção completa. Todavia, no caso da *lixiviação* há um limite a esse estado de divisão, o qual não pode ser ultrapassado sem se correr o risco de perturbar o andamento normal da operação, pois nunca se deve esquecer que um pó demasiadamente fino originará canalículos muito estreitos que dificultarão ou poderão, mesmo, impedir o deslocamento do solvente ao longo da droga.

Do que acabámos de dizer, conclui-se que o estado de divisão de uma droga a submeter à *lixiviação* é um dos pontos capitais desta operação, mas como está depen-

dente de vários factores é praticamente impossível estabelecer uma regra geral aplicável a todas as substâncias. Daí, as farmacopeias especificarem, para cada caso, a ténuidade do pó a usar.

#### 9.10.5.2.3.3.2. Humedecimento do pó

Como as drogas vegetais são exsicadas, os respectivos sucos celulares encontram-se reduzidos a uma massa sólida e o volume das células está, em geral, consideravelmente diminuído. Mercê disso, quando são postas em contacto com um solvente incham de modo mais ou menos acentuado, conforme a natureza daquele.

Ora, se a droga fosse posta no lixiviador sem prévio humedecimento, uma vez que ela fica mais ou menos comprimida, o aumento de volume resultante da sua embebição só poderia dar-se à custa dos interstícios que separam os grânulos do pó. Este facto é ainda agravado pela pressão hidrostática a que a droga está sujeita pela camada líquida a ela sobreposta, a qual é especialmente de considerar nas partes inferiores do *lixiviador*, pelo que, em tais circunstâncias, haveria o perigo de se formar uma barreira sem soluções de continuidade através das quais o solvente pudesse caminhar.

É, pois, para evitar isto que as drogas a lixiviar são humedecidas, previamente, com o mesmo líquido utilizado na sua percolação. Em geral, adiciona-se ao pó, nesta fase, entre 40 a 50% do seu peso de solvente, cifra essa que na maioria dos casos anda, porém, à volta de 50%, tendo-se o cuidado de malaxar o produto humedecido com a mão, para que fique perfeita e igualmente molhada. Força-se, então, a massa assim obtida a passar através de um crivo com 80 malhas por cm<sup>2</sup>, procurando-se, com isto, desfazer quaisquer grumos resultantes da aglomeração das partículas a quando do humedecimento e, ao mesmo tempo, conseguir grânulos mais homogêneos. Este granulado é colocado, seguidamente, num recipiente de boca larga, provido de tampa, como uma caneca de porcelana, onde é conservado, em regra, durante 2 horas, e, por vezes, mais.

Esta operação só é dispensada quando o solvente utilizado é o éter ou um líquido igualmente volátil, pois o seu baixo ponto de ebulição, aliado ao seu fraco poder de embebição, torna inútil que se proceda ao humedecimento.

#### 9.10.5.2.3.3.3. Acondicionamento do pó no lixiviador

Colocado o lixiviador na posição vertical, para o que se pode usar um suporte metálico apropriado ou se adapta o aparelho ao recipiente inferior destinado a receber o líquido deslocado, introduz-se nele um fragmento de algodão hidrófilo, de modo a formar uma camada de 3 a 4 cm de espessura. Sobre o algodão pode deitar-se um pouco de areia lavada, ou, como outros preferem, lançar directamente sobre aquele a droga humedecida.

Esta deverá ser introduzida no lixiviador em pequenas porções de cada vez e ligeira mas uniformemente comprimida com um calcador, repetindo-se esta operação

sempre que se coloque no aparelho nova quantidade de droga humedecida. Quando toda ela tiver sido transferida para o lixiviador, cobre-se a sua superfície com uma rodela de papel de filtro e sobrepõe-se a esta uma delgada camada de areia ou um disco perfurado de porcelana ou de metal, a fim de evitar que a adição do solvente provoque a formação de crateras na droga e levante as partículas do pó já comprimido (Fig. 343).

O acondicionamento da substância no lixiviador constitui, sem dúvida, a fase mais delicada de todo o conjunto de operações que formam a *lixiviação*. Assim, caso a compressão do pó tiver sido convenientemente executada, o solvente descerá vagarosamente e de modo regular ao longo da droga humedecida, mas se o pó estiver desigualmente comprimido ver-se-á o solvente caminhar mais depressa através de chaminés correspondentes aos espaços onde as partículas da droga estiverem mais soltas (Fig. 343 D).

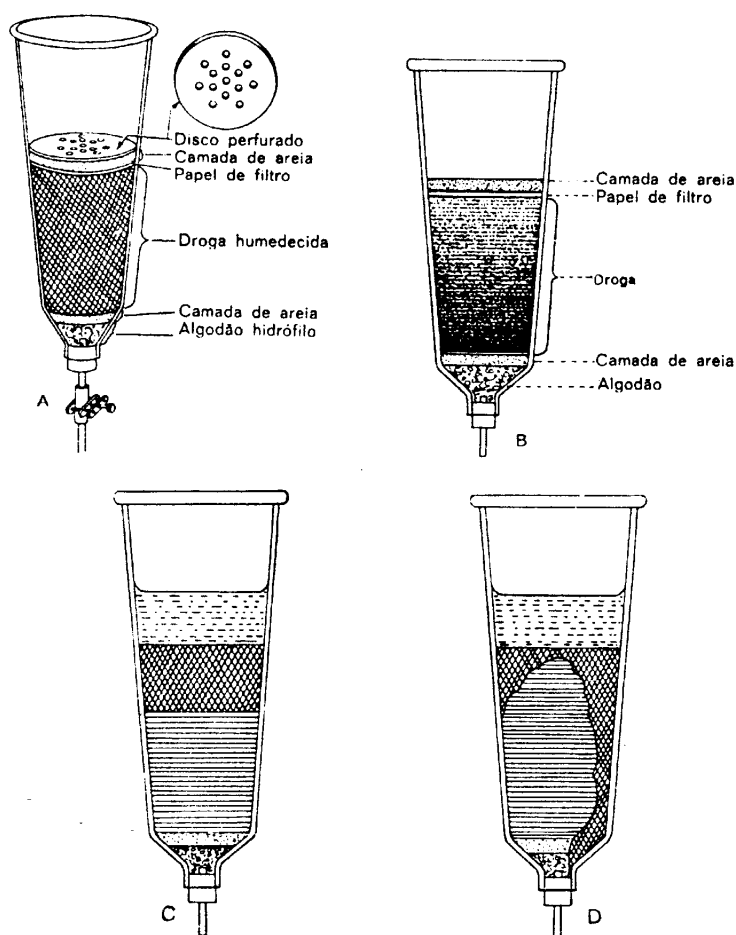


Fig. 343. A: lixiviador preparado e carregado de droga; B: lixiviador devidamente carregado no que diz respeito à densidade das camadas; C: deslocação regular do líquido num lixiviador bem carregado; D: deslocação irregular do líquido num aparelho mal carregado (segundo N. E. Foss, American Pharmacy)

Por outro lado, desde que o pó não esteja suficientemente comprimido, o dissolvente passará através dele com excessiva velocidade, acontecendo precisamente o contrário se o pó tiver sido muito comprimido. Trata-se, como se vê, de um passo da técnica bastante delicado e embora seja possível afirmar que, regra geral, as drogas de natureza esponjosa ou as destinadas a serem extraídas por líquidos aquosos devam ser menos comprimidas do que aquelas com tecidos duros e compactos ou a extrair pelo álcool, a verdade é que a sua correcta execução apenas se alcança através da prática.

Uma vez introduzida e devidamente acondicionada no lixiviador toda a carga de pó a extrair, lança-se o solvente sobre este, procurando manter sobre a areia ou o diafragma uma camada líquida de 2 a 3 cm de espessura, conservando-se aberto o dispositivo que comanda a saída do aparelho até o solvente começar a escoar pelo tubo. Neste momento, fecha-se o referido dispositivo, tapa-se o lixiviador e inicia-se a fase seguinte.

#### 9.10.5.2.3.3.4. Período de maceração

Desde que toda a massa do pó esteja perfeitamente embebida pelo solvente e este atinja uma altura de 2 a 3 cm acima da areia ou do diafragma, deixa-se o pó a macerar durante um período variável.

Este depende, principalmente, da natureza da droga e do solvente a utilizar, motivo por que a nossa anterior farmacopeia estabelece a sua duração para cada caso específico, se bem que, em geral, seja de 24 horas quando se trate da preparação de tinturas e de 48 horas no caso de alguns extractos.

Esta maceração destina-se a permitir a perfeita embebição da droga pelo solvente e a dissolução dos respectivos constituintes naquele, devendo ser suficientemente prolongada para que os fenómenos de difusão se dêem até se obter igualdade de concentração entre os líquidos situados dentro e fora das células. Uma vez atingido este ponto não há qualquer vantagem em prolongar por mais tempo a maceração, e, a partir deste momento, pode iniciar-se a *percolação* propriamente dita.

#### 9.10.5.2.3.3.5. Lixiviação e ritmo de deslocação do solvente

Terminada a maceração a que nos referimos na alínea precedente, abre-se o dispositivo (torneira ou pinça) que veda o percolador na sua parte inferior e inicia-se, então, a *lixiviação* propriamente dita.

Nesta fase é necessário regular cuidadosamente o ritmo de deslocação do solvente, pois dele depende a eficiência deste processo extractivo. De facto, se o solvente se desloca rapidamente através da droga não terá tempo de penetrar nas respectivas células e dissolver as substâncias a extrair; por outro lado, se a sua marcha for demasiadamente

lenta, o líquido pode tornar-se extremamente viscoso devido à grande quantidade de substâncias dissolvidas e terá dificuldade em atravessar as camadas inferiores da droga, podendo acontecer que, por vezes, deixe mesmo de fluir do produto a lixiviar.

Compreende-se, por isso, a importância de que se reveste a manutenção do ritmo adequado da deslocação do solvente, e, assim, a Farmacopeia Portuguesa IV determina que a velocidade de escoamento deve ser tal que em *cada período de 24 horas se obtenha um peso de lixiviado igual a uma vez e meia o peso da substância introduzida no aparelho*.

Quer isto dizer que se partirmos, por exemplo, de 100 g de droga, teremos que obter 150 g de lixiviado em 24 horas, e, portanto, torna-se necessário que regulemos a abertura da torneira do lixiviador de modo que esta deixe sair, por minuto, um número determinado de gotas de líquido para que ao fim de 24 horas tenhamos recolhido 150 g de extracto.

O problema consiste, por conseguinte, uma vez conhecido o peso de um certo número de gotas do lixiviado, em calcular o número de gotas do mesmo a recolher em 24 horas, correspondente a uma vez e meia o peso da droga a extrair, e regular, depois, a abertura da torneira, de molde a conseguir-se o pretendido ritmo de escoamento. Vejamos um caso concreto.

Suponhamos que pretendíamos lixiviar uma droga, XL gotas de cujo lixiviado pesavam 1 g. Partindo de 100 g daquela, deveremos obter, como acima dissemos, 150 g de extracto por cada 24 horas, o que corresponderá a 6000 gotas de líquido em igual período ou 4 gotas por minuto, pois  $6000 : (240 \times 60) = 4,16$ . No exemplo dado, é necessário, portanto, manter um ritmo de escoamento de 4 gotas por minuto para que no período de 24 horas se obtenham 150 g de lixiviado.

Para determinar o número de gotas a recolher por minuto pode recorrer-se à Tabela XIX (pág. 187, I Volume), e no caso do produto a lixiviar não figurar nela teremos que determinar quantas gotas correspondem a 1 g de lixiviado.

Entretanto, deve assinalar-se que o cálculo feito deste modo é meramente teórico, pois baseia-se na premissa de que o peso das gotas do lixiviado se mantém inalterável durante toda a lixiviação. Ora, isto não é verdadeiro, acontecendo, como é lógico, que as primeiras fracções do extracto estão bastante mais concentradas do que as subsequentemente recolhidas. Deste modo, a densidade do líquido vai diminuindo à medida que a lixiviação prossegue, resultando disso que o número de gotas correspondente a 1 g irá aumentando à medida que decorre o tempo de esgotamento.

A *Farmacopeia Americana*, por exemplo, adopta outro critério para controlar o escoamento, fixando três velocidades distintas, assim definidas: *percolação vagarosa*, a qual não fornece mais de 1 ml de líquido por minuto; *percolação a ritmo moderado*, originando entre 1 a 3 ml de lixiviado, e *percolação rápida*, a que origina entre 3 e 5 ml por minuto. Estamos, assim, perante uma atitude muito menos rígida que a da nossa anterior farmacopeia, que apenas admite uma única velocidade de deslocação, qualquer que seja a droga e respectiva quantidade a extrair.

Ora, considera-se que esse ritmo não deve ser uniforme mas dependente das quantidades de droga e de solvente postas em jogo, devendo aquele tornar-se tanto mais rápido quanto maiores elas forem. Assim, DENOËL cita as seguintes velocidades, expressas em gotas de lixiviado por minuto, a respeitar na lixiviação dos seguintes pesos de droga:

<i>Peso de droga</i>	<i>N.º de gotas por minuto</i>
100 g	1-2
1 000 g	10-15
2 000 g	20-25
10 000 g	40-70

#### 9.10.5.2.3.3.6. Determinação do fim da lixiviação

Iniciada a deslocação do solvente e regulada a respectiva velocidade, surge, então, o problema de saber-se durante quanto tempo deve manter-se a extracção. De um modo geral, a lixiviação é sempre uma operação demorada, que exige alguns dias para se completar, estabelecendo as farmacopeias, para cada forma galénica, a quantidade de lixiviado a obter a partir de um determinado peso de droga.

Entretanto, pode dizer-se que, em regra, a lixiviação deve prosseguir até ao momento em que o líquido deixe de dissolver qualquer dos compostos existentes no produto submetido à operação.

A indicação disso pode ser obtida de diversas maneiras e, assim, a Farmacopeia Portuguesa IV, como já tivemos ocasião de dizer (pág. 1070), considera a lixiviação terminada quando o líquido sair do lixiviado praticamente incolor e sem cheiro ou sabor da droga.

Outro processo utilizado para determinar o fim da operação consiste em evaporar um pequeno volume de lixiviado num vidro de relógio, dando-se a extracção por finda quando não se obtiver resíduo apreciável.

Tratando-se de drogas contendo princípios de natureza conhecida e facilmente pesquisáveis pode proceder-se à sua identificação na solução extractiva, interrompendo-se a extracção no momento em que a sua presença no lixiviado deixe de ser reconhecida. Assim, por exemplo, é relativamente fácil pesquisar alcalóides num percolado de uma droga contendo aqueles compostos, para o que basta evaporar umas gotas de extracto, dissolver o resíduo num pequeno volume de um ácido mineral diluído e adicionar à solução um reagente geral, como o de BOUCHARDAT, de MAYER ou de BERTRAND. A não obtenção de um precipitado significa a ausência de tais substâncias, o que indica que a operação pode ser dada como concluída.

#### 9.10.5.2.3.3.7. Solventes usados na lixiviação

Do ponto de vista farmacêutico, o álcool de várias graduações é, praticamente, o único solvente utilizado na lixiviação. A ele se recorre, de facto, para a preparação de inúmeras tinturas e extractos e só muito raramente se empregam outros líquidos.

Assim, o éter é utilizado na preparação do extracto de feto macho, devendo empregar-se, neste caso, um lixiviador como o representado na Fig. 341, pág. 1069, que impede a evaporação do solvente.

A água é de todos os líquidos o menos indicado como solvente na lixiviação, pois grande número de drogas, sobretudo aquelas ricas em substâncias mucilaginosas, incha quando em contacto com ela, resultando disso a obstrução dos canalículos e a impossibilidade de, nestas condições, haver deslocamento de solvente ao longo da droga a extrair. A Farmacopeia Portuguesa IV todavia, ainda descreve uma preparação obtida por lixiviação com água: *O extracto de cravagem de centeio* ou *ergotino*, mas repare-se que neste caso a droga é utilizada no estado de pó grosso, a fim de se evitar que seja demasiadamente embebida pela água.

Como já referimos na pág. 999, modernamente tem-se proposto adicionar ao solvente um agente tensioactivo, constituindo tal prática a maior inovação registada, ultimamente, na tecnologia da extracção.

A preparação de tinturas por *dissolução do extracto correspondente* é relativamente restrita, pois se perde uma das vantagens desta forma farmacêutica, que consiste em não se ter submetido a droga à acção do calor.

Na Farmacopeia Portuguesa IV apenas se inscreve uma tintura preparada por *digestão*, a de *alcitrão mineral saponinado*. É obtida por aquecimento, a banho de água, da tintura de quilaia (800 g) com o alcitrão mineral (200 g), durante 1 hora. Neste caso há formação de uma dispersão (emulsão) do alcitrão mineral na tintura, servindo as saponinas da quilaia de agentes emulsivos (O/A). Actualmente, a F.P. V prepara esta tintura extraindo o alcitrão mineral pelo álcool em presença de polissorbato 80, como adiante se descreve.

Além dos processos que descrevemos, há outros a que o farmacêutico pode recorrer, quer pela necessidade de preparar rapidamente uma dada tintura, quer porque essa obtenção se processa em escala industrial.

#### 9.10.5.2.4. Outros processos para preparar tinturas

Um dos métodos mais práticos e pouco demorados para obter tinturas foi preconizado por BRIDEL e BAREL. A droga é pulverizada e colocada num balão com 10 vezes o seu peso de álcool de título adequado. Aquece-se a refluxo durante 1 a 3 horas,

deixa-se arrefecer, completa-se com álcool o peso inicial, filtra-se e trata-se o marco com álcool fervente, até à obtenção do peso de tintura desejado.

O processo descrito tem o inconveniente de alterar os princípios termossensíveis, dá extracções que nem sempre são completas e origina tinturas mais fortemente coradas que, às vezes, precipitam por arrefecimento.

Com o fim de eliminar parte das desvantagens mencionadas pode fazer-se a extracção em aparelho de Soxhlet, já que a droga recebe menos calor. Esta técnica é, porém, mais demorada do que a anterior e os princípios, à medida que vão sendo extraídos, sofrem o aquecimento na solução alcoólica. SCHIRM propôs o emprego de um aparelho semelhante ao de Soxhlet, mas em que a solução extractiva não era aquecida, sendo também menos demorado o esgotamento da droga (duas horas).

SCHULTZ e KLOTZ descreveram, com pormenor, algumas das modificações, consideradas mais práticas, dos processos extractivos clássicos para a preparação de tinturas.

O uso do *vibromisturador* também tem sido proposto, compreendendo-se que a agitação da droga, em pó, com o álcool, em regime de 3000 r/min, proporcione uma extracção eficiente em pouco tempo (2-3 horas). SILVA JARDIM é do parecer que o emprego dos *moinhos coloidais* representa um processo extractivo extremamente eficaz. Este autor aconselha a seguinte técnica: Macerar a droga em álcool, durante 15 minutos e, sem filtrar ou coar, passar o conjunto por um moinho coloidal, fazendo recircular durante 15 minutos; separar o marco por centrifugação. Nestas condições, SILVA JARDIM chega a obter uma extracção de alcalóides da beladona correspondente a 100%.

No mesmo ano (1953), DEAN *et al.* empregaram, também, o moinho coloidal para a obtenção de tinturas de beladona e de estramónio.

Os *ultrassons* têm, igualmente, sido utilizados como método adjuvante da extracção, mas é óbvio que o fenómeno da cavitação, que se origina, pode destruir certos princípios medicamentosos, como os estrofantosídeos. O processo foi, porém, utilizado com êxito por HEAD *et al.* (1956) na obtenção de tinturas de quina.

BOSE e colaboradores (1961) recorreram à mesma prática para prepararem soluções extractivas de raúvolfias.

Uma outra técnica de extracção, que pode interessar por ser muito simples e eficaz, consiste na *utilização dos agentes tensioactivos*, como adjuvantes para facilitar o contacto entre o álcool e as drogas vegetais. Introduzida por BUTLER e WEISE, encontrou adeptos como BROCHMANN-HANSEN, na América, SRIVASTAVA e CHADHA, na Índia, e RAMOS MORGADO, em Portugal.

Os tensioactivos mais utilizados são os polissorbatos 20 e 80, que se empregam numa concentração de 0,2 a 0,5%, em álcool de diversas graduações. Segundo CODÓRNIGA CARRO *et al.*, os factores determinantes na variação do rendimento da extracção dos alcalóides por vários dissolventes, em presença de polissorbato 20, são as

propriedades físico-químicas do veículo, a possibilidade de analogia estrutural entre o tensioactivo e o alcalóide e a formação de complexos ou agregados micelares, considerando-se hoje de muito interesse ter-se ou não atingido a concentração micelar crítica.

RAMOS MORGADO utilizou, exaustivamente, o processo, preparando tinturas de várias drogas por maceração em álcool de diferente graduação, adicionado de polissorbato 80. Do estudo comparativo feito entre os rendimentos em princípios activos dos macerados obtidos com ou sem polissorbato pôde concluir que era altamente vantajoso o emprego desta substância.

A Tabela CLX regista os valores dos rendimentos em diferentes tinturas.

**Tabela CLX.** Efeito do polissorbato 80, a 0,5%, no rendimento extractivo de várias tinturas

<i>Droga</i>	<i>Maceração simples em álcool</i>		<i>Maceração em álcool com 0,5% de polissorbato 80</i>	
	<i>Quantidade de princípio (mg) em 100 ml de tintura (P = 0,95)</i>	<i>Grau alcoólico</i>	<i>Quantidade de princípio (mg) em 100 ml de tintura (P = 0,95)</i>	
Genciana	16,8±0,8 (xantonas)	75°	26,4±0,8 (xantonas)	
Camomila	30,1±1,5 (apiina)	65°	42,7±2,9 (apiina)	
	5,7±0,3 (apigenina)	65°	8,0±0,7 (apigenina)	
Dedaleira	70,9±5,0 (glucoluteolina)	70°	81,6±4,2 (glucoluteolina)	
	15,1±1,4 (luteolina)	70°	17,8±1 (luteolina)	
Laranja	538,0±13,6 (hesperidina)	45°	1182,2±28,2 (hesperidina)	
	1100,8±35,4 (hesperidina)	80°	1679,3±16,24 (hesperidina)	

### 9.10.5.3. Ensaio das tinturas

As tinturas apresentam-se sob a forma de líquidos lípidos, possuindo geralmente odor a etanol e gosto e cor determinados pelas características das drogas de que foram obtidas.

Em alguns casos, turvam ou precipitam por adição de água (tinturas resinosas e balsâmicas, etc.), e quando agitadas com ela podem espumar mais ou menos abundantemente, sendo a espuma incolor ou corada (albuminas, saponinas).

#### 9.10.5.3.1. Identificação

A identificação de uma tintura far-se-á, primeiramente, pela apreciação dos seus caracteres organolépticos (cor, cheiro e sabor), densidade, título alcoólico, índices (acidez, permanganato, formol, água, iodo) e resíduo após evaporação, confirmando-se os resultados obtidos por meio de reacções específicas dos seus principais constituintes.

##### 9.10.5.3.1.1. Caracteres Organolépticos

As tinturas podem apresentar-se coradas de verde (beladona, meimendo, lobélia, dedaleira, etc.), de amarelo palha, muito claro, (estrofanto), de amarelo ambre (cantáridas, noz vômica, arnica, etc.). A cor é, portanto, uma característica fundamental para a diagnose de uma tintura. Contudo, é necessário acentuar que a coloração das tinturas pode modificar-se durante a armazenagem (fenómenos de oxidação, precipitações, reduções, etc.), sugerindo alguns autores que essas modificações cromáticas poderiam ser apreciadas por fotometria.

As tinturas podem apresentar simples cheiro a álcool etílico ou manifestarem odores diferentes, os quais dependem dos princípios extraídos. Assim, a tintura de valeriana apresenta um cheiro desagradável, a de bálsamo de Tolú e de baunilha são aromáticas, as de arnica e de dedaleira têm cheiro característico, etc.

O seu sabor é bastante variável, havendo tinturas amargas, como a de aloés e a de quina, adstringentes, como a de ratânia, ácidas, etc.

##### 9.10.5.3.1.2. Densidade e Resíduo Seco

A *densidade* das tinturas a 15-20°C, está, geralmente, compreendida entre 0,87 e 0,98. Os métodos usuais para a sua determinação são a balança de Mohr-Westphal, o picnómetro, ou os densímetros.

A avaliação do *extracto seco* pode também dar resultados úteis, pois cada tintura apresenta um resíduo por evaporação do álcool cuja quantidade pode dizer-se que é específica. A determinação do extracto seco leva-se a efeito partindo de um peso fixo de tintura, por exemplo 10 g, que se evapora em cápsula tarada, a 100-105°C. A diferença de peso da cápsula, expressa em percentagem, dá o valor do resíduo que, habitualmente, é de 1 a 6%. Entretanto, fogem a esta regra as tinturas balsâmicas ou resinosas, que originam maior percentagem de extracto seco, pois algumas quase correspondem a soluções completas, embora sendo preparadas por operações extractivas.

A existência de um resíduo inferior ao normal faz pressupor uma diluição fraudulenta ou accidental da tintura. ALVAREZ DE LA VEGA (1949) e SELLÉS (1959) estudaram numerosas tinturas, tendo determinado a quantidade de extracto seco que produziam por secagem a 100°C.

Na Tabela CLXI indicamos as densidades e valores de extracto seco de algumas tinturas da F.P. IV.

**Tabela CLXI.** Densidade (a 20°C) e extracto seco (a 100-105°C) de algumas tinturas da F.P. IV.

<i>Tintura</i>	<i>Densidade 20°C</i>	<i>Extracto seco (100-105°C)</i>
Açafrão	0,902	3,17-4,00
Acónito	0,835	0,18
Beladona	0,900	1,39
Benjoim	0,880	14-15
Cila	0,935	3,92-4,00
Cólquico	0,895	0,38-1
Estrofanto	0,895	1,57
Eucalipto	0,886	3,07-4
Lobélia	0,895	0,15
Meimendro	0,895	1,23
Ópio	0,908	2,50

#### 9.10.5.3.1.3. Índices

Segundo KERN devem determinar-se numa tintura, pelo menos, os seguintes índices: cloramina, acetilo, permanganato, cobre e oxálico. Quanto a nós, parecem-nos mais importantes o índice de permanganato, de acidez, de formol e de água.

Por *índice de permanganato* (THOMS) entende-se o número de miligramas de  $\text{KMnO}_4$  necessários para oxidar os taninos existentes em 1 g de tintura, após evaporação. Compreende-se que este índice será tanto mais elevado quanto mais rica for a tintura em taninos e, assim, uma tintura de ratânia tem um índice de  $\text{KMnO}_4$  muito superior ao de uma tintura de estrofanto, por exemplo.

O *índice de formol* (WEISS) é indicado pelo peso de precipitado que se obtém quando se adiciona formol clorídrico a 100 g de tintura. Trata-se, também, de um índice que orienta quanto à quantidade de taninos pirocatéquicos que sofrem precipitação. Assim, é de esperar que a tintura de cacto (fortemente adstringente devido aos taninos pirocatéquicos) apresente elevado índice de formol.

Define-se *índice de água* ou de DOMERGUE como o número de mililitros de água que é necessário juntar a 10 ml de tintura para se obter uma turvação persistente. Assim, uma tintura que contenha materiais hidroinsolúveis (resinas, bálsamos) deve apresentar um índice de DOMERGUE mais baixo do que uma tintura onde sejam abun-

dantes, principalmente, substâncias solúveis na água (taninos, etc.). O comportamento das misturas, em partes iguais, de água e tintura pode, também, elucidar o técnico na identificação: a tintura de castóreo, por exemplo, origina um precipitado muito abundante; a de cantáridas, embora precipite, não tem tendência a formar aglomerados, como a primeira; as tinturas de canela e de genciana produzem uma turvação leitosa; as de coca e de arnica apenas dão ligeira opalescência; as de sene e de açafrão ficam transparentes e límpidas.

O *Índice de acidez* (SCHMITT) que as tinturas apresentam também pode ter interesse, embora sejam raras as tinturas muito ácidas (benjoim e cólquico). Parte-se de 10 ml de tintura, que são diluídos com água até 100 ml, titulando-se com KOH N/100, em presença de fenolftaleína. O índice é expresso pelo número de miligramas de hidróxido de potássio necessários para neutralizar 10 ml de tintura.

#### 9.10.5.3.1.4. Cinzas

São obtidas por calcinação do resíduo seco de uma tintura. Em regra, a percentagem de cinzas está relacionada com o grau alcoólico do dissolvente, pois um álcool de título mais baixo (60°, por exemplo) dissolve mais sais do que um álcool de maior graduação (80-90°). Entretanto, é sempre pequena a percentagem de cinzas das tinturas.

#### 9.10.5.3.1.5. Ensaios de capilaridade e cromatografia

Em 1939, MONCEAU *et al.* propuseram a aplicação de uma análise capilar para identificar uma tintura por comparação com testemunhas.

O processo baseia-se no fenómeno de capilaridade, bastando introduzir na tintura em estudo (ou nas suas diluições a 1:10, 1:15 ou 5:2) uma tira de papel de filtro de 1-2 cm de largura por 20 cm de comprimento. Se a tira estiver suspensa, tendo apenas a sua parte inferior mergulhada na tintura (cerca de 1 cm), esta vai subindo por capilaridade e os seus componentes corados vão-se distribuindo em faixas colocadas a diferentes alturas na fita de papel.

Essas tiras, depois de secas, constituem os *capilarogramas*, que podem apreciar-se à luz do dia ou ultravioleta. Uma vez que, dentro de dados limites, cada tintura tem o seu capilarograma característico, torna-se fácil a identificação comparativa com capilarogramas padrão.

O ensaio pode ser completado recorrendo a reagentes vários, que se aplicam por toque nos capilarogramas, o que permite a identificação de algumas das substâncias da tintura. Utilizam-se como reagentes o hidróxido de potássio, bicarbonato de sódio, alumínio, borato de sódio, etc.

Entre nós MARQUES LEAL foi um dos que primeiro empregou a análise capilar para a diagnose de fórmulas farmacêuticas extractivas. Por seu turno, ALVAREZ DE LA VEGA publicou um exaustivo estudo sobre o assunto (1949).

A Fig. 344 representa, esquematicamente, capilarogramas de soluções extractivas alcoólicas, obtidas com *Atropa belladonna*, fresca.

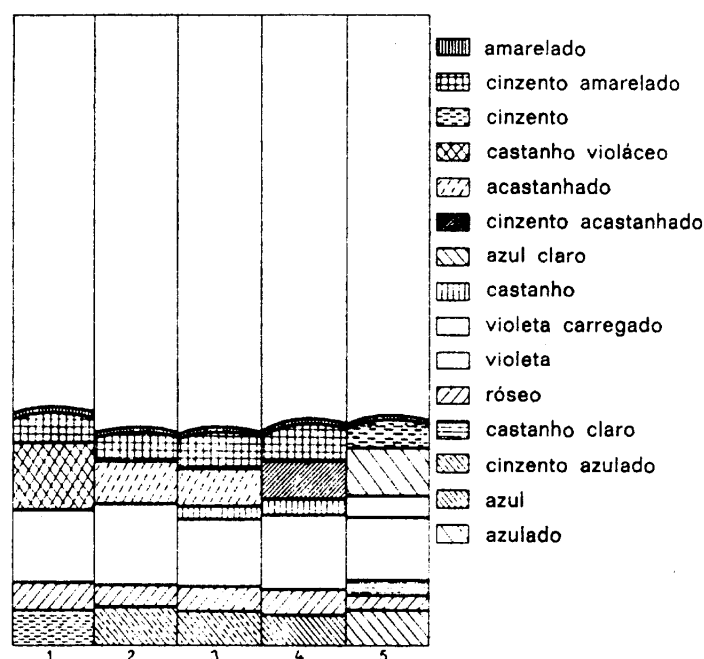


Fig. 344. Capilarograma de macerados alcoólicos de *Atropa Belladonna*, fresca. Observação à luz ultravioleta. 1 — maceração por 10 dias; 2 — maceração por 21 dias; 3 — maceração por 3 meses; 4 — maceração por 6 meses; 5 — maceração por 1 ano

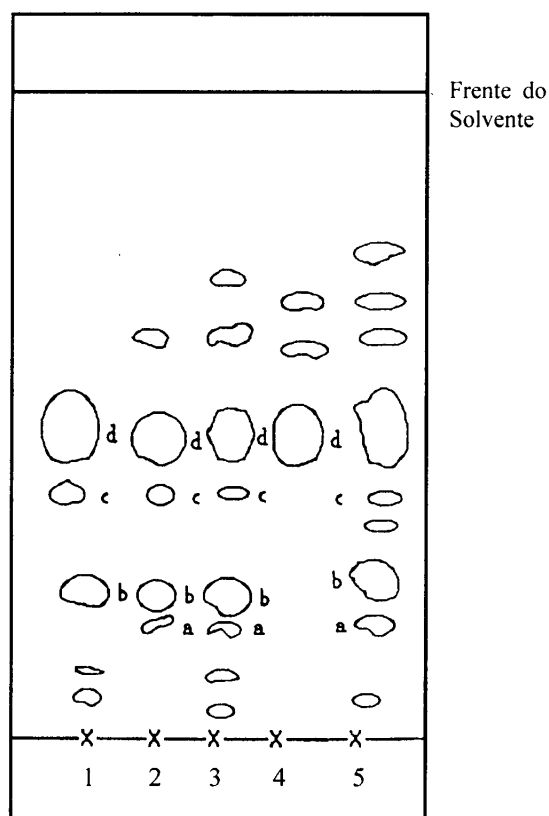
Segundo L. WURMSER e I. VISCHNIAC — Ann. Phar. Franç., 28, 381 (1970)

A par dos ensaios de capilaridade, é de mencionar a cromatografia em camada fina, técnica que permite identificar as diversas tinturas com precisão. São muitos os sistemas utilizados no desenvolvimento destes cromatogramas, os quais devem ser escolhidos de acordo com cada caso específico.

Para a utilização desta técnica aconselhamos a consulta da obra de WAGNER *et al.* que contém magníficos cromatogramas a cores de numerosas drogas vegetais, os quais constituem um elemento precioso para se efectuar essa identificação.

A título de exemplo, reproduzimos na Fig. 345 cromatogramas de vários preparados de ipecacuanha, como a respectiva tintura e outros produtos especializados contendo

aquela droga. É de notar que apenas se utilizou como padrão uma solução de emetina e que a localização dos outros alcalóides foi conseguida recorrendo precisamente ao atlas de WAGNER *et al.*



**Fig. 345.** Cromatograma de várias preparações de ipecacuanha em camada fina de gele de sílica sobre folha de alumínio Merck. 1, 2 e 3: produtos especializados existentes no mercado; 4: solução padrão de emetina; a) - psicotrina; b) - cefalina; c - *O*-metilpsicotrina; d) - emetina

Adaptado de A. CORREIA ALVES, M. A. CRUZ COSTA, M. ISABEL PAUL e J. A. C. SILVEIRA, *Rev. Port. Farm.* XL-I, n.º 2, 25 (1992)

#### 9.10.5.3.1.6. Determinação do grau alcoólico

Por grau alcoólico de uma tintura entende-se a percentagem de álcool em volume, isto é, o número de ml de álcool etílico absoluto, existentes em 100 ml de tintura.

Para a sua determinação parte-se de um volume determinado de tintura a que se adiciona água, destilando-se até à obtenção de cerca de dois terços. Completa-se o volume do destilado com adequado volume de água e determina-se a densidade da mis-

tura, tendo presente a diluição efectuada. Para se determinar o grau alcoólico fazem-se, depois, correcções variadas. Assim, quando a tintura tem um grau alcoólico superior a 50° pode partir-se de 10 ml de tintura, a que se juntam 65 ml de água, destilando-se até recolher 45-48 ml. Deixa-se arrefecer a 15°C, completa-se o volume de 50 ml e determina-se a densidade (picnómetro, densímetros, balança de Mohr-Westphal).

Para um título inferior a 50° deve destilar-se a mistura de 50 ml de tintura com 25 ml de água, recolhendo-se 45 a 48 ml de destilado. Deixa-se arrefecer a 15°C e completa-se o volume de 50 ml.

RICHARD e MALMY foram os iniciadores (1921) da técnica que hoje se adopta, tendo proposto o seguinte processo:

Partir de 25 ml de tintura, que se diluem a 100 ml com água destilada; juntar uma pequena quantidade de óxido de magnésio (fixação de ácidos voláteis) e destilar em presença de porcelana porosa, para regular a ebulição, até obter 2/3 daquele volume; completar com água destilada o volume de 100 ml e determinar o grau alcoólico por avaliação da densidade da mistura.

Determinada a densidade da solução hidroalcoólica, basta entrar com esse valor numa tabela de Windisch (tabela VI da F.P. IV) para se ficar habilitado a saber o grau alcoólico da tintura. Quando a avaliação da densidade não é feita a 15°C, deve corrigir-se o seu valor, de acordo com a fórmula adoptada pela F.P. IV:

$$D_{15^{\circ}} = D_{t^{\circ}} \pm x (15 - t^{\circ})$$

Têm sido propostos outros processos para determinar o grau alcoólico das tinturas, designadamente pela avaliação da temperatura crítica de dissolução, ensaio refractométrico, recurso ao método de Winkler, etc., os quais têm tido, porém, muito menos aceitação do que a técnica clássica que descrevemos.

#### 9.10.5.3.2. Dosagem das tinturas

Na F.P. IV a preparação das tinturas é feita à custa de pós titulados sempre que a droga contenha princípios muito activos, facilmente doseáveis. Nestas circunstâncias, a mesma farmacopeia não manda proceder à dosagem das tinturas, contentando-se em que os pós que manda utilizar para a extracção satisfaçam às condições e título que estabelece. Tal modo de proceder tem o inconveniente de pressupor que o operador que obtém a tintura trabalha, obrigatoriamente, com perfeição, o que nem sempre acontecerá. Mais aconselhável nos parece o critério de outras farmacopeias que ordenam que se proceda à dosagem das tinturas, mesmo que se tenha partido de um pó titulado.

Os pós de título conhecido que se empregam na preparação das tinturas são, fundamentalmente, os que provêm de drogas heróicas, ricas em alcalóides ou em heterosídeos. As tinturas que a seguir mencionamos são obtidas com pós titulados (Tabela CLXII).

Tabela CLXII. Tinturas preparadas, segundo a F.P. IV, com pós titulados.

<i>Tintura</i>	<i>Título do pó</i>
Acónito	0,50 % de alcalóides
Beladona	0,30 % de alcalóides
Cantáridas	0,60 % de cantaridina
Coca	0,50 % de alcalóides
Cola	1,25 % de cafeína
Cólquico	0,40 % de colquicina
Deladeira	1,00 g < > 10 U. Internacionais
Hidraste	2,00 % de de hidrastina
Lobélia	0,50 % de alcalóides
Ipecacuanha	2,00 % de alcalóides
Meimendro	0,065 % de alcalóides

A tintura de ópio e a de noz vômica são, como já dissemos, obtidas a partir dos respectivos extractos, que devem apresentar um teor de princípios activos de 16% de alcalóides totais (noz vômica) e de 20% de morfina anidra (ópio).

A tintura de estrofantó, que é uma droga heróica, é obtida com um pó não titulado, obrigando a F.P. IV a proceder-se à dosagem biológica da tintura. Por outro lado, como o estrofantó é muito rico em gordura, deve desengordurar-se com éter de petróleo antes da extracção com álcool de 70°. Esta preparação deve apresentar um teor de heterosídeos equivalente, em actividade biológica, a 0,0033 g de uabaína anidra, por mililitro.

Pode haver interesse ou necessidade de se dosearem as tinturas, designadamente aquelas que são ricas em alcalóides ou em heterosídeos. A técnica baseia-se na evaporação de um volume determinado, retomando-se o resíduo por água ou por ácido clorídrico diluído e procedendo-se nessa solução à dosagem dos princípios activos pelos métodos que, correntemente, se utilizam em Farmacognosia.

Se a tintura apresentar um teor de princípios superior ao fixado, far-se-á a sua diluição, até ao título exigido, com álcool de graduação conveniente. Se, pelo contrário, a tintura apresentar uma taxa em princípios activos inferior ao estabelecido usar-se-ão para a correcção do respectivo título tinturas mais concentradas. As quantidades de tintura ou de álcool a juntar podem calcular-se segundo o esquema de Cohenzl (regra das misturas).

Algumas vezes, na prática, pode ter interesse a execução de um método de dosagem aproximado, como o *ensaio limite de Debreuille* para drogas com alcalóides. De acordo com esta técnica, usa-se um reagente precipitante de alcalóides constituído por iodomercurato de potássio (0,271 g de  $\text{HgCl}_2$  + 1 g de  $\text{KI}$  +  $\text{H}_2\text{O}$  q.b.p. 20 ml).

Este reagente foi estudado de tal modo que se sabe, exactamente, qual a quantidade de alcalóides que um dado volume é capaz de precipitar: 1 ml de reagente precipita 2,1 mg de aconitina, 1,71 mg de alcalóides da noz vômica, 2,3 mg de alcalóides da beladona, 2,4 mg de alcalóides do ópio, 1,45 mg de alcalóides da ipecacuanha, etc.

Para realizar o ensaio, evaporam-se, em banho de água, duas amostras de 20 g, cada, da tintura em análise. Retomam-se os resíduos por ácido clorídrico diluído e adiciona-se, a uma das amostras, um volume de reagente que se admite, teoricamente, precipite os alcalóides existentes, e, à outra, um volume que se considere levemente menor do que o necessário para precipitar todos os alcalóides. Filtram-se as duas amostras e aos filtrados junta-se uma pequena quantidade de reagente. O primeiro filtrado não deve precipitar, ao contrário do segundo.

Exemplifiquemos com a tintura de acónito, que deve titular 50 mg de aconitina por 100 g. Cada amostra de 20 g de tintura apresentará, teoricamente, uma quantidade de 10 mg de aconitina. Sabendo-se que 1 ml de reagente precipita totalmente 2,1 mg de acotinina, podemos usar nos ensaios de precipitação por excesso e diferença, respectivamente, 5,5 ml ( $< > 11$ , 55 mg de aconitina) e 4,5 ml ( $< > 9,45$  mg de aconitina). Filtradas as soluções das duas amostras e adicionando mais reagente não deverá observar-se precipitação na primeira amostra, enquanto que a segunda ainda deverá dar precipitado.

O referido ensaio permite, portanto, estabelecer os limites máximo e mínimo de alcalóides numa tintura.

Na prática podem surgir dificuldades na dosagem de várias tinturas, porque seja muito elevada a quantidade de preparação que é necessário utilizar, ou porque haja interferências de outras substâncias, que não os princípios activos, ou porque se pretenda avaliar apenas um constituinte e não um conjunto de constituintes como, em regra, sucede com as tinturas que contêm alcalóides.

Os ensaios cromatográficos permitem trabalhar com muito pequenas quantidades de tinturas e, na maioria das vezes, proporcionam fácil separação das substâncias activas. Compreende-se, pois, que seja corrente o emprego da cromatografia de coluna, papel e camada fina para se conseguirem separar os vários compostos existentes numa tintura, obtendo-se um grau de pureza adequado à sua dosagem colorimétrica ou mesmo espectrofotométrica. RAMOS MORGADO considera alguns destes problemas no que se refere à extracção de compostos benzopirânicos no estado puro em diversos drogas vegetais (dedaleira, camomila, genciana, laranja, limão, alcaçuz).

Outras vezes, torna-se necessário recorrer a diferentes processos de separação dos constituintes de uma droga, como a destilação por arrastamento pelo vapor de água, que um de nós empregou para isolar a plumbagina da tintura de drósera.

#### 9.10.5.4. Alterações das tinturas

As tinturas devem conservar-se em frascos de vidro, de rolha esmerilhada, e ao abrigo da luz. Efectivamente, durante a armazenagem, e em grande parte por acção da luz, as tinturas vão sofrendo alterações de vária ordem, como precipitações, oxidações, hidrólises e até reacções com os componentes cedidos pelo vidro dos recipientes.

Entre as precipitações são vulgares as dos tanatos de alcalóides, silicatos, sais de cálcio e potássio, gomas, resinas e amidos. O frio favorece esta deposição (diminuição do coeficiente de solubilidade), tornando-se, por vezes, necessário proceder ao aquecimento das preparações que precipitaram.

Entre as oxidações citamos as que ocorrem nos taninos (transformação em flobafenos), nas flavonas, quinonas hidroxiladas, muitos alcalóides, etc. A própria clorofila das tinturas de folhas vai-se transformando com o tempo, passando de verde a acastanhada. Certas tinturas de cascas intensificam a cor castanha inicial e algumas tinturas resinosas ou balsâmicas (benjoim e bálsamo de Tolu) passam do amarelo palha ao castanho escuro. O próprio álcool das tinturas vai-se oxidando e formando aldeído e ácido acético. Este último pode esterificar o etanol, daí resultando acetato de etilo.

Além das oxidações que assinalámos, são extremamente importantes as que têm como substrato as resinas, essências e gorduras. Nesses casos há formação de peróxidos, os quais actuam oxidando outros princípios que se encontrem em solução.

Entre as hidrólises podemos apontar as modificações sofridas por muitos alcalóides (cocaína, aconitina, lobelina, atropina, etc.) que, geralmente, se tornam inactivos. Os próprios heterosídeos cardiotónicos (dedaleira, estrofanto, cila) são hidrolisados, bem como os flavonosídeos, senosídeos e outros.

Em certos casos podem observar-se racemizações, como a transformação da hiosciamina (levógira) em atropina (racémica), 5 a 8 vezes menos activa farmacologicamente do que aquela.

Finalmente, são de temer algumas alterações devidas a enzimas resistentes ao álcool, como as oxidases.

A perda de álcool por evaporação é outro fenómeno vulgar nas tinturas mal acondicionadas.

Por tudo o que se disse, compreende-se que as tinturas envelheçam, perdendo as propriedades iniciais e diminuindo a actividade farmacológica. BIEL, MATIU e BARI, trabalhando independentemente, mostraram que a maioria das tinturas ficava imprópria para a utilização após 1 a 3 anos de preparação. Também RAMOS MORGADO avaliou o prazo de validade de algumas tinturas, tendo chegado a resultados semelhantes.

A Tabela CLXIII indica a variação do teor em princípios activos de algumas tinturas, de acordo com os estudos de BIEL e MATIU.

RAMOS MORGADO apreciou o comportamento de tinturas ricas em derivados benzo-pirânicos, por meio de ensaios de decomposição acelerada. Pôde, assim, verificar que na tintura de camomila da F.P. IV se observa uma destruição, superior a 10%, de apiina e de apigenina em 454 e 358 dias, respectivamente. Na tintura de dedaleira, e referentes à glucoluteolina ou luteolina, os prazos de validade encontrados são, respectivamente, de 107 a 370 dias. A tintura de casca de laranja tem uma validade de 270 dias, em relação à hesperidina. A tintura de genciana, apreciada através da variação do teor da 1,3-dihidroxi-2-metil-7-metoxixantona presente, deveria ter um prazo de validade de 11 dias!

**Tabela CLXIII.** Variação do teor dos princípios activos de algumas tinturas de drogas heróicas

<i>Tintura</i>	<i>Título inicial (g %)</i>	<i>Título ao fim de 1 ano (g %)</i>	<i>Título ao fim de 3 anos (g %)</i>
Acónito	0,050	0,01	—
Cantáridas	0,058	—	0,042
Cólquico	0,036	—	0,026
Estrofanto	0,380	—	0,301
Meimendro	0,006	0,001	—
Ópio	0,970	—	0,870
Noz vómica	0,248	—	0,137
Quina	0,700	0,51	—

As tinturas são, portanto, como dizia CHARBONNIÈRE, sistemas físico-químicos e organo-minerais em evolução constante onde se desenvolvem reacções plurimoleculares, algumas vezes reversíveis. É, pois, lógico que o farmacêutico proceda à sua renovação dentro de um prazo consentâneo com a instabilidade que apresentam. Assim, aconselha-se a sua substituição, de um modo geral, ao fim de um ano, prazo que será diminuído para seis meses para tinturas com princípios activos muito frágeis, como as de meimendro, acónito, coca e dedaleira.

#### 9.10.5.5. Incompatibilidades

As tinturas são dispensadas puras, misturadas com outras tinturas, ou sob a forma de poção. Empregam-se também, como já vimos, para preparar alguns xaropes. Nestas circunstâncias, podem surgir certas incompatibilidades nas associações de uma tintura com outros produtos, as quais, frequentemente, se traduzem pela formação de precipitados ou de turvações. Muitas vezes, os precipitados provêm apenas da diluição das tinturas com água, sendo também frequentes os que se formam por reacção dos taninos com os alcalóides. Em regra, estas incompatibilidades podem atenuar-se ou eliminar-se quer baixando o pH do meio (junção de ácido cítrico, tartárico), quer adicionando glicerina ou propilenoglicol, quer ainda recorrendo aos tensioactivos (O/A), como os polis-sorbatos 20 e 80 (0,5-2%).

Quando se dilui em água uma tintura, para efeito de simples administração, podem formar-se precipitados ou turvações, na maioria das vezes devidas aos tanatos de alcalóides, como sucede com a tintura de quina. Muitos desses tanatos são, posteriormente, decompostos pelo ácido clorídrico gástrico, o que permite a absorção dos respectivos alcalóides.

Além das incompatibilidades mencionadas não queremos esquecer a dos taninos com os metais, como o ferro. É vulgar, por isso, só se adicionarem às tinturas sais de ferro pouco reactivos, como o citrato férrico amoniacal e o pirofosfato férrico.

#### 9.10.5.6. Emprego das tinturas

São extremamente numerosas as aplicações das tinturas, podendo dizer-se que a sua finalidade terapêutica depende dos princípios das drogas usadas na sua preparação. Assim, há tinturas para *uso externo* (anti-sépticas, queratoplásticas, anestésicas locais, adstringentes, emolientes, etc.), e para *uso interno* (béquicas, expectorantes, anti-sépticas, sedativas, anticolinérgicas, analgésicas, diuréticas, tonicardíacas, eméticas, antimitóticas, etc.).

Devem dispensar-se em frascos, muitas vezes em frascos conta-gotas, o que facilita a posologia. Na Tabela CLXIV elaborada por ALVES DA SILVA, indicam-se as correspondências entre o peso e o número de gotas das principais tinturas.

**Tabela CLXIV.** Relação entre o peso e o número de gotas das principais tinturas

<i>Tintura</i>	<i>Peso (g)</i>		<i>N.º de gotas por 1 g</i>
	<i>20 gotas</i>	<i>100 gotas</i>	
Acónito	0,350	1,750	57
Beladona	0,351	1,755	57
Cantáridas	0,352	1,760	57
Cáscara Sagrada	—	—	53
Castóreo	—	—	36
Cicuta	—	—	53
Cila	0,355	1,775	56
Coca	—	—	53
Cola	—	—	53
Cólquico	—	—	57
Estramónio	—	—	53
Estrofanto	0,351	1,755	57
Dedaleira	0,351	1,755	57
Hidraste	—	—	53
Jaborandi	—	—	53
Lobélia	0,351	1,755	57
Meimendro	0,350	1,750	57
Noz vómica	0,348	1,740	57
Ópio	0,354	1,770	56
Quina	—	—	53
Valeriana	0,371	1,855	54

#### 9.10.5.7. Formulário das tinturas

Vamos referir algumas das tinturas que entendemos possuírem, ainda hoje, algum valor terapêutico. Para cada caso vamos procurar indicar o método de obtenção, a composição, as principais características e o emprego terapêutico.

Agruparemos as tinturas de acordo com o principal processo de obtenção: por maceração, por dissolução de extractos, por digestão e por lixiviação.

##### 9.10.5.7.1. Tinturas obtidas por maceração

###### *Tintura de Açafrão*

*Preparação:* Açafrão cortado, a 10%, em álcool de 80°.

*Composição:* Picrocrocina (heterosídeo amargo), crocina (crocetina + genciobiose), xantocaroteno, terpenos e eucaliptol.

*Características:* Líquido vermelho-alaranjado, com cheiro pronunciado a açafrão. Turva por adição de igual volume de água. Dá misturas límpidas com o álcool diluído e com a glicerina; o resíduo de evaporação de 1 gota de tintura, tratado pelo ácido sulfúrico concentrado, produz cor azul, que passa a violeta e, depois, a castanho (crocósídeo); extracto seco:  $\pm 4\%$ .

*Uso:* Estomáquico e emenagogo, na dose de 4 g (uso interno); corante e sedativo (uso externo).

###### *Tintura de Alcatrão Mineral*<sup>1</sup>

*Preparação:* Alcatrão mineral, a 20%, com 5% de polissorbato 80, em álcool. Misturar 200 g de alcatrão mineral com 50 g de polissorbato 80, aquecendo ligeiramente, se necessário, e juntar lentamente, com um agitador mecânico, 800 ml de álcool, num recipiente adequado; continuar a agitação por mais 1 hora, tapar o recipiente e deixar em repouso pelo menos 24 horas. Decantar, filtrar, lavar o resíduo e o filtro com álcool, completando o volume de 1000 ml.

*Composição:* Benzeno, fenol, cresóis, naftaleno e bases pirídicas.

*Características:* Líquido de cor escura que corresponde a uma dispersão de alcatrão mineral no álcool à custa do polissorbato.

*Uso:* Queratoplástico redutor.

---

<sup>1</sup> Segundo a Farmacopeia Portuguesa V (Parte 2, Tomo VI, 1990), esta fórmula equivale à Solução Alcoólica de Alcatrão Mineral e passou a substituir a Tintura de Alcatrão Mineral Saponinado da Farmacopeia Portuguesa IV, também denominada *Liquor carbonii detergens*, Coaltar Saponinado ou Tintura de Coaltar Saponinado.

*Tintura de Anis Estrelado*

*Sinonímia:* Tintura de badiana.

*Preparação:* Pó grosso, a 20%, em álcool de 85°.

*Composição:* Anetol, terpenos.

*Características:* Líquido vermelho-acastanhado, amargo e aromático, que origina precipitado castanho-claro por adição de 2 volumes de água; extracto seco:  $\pm$  4%.

*Uso:* Carminativo, estomáquico e excitomotor gástrico.

*Tintura de Anis Estrelado Composta*

*Sinonímia:* Água de Botot.

*Preparação:* Macerar, por 2 horas, 5 g de cochonilhas e 5 g de bitartarato de potássio em 100 g de álcool de 85°; ajuntar anis estrelado (10 g), cravinho (10 g), canela (10 g), benjoim (5 g), essência de hortelã-pimenta (5 g) e o álcool restante (q.b.p. 1000 g), continuando a maceração por 10 dias.

*Composição:* Contém, principalmente, eugenol, aldeído cinâmico, anetol, mentol, ácido benzóico e benzoato de coniferilo. O tartarato ácido de potássio confere reacção adequada para que o ácido carmínico das cochonilhas produza cor vermelha, carregada.

*Características:* Líquido vermelho límpido, com cheiro agradável.

*Uso:* Desinfectante e desodorizante da cavidade bucal (gengivas e dentes).

*Tintura de Bálsamo de Tolu*

*Preparação:* Embora o bálsamo se dissolva totalmente no álcool de 85°, na percentagem de 15% em que figura na tintura, a F.P. IV manda que esta seja preparada por maceração.

*Composição:* Ácidos benzóico e cinâmico e ésteres benzilbenzóicos e benzilcinâmicos.

*Características:* Líquido amarelo-avermelhado, aromático, precipitando, abundantemente, com água. Sabor balsâmico; extracto seco: 13-15%.

*Uso:* Tem propriedades béquicas e expectorantes (xarope). Emprega-se em inalações (1 colher, das de café, em 200 ml de água fervente).

*Tintura de Baunilha*

*Preparação:* Por maceração da baunilha cortada, a 10%, em álcool de 85°.

*Composição:* Vanilina.

*Características:* Líquido límpido de aroma agradável. Tem reacção ácida, devido ao hidrogénio fenólico da vanilina.

*Uso:* Aromatizante.

### *Tintura de Benjoim*

*Preparação:* Pó grosso, a 20%, em álcool de 85°.

*Composição:* Ácidos benzóico e cinâmico, estiracina (cinamato de cinamilo), resinotanois, vanilina.

*Características:* Líquido amarelo-acastanhado, por vezes avermelhado, dotado de cheiro a benjoim. Tem reacção ácida; precipita abundantemente com água; extracto seco: > 14%.

*Uso:* Em inalações (acção anti-inflamatória), só ou associada à tintura de eucalipto. Anti-séptico e cicatrizante cutâneo.

### *Tintura de Benjoim Composta*

*Sinonímia:* Bálsamo católico, tintura balsâmica. Equivale ao bálsamo do Comendador de Pernes.

*Preparação:* Maceração, em álcool de 85°, do benjoim (12%), bálsamo de Peru (5%) e aloés (3%).

*Composição:* Ácidos benzóico e cinâmico, ésteres, aloemodina.

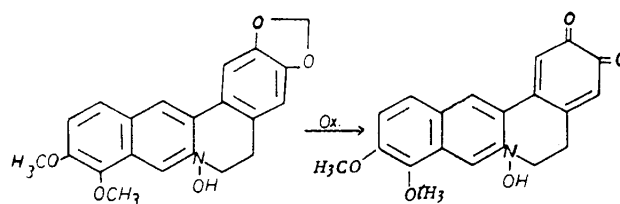
*Uso:* Como anti-séptico e cicatrizante em feridas e úlceras. Tem sido usada internamente (1 a 3 g) como expectorante. Deve advertir-se os doentes que a tintura ataca os recipientes metálicos.

### *Tintura de Calumba*

*Preparação:* Pó grosso, a 20%, em álcool de 65°.

*Composição:* Alcalóides amargos — berberina, calumbina e calumbamina.

*Características:* Líquido castanho-esverdeado, muito amargo, que não turva por adição de água. Evaporada, a b.a., e retomado o resíduo por ácido clorídrico diluído, origina cor vermelha com um oxidante forte (água de cloro ou de bromo) devido à formação de *orto*-quinona na molécula da berberina:



*Uso:* Amargo, eupéptico e aperitivo. Emprega-se, com frequência, associada às tinturas de quina, ruibarbo, genciana ou noz vômica. As referidas associações podem apresentar-se turvas, sendo aconselhável juntar polissorbato, já que o ácido cítrico tem pequeno ou nulo efeito para evitar as incompatibilidades referidas.

#### *Tintura de Canela*

*Preparação:* Pó grosso, a 20%, em álcool de 65°. Em algumas farmacopeias sugere-se a lixiviação com álcool de 80°.

*Composição:* Aldeído cinâmico ( $\pm 0,25\%$ ).

*Características:* Líquido castanho avermelhado, com cheiro a canela, que turva por adição de dois volumes de água; extracto seco:  $> 2\%$ .

*Uso:* Digestivo, aromático e estimulante (5-20 g por dia).

Turva por adição de um excesso de tintura de quina, o que se evita ajuntando 7-10% de glicerina.

#### *Tintura de Casca de Laranja*

*Preparação:* A 20%, com álcool de 80°. Dá melhor rendimento por maceração em presença de 0,5% de polissorbato 80.

*Composição:* Hesperidina e hesperitina.

*Características:* Líquido amarelo acastanhado ou amarelo esverdeado, com cheiro e sabor a casca de laranja amarga. Por acção do ar (oxigénio e, principalmente,  $\text{CO}_2$ ) precipita hesperidina, o que obriga a conservá-la em frasco bem vedado e cheio.

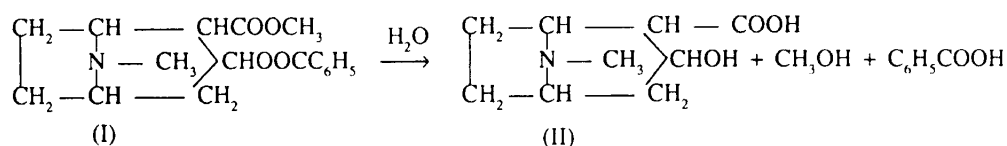
*Uso:* Amargo, digestivo e aromatizante.

#### *Tintura de Coca*

*Preparação:* Por maceração da coca em pó grosso (com 0,5% de alcalóides), a 20%, em álcool de 60°. O processo correcto de a preparar seria por lixiviação, a 1/10, com álcool de 70° (droga heróica). A F. Belga obtém-na a partir do extracto fluido respectivo (20%), por dissolução em álcool de 60°.

*Composição:* Ecgonina, benzoilecgonina, metil-benzoilecgonina (cocaína), truxelinas, tropacocaína, etc.

*Características:* Líquido castanho-amarelado, que turva por adição do seu volume de água. Perde, rapidamente, o título inicial (0,1% de alcalóides) por hidrólise dos alcalóides, em particular da cocaína (I), que origina ecgonina (II) e ácido benzóico:



*Uso:* Tónico e estimulante na dose de 5-10 g (Estupefaciente); anestésico local das mucosas.

#### *Tintura de Cochonilha*

*Preparação:* Cochonilhas em pó grosso, a 10%, em álcool de 65°.

*Composição:* Ácido carmínico.

*Características:* Líquido avermelhado, que muda de cor, consoante o pH e por adição de iões vários, como o  $\text{Fe}^{+++}$  e o  $\text{UO}_2^-$  (cor verde).

*Uso:* Corante; titulação dos fosfatos com nitrato de uranilo.

#### *Tintura de Cola*

*Preparação:* Maceração da cola em pó grosso (titulando 1,25 g por cento de cafeína), a 20%, em álcool de 60°.

*Composição:* Cafeína, teobromina e colatina. Na droga recente ou estabilizada, a cafeína forma um complexo com a colatina, cujas acções farmacológicas, respectivamente, taquicardizante e bradicardizante, se compensam.

*Características:* Líquido avermelhado, com odor a cola e sabor amargo. Não precipita por adição do seu volume de água. Evaporada e retomado o resíduo pelo clorofórmio dá a reacção da murexida (bases púricas). Ao fim de certo tempo de preparação a tintura origina vermelho de cola e catequina, à custa da colatina presente.

*Uso:* Tónico reforçador da sístole e taquicardizante (2 a 10 g, para adultos, e 10 gotas, por ano de idade, para as crianças).

#### *Tintura de Eucalipto*

*Preparação:* Pó grosso, a 20%, em álcool de 85°.

*Composição:* Eucaliptol, taninos.

*Características:* Líquido castanho esverdeado, com cheiro a eucalipto. Precipita por adição do seu volume de água; cora de azul com a solução de cloreto férrico (taninos pirogálhicos); extracto seco:  $\pm 4\%$ .

*Uso:* Anti-séptico das vias respiratórias e expectorante na dose de 2 a 10 g por dia (pode ser perigoso por estimular o S.N.C., produzindo convulsões, em doses elevadas). Em inalações, associada à tintura de benjoim: 1 colher, das de café, de cada tintura, em 200 ml de água ebuliente.

#### *Tintura de Genciana*

*Preparação:* Pó grosso, a 20%, em álcool de 65°. Pode obter-se por lixiviação ou por maceração em presença de 0,5% de polissorbato 80, método que dá excelente rendimento.

*Composição:* Genciopicrosído, gencioamarosído, xantonas várias, como 1,3-di-hidroxi-2-metil-7-metoxixantona.

*Características:* Líquido amarelo-avermelhado, muito amargo. A tintura preparada por lixiviação, é, segundo BRIDEL, mais rica em genciopicrosído; extracto seco: cerca de 6%.

*Uso:* Estimulante do apetite e digestivo (2-10 g).

#### *Tintura de Meimendro*

*Preparação:* Por maceração do pó grosso n.º III (titulando 0,065% de alcalóides), a 10%, em álcool de 70°. Deveria obter-se por lixiviação (droga heróica).

*Composição:* Hiosciamina, atropina e escopolamina.

*Características:* Líquido esverdeado, com cheiro desagradável, amargo e acre, que turva por adição do seu volume de água. Torna-se fluorescente por adição de ácidos, verde-escura por junção de sais férricos ionizáveis, e vermelha, quando tratada pelos álcalis. Tem sido estudada por cromatografia em papel, em sistemas desenvolvendo constituídos por álcool isopropílico a 70%. Facilmente alterável pela racemização da hiosciamina e pela hidrólise da atropina e da escopolamina, deve renovar-se de seis em seis meses. É incompatível com tinturas muito taninosas, que originam tanatos dos seus alcalóides, os quais são, porém, desdobrados no suco gástrico; extracto seco: > 1%.

*Uso:* Sedativo e antispasmódico (anticolinérgico), em doses de 50-100 gotas por dia. Dose máxima: 3 g em 24 horas.

### 9.10.5.7.2. Tinturas obtida por lixiviação

#### *Tintura de Beladona*

*Preparação:* Com pó grosso n.º III<sup>1</sup> (titulando 0,3% de alcalóides), em álcool de 70°. A tintura deve apresentar um teor de 0,03% de alcalóides.

*Composição:* Hiosciamina, atropina;  $\beta$ -metilesculetina.

*Características:* Líquido esverdeado, ligeiramente amargo, turvando por adição do seu volume de água. A tintura, ao contrário da de meimendro, apresenta fluorescência azulada, quando agitada com amónia diluída e observada à luz U.V. (presença de  $\beta$ -metilesculetina). A tintura sofre transformações por racemização e hidrólise dos seus alcalóides, devendo renovar-se anualmente.

A dosagem química pode dar resultados falseados, pois aprecia-se, indiferentemente, a hiosciamina e a atropina, cuja actividade farmacológica é muito diferente. Aconselha-se, por isso, que as dosagens químicas sejam completadas com ensaios biológicos (íleo isolado de cobaio, por exemplo).

Algumas tinturas, quando em mistura com a tintura de beladona, provocam precipitações com depósito esverdeado. Em regra, a tintura de quilaia, adicionada numa

<sup>1</sup> Tamis de arame com 500 malhas por cm<sup>2</sup>.

concentração de 0,5%, resolve essa incompatibilidade, que pode ser igualmente solucionada com a adição de 1% de PEG 1000. Este último artifício não deve, contudo, utilizar-se em presença de grandes quantidades de electrólitos, pois pode haver efeito de “salting out”.

*Uso:* Sedativo e antispasmódico (anticolinérgico, em doses de 30 a 100 gotas por dia). Como a tintura de meimendo, provoca secura na boca e diminui outras secreções, pelo que se tem usado no tratamento da coriza. Dose máxima: 3 g em 24 horas.

#### *Tintura de Dedaleira*

*Preparação:* Lixiviação da dedaleira estabilizada, em pó (titulando 10 U.I. por grama), com álcool de 70°. A tintura deve apresentar um teor de 1 U.I. por g.

*Composição:* Heterosídeos cardiotónicos (digitoxina, gitoxina, gitaloxina, etc.), geninas (digitoxigenina, gitoxigenina, gitaligenina, etc.), saponinas (digitonina e gitonina), glucoluteolina e luteolina.

*Características:* Líquido amarelo-esverdeado, com cheiro pouco característico, muito amargo, tornando-se opalescente por adição de 10 vezes o seu volume de água. Dá a reacção de Keller-Kiliani. A tintura é instável, devido à hidrólise dos heterosídeos e degradação subsequente das geninas. Deve ser renovada de 6 em 6 meses.

*Uso:* Cardiotónico, em doses de 10 a 100 gotas por dia.

*Dose máxima:* 6 g em 24 horas. O tratamento deve ser interrompido, de 15 em 15 dias, para evitar a toxicidade resultante da acumulação dos heterosídeos que se fixam no miocárdio.

#### *Tintura de Ipecacuanha*

*Preparação:* Lixiviação do pó grosso n.º III (titulando 2% de alcalóides totais) com álcool de 70°. A tintura deve apresentar um teor de 0,2% de alcalóides totais.

*Composição:* Emetina, cefelina, psicotrina, etc.

*Características:* Líquido castanho-avermelhado, amargo e nauseoso, que turva e precipita por adição do seu volume de água. Reage, originando cor verde, com os sais férricos ionizáveis (a psicotrina e a cefelina apresentam um hidroxilo fenólico livre). Pode identificar-se por cromatografia em papel, usando-se como sistema de desenvolvimento a mistura de álcool butílico terciário, álcool butílico normal e amónia a 30% (25:25:15). O cromatograma revela-se com reagente de Dragendorff (4 manchas); extracto seco: 1,25 a 1,75%.

A emetina (alcalóide principal) é facilmente oxidável na tintura exposta à luz, com produção de um composto corado, do tipo quinónico.

É incompatível com os sais de metais pesados, taninos e tinturas taninosas (canela, quina, lobélia, cola). Os precipitados tânicos formados são decompostos pelo ácido clorídrico do suco gástrico, o que permite a absorção dos alcalóides.

*Uso:* Expectorante e vomitivo (1-5 g). Dose máxima: 20 g em 24 horas.

### 9.10.5.7.3. Tinturas obtidas por dissolução de extractos

#### *Tintura de Ópio*

*Sinonímia:* Tintura Tebaica<sup>1</sup>.

*Preparação:* Maceração, durante dois dias, de 50 gramas de extracto de ópio (titulando 20% de morfina anidra), em álcool de 70°, q.b.p. 1000 g.

O processo indicado na F.P. IV parece apresentar vantagens sobre as técnicas de preparação por maceração ou lixiviação hidroalcoólica do ópio. Numa edição da F. Britânica ordenava-se a maceração dupla, sendo a primeira aquosa e a segunda alcoólica (eliminação das gomas).

Outros recomendam a lixiviação aquosa, seguida de depuração das resinas inertes, gorduras e narcotina, por tratamento com parafina sólida, aquecida a 80° (ver Extracto de Ópio).

Qualquer que seja o processo de obtenção, a tintura deve apresentar um teor de 1% de morfina anidra.

*Composição:* Morfina, codeína, tebaína, papaverina, etc. A tintura da F.P. IV não contém narcotina e só possui quantidades mínimas de narceína. Existe ácido mecónico, identificável por reacção com cloreto férrico.

*Características:* Líquido castanho, com cheiro a ópio, amargo, que não turva pela adição do seu volume de água. A identificação dos alcalóides pode fazer-se por cromatografia em papel (ver Extracto de Ópio).

A tintura é alterada pelos oxidantes (oxidação da morfina), álcalis (precipitação dos alcalóides), taninos, etc. Deve renovar-se anualmente.

*Uso:* Analgésico e sedativo; antidiarreico. A dose habitual é de 1 g. Dose máxima: 5 g em 24 horas. É estupefaciente.

#### *Tintura de Ópio Açafroada*

*Sinonímia:* Vinho de ópio composto; Láudano de Sydenham<sup>2</sup>.

*Preparação:* Por maceração, durante 10 dias, de 50 gramas de extracto de ópio, 30 g de açafão, 10 g de canela e 10 g de cravinho, em q.b.p. 1000 g de álcool de 30°. A tintura deve apresentar um teor de 1% de morfina anidra.

---

<sup>1</sup> Pertencente ou derivado do ópio, designação originada pelo facto de o ópio ter sido preparado em Tebas (Egipto).

<sup>2</sup> O termo *láudano* parece ter sido introduzido por Paracelso para designar um conjunto de preparações contendo ópio. O vocábulo, segundo FOLCH JOU, pode significar «o que é digno de louvor», ou derivar da palavra anódino.

THOMAS SYDENHAM, nasceu em 1624, em Dorsetshire, tendo exercido medicina em Londres. A preparação que sugeriu foi o primeiro láudano líquido.

Algumas farmacopeias têm proposto a obtenção desta tintura a partir da maceração do ópio com o álcool de 30°. Nestas condições a tintura contém narcotina, ao contrário da da Farmacopeia Portuguesa IV, o que significa que apresentará uma actividade diferente (acção convulsivante e antitússica da narcotina).

*Composição:* Morfina, codeína, tebaína, papaverina, eugenol, crocetina, aldeído cinâmico. Contém, ainda, pequena quantidade de narceína e ácido mecónico.

*Características:* Líquido vermelho carregado, com cheiro a açafrão e a ópio, corando intensamente a pele de amarelo.

Facilmente oxidável (morfina, aldeído cinâmico, eugenol, crocetina); deve renovar-se anualmente.

*Uso:* Analgésico, antispasmódico e antidiarreico. Calmante local de uso externo, em linimentos (10%) e cataplasmas (20-40 gotas). Em enema (20-40 gotas).

A dose habitual, para uso interno, é de 0,5 g a 1 g, de uma só vez, ou 1-2 g em 24 horas.

*Dose máxima:* 5 g em 24 horas. É estupefaciente.

## BIBLIOGRAFIA

- ALVAREZ DE LA VEGA, F. — *Gal. Acta*, **1**, 72, 1959.  
 BUTLER, W. e WIESE, G. — *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **42**, 382, 1953.  
 CARRO, C., AENELLE, O. e POSADA, A. — *Prod. Pharm.*, **12**, 441, 1957.  
 DEAN, S., BRODIE, D., BROCHMAN, E. e RIEGEMAN, S. — *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **42**, 88, 1953.  
 DENOËL, A. — *Ob. cit.*  
 DOBLER, R. — *Pharm. Acta Helv.*, **33**, 765, 1958.  
 FOLCH JOU, G. — *Gal. Acta*, **1**, 49, 1949.  
 GORIS, A., LIOT, A. *et al.* — *Ob. cit.*  
 JAMINET, F. — *J. Pharm. Belg.*, **8**, 449, 1953.  
 MARQUES LEAL, A. — *Notícias Farm.*, **4**, 447, 1938 e **5**, 331, 1939.  
 PRISTA, L., RAMOS MORGADO, R. e MACHADO, M. L. — *An. Fac. Farm. Porto*, **19**, 71, 1959.  
 RAMOS MORGADO, R. — *Dissertação de Doutoramento*, Porto, 1966.  
 SCHINDLER, J. — *Arzn. Forsch.*, **4**, 98, 1954.  
 SCHIRM, F. — *Arch. Pharmazie*, **3**, 46, 1954.  
 SCHULTZ, O. e KLOTZ, K. — *Arzn. Forsch.*, **4**, 325, 1954.  
 SELLÉS, J. — *Gal. Acta*, **12**, 333, 1959.  
 SILVA JARDIM, J. — *Rev. Farm. Odont.*, **20**, 472, 1953.  
 WAGNER, H., BLADT, S. e ZGAINKI — *Plant Drug Analysis, A Thin Layer Chromatography Atlas*, translated by A. Scott, Springer-Verlag, Berlin, 1984.

## 9.10.6. ALCOOLATURAS

### 9.10.6.1. Introdução

As alcoolaturas são formas farmacêuticas que resultam da acção dissolvente e extractiva do álcool sobre as drogas vegetais frescas. Consoante a extracção é feita a *frio* ou à *ebulição*, assim se obtêm alcoolaturas *ordinárias* ou *estabilizadas*.

Estas preparações tiveram a sua origem nas chamadas *tinturas-mães* que HAHNEMANN utilizava em homeopatia, e que correspondiam ao produto da maceração, durante 24 horas, dos sucos das plantas com o seu peso de álcool. Posteriormente, BÉRAL advogou a difusão deste tipo de forma galénica, mas deve-se a SOUBERAIN a preparação das alcoolaturas nos moldes actuais.

### 9.10.6.2. Preparação

As *alcoolaturas ordinárias* são obtidas por maceração, durante 10 dias, das drogas frescas cortadas, em álcool de 90° (em certos casos de 80° ou de 75°). A operação deve conduzir-se, como sempre, em vaso tapado e utiliza-se um álcool de graduação elevada, dado o conteúdo aquoso das drogas frescas. A quantidade relativa entre a droga e o álcool é de 1:1 a 1:2, o que equivale à proporção estabelecida para as tinturas, já que 1000 partes de droga fresca originam cerca de 200 partes de droga seca. A extracção pode melhorar-se macerando em álcool, em presença de 0,5% de polissorbato 80.

As *alcoolaturas estabilizadas* preparam-se lançando a droga cortada sobre álcool fervente, em balão a que se adapta um refrigerante de refluxo. A operação deve ser extremamente cuidadosa, para evitar projecções quando a droga é deitada sobre o álcool, e dura 40 a 60 minutos. Em alguns casos é vantajoso adicionar carbonato de cálcio, que neutraliza os ácidos presentes, adjuvando o efeito anti-hidrolítico do álcool à fervura (destruição das enzimas da droga). Este processo é útil para drogas como a valeriana, castanhas da Índia, genciana e noz de cola, cujos fermentos alteram a composição inicial da droga.

### 9.10.6.3. Adulterações e conservação

Uma vez que as alcoolaturas são obtidas a partir das drogas frescas é de esperar que contenham princípios termossensíveis e voláteis que desapareceriam durante a secagem das drogas. Assim, as alcoolaturas ordinárias podem conter enzimas, essências, aminoácidos e outros produtos extremamente frágeis ou lábeis. A esta vantagem opõe-se o facto de haver certa instabilidade, pois o álcool frio permite determinadas fermenta-

ções, que originam aumento da consistência da alcoolatura (gelificação dos taninos), oxidações, que podem traduzir-se no aparecimento de colorações, etc. Como, em regra, possuem abundante quantidade de clorofila, esta pode oxidar-se e depositar ao fim de algum tempo.

RAMOS MORGADO, que estudou a única alcoolatura inscrita na F.P. IV (casca de limão), observou que em 193 dias de armazenagem, a 20°C, a quantidade de hesperidina baixava de 10% naquela preparação.

#### 9.10.6.4. Ensaio

As alcoolaturas devem avaliar-se por processos idênticos aos que indicámos para as tinturas. Assim, a densidade, o extracto seco e os vários índices são características que podem interessar.

A dosagem dos princípios activos deve fazer-se nas alcoolaturas consideradas farmacologicamente potentes.

Entretanto, como o teor de princípios activos depende do teor de água e esta varia com a época da colheita e com as condições do tempo (seco ou húmido), pode dizer-se que é muito variável a sua percentagem, pelo menos nas alcoolaturas ordinárias.

#### 9.10.6.5. Formulário

##### *Alcoolatura de Casca de Limão (F.P. IV)*

*Sinónimia:* Tintura de casca de limão; tintura de casca de limão recente.

*Preparação:* Macerar, durante 10 dias, 500 g de epicarpo recente de limão em 1000 g de álcool de 90°; coar, espremendo e filtrar.

Nas condições indicadas pela F.P. IV obtém-se um teor em hesperidina de cerca de 40 mg por 100 ml. A maceração em presença de polissorbato 80, a 0,5%, melhora o rendimento da extracção.

*Composição:* Hesperidina e essência.

*Uso:* Como aromatizante em várias fórmulas.

## BIBLIOGRAFIA

GORIS, A., LIOT, A. *et al.* — *Ob. cit.*

MORGADO, R. — *Dissertação de Doutoramento*, Porto, 1966.

## 9.11. GLICERÓLEOS

### 9.11.1. INTRODUÇÃO

Gliceróleos são preparações farmacêuticas líquidas cujo veículo principal é a glicerina, podendo ou não conter outros dissolventes, como a água e o álcool.

Em regra, os gliceróleos são soluções verdadeiras dos fármacos, e raras vezes sistemas dispersos (suspensões e emulsões).

Chamaremos *glicéreos* aos gliceróleos cujo veículo é constituído por glicerina ou por água e glicerina, designando por *gliceritos*<sup>1</sup> aqueles que correspondem a soluções verdadeiras. Daremos o nome de *glicéreo-alcoóleos*, aos gliceróleos preparados por dissolução dos fármacos em misturas de glicerina, água e álcool.

Os *glicéreos* (que também foram denominados *glicerolados* na F.P. de 1876) são preparações viscosas, dotadas de certa adesividade, característica que os recomenda como meio de aplicação de fármacos destinados a actuarem localmente, na mucosa bucal. De facto, a maioria dos glicéreos é usada como colutório ou para preparar gargarejos, só secundariamente se empregando para o desempenho de acções tópicas em outras mucosas ou na própria pele, ou para a absorção de determinados fármacos.

Os *glicéreo-alcoóleos* administram-se internamente, tendo sido considerados como bons veículos para a digitalina e bromofórmio.

Algumas preparações parenterais são verdadeiros gliceróleos, já que correspondem a soluções de fármacos em misturas de água e glicerina ou de água, álcool e glicerina.

Os gliceróleos são formas galénicas relativamente recentes, mas vindo já inscritos na U.S.P. VI (1873) e na F.P. III (1876). O seu interesse actual é bastante menor, pois o médico dispõe, hoje em dia, de medicações mais eficazes do que os colutórios e os gargarejos que, como vimos, representam a principal forma de emprego dos gliceróleos.

### 9.11.2. GLICÉREOS

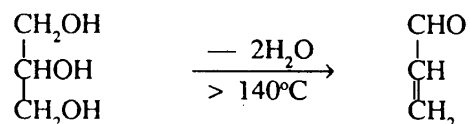
São preparados por *dissolução simples* dos fármacos em glicerina ou em água e glicerina, muito raras vezes por *mistura*, como acontecia com o glicéreo laudanizado, hoje caído em desuso.

Entre os cuidados a ter na sua preparação e dispensa figuram as incompatibilidades a que a glicerina pode dar origem (substâncias oxidantes) e a sua característica higroscópica, que obriga a que sejam conservados em frascos hermeticamente fechados.

---

<sup>1</sup> Na literatura anglo-saxónica é vulgar a designação de *glycerita*, dada às preparações semi-sólidas, como o glicerado de amido, que estudamos no grupo das pomadas.

Também não é aconselhável aquecer-se a glicerina a temperatura superior a 140°C, pois pode originar acroleína, irritante e tóxica.

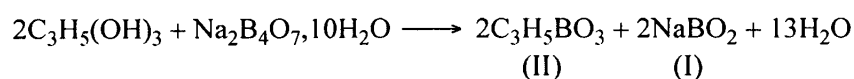


A F.P. IV inscreve alguns glicéreis, cuja preparação e emprego consideramos seguidamente.

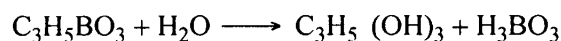
*Glicéreo de Borato de Sódio (glicerina boratada)*

Prepara-se por dissolução, a quente, de 10 partes de borato de sódio, triturado, com 90 partes de glicerina.

O borato de sódio reage com a glicerina segundo a reacção:



produzindo-se metaborato de sódio (I) e ácido glicerbórico (II), que sofre hidrólise parcial:



O glicéreo fica, portanto, com certa acidez, o que tem levado a sugerir a sua neutralização pelo bicarbonato de sódio. O método, porém, não é muito aconselhável, dado que a reacção entre o ácido e o sal liberta CO<sub>2</sub> lentamente, já que o meio é extremamente viscoso. Há, por isso, necessidade de se aquecer a mistura a 60°C, temperatura que apressa a reacção de neutralização.

O glicéreo de borato de sódio tem sido usado como anti-séptico fraco das mucosas, no tratamento das estomatites.

*Glicéreo de Fenol (glicerina fenicada)*

A F.P. IV manda obter este glicéreo por dissolução de 1,1 g de fenol líquido em 99 g de glicerina.

O processo mencionado, que é prático devido à facilidade de manejo que oferece o fenol líquido, não é isento de crítica, uma vez que o fenol se encontra parcialmente ionizado e, portanto, dotado de certa causticidade.

A fim de evitar o referido inconveniente, algumas farmacopeias ordenam que se utilize *fenol cristalizado*, que se dissolverá em *glicerina anidra*. Esta técnica permite que se preparem glicéneos de fenol cerca de cinco vezes mais concentrados do que o nosso e cuja aplicação não é dolorosa.

Usa-se como anti-séptico em otorrinolaringologia.

#### *Glicéreo Iodo-Iodetado* (glicéreo de iodeto de potássio iodado)

Dissolve-se, em 10 g de água, uma mistura de iodo com iodeto de potássio (2: 10), adicionando-se, então, 80 g de glicerina.

O método de obtenção citado evita a incompatibilidade entre a glicerina (reduzidor) e o iodo (oxidante). Efectivamente, forma-se  $KI_3$  cuja solução é inteiramente miscível e compatível com a glicerina.

Este glicéreo é empregado como colutório anti-séptico (laringites, amigdalites).

#### *Fenossalil*

O fenossalil é uma preparação que foi largamente usada como anti-séptico local em gargarejos, loções e até irrigações. Consiste numa solução hidroglicérica, predominantemente aquosa, de borato de sódio, fenol líquido, ácidos láctico e salicílico, eucaliptol, mentol e timol.

É um líquido incolor, por vezes ligeiramente róseo, devido à alteração do fenol, dotado de cheiro a ácido fénico e de sabor queimante, muito ácido. Utiliza-se diluído em água (1 a 2%), devendo ser conservado ao abrigo da luz.

### 9.11.3. GLICÉREO-ALCOÓLEOS

A F.P. IV apenas inscreve um glicéreo-alcoóleo, a *solução milesimal de digitalina*. A preparação em epígrafe, que é uma solução-mãe de digitalina, tem uma densidade de 1, o que permite facilidade de manejo. De facto, cada g ou cada mililitro de glicéreo-alcoóleo contém 1 miligrama de digitalina.

Em regra, na preparação dos glicéreo-alcoóleos respeita-se a citada característica da densidade ser igual a 1.

## 9.12. ETERÓLEOS

São preparações farmacêuticas líquidas cujo veículo principal é o éter sulfúrico. Podem obter-se por dissolução simples (éter sulfúrico alcoolizado, colódio elástico) ou por dissolução extractiva (tintura de cantáridas aceto-etérea, tintura etérea de valeriana).

### *Colódio Elástico*

*Sinónimia:* Colódio flexível.

*Preparação:*

Algodão pólvora .....	5 g
Óleo de rícino.....	5 g
Álcool de 90° .....	20 g
Éter .....	70 g

Humedece-se o algodão pólvora (piroxilina = dinitrocelulose) com o álcool; junta-se o éter e agita-se até dissolução; decanta-se e, ao líquido límpido, ajunta-se o óleo de rícino.

Esta preparação, que foi aperfeiçoada por sucessivos autores, é quase contemporânea da descoberta do algodão pólvora por SCHÖNBEN, em 1846, tendo figurado já na U.S.P. V (1860).

A preparação em epígrafe destina-se a ser aplicada sobre feridas ou úlceras cutâneas e origina uma película flexível ao dar-se a evaporação da fase alcoóleo-etérea. O óleo de rícino destina-se a conferir a citada flexibilidade e a tornar adesiva a película de algodão pólvora.

Alguns autores propuseram substituir o éter por acetona, já que este líquido proporciona maior aderência do colódio à pele e, segundo parece, melhor flexibilidade da película formada.

Tem-se melhorado a resistência do colódio à água, incluindo a cânfora na sua preparação.

*Uso:* Formação de películas protectoras sobre feridas ou úlceras. Tem-se proposto a inclusão de fármacos variados nos colódios, como o ácido salicílico (colódio salicilado, que se usa como queratolítico), o tanino (colódio adstringente), iodo, iodofórmio, etc.

Os colódios explodem em presença da chama, devendo conservar-se a temperatura inferior a 30°C, em frascos bem fechados, ao abrigo da luz.

### 9.13. ENÓLEOS

*Enóleos* ou *vinhos medicinais* são formas farmacêuticas obtidas por dissolução de princípios medicamentosos em vinhos.

A origem dos enóleos perde-se nos tempos, tendo constituído, durante muitos séculos, uma forma galénica de eleição. Entretanto, o aparecimento das tinturas e a sua melhor conservação e mais elevada potência veio relegar os vinhos para plano secundário. A *Conferência Internacional de Bruxelas*, de 1902, é também responsável pelo desinteresse que se veio a acentuar por estas preparações, pois nela se estabeleceu que não devem utilizar-se drogas muito activas para preparar vinhos medicinais.

Actualmente, as farmacopeias reduziram em larga escala as monografias dedicadas aos enóleos, os quais, em alguns países, deixaram mesmo de ser considerados como formas oficiais.

#### BIBLIOGRAFIA

American Pharmacy — *Ob. cit.*

DENÔEL, A. — *Ob. cit.*

GORIS, A., LIOT. A. *et al.* — *Ob. cit.*

MASQUELIER e JANSEN — *Medicamenta*, **10**, 120, 1958.

#### 9.14. ACETÓLEOS

Os *acetóleos* ou *vinagres medicinais* são formas farmacêuticas obtidas por dissolução dos princípios medicamentosos no vinagre de vinho branco.

São preparações muito semelhantes aos vinhos medicinais, sendo agora a água e o ácido acético (6-9%) os principais dissolventes das substâncias. Preparam-se a frio, em geral por *maceração*, menos vezes por *dissolução simples* ou até por *mistura*.

Pelas razões citadas para os vinhos, entre as quais avulta a má conservação, os acetóleos representam um grupo galénico de interesse actual muito restrito.

#### BIBLIOGRAFIA

DENÔEL, A. — *Ob. cit.*

GORIS, A., LIOT, A. *et al.* — *Ob. cit.*

## 9.15. OLEÓLEOS

### 9.15 INTRODUÇÃO

*Oleóleos* ou *óleos medicinais* são formas farmacêuticas obtidas por dissolução simples ou extractiva de princípios medicamentosos num óleo fixo (azeite, óleos de amêndoas, bacalhau, gergelim, soja, amendoim, algodão, girassol, etc.).

Trata-se de preparações usadas desde há muito, que se destinam a serem administradas externa ou internamente. Assim, enquanto que os óleos de beladona, camomila e meimendro são medicamentos que se empregam como tópicos cutâneos, o óleo de fígado de bacalhau fosforado é administrado por via oral, e muitas soluções oleosas são aplicadas parentericamente.

Nesta altura do nosso estudo apenas consideramos os óleos para uso externo e o óleo de fígado de bacalhau fosforado. As soluções oleosas injectáveis serão descritas a propósito das “preparações parenterais”, pois a via de administração por que são empregadas obriga a determinados cuidados na preparação (desacidificação, viscosidade, esterilidade, etc.). Também consideramos nos capítulos dedicados aos colírios e às preparações de uso nasal e auricular os óleos para aplicação no globo ocular, na rinofaringe e no canal auditivo, respectivamente.

#### 9.15.2. PREPARAÇÃO

Como o poder dissolvente dos óleos é bastante limitado (essências, resinas, clorofila, alcalóides base, flavonas, flavanonas e flavonóis livres, ácido salicílico, fósforo, fenol, cânfora, gomenol, etc.), a operação de dissolução é, em regra, conduzida a quente, por digestão a 60-70°C. De facto, o aquecimento a temperaturas mais elevadas também não é aconselhável, pois muitos dos princípios dissolvidos são frágeis, podendo o próprio veículo sofrer algumas modificações, como oxidação, hidrólise, aumento do índice de refração, etc.

Na obtenção dos oleóleos para uso externo poderiam empregar-se os óleos beneficiados, como azeite desacidificado, mas consideram-se desprovidos de interesse esses cuidados, apenas se exigindo que os veículos satisfaçam às características especificadas nas farmacopeias.

Segundo a F.P. IV, todos os óleos para uso externo são preparados com azeite, havendo, contudo, uma maceração prévia de 24 horas, em presença de álcool. A droga é então digerida, a 70°C, durante o tempo necessário para eliminar todo o álcool. Quando haja alcalóides a extrair a técnica é ligeiramente diferente, pois torna-se necessária a presença de amónia durante a maceração alcoólica.

O emprego do álcool justifica-se, pois o azeite contacta difficilmente com a droga e, assim, o álcool é verdadeiramente o líquido extractor que depois cede os princípios da droga ao azeite. A junção de amónia explica-se pela necessidade de transformar os alcalóides, que se encontram salificados na droga, em alcalóides bases, pois só nessa forma se dissolvem no azeite. A este propósito faremos, apenas, o reparo de se considerar insufficiente a quantidade de amónia prescrita pela F.P. IV, aconselhando nós cerca de 10 g por 100 g de droga.

No caso do *óleo cânforado*, que se destina ao uso externo, não há qualquer vantagem em se trabalhar como se referiu, uma vez que a cânfora é *directamente* solúvel no azeite. Assim, deve dissolver-se a cânfora no azeite aquecido a calor brando (60-70°C), auxiliando-se a dissolução com a manutenção dessa temperatura. Entretanto, a operação deve conduzir-se em vaso tapado para minimizar a perda de cânfora por volatilização.

Em regra, os oleóleos de plantas medicinais devem preparar-se a 10%, *quando simples*, diminuindo a concentração individual das drogas nos *oleóleos compostos*.

O único oleóleo, para administração oral, inscrito na F.P. IV é o óleo de fígado de bacalhau fosforado, que se obtém por mistura da parafina líquida fosforada (parafinóleo) com óleo de fígado de bacalhau. Actualmente, esta preparação é considerada sem interesse.

Em algumas farmacopeias indicam-se diferentes métodos de obtenção de oleóleos, sendo corrente o emprego da dissolução simples de essências no veículo oleoso. Trata-se de um processo muito prático, justificável para alguns óleos medicinais, como o de camomila. Em outros casos opera-se por digestão directa das drogas, muito secas, em óleo. É o que sucede na preparação do *óleo de cantáridas composto*, da antiga F. Belga, em que se digerem as cantáridas e o eufórbio em óleo de fígado de bacalhau, durante 1 hora. O processo parece sujeito a crítica, pois a extracção é insufficiente e irregular, dado que esta preparação era tradicionalmente feita por digestão, mas durante 6 a 10 horas.

### 9.15.3. FORMULÁRIO

Sob esta rubrica iremos referir alguns oleóleos que foram officinais ou não, utilizados para administração cutânea ou oral.

#### 9.15.3.1. Óleos preparados por dissolução simples

##### *Óleo Cânforado*

*Preparação:* Dissolução da cânfora natural ou sintética, a 10%, no azeite, à temperatura de 60°C, em recipiente fechado. Tem-se proposto auxiliar a dissolução da cânfora por meio de éter, que se eliminaria, posteriormente, por aquecimento. Uma vez que

é difícil remover todo o éter do veículo oleoso, o processo não tem tido muitos adeptos. Segundo DEQUEKER, a solução não deve ser filtrada, pois haveria perda de cânfora.

*Uso:* Anti-reumatisal, em fricções.

#### *Óleo de Essência de Niauli*

*Preparação:* Por dissolução do gomenol, a 2-10%, em azeite.

*Uso:* Aplicação tópica cutânea e como anti-séptico das fossas nasais.

#### *Óleo Mentolado*

*Preparação:* Por dissolução, a quente, do mentol a 1% no azeite.

*Uso:* Tópico cutâneo. Em afecções do nariz e garganta.

### 9.15.3.2. Óleos preparados por digestão

#### *Óleo de Beladona*

*Preparação:* Macerar, durante 24 horas, 100 g de pó de beladona na mistura de 100 g de álcool com 2 g de amónia (de preferência 8-10 g de amónia). Juntar 1000 g de azeite e digerir a 70°C, até evaporar todo o álcool; coar, decantar e filtrar.

*Características:* Óleo de cor verde, por vezes mais intensa do que o normal, por haver formação de sais de cobre. Esta deve-se à natureza do recipiente onde se fez a digestão, pelo que o emprego de apetrechos que contenham aquele metal está condenado devido ao ataque que sofrem com a amónia. Deve renovar-se anualmente.

*Uso:* Calmante em fricções ou unções. Antispasmódico.

#### *Óleo de Camomila*

*Preparação:* Como o óleo de beladona, mas sem junção de amónia.

*Uso:* Tem-se empregado na preparação do *óleo de camomila canforado* (anti-reumatisal). Isolado, têm-se-lhe atribuído propriedades anti-inflamatórias (ver tintura), utilizando-se como sedativo nas nevralgias e reumatismo.

### *Óleo de Meimendro*

*Preparação:* Como o óleo de beladona.

*Uso:* Calmante e sedativo (hiosciamina, atropina e escopolamina), em fricções e unções. Em algumas farmacopeias emprega-se para a preparação do *bálsamo tranquilo*. Deve renovar-se anualmente.

### *Óleo de Meimendro Composto*

*Sinonímia:* Substitui o *bálsamo tranquilo*.

*Preparação:* Tal como o óleo de beladona, obtém-se macerando primeiro e digerindo seguidamente folhas de meimendro, beladona, solano e estramónio (40:20; 20:20). Após arrefecimento e filtração, adicionam-se essências de alfazema e de alecrim.

*Características:* Óleo de cor verde, que descora por acção da luz.

Deve renovar-se anualmente.

*Uso:* Calmamente e sedativo, em fricções e unções.

## 9.15.4. ENSAIO

As verificações susceptíveis de serem executadas sobre os oleóleos podem comportar o ensaio do respectivo veículo (densidade, viscosidade, índices de acidez, iodo, saponificação e peróxidos) e a identificação e dosagem dos princípios medicamentosos que contenham. Este último aspecto reveste-se de carácter específico para cada caso, podendo dizer-se que desde determinações polarimétricas (cânfora) às extracções de alcalóides (meio ácido aquoso, passagem para uma fase etérea ou clorofórmica, que se evapora), seguidas da sua caracterização e dosagem por alcalimetria, colorimetria, etc., (beladona, meimendro, estramónio, solano), até aos processos espectrofotométricos (apiina e apigenina da camomila), tudo se tem tentado no sentido de conseguir métodos mais rápidos e eficazes de controlo. Os ensaios cromatográficos em papel ou em camada fina podem, também, ser úteis na diagnose de um oleóleo, utilizando-se para isso uma fase volátil, para a qual foram extraídos os seus princípios activos.

A identificação e dosagem dos ácidos gordos presentes num oleóleo pode fazer-se por cromatografia em fase gasosa, utilizando-se os respectivos ésteres metílicos, de acordo com a técnica que pormenorizadamente foi descrita por GUYOT para as manteigas da Bélgica.

Os oleóleos estão sujeitos a todas as alterações que indicámos para os óleos (ver pág. 853 deste volume). É pois compreensível que possa haver vantagens em associar-se antioxidantes e conservantes, de acordo com o que deixámos dito.

Embora os fenómenos de alteração dos princípios medicamentosos contidos nos oleóleos surjam com menor intensidade do que nas soluções aquosas ou alcoólicas, aquelas preparações vão envelhecendo e perdendo as suas propriedades farmacológicas, pelo que se recomenda a sua renovação anual.

Por último, não queremos esquecer uma alteração muito vulgar nos óleos preparados com azeite. Referimo-nos ao efeito do frio, que origina a cristalização da palmitina, a qual arrasta parte da matéria corante, descorando-se o óleo. Este fenómeno só parcialmente se pode tornar reversível por aquecimento, pois o calor, embora auxilie a dissolução da palmitina, não promove a dissolução da clorofila que precipitou.

#### BIBLIOGRAFIA

DENOËL, A. — *Ob. cit.*

GORIS, A., LIOT, A. *et al.* — *Ob. cit.*

GUYOT, A. — *J. Pharm. Belg.* **20**, 376, 1965.

---

## FORMAS FARMACÊUTICAS OBTIDAS POR DISSOLUÇÃO E EVAPORAÇÃO

### 10.1. EXTRACTOS

#### 10.1.1. DEFINIÇÃO E GENERALIDADES

As farmacopeias definem os extractos como preparações farmacêuticas sólidas obtidas pela concentração, até determinado grau, das soluções resultantes do esgotamento das substâncias medicamentosas por um dissolvente, como a água, álcool, éter, acetona, etc.

A ideia de administrar drogas naturais sob a forma concentrada parece dever-se ao imperador chinês CHIN-NONG (2700 a.C.) e foi praticada em todas as épocas, citando Dioscórides os sucos concentrados de cicuta e um extracto aquoso de genciana, obtido por evaporação das soluções aquosas desta droga depois de filtradas.

No fim do século XVI, devido aos esforços da escola de Paracelso, o emprego dos extractos generalizou-se, especialmente na Alemanha. Assim, em 1585, GASPAR SCHWENCKFELDT indicava dois modos de preparação de extractos na obra *Thesaurus Pharmaceuticus*. Entretanto, certas farmacopeias de nomeada, editadas na mesma época noutras regiões, como o *Dispensatorium* de VALERIUS CORDUS, ainda não aludiam àquela forma galénica.

Quase um século depois (1676), MOYSE CHARAS, na célebre *Pharmacopée Royal Galénique et Chymique*, acrescentou ideias pessoais aos conhecimentos tidos sobre os extractos e mostrou claramente as diferenças entre estes, que eram sólidos, e as tinturas, que se apresentavam no estado líquido.

Nessa época, os extractos, a que alguns chamavam *Tinturas Sólidas*, eram considerados como a “quintessência” das drogas, entidade química designada por “extractivo” a que, nessa altura, se atribuía a mesma individualidade dos taninos ou alcalóides actuais. O termo quintessência pode explicar-se de duas maneiras. Para uns representava o elemento essencial existente nas drogas, além dos quatro elementos então conhecidos

— terra, ar, fogo e água. Para outros significava que em cinco partes de um extracto havia toda a actividade de 100 partes de droga, pois que uma dada quantidade de extracto era 20 vezes mais potente do que a mesma quantidade da droga com que tinha sido preparado.

Esta noção manteve-se até 1812, data em que CHEVREUL demonstrou a natureza complexa dos extractos. Efectivamente, estes são preparações galénicas possuindo numerosos componentes, cuja composição, além de depender da droga, é função do dissolvente utilizado, processo extractivo empregue e forma como foi conduzida a concentração. Em certos casos, os princípios existentes num extracto podem até ser diferentes dos que se encontravam na droga que o originou (oxidação, hidrólises, cisões moleculares, racemizações, descarboxilações, desaminações, etc.), acontecendo quase sempre terem-se eliminado, durante a preparação do extracto, determinadas substâncias existentes na droga, como resinas, pigmentos, gomas, mucilagens e proteínas.

### 10.1.2. PREPARAÇÃO DOS EXTRACTOS

Na preparação de um extracto poderemos distinguir duas fases muito importantes: a *obtenção da solução extractiva* e a sua *concentração*.

Acessoriamente, pode haver necessidade de executar uma outra operação que é a *depuração*, feita sobre a droga a extrair ou na solução extractiva daquela.

#### 10.1.2.1. Obtenção da solução extractiva

Para preparar uma solução extractiva, que posteriormente se concentra até à obtenção do extracto, há que considerar a natureza da droga a esgotar. Esta, que pode ser vegetal ou animal, apresenta-se, em regra, seca e deverá ser suficientemente dividida para que a extracção seja eficiente. Entretanto, os extractos que têm como ponto de partida os sucos vegetais (extracto de maçãs ferruginoso) ou animais (bílis de boi) são obtidos com produtos recentes.

Como se compreende, os extractos opoterápicos são, também, obtidos de órgãos frescos, em regra, congelados rápida e intensamente após o abate dos animais. Actualmente, como a operação da eliminação da água tecidual é feita, com frequência, por sublimação (liofilização), procura-se evitar o crescimento dos cristais de gelo, o qual poderia provocar a destruição das estruturas celulares, pelo que se trabalha a temperaturas muito baixas situadas entre  $-40$  e  $-60^{\circ}\text{C}$ .

De resto, a liofilização tem, igualmente, sido empregada na obtenção de extractos vegetais. O extracto de valeriana (droga que se altera facilmente, libertando borneol e ácidos valéricos), por exemplo, tem sido preparado a partir de um liofilizado da droga,

o que evita a decomposição do valerianato de bornilo. DAL BROLLO e colaboradores descreveram com um certo pormenor o emprego da liofilização na obtenção de extractos.

Os veículos utilizados no esgotamento das drogas são variados, desde a água, álcool de diversas concentrações (60°, 65°, 70°, 90°), éter e acetona, esta raramente empregada.

As operações extractivas a que se recorre são a maceração, lixiviação, infusão, decocção e digestão, as quais devem eleger-se de acordo com o que se pretende extrair e com o líquido escolhido para o esgotamento. Assim, a água e o álcool utilizam-se para maceração, lixiviação e digestão; as decocções e infusões só se fazem com água; o éter só se utiliza para percolações e a acetona tem-se usado em macerações.

Embora se empregue a *maceração simples*, é, em regra, preferida a *maceração fraccionada*, já que dá melhores rendimentos extractivos. A norma da operação consiste em misturar a droga dividida com 4-8 vezes o seu peso de dissolvente, deixar macerar por 24 horas, com agitação frequente; espremer e tratar o resíduo, por mais 12 horas, com 2-4 vezes o seu peso de dissolvente; espremer e juntar os dois macerados.

Quando se trabalha com água e a droga tenha princípios facilmente fermentescíveis deve adicionar-se um conservante, como o clorofórmio. Na prática, a operação pode ser feita com *água cloroformada* (solução aquosa de clorofórmio a 5‰), dando-se a preferência ao clorofórmio como conservante porque é pouco reactivo, inócuo na concentração usada e facilmente eliminado pelo calor (ver solução aquosa de clorofórmio).

A *infusão*, que é feita com água fervente, prolonga-se numa maceração subsequente, até 24 horas, sendo de 1:5 a proporção respectiva de droga e solvente.

A *lixiviação* deve decorrer conforme as especificações internacionais para esta operação, macerando-se a droga, previamente, durante 24 a 48 horas, de acordo com a sua riqueza em gorduras, contextura, etc.

As extracções pelo éter, que serão conduzidas por percolação, devem exercer-se sobre drogas completamente isentas de humidade, pois de outra forma seria deficiente o esgotamento, já que o éter não se mistura com a água.

Ao lado dos dissolventes são de mencionar os *adjuvantes de extracção* que, em regra, são ácidos que aumentam o coeficiente de solubilidade das substâncias ou as tornam fixas, por salificação. De facto, muitos alcalóides existentes no estado de bases livres na droga, só imperfeitamente passariam para a água, mas uma vez salificados dissolvem-se completamente. A conicina, alcalóide volátil da cicuta, perder-se-ia facilmente, durante a preparação do extracto daquela droga, razão por que se adiciona ao líquido extractivo o ácido acético, que a transforma em acetato de conicina, fixo.

Entre os ácidos mais utilizados para transformar os alcalóides em sais solúveis na água e no álcool de fraca graduação citamos o clorídrico, fórmico, fosfórico e tartárico. Este último pode ter ainda um efeito protector da oxidação (quelante de metais que catalisam o processo) de certos alcalóides, como a ergobasina, ergotamina e ergotoxina. Com a mesma finalidade, tem-se usado o ácido ascórbico, que embora não sendo um ácido carboxílico, actua como tal devido às suas funções enólicas (reductor e quelante).

Na obtenção de extractos opoterápicos é vulgar o emprego do ácido acético (pH 3,5-4), que facilita o esgotamento de certas hormonas, como o ACTH, em meio aquoso. Já a preparação do extracto hepático decorre inicialmente a pH alcalino, o que se destina, entre outras coisas, a evitar a autólise, só depois se acidificando o meio, que é esgotado por álcool de 70°.

Por vezes, durante a fase de extracção é necessário proceder a certas operações que têm por fim purificar a solução, obtendo-se extractos mais ricos em princípios activos e menos carregados de substâncias destituídas de interesse ou, eventualmente, prejudiciais à conservação da forma. Como veremos, são variadas as substâncias que devem eliminar-se, figurando entre elas as gorduras, algumas resinas, clorofila, mucilagens, pectinas, etc.

Obtidas as soluções extractivas, depuradas ou não, é aconselhável proceder-se à sua filtração, para a qual se escolherá a superfície filtrante adequada em função da composição química daquelas e, até, do quantitativo da produção. Na pequena oficina usa-se o papel de filtro, a gaze, filtros de vidro poroso, etc., enquanto que a escala industrial obriga a trabalhar com filtros-prensa, muitas vezes após centrifugação prévia.

#### 10.1.2.2. Concentração da solução extractiva

Embora a concentração da solução extractiva possa parecer uma operação extremamente simples, é, sem dúvida, uma fase muito delicada, dela dependendo, em grande parte, a qualidade do extracto obtido. Com efeito, a maioria dos princípios activos é suficientemente frágil para ser destruída por aquecimento demorado a temperatura elevada. Assim, e como norma geral, deve trabalhar-se o mais rapidamente possível e a temperatura inferior a 50°C. A F.P. IV consente que a concentração possa efectuar-se abaixo de 70°C, mas esta temperatura, que é suportada por alguns extractos sem alterações de maior, é suficiente para destruir alcalóides ou heterosídeos oxidáveis, hidrolisáveis ou racemizáveis.

As concentrações à pressão normal originam extractos de cores mais carregadas (oxidações) do que as conduzidas no vazio.

A aparelhagem clássica para concentrar as soluções extractivas consiste no emprego de cápsulas baixas e largas (porcelana, metal, vidro) e tabuleiros metálicos onde o líquido se lança formando camadas pouco espessas, sendo o aquecimento proporcionado por banhos-maria.

Tratando-se de soluções aquosas, utiliza-se, em geral, um banho de água ou de vapor, nos quais não se ultrapassa, em regra, a temperatura de 100°C. Quando se torne necessário temperaturas superiores, poder-se-á recorrer a outros banhos, como um banho de areia, ou banhos constituídos por soluções saturadas dos seguintes sais: NaCl, P.E. 108,4°C; KNO<sub>3</sub>, P.E. 115,2°C; CaCl<sub>2</sub>, P.E. 179,5°C. Usam-se ainda banhos de óleo mineral, de P.E. 300°C, banhos de silicones, etc.

O ritmo da evaporação depende muito da forma do recipiente em que o líquido está contido, devendo escolher-se sempre vasos pouco altos e de abertura larga, de modo a que os líquidos possam oferecer uma apreciável superfície de evaporação. Estes requisitos são apresentados pelas cápsulas que constituem os recipientes mais usados para a evaporação de volumes diminutos de líquido. Quando se trate de evaporações em maior escala convém utilizar recipientes de outra natureza, mas obedecendo às mesmas condições, tais como aqueles representados nas Figs. 346 e 347.



Fig. 346. Evaporador aquecido a vapor

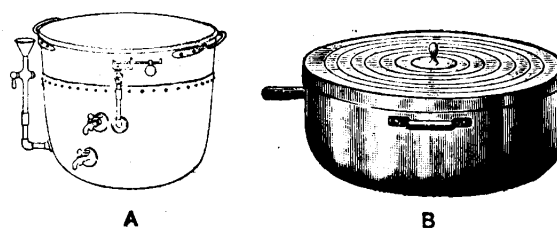


Fig. 347. A, evaporador aquecido a banho de água; B, banho de água permitindo aquecer recipientes de tamanho variável

Como a propagação do calor é, na maioria dos casos, feita por condução, têm imensa importância as características do material constituinte do recipiente onde se evapora a solução extractiva.

Na Tabela CLXV mostra-se a influência da qualidade do material na facilidade de evaporação.

Entretanto, a preparação de extractos em escala industrial levanta problemas de concentração das soluções extractivas que não podem ser resolvidos recorrendo aos processos acabados de descrever. Em tal caso o volume da solução a concentrar é sempre grande, pelo que é necessário utilizar aparelhagem de capacidade adequada e que permita a concentração nas melhores condições possíveis.

Tabela CLXV. Comparação entre a facilidade de evaporação do álcool e da água, em cápsulas de porcelana e de cromoníquel, aquecidas à mesma temperatura \*

Dissolvente	Peso de destilado obtido por hora (g)	
	Cápsulas de porcelana	Cápsulas de cromoníquel
Álcool de 95°	840	1170
Álcool de 70°	780	1040
Álcool de 54°	690	990
Água	280	500

\* Segundo K. MÜNDEL — Schw. Apt. Ztg., n.º 53, 1949, de acordo com DENOEL, *ob. cit.*

Tendo em vista os factores que governam a velocidade de evaporação<sup>1</sup>, os recipientes onde esta se faz devem ser largos e pouco profundos, de modo a que a superfície de evaporação seja grande e se torne possível aquecer toda a massa do líquido a evaporar. Em geral, o líquido é permanentemente agitado, o que não só apressa a operação como permite, ainda, manter em suspensão no líquido os produtos que, eventualmente, precipitem à medida que a concentração progride.

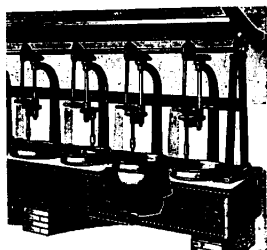


Fig. 348. Aparelho munido de agitadores para evaporação a banho de água

Os recipientes em que se faz a evaporação podem ser aquecidos a banho de água, representando-se na Fig. 348 um conjunto deste tipo para a preparação de extractos em escala industrial, o qual é constituído por um grupo de bacias munidas de agitadores mecânicos e mergulhadas num banho de água mantido à ebulição.

Por vezes, em certas instalações utilizam-se evaporadores aquecidos por vapor de água. Porém, neste caso pode haver a possibilidade de sobreaquecimentos em certos pontos das bacias. Estas são montadas em posição inclinada sobre um eixo móvel, de modo que assim o líquido a evaporar é revolido constantemente. A Fig. 349 mostra um dispositivo destes.

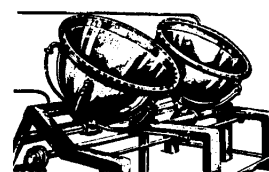


Fig. 349. Aparelho de evaporação com bacias móveis aquecidas por vapor

Entre os aparelhos largamente utilizados para a concentração de soluções extractivas à pressão normal conta-se o evaporador de CHENAILLIER (Fig. 350), o qual é constituído por uma série de pratos ocios, montados, à semelhança de rodas, sobre um eixo horizontal móvel. Estes pratos, aquecidos interiormente por vapor de água, têm fixados nos respectivos bordos uma espécie de alcatruzes. O líquido a evaporar, mantido numa larga goteira existente na parte inferior do aparelho, enche os referidos alcatruzes quando estes mergulham nele, sendo, depois, despejado sobre os pratos e rapidamente evaporado quando se espalha sobre a superfície aquecida destes.

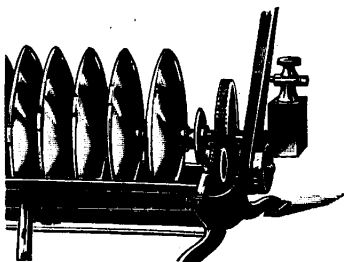


Fig. 350. Evaporador de CHENAILLIER

Na Fig. 351 representa-se outro modelo de evaporador constituído por cilindros rotativos, também

<sup>1</sup> Os factores que condicionam a evaporação de um líquido estão expressos na fórmula de DALTON:  $Q = KS \frac{F-f}{H}$ , em que  $Q$  é o peso de vapor produzido por unidade de tempo,  $K$  é uma constante, que varia com a natureza do líquido, remoção do ar, etc.,  $S$  é a superfície de evaporação,  $F$  é a pressão máxima do vapor do líquido à temperatura da operação,  $f$  é a pressão actual do vapor à superfície do líquido evaporante à mesma temperatura e  $H$  a pressão atmosférica no momento da evaporação.

aquecidos interiormente. O líquido a evaporar é deixado cair de um depósito entre dois cilindros mantidos muito próximos um do outro e girando em sentido contrário. Em contacto com esses cilindros o líquido é rapidamente vaporizado, deixando à superfície destes uma delgada película sólida, a qual é destacada pelos raspadores que nele se apoiam.

Um progresso muito considerável registado na tecnologia da evaporação de líquidos foi obtido com a introdução de um processo que consiste em introduzi-los, sob a forma de pequeníssimas gotículas, num cone de grandes dimensões, conseguindo-se a sua evaporação por uma corrente de ar quente e seco circulando no aparelho.

Esta técnica, conhecida por *secagem ou evaporação por atomização ou nebulização*, permite a evaporação quase instantânea de um líquido, transformando o produto resultante da evaporação em pó muito ténue e tem, hoje em dia, um grande interesse industrial, sendo utilizada não só pelas fábricas de produtos alimentares, como, também, pelos laboratórios preparadores de produtos medicinais. As substâncias obtidas por esta técnica apresentam óptimas características, podendo mencionar-se o facto de ficarem praticamente isentas de cheiro e sabor estranhos e de, uma vez reidratadas, originarem produtos semelhantes ao respectivo material fresco.

São numerosas as aplicações deste método de evaporação no campo da indústria farmacêutica, sendo de mencionar, entre outras, a sua utilização na preparação de extratos, de certos pós, de produtos altamente oxidáveis, como a adrenalina, o ácido ascórbico e outras vitaminas, etc.

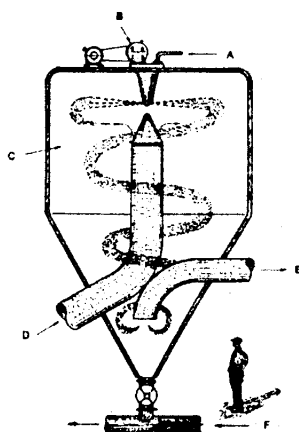


Fig. 352. Evaporador por nebulização

Deste modo, o líquido nebulizado na câmara de secagem fica suspenso durante alguns momentos no ar aquecido, perdendo rapidamente a água nele existente devido à grande superfície oferecida à evaporação. Apesar de a temperatura do ar ser relativamente elevada, uma vez que a evaporação é quase instantânea, não se verificam geralmente alterações do material submetido a este tratamento.

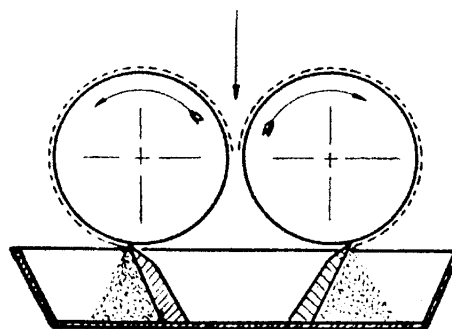


Fig. 351. Evaporador constituído por cilindros aquecidos

O sólido resultante da evaporação é recolhido na parte inferior do aparelho, sob a forma de pó muito fino, sendo imediatamente retirado para fora por meio de um dispositivo transportador, situado em *F*. O tubo *E* representa a saída do ar, estando equipado com filtros destinados a reterem qualquer porção de sólido que possa ser arrastado pelo ar ao sair do evaporador.

No entanto, há casos em que a acção do calor (60-100°C) pode alterar as substâncias activas, mesmo durante um período de tempo mínimo.

Pode, portanto, haver necessidade de se fazer a concentração a temperatura muito baixa, sendo útil a chamada estufa de congelador cujo esquema está representado na Fig. 353.

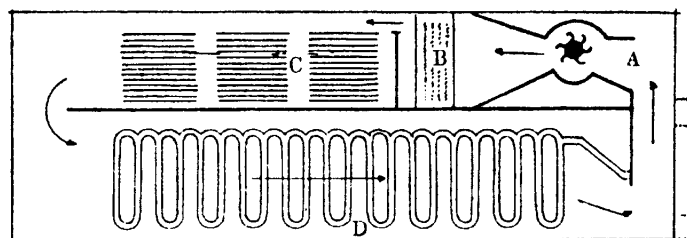


Fig. 353. Estufa de congelador

O ar, impulsionado pela ventoinha (A), vai incidir sobre o líquido a concentrar, acondicionado em tabuleiros com grande superfície livre (C); seguidamente é desumidificado por passagem sobre uma serpentina (D), dentro da qual corre um fluido refrigerante; após desumidificação é aspirado pela ventoinha e compelido a passar sobre uma resistência eléctrica (B), que o aquece a 7-10°C. Nestas circunstâncias, a solução a concentrar vai perdendo progressivamente a sua água, que é fixada sob a forma de gelo na serpentina arrefecida.

#### 10.1.2.2.1. Concentração sob pressão reduzida

Atrás passámos em revista alguns dos processos utilizados para a concentração dos extractos, os quais eram realizados à pressão normal. Em tais condições operatórias, a evaporação de líquidos aquosos obriga a um aquecimento a cerca de 100°C, recorrendo-se, em muitos dispositivos, a uma agitação do extracto, para apressar a sua vaporização.

Tais métodos de concentração conduzem quase sempre à obtenção de produtos de má qualidade, pois se o calor, só por si, é susceptível de alterar um grande número de substâncias, a sua acção é ainda mais prejudicial quando actua, simultaneamente, em presença do oxigénio. Na realidade, se a evaporação for realizada em contacto com o ar e sob agitação, este mistura-se intimamente com o produto a concentrar, o qual fica,

assim, sujeito, durante tempo variável, à acção conjunta de uma temperatura elevada e do oxigénio existente no ar nele incorporado pela agitação.

Mercê disso, os extractos obtidos por este processo podem ser mais ou menos profundamente alterados na sua composição, o que se traduz, entre muitas outras coisas, por se tornarem menos solúveis. Há, pois, toda a conveniência em que a concentração das soluções contendo substâncias alteráveis pela acção conjunta do oxigénio e do calor seja praticada ao abrigo do ar e a temperatura o mais baixa possível.

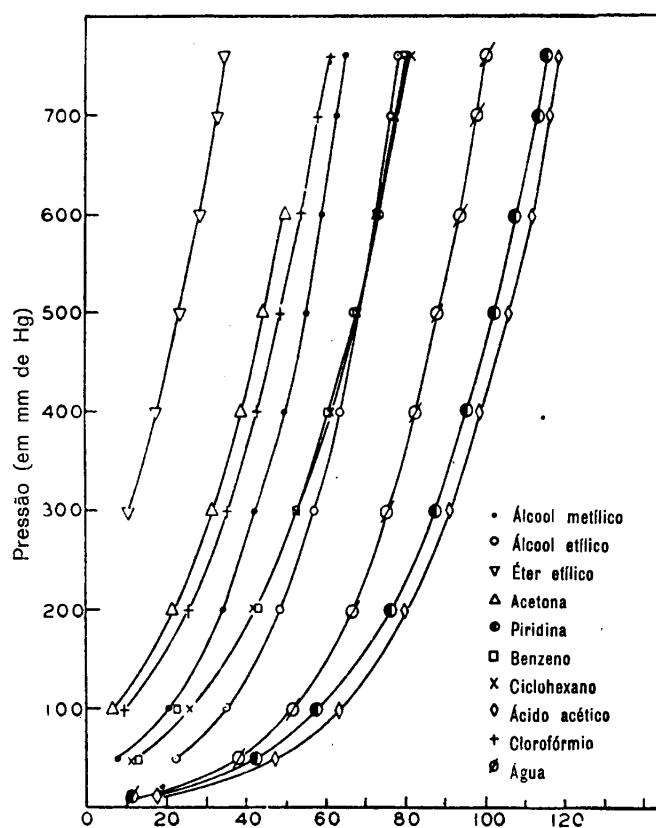


Fig. 354. Pressões de vapor de vários líquidos

Ora, como a temperatura de ebulição de qualquer líquido baixa quando se reduz a pressão sobre ele exercida, surgiu, naturalmente, a ideia de aplicar este princípio à evaporação dos líquidos. A simples observação dos gráficos representando a variação das pressões de vapor de alguns líquidos, reproduzidos na Fig. 354, mostra bem como é possível fazer baixar as suas temperaturas de ebulição por redução da pressão, sendo fácil, por este meio, concentrar soluções aquosas a temperaturas relativamente baixas, da ordem dos 40-50°C, ou menos.

**Tabela CLXVI.** Correspondência entre a unidade de pressão do Sistema Internacional (Pa) e unidades de pressão correntemente utilizadas \*

<i>Unidade</i>	<i>Correspondência à Unidade SI (Pascal)</i>
1 dine.cm <sup>2</sup>	10 <sup>-1</sup> Pa
1 Atmosfera (atm)	101 325 Pa = 101,325 KPa
1 Bar	10 <sup>5</sup> Pa = 0,1 MPa
1 mm Hg	133,322387 Pa
1 Torr	133,322368 Pa
1 Psi	6894,757 Pa = 6,894757 KPa

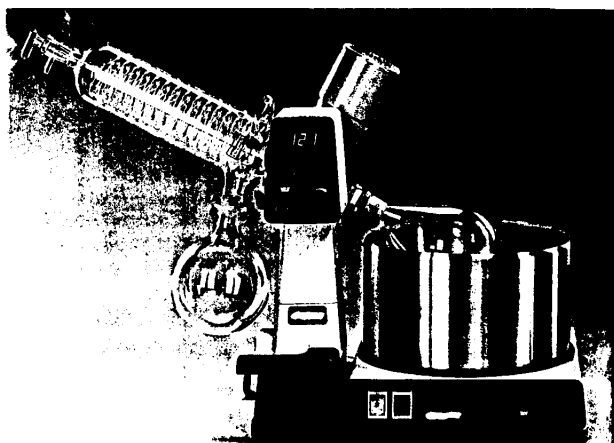
\* Farmacopeia Portuguesa V, 1986.

Esta técnica tem-se revelado de extraordinária utilidade no campo farmacêutico, pois graças a ela tornou-se possível a preparação de muitas formas extractivas mantendo inalterados os princípios activos existentes nas drogas a partir das quais foram obtidas.

Como se compreende, este processo de evaporação exige o emprego de aparelhagem especial, a qual permite trabalhar sob pressão reduzida. A eficiência de tais apar-

relhos depende do grau de vazio que neles se possa obter, pois quanto maior ele for mais baixa será a temperatura de ebulição do líquido a evaporar.

Os evaporadores de vácuo possibilitam, por conseguinte, fazer concentrações a baixa temperatura e devem ser utilizados sempre que possível. É que além de serem económicos, pois exigem menor quantidade de energia calorífica, encurtam o período da operação e permitem a recuperação do solvente, que pode ser utilizado novamente noutras extracções. Oferecem ainda outra vantagem da maior



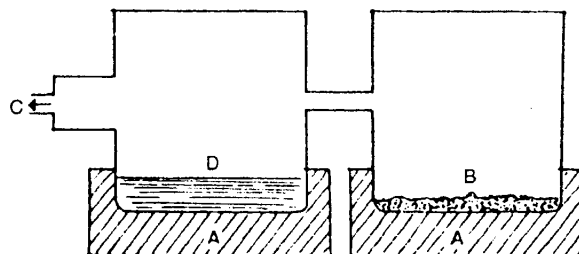
**Fig. 355.** Evaporador rotativo

importância: os produtos neles concentrados, porque estão sujeitos a temperaturas baixas e durante menos tempo, não apresentam aspecto queimado, modificação de cor e alteração dos respectivos constituintes.

A Fig. 355 representa um modelo desses evaporadores.

Para as soluções extractivas opoterápicas recorre-se, com frequência, à liofilização ou aos processos simplificados, de BYLA e de CHOAY, que lhe deram origem. Em qualquer destes dois últimos métodos o órgão, polpado e congelado, é submetido a um vázio intenso, produzido por bombas pneumáticas, e a humidade libertada é fixada numa substância ávida de água, como o ácido sulfúrico.

A Fig. 356 representa, esquematicamente, uma instalação baseada no processo de BYLA.



**Fig. 356.** Esquema de um aparelho para secagem no vázio a temperatura inferior a 0°C, segundo o método de BYLA

A — Salmoura; B — Polpa de órgãos finamente dividida; C — Ligação a uma bomba de vázio; D — Ácido sulfúrico concentrado, mantido a uma temperatura inferior à de B

### 10.1.2.3. Depuração na preparação de extractos

De uma maneira geral, a composição de um extracto não corresponde qualitativa e quantitativamente à composição da droga que lhe deu origem. Com efeito, durante a preparação desta forma farmacêutica há certas operações destinadas a eliminar princípios sem interesse terapêutico e cuja presença poderia diminuir a estabilidade do extracto, depreciando a sua qualidade. Entretanto, a aplicação das operações de depuração carece de extremo critério, pois certos componentes aparentemente inactivos podem desempenhar papel importante no efeito terapêutico do extracto. É o caso, por exemplo, de algumas saponinas susceptíveis de funcionar como agentes solubilizantes dos princípios activos, e de várias flavonas, que, pelas suas propriedades antioxidantes, podem impedir oxidações indesejáveis.

Assim, normalmente, a depuração incide sobre as gorduras, albuminas, resinas, clorofila, mucilagens e substâncias pécicas, cuja presença, em regra, é perniciosa. Em casos bem determinados, podem eliminar-se outros componentes que não os mencionados, como acontece, por exemplo, com os pigmentos da bÍlis de boi, com os catiões alcalino-terrosos, no extracto de alcaçuz, e com a narcotina, no extracto de ópio.

#### 10.1.2.3.1. Eliminação de gorduras

A existência de gorduras num extracto não é aconselhável, pois, além de diminuírem o teor daquele em princípios activos, dificultam a sua dissolução na água e no álcool, tornam-no dificilmente pulverizável e incrementam a sua alteração por fenómenos de rançamento.

Nas circunstâncias referidas, é, pode dizer-se, obrigatória a remoção das gorduras, que se faz quer *na droga*, antes da extracção, quer *na solução extractiva*. Atendendo a que a eliminação dos corpos gordos é efectuada por intermédio de solventes, que devem apresentar a maior especificidade possível, parece mais lógico e fácil desengordurar a droga do que a solução extractiva, uma vez que neste último caso teremos duas soluções (solvente com gordura e solução extractiva), enquanto que no primeiro apenas se separa um líquido de um sólido.

Os dissolventes susceptíveis de utilização para remover gorduras devem permitir uma muito fácil dissolução daquelas e, simultaneamente, não terem qualquer afinidade para os princípios activos. Por outro lado, é desejável que tenham completa inércia química para que não possam funcionar como modificadores das propriedades dos componentes do extracto.

Satisfazendo às condições referidas encontram-se as misturas de pentano e hexano (éter de petróleo ou benzina de petróleo), o hexano puro e a parafina sólida fundida. O éter sulfúrico, empregado por alguns formulários, não nos parece aconselhável, dado o seu poder dissolvente de alcalóides no estado de base e o facto de muitas vezes conter peróxido de etilo, que poderia alterar princípios facilmente oxidáveis.

Efectivamente, é o éter de petróleo ou benzina de petróleo o desengordurante mais vezes empregado na depuração de extractos, pois, apresentando excelente poder dissolvente das gorduras, dissolve mal a maioria dos princípios activos, mesmo quando estes sejam bases alcaloídicas. Emprega-se quer para desengordurar a droga seca, recorrendo-se, em regra, à lixiviação, quer para desengordurar soluções extractivas, circunstância em que basta extrair a gordura da solução por simples agitação com o dissolvente. Quando a solução extractiva for rica em alcalóides é técnica aconselhável proceder à acidificação (transformação dos alcalóides base em sais de alcalóides), a fim de minimizar a dissolução daqueles princípios no desengordurante. Assim, no desengorduramento da solução extractiva de noz vómica, ordena-se que se acidifique o lixiviado alcoólico (previamente concentrado para que fique predominantemente aquoso) com ácido acético, caso aquela solução não seja ácida ao papel de tornasol.

O desengorduramento por intermédio de parafina sólida fundida é susceptível de ser aplicado às soluções extractivas. Para isso, aquelas soluções são aquecidas a uma temperatura de 50-60°C e adicionadas de parafina sólida fundida. A mistura é agitada, durante algum tempo, até solidificação da parafina. Nestas circunstâncias forma-se uma bola de parafina que engloba as gorduras presentes e que, depois, se retira por decantação ou filtração.

Este processo permite retirar, juntamente com as gorduras, outros componentes da solução extractiva que, eventualmente, se dissolvam na parafina.

Quando a quantidade de gordura da droga for diminuta pode proceder-se ao desengorduramento por simples filtração da solução extractiva por um filtro molhado com água, que retém os glicerídeos.

#### 10.1.2.3.2. Eliminação de albuminas

A presença de albuminas num extracto é inconveniente, pois estes princípios podem sofrer alterações moleculares profundas, chegando, em certos casos de decomposição, a originar libertação de ácido sulfídrico. Por outro lado, as soluções extractivas que contêm albuminas são difíceis de concentrar, devido à facilidade de espumação que apresentam, propriedade que também não as recomenda nos extractos acabados.

São, habitualmente, dois os processos utilizados para a remoção das albuminas: coagulação pelo calor e coagulação pelo álcool. O primeiro destes métodos só é aplicável às soluções extractivas, sendo, em regra, suficiente um aquecimento a 80-90°C, seguido de decantação e filtração. A depuração por intermédio do álcool pode fazer-se quer na droga, antes da obtenção da solução extractiva, quer na própria solução extractiva. Em qualquer dos casos é vulgar o emprego do etanol de forte graduação, como o de 95°. Este método é muitas vezes aplicado às soluções extractivas aquosas ricas em albuminas, bastando concentrá-las parcialmente e adicionar-lhes, então, o álcool, numa quantidade de cerca de 60% do peso da droga empregado. Nas condições referidas, o álcool vai actuando sobre as albuminas presentes, sendo necessário um contacto de algumas horas, em regra 12 horas, para se conseguir a coagulação total. Os extractos depurados por esta técnica têm recebido a designação de extractos *hidroalcoólicos*, a qual consideramos imprópria porque sugere um esgotamento da droga por uma mistura hidroalcoólica, o que, na realidade, não sucede.

A depuração de albuminas na própria droga é menos vulgar, embora se tenha utilizado em alguns casos, como com a casca de quina. Efectivamente, esta droga é extremamente rica em albuminas, as quais, quando presentes na solução extractiva, dificultam enormemente a concentração, por se formar abundante espuma. Deste modo, recorre-se à prática de macerar o pó de quina com álcool de 95°, só depois se efectuando o esgotamento da droga por lixiviação com álcool de graduação mais baixa.

#### 10.1.2.3.3. Eliminação de mucilagens

A presença de mucilagens num extracto torna-o facilmente fermentescível e difícil de pulverizar. Uma vez que as mucilagens são pouco solúveis na água fria e susceptíveis de coagularem por adição de álcool, recorre-se, em geral, a estas propriedades para evitar a sua presença nos extractos. Assim, é vulgar proceder-se a uma extracção da droga por maceração aquosa sempre que se pretenda um extracto isento de mucilagem. Quando haja, simultaneamente, albuminas na droga, após maceração pode proceder-se a uma fervura da solução extractiva, a qual origina a coagulação das proteínas. Algumas farmacopeias seguem esta técnica para obter extractos de ratânia, droga rica em taninos (hidrossolúveis), albuminas e mucilagens.

#### 10.1.2.3.4. Eliminação da clorofila e de outros pigmentos

A presença de clorofila nos extractos não é, geralmente, desejada, uma vez que, além da forte cor verde que comunica de início, se vai oxidando e, por isso, modificando o aspecto primitivo do extracto.

A sua eliminação é, em regra, efectuada por concentração parcial da solução extractiva, seguida de repouso, em lugar fresco, por 24-48 horas.

Outro processo de depuração consiste no tratamento das soluções extractivas por adsorventes selectivos da clorofila, aconselhando-se o uso do caulino. Este método, muito prático e rápido, tem o inconveniente de poderem ficar retidos no adsorvente, juntamente com a clorofila, alguns princípios activos, designadamente alcalóides.

A técnica da adsorção é, ainda, utilizada para depurar soluções extractivas de outros pigmentos, nocivos ou sem interesse, como sucede na purificação do extracto de fel de boi, em que a bilirrubina e biliverdina são removidas por tratamento com carvão e terra de infusórios.

#### 10.1.2.3.5. Eliminação de resinas

Normalmente, as resinas são princípios cuja presença nos extractos não tem qualquer interesse terapêutico. Por outro lado, sendo insolúveis na água, criam obstáculos à dissolução dos extractos.

A sua eliminação consegue-se concentrando as soluções extractivas alcoólicas a pequeno volume (o que leva o dissolvente a apresentar fraca graduação alcoólica), submentendo-as, então, a um repouso, mais ou menos prolongado, em lugar fresco. Outras vezes opera-se escolhendo um dissolvente extractivo que dissolva bem os princípios activos sem que, contudo, haja dissolução das resinas. É o que acontece com o extracto de aloés, que alguns obtêm por tratamento da droga pela acetona, que dissolve as antraquinonas mas não as resinas presentes.

### 10.1.3. CLASSIFICAÇÃO DOS EXTRACTOS

Os extractos classificam-se quanto à sua consistência e em relação ao líquido extractivo. Assim, fala-se em *extractos secos* (os que são susceptíveis de se reduzirem a pó e cujo conteúdo em água é de 2-5%), em *extractos firmes ou duros* (os que apresentam consistência de massa pilular e cujo teor de humidade anda à roda de 10%) e *extractos moles* (os que têm uma consistência semelhante à do mel espesso e cuja percentagem de água é da ordem dos 20-25%).

Os extractos secos que são, em regra, preparados por extracção com água ou com álcool, apresentam enormes vantagens sobre os restantes, pois, dado o fraco teor de humidade, conservam-se melhor e são mais fáceis de manejar. Entretanto, devem ser acondicionados em recipientes de vidro ou de porcelana hermeticamente fechados, sendo algumas vezes necessário acondicioná-los em exsiccadores, pois tendem a absorver a água. Utilizam-se, de preferência, para preparar pós, comprimidos e cápsulas.

Os extractos firmes, também chamados *extractos pilulares*, são menos utilizados entre nós que os moles ou os secos, podendo, contudo, servir para a preparação de pomadas, pílulas e supositórios. Como tendem a perder humidade, tornando-se muito duros, é, também, recomendável que sejam conservados em recipientes hermeticamente fechados. Finalmente, os extractos moles são os mais difíceis de manejar, devido à sua consistência e, também, aqueles que mais facilmente sofrem decomposição dos seus princípios activos.

De tudo o que se disse compreende-se que as farmacopeias dêem a preferência aos extractos secos, cujo número excede normalmente o dos seus congéneres. Na F.P. IV, contudo, o número de extractos moles é largamente superior ao de extractos secos (75% de extractos moles), nela não vindo inscrito qualquer extracto firme.

A classificação dos extractos em relação ao líquido extractivo leva a considerar as seguintes variedades: *extractos aquosos* (preparados por maceração, infusão, lixiviação e digestão), *extractos alcoólicos* (maceração ou lixiviação), *extractos etéreos* (lixiviação) e *extractos acetónicos* (maceração).

#### 10.1.4. COMPOSIÇÃO DOS EXTRACTOS

Os extractos, além dos seus princípios activos, que podem ser alcalóides, flavonas, heterosídeos, quinonas, taninos, saponosídeos, etc., contêm sempre apreciáveis quantidades de matéria inerte. Mercê desta circunstância, um extracto seco corresponde a uma concentração em princípios activos que pode variar entre duas a sete vezes a do pó da droga. É claro que o rendimento extractivo depende de inúmeros factores, como a natureza e contextura da droga, o dissolvente utilizado e a operação de extracção empregada. Assim, as flores dão mais rendimento do que as folhas, estas mais do que os caules, que por sua vez cedem mais constituintes que as raízes e lenhos. As drogas secas dão maior rendimento do que as drogas recentes; a água é um líquido extractivo mais energético do que o álcool e a maceração dá maior quantidade de extracto do que a lixiviação. Dadas as variantes que referimos, não é de admirar que o rendimento dos extractos possa oscilar entre 9 e 30%, em relação à droga.

### 10.1.5. ENSAIO DOS EXTRACTOS

O ensaio dos extractos não é um conjunto de operações que se façam exclusivamente sobre um extracto acabado. Efectivamente, na maioria dos casos é necessário proceder-se à verificação do extracto ou da solução extractiva, para se acertar o teor dos princípios activos ao título desejado. Só depois desta última operação, a que daremos o nome de *diluição*, poderemos considerar acabada a preparação do extracto.

De uma maneira geral, a verificação de um extracto compreende a apreciação dos seus caracteres organolépticos e propriedades físicas e a identificação e dosagem dos seus princípios activos.

#### 10.1.5.1. Cor

Normalmente, a cor dos extractos varia do acastanhado ao castanho mais escuro, sendo de considerar, também, os extractos esverdeados, provenientes de drogas com clorofila.

Em regra, os extractos obtidos por concentração no vazio apresentam cores mais claras do que os que resultaram de evaporação ao ar livre, porquanto, nestes últimos, há possibilidades de oxidação. A cor escura de um extracto é, geralmente, indício de alteração de princípios da droga, devida a oxidações.

#### 10.1.5.2. Densidade

A densidade, a 15°C, dos extractos pode variar entre 1,3 e 1,5. A apreciação da densidade das soluções extractivas, antes da concentração, pode elucidar quanto ao rendimento do extracto. Assim, de um modo geral, pode estabelecer-se a seguinte relação:

<i>Densidade, a 15°</i>	<i>Rendimento, %</i>
1,100	25,00
1,080	20,00
1,020	5,00
1,005	1,25
1,001	0,25

#### 10.1.5.3. Solubilidade

Na maioria das vezes a determinação exacta de um coeficiente de solubilidade é impraticável, dada a circunstância do extracto ser um produto heterogéneo. Por isso, na prática, faz-se um ensaio aproximado que consiste em tentar dissolver 2 g de extracto em 40 ml de dissolvente, e filtrar. Considera-se solúvel o extracto que deixar apenas um pequeno resíduo de material por dissolver.

Como se compreende, um extracto aquoso deve dissolver-se na água e um extracto alcoólico no álcool com idêntica graduação ao que serviu para o preparar. Secundariamente, um extracto alcoólico pode dissolver-se na água, quando na sua preparação este último veículo serviu para retomar o resíduo de evaporação da solução alcoólica extractiva inicial.

Entre as misturas de dissolventes que se mostram mais eficazes para dissolver um grande número de extractos, citamos a de glicerina com água e álcool, na proporção de 3:6:1, respectivamente.

#### 10.1.5.4. Cinzas

Pode apresentar algum interesse a determinação das cinzas de um extracto, operação em que se calcinam, em cápsula tarada, 2 g do produto. Em certos casos essa determinação poderá incidir, ainda, na avaliação das *cinzas solúveis* e *insolúveis* do extracto. Alguns formulários estabelecem que deve ser pesquisada no extracto em exame a presença de *cobre* e de *chumbo*, metais que são considerados como impurezas cedidas pelos aparelhos em que se efectuou a concentração das soluções extractivas.

#### 10.1.5.5. Humidade

A determinação do teor de água de um extracto define, de certo modo, o tipo de preparação galénica obtida: extractos secos, com 2-5% de humidade; extractos firmes com 10%; extractos moles, com 20-25% de humidade. Na avaliação do teor de água deve partir-se de 2 g de extracto, operando-se por secagem até peso constante, a 100-105°C, ou, se houver matéria volátil, como essências, a 50°C. Podem, também, utilizar-se outros processos de determinação da humidade, como o de KARL-FISHER e o do arrastamento de água pelos vapores de tolueno ou de xilol, utilizando um tubo de DEAN e STARK, que se revela prático e suficientemente exacto para o fim pretendido.

É importante neste ponto chamar a atenção do leitor para o facto de muitas vezes não haver perfeita correspondência entre a humidade de um extracto e a consistência que apresenta.

Assim, extractos diferentes, com igual teor de água, podem apresentar consistência muito diferente, o mesmo podendo acontecer a extractos da mesma droga preparados por processos diversos. BÜCHI assinala o primeiro destes casos e DEL POZO verificou, por seu turno, que extractos de beladona com o mesmo teor em água podiam apresentar consistência muito diferente.

#### 10.1.5.6. Identificação de extractos

Para os extractos que possuem princípios activos facilmente caracterizáveis por intermédio de reacções de coloração ou de precipitação, como os alcalóides, a identificação é, afinal, um típico caso de análise farmacognóstica.

Pode, entretanto, haver necessidade de caracterizar o produto total, ou porque os seus princípios, mal definidos, sejam difíceis de identificar especificamente, ou porque se admita uma fraude em que a um material inerte se adicionaram determinados compostos activos, mas sintéticos. Nestas circunstâncias, pode recorrer-se aos ensaios de capilaridade que citámos a propósito das tinturas. Para isso, dissolve-se o extracto em álcool da mesma graduação que serviu para o obter (0,4 g a 1 g de extracto em 20 ml de etanol), procedendo-se à execução de capilarogramas nas condições descritas anteriormente. O aspecto dos capilarogramas, à luz do dia e U.V., e as modificações que se observam depois de tratados com vários reagentes são características que, em regra, elucidam correctamente na diagnose de um extracto.

Como reagentes para “toque” nos capilarogramas usam-se os vapores de amoníaco, a soda ou potassa N/1 em metanol, o cloreto férrico a 1%, o ácido azótico N/1, o ácido clorídrico N/1, o reagente de DRAGGENDORF e outros. Os resultados obtidos por KOKOSKI e colaboradores no ensaio de 131 pós de diferentes drogas podem auxiliar o prático na resolução do problema de caracterização dos extractos.

Ao lado dos ensaios de capilaridade não queremos esquecer os de cromatografia<sup>1</sup> e de electroforese, mais delicados e com a vantagem de identificar alguns dos componentes dos extractos. DU BAN, numa revisão de conjunto sobre o assunto, refere algumas das mais empregadas técnicas de identificação.

---

<sup>1</sup> O Atlas de WAGNER *et al.*, que já referimos a propósito das tinturas, constitui, igualmente, uma preciosa ajuda para a identificação dos extractos vegetais por cromatografia em camada fina.

### 10.1.5.7. Dosagem

Como é evidente, dada a multiplicidade de drogas de que se obtêm extractos, e sabido, por outro lado, que muitas delas são empregadas na terapêutica, não pela existência de princípios bem definidos, mas porque se verificou empiricamente a sua utilidade, é natural que não seja possível dosear todos os extractos. Assim, a F.P. IV manda dosear alguns daqueles que foram obtidos a partir de drogas heróicas — *beladona*, *cola*, *ipecacuanha*, *meimendo*, *noz vómica*, *ópio*, *quina*, titulando também os extractos de *feto macho* e de *maçãs ferruginoso*.

As dosagens dos extractos mencionados são relativamente simples, quase sempre baseadas nos princípios gerais que regem a dosagem dos alcalóides. A titulação do extracto de *feto macho* consiste numa apreciação do teor em filicina bruta e a do extracto de *maçãs ferruginoso* comporta uma avaliação de conteúdo em ferro ( $\text{Fe}^{+++}$ ), o que é apenas um processo indirecto, visto que no extracto só deve estar presente o *ião ferroso*.

Por vezes e para lá dos casos mencionados, pode o farmacêutico ter necessidade de dosear, mesmo aproximadamente, um extracto rico em princípios menos acessíveis de titular do que os referidos anteriormente. É o que acontece com certos extractos, ricos em saponinas, como o de *sénega*. Neste caso pode servir a determinação de um *índice de espuma*, realizada nos moldes habituais: maior diluição, referida a 1 g de extracto, capaz de produzir um anel de 1 cm de altura de espuma persistente durante 15 minutos.

Para concluir a preparação de qualquer extracto, dotado de apreciável actividade farmacológica, torna-se necessário proceder à sua dosagem e, em função do valor encontrado, *diluí-lo* com material inerte de modo a que apresente o teor em princípios activos que lhe está fixado. Assim, por exemplo, a Farmacopeia Portuguesa IV estabelece que o extracto de *ópio* (aquoso e seco) deve apresentar um teor de 20% em morfina anidra. Suponhamos que a quantidade de morfina no extracto em exame era de 25%. Teríamos, por conseguinte, de diluir o referido extracto de modo a que o título baixasse para 20% de morfina anidra, ou, o que é o mesmo, a cada 80 g do extracto teríamos de juntar 20 g de diluente.

Quando se trate de um extracto mole, a F. P. IV manda evaporar uma parte alíquota da solução extractiva até consistência de extracto mole, procedendo à dosagem dos princípios activos nessa fracção e diluindo a solução extractiva remanescente em função do valor encontrado.

São diversos os diluentes que se utilizam na correcção dos extractos, podendo citar-se, para os *extractos secos*, a lactose, sacarose, glucose, amidos de milho ou de arroz, fosfato tricálcico e extracto da droga menos rico ou esgotado em princípios activos. Destes diluentes parece mais aconselhável a lactose, por ser levemente redutora (protecção dos princípios oxidáveis) e muito hidrossolúvel.

A diluição com extractos da droga menos ricos ou esgotados em princípios activos é o método seguido, habitualmente, na indústria, pois é o mais conveniente do ponto de vista económico<sup>1</sup>.

Para os *extractos moles* pode utilizar-se como diluente o extracto de grama ou um da droga esgotado ou menos rico em princípios activos.

#### 10.1.6. FORMULÁRIO DOS EXTRACTOS

São numerosos os extractos inscritos na F.P. IV, havendo-os provenientes de extracções aquosas, alcoólicas e etéreas. Poucos desses são extractos secos — fel de boi, noz vômica, ópio e ratânia — apresentando-se os restantes 20 sob a forma de extracto mole.

A Tabela CLXVII cita os extractos oficiais, indicando os solventes utilizados, a operação extractiva a que se recorreu, a temperatura de concentração da solução extractiva, a consistência e o emprego farmacoterapêutico do extracto.

Pela análise da tabela CLXVII observamos que a maioria dos extractos é obtida por extracção alcoólica, conduzida por lixiviação. Notamos, também, que a temperatura de concentração das soluções extractivas é, em regra, a do banho de água a 70°C, constituindo excepção os extractos contendo princípios averiguadamente frágeis ou voláteis (beladona, meimendo, noz vômica e cicuta). A temperatura, anormalmente baixa, de 40°C, estipulada para a concentração da solução extractiva do feto macho, deve-se à volatilidade do dissolvente (éter).

Observamos ainda que, em três casos (alcaçuz, genciana e grama), se trabalha por maceração, recorrendo-se à solução de clorofórmio como líquido extractivo. É que, sendo as drogas facilmente fermentescíveis e demorada a maceração, interessa evitar autólices, para o que se recorre ao clorofórmio, que actua como um anti-séptico, susceptível de ser removido, posteriormente.

No caso do ópio utiliza-se a maceração fraccionada (maior rendimento do que a maceração simples) em água fervida. Efectivamente, a morfina é facilmente oxidável, evitando-se a presença do oxigénio na água por intermédio de fervura recente.

Apenas em dois casos — cânhamo indiano e fel de boi — se emprega o álcool de 90°. Tal escolha deve-se ao facto dos princípios do cânhamo serem de natureza resinosa, enquanto que a bilis de boi, tendo muita água como constituinte, carece de um álcool de elevada graduação para que, em presença daquela, fique na diluição conveniente.

Na Tabela CLXVIII mencionam-se os extractos com doseamento inscritos na F.P. IV, referindo-se, também, as doses máximas dos mais activos.

---

<sup>1</sup> Algumas vezes, aparecem no comércio certas diluições de extractos moles com lactose ou pós vegetais, as quais se destinam, não a corrigir o seu teor em princípios activos, mas a tornar secos esses extractos. Estas preparações são conhecidas por *etratos*, sendo mais diluídas que os extractos correspondentes.

Tabela CLXVII. Extractos inscritos na Farmacopeia Portuguesa IV

<i>Extracto</i>	<i>Dissolvente</i>	<i>Operação Extractiva</i>	<i>Concentração</i>	<i>Consistência</i>	<i>Emprego</i>
Alcaçuz	Sol. clorofórmio	Maceração fraccionada	b.a.(*)	mole	Edulcorante; acção ACTH
Beladona	Álcool de 70°	Lixiviação	50°	mole	Anticolinérgico
Cânhamo indiano	Álcool de 90°	Lixiviação	b.a.	mole	Analgésico e sedativo
Cáscara sagrada	Álcool de 50°	Lixiviação	b.a.	mole	Purgativo
Cícuta	Álcool de 70°	Lixiviação	60°	mole	Sedativo externo
	Ac. acét. a 1:300				
Cola	Álcool de 60°	Lixiviação	b.a.	mole	Estimulante (analéptico cárdio-respiratório)
Coloquintidas	Álcool de 70°	Lixiviação	50°	mole	Purgativo
Fel de boi	Álcool de 90°	Maceração	75-85°	seco	Colagogo e colerético
Feto macho	Éter	Lixiviação	40°	mole	Tenífugo
Genciana	Sol. clorofórmio	Maceração	b.a.	mole	Estimulante do apetite (amargo)
Gramma	Sol. clorofórmio	Maceração	b.a.	mole	Diluyente de extractos
Hamamélia	Álcool de 60°	Lixiviação	b.a.	mole	Adstringente
Ipecacuanha	Álcool de 70°	Lixiviação	b.a.	mole	Emético; expectorante
Lactucário	Álcool de 60°	Maceração	b.a.	mole	Sedativo da tosse
Maças ferruginosas	Água	Maceração	b.a.	mole	Anti-anémico
Meimendro	Álcool de 70°	Lixiviação	50°	mole	Anticolinérgico. Sedativo
Noz vómica	Álcool de 70°	Lixiviação	70°	seco	Estimulante do apetite. Nevrostónico
Ópio	Água fervida	Maceração fraccionada	60°	seco	Hipnótico e sedativo
Quina	Álcool de 80°	Lixiviação	b.a.	mole	Antimalárico. Hipotermizante
Ratânia	Água	Infusão	b.a.	seco	Adstringente
Ruibarbo	Álcool de 60°	Lixiviação	b.a.	mole	Purgativo
Salsaparrilha	Álcool de 60°	Lixiviação	b.a.	mole	Depurativo do sangue
Sénega	Álcool de 70°	Lixiviação	b.a.	mole	Expectorante

\* Por b.a. entende-se o aquecimento a banho de água, a temperatura que não exceda 70°C

Tabela CLXVIII. Extractos com doseamento, inscritos na Farmacopeia Portuguesa IV \*

<i>Extracto de:</i>	<i>Teor em princípios activos</i>	<i>Doses máximas</i>	
		<i>Por uma só vez</i>	<i>Em 24 horas</i>
Beladona	1% de alcalóides totais	30 mg	90 mg
Cola	5% de cafeína	—	—
Feto macho	20% de filicina	—	—
Ipecacuanha	7% de alcalóides totais	60 mg	60 mg
Maças ferruginoso	4,5% de ferro (Fe <sup>2+</sup> )	—	—
Meimendro	0,3% de alcalóides totais	30 mg	100 mg
Noz vómica	16% de alcalóides totais	15 mg	45 mg
Ópio	20% de morfina anidra	75 mg	225 mg
Quina	10% de alcalóides totais	—	—

\* As doses máximas estabelecidas na F. P. IV são mais elevadas do que as que indicamos.

#### *Extracto de Beladona*

A F.P. IV indica a seguinte técnica para obtenção do extracto mole de beladona

Beladona em pó grosso n.º III <sup>1</sup>..... 1000 g  
 Álcool de 70° ..... q.b.

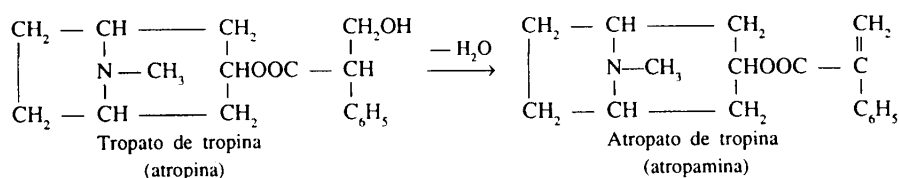
Humedeça a beladona com 500 g de álcool; macere em vaso tapado por 2 horas e no deslocador por 24 horas, depois de juntar o álcool conveniente. Submeta à destilação, destile para recuperar todo o álcool, evapore o resíduo da destilação a banho de água, até ficar reduzido a cerca de dois mil gramas, deixe assentar durante 24 horas, em lugar fresco, e decante. Trate repetidas vezes por água quente a massa resinosa que se separou, reúna as águas dos vários tratamentos ao líquido decantado, filtre e evapore a banho de água em temperatura que não exceda 50°C, até à consistência de extracto mole, juntando-lhe previamente, se for necessário, quanto baste de extracto de grama para que o produto final contenha 1 por cento de alcalóides totais.

A beladona é uma droga que contém l-hiosciamina e atropina, como principais componentes, ao lado da clorofila, resina, sais de colina, cloretos e nitratos alcalinos.

Sendo a hiosciamina cerca de 5-8 vezes mais activa farmacologicamente do que a atropina e resultando esta da racemização da primeira, por efeito do calor e de alguns dissolventes, parece lógico que um dos cuidados a observar na obtenção deste extracto seja efectuar a concentração da solução extractiva a baixa temperatura. Por outro lado, a

<sup>1</sup> Obtido por peneira de arame com 500 malhas por cm<sup>2</sup>.

própria atropina em solução e por aquecimento pode desidratar-se transformando-se em atropamina, destituída de propriedades midriáticas:



A clorofila e as resinas presentes nas folhas de beladona são eliminadas por repouso da solução extractiva, depois de concentrada parcialmente. Entretanto, lembramos que uma depuração eficiente apenas se consegue com um repouso de 48 horas e não de 24 horas, como indica a F.P. IV.

A anterior edição da F.P. preconizava a obtenção de um extracto seco, mas a dificuldade de conservação daquele, devida à presença de substâncias higroscópicas (sais de colina, cloretos e nitratos), levou a substituí-lo, na IV edição, por um extracto mole.

Não julgamos ter sido este o critério de eleição, pois o extracto seco, quando acondicionado em exsiccador não sofre alterações apreciáveis. Por outro lado, é possível, segundo CREANGA *et al.*, remover os compostos higroscópicos da beladona desde que se trate o extracto por uma mistura de tetracloreto de carbono e clorofórmio (que não dissolve aquelas substâncias, mas dissolve os princípios activos) e se retome a solução obtida por água ácida<sup>1</sup>.

Aliás, já anteriormente LÜDY tinha obtido extractos de beladona pouco higroscópicos e A. DEL POZO (1949) relata as condições de trabalho que podem fazer variar aquela propriedade.

A F.P. IV estabelece que o extracto de beladona, mole, que inscreve, deva titular 1 por cento de alcalóides totais. Uma vez que as actividades farmacológicas da atropina e da hiosciamina são quantitativamente bastante diversas e que estes alcalóides têm o mesmo peso molecular, é evidente que a dosagem química do extracto não pode dar uma ideia rigorosa do seu valor. Deste modo, tem-se aconselhado, como complemento da titulação química, a dosagem biológica do extracto, que é a única que nos pode elucidar convenientemente para estabelecer posologias. PUECH e REFFAY descrevem uma técnica cromatográfica para separar a hiosciamina da atropina, a qual é susceptível de aplicação ao extracto de beladona.

O extracto de beladona emprega-se como anticolinérgico (acção parassimpaticolítica, devida à l-hiosciamina e à atropina), como espasmolítico, usando-se em pomadas, supositórios e comprimidos, mesmo de acção prolongada.

Dose máxima: 30 mg-90 mg.

<sup>1</sup> Esta mistura de dissolventes é tóxica.

*Extracto de Fel de Boi*

O extracto seco de fel de boi é obtido de acordo com a seguinte técnica:

Fel de boi .....	800 g
Álcool de 90° .....	1500 g

Macere por 48 horas o fel em mil gramas de álcool, decante, submeta o resíduo a igual maceração no álcool restante; reúna os macerados, filtre no fim de 24 horas, destile até obter dois terços do álcool empregado e evapore o resíduo a banho de água, em temperatura compreendida entre 75 e 85°C, até à consistência de extracto duro; seque por evaporação na estufa à mesma temperatura. Reduza a pó fino.

Se for necessário, misture ao extracto quanto baste de amido de arroz para que o produto pese 100 g.

Trata-se de um extracto seco, alcoólico, que se obtém da bÍlis recente de boi por maceração fraccionada com etanol de 90°. Atendendo a que a bÍlis apresenta elevado teor de água, a solução extractiva final fica com uma graduação alcoólica de 60-65°.

Os princípios que interessa extrair são os ácidos biliares (ácido taurocólico e glicocólico) que são obtidos sob a forma de glicocolato de sódio (cerca de 7%) e de taurocolato de sódio (cerca de 2%). Estas substâncias são hidrossolúveis, mas utiliza-se o álcool como líquido extractivo não só para evitar fermentações, mas também para coagular a *mucina* existente na droga. De resto, os sais biliares dissolvem-se bem em álcool de 60-65°. Alguns formulários sugerem que se proceda à depuração dos pigmentos que acompanham os ácidos biliares. Efectivamente, a bilirrubina e a biliverdina não podem ser consideradas como substâncias cuja presença seja desejável nos extractos, devendo ser removidas por adsorção com carvão activado e terra de infusórios (os macerados são tratados pelos adsorventes referidos e a mistura é filtrada).

O extracto de fel de boi utiliza-se como colagogo e colerético, devendo ser conservado em exsicadores, pois é muito higroscópico.

*Extracto de Grama*

Grama em pó grosso n.º III .....	1000 g
Álcool .....	600 g
Soluto de clorofórmio .....	q.b.

Humedeça o pó com 300 g de soluto de clorofórmio; macere em vaso tapado por 2 horas e no deslocador por 24 horas, depois de juntar o soluto de clorofórmio conveniente. Submeta à deslocação e evapore até ficar reduzido a quinhentas gramas; deixe

arrefecer, junte o álcool, deixe em contacto durante 12 horas, decante, filtre e evapore a banho de água até à consistência de extracto mole.

Este extracto é preparado por lixiviação em água cloroformada, sendo o clorofórmio usado como conservante para evitar as alterações que os açúcares, presentes em apreciável quantidade, poderiam sofrer.

Como na lixiviação aquosa se dissolvem as albuminas da droga, procede-se à depuração destas, por intermédio do álcool. Trata-se de um extracto inerte, que se emprega como diluente de extractos moles mais concentrados do que o que está estipulado, e como excipiente pilular.

### *Extracto de Ópio*

Este extracto, conhecido, também, por *extracto tebaico*<sup>1</sup>, é preparado, de acordo com a F.P. IV, pela seguinte técnica:

Ópio em pó grosso .....	1000 g
Água destilada recentemente fervida e resfriada...	q.b.

Macere, por 24 horas, em 6000 g de água, agitando frequentes vezes; coe, espremendo ligeiramente; submeta o resíduo a duas novas macerações, por 12 horas, em 3000 g de água, de cada vez; coe do mesmo modo. Reúna os macerados, deixe clarificar pelo repouso em lugar fresco, decante e evapore a banho de água, até à consistência de extracto mole. Dissolva em 4000 g de água, filtre e evapore a banho de água, em temperatura que não exceda 60°C, até à consistência de extracto duro; seque por evaporação na estufa à mesma temperatura. Reduza a pó fino.

O ópio é um suco concreto, rico em alcalóides fenantrénicos (12% de morfina, 1% de codeína, 0,5% de tebaína, etc.) e isoquinoleicos (1% de papaverina, 5% de narcotina, 0,5% de narceína, etc.), que, em parte, se encontram sob a forma de sais do ácido mecónico. Contém, ainda, resinas, gorduras, mucilagens, matérias corantes e odoríferas, sais minerais e ácidos orgânicos.

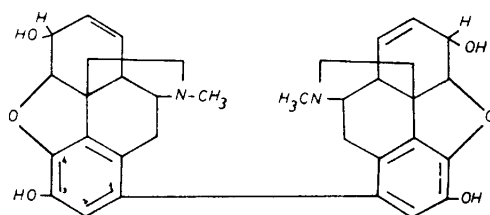
Os alcalóides de núcleo fenantrénico são predominantemente narcóticos e analgésicos, excepção feita à tebaína, que é destituída de interesse por ser muito tóxica, enquanto que os alcalóides derivados da isoquinoleína não apresentam efeito hipnótico nítido.

O alcalóide principal do ópio que mais interessa extrair e proteger é a morfina, que é monobásica e cristaliza com uma molécula de água, a qual perde por aquecimento a

---

<sup>1</sup> Ver tintura de ópio.

100°C. A morfina, insolúvel em água fria, na forma básica, dissolve-se nas soluções alcalinas e alcalino-terrosas com formação de morfinais (sais da sua função fenólica), mas precipita por adição de amónia diluída. É um alcalóide facilmente oxidável, transformando-se em oxidimorfina, oximorfina ou pseudo-morfina, de cor amarela, cuja estrutura corresponde à ligação de duas moléculas de morfina por intermédio dos carbonos C(1) – C(1):

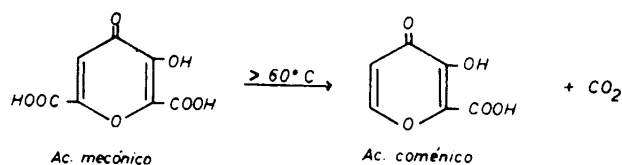


Dada esta facilidade de alteração da morfina, compreende-se que na obtenção do extracto de ópio se utilize água recentemente fervida, para eliminar a acção deletéria do oxigénio.

A obtenção do extracto pode fazer-se por maceração aquosa fraccionada, uma vez que a morfina presente no ópio se encontra sob a forma de sais hidrossolúveis, especialmente *meconato*.

Como este extracto deve ser predominantemente narcótico e analgésico, é óbvio que podem considerar-se destituídas de interesse a tebaína, papaverina, narcotina e narceína. Dado, porém, que apenas a narcotina (o seu nome é *noscapina*, visto a designação tradicional de narcotina sugerir um efeito narcótico que não apresenta) aparece no ópio numa percentagem importante (5%), é compreensível que somente se procure eliminar este alcalóide <sup>1</sup>.

Essa depuração é efectuada por vários processos, mas, em regra, baseia-se na circunstância de a narcotina precipitar de uma solução aquosa, quando o pH do meio seja superior a 4. Ora, acontece que o aquecimento das soluções aquosas extractivas do ópio origina a transformação do ácido mecónico presente em ácido coménico, com evidente subida do pH:



Como a quantidade total de ácido mecónico no ópio (livre e combinado com os alcalóides) oscila entre 4 e 6%, a descarboxilação que assinalámos reveste-se do maior interesse, compreendendo-se, assim, porque manda a F.P. IV concentrar os macerados e

<sup>1</sup> A noscapina ou narcotina apresenta propriedades anti-tússicas.

retomar o resíduo por água, filtrando depois a solução obtida. Por outro lado, acontece, em geral, que os macerados aquosos já têm, antes do aquecimento, um pH à volta de 4,5-5,2, condição que, como vimos, é favorável à precipitação da narcotina.

As albuminas presentes são coaguladas pelo aquecimento a que se sujeita a solução extractiva durante a depuração da narcotina, eliminando-se, também, nessas circunstâncias, certos compostos voláteis odoríferos. As resinas são separadas da solução extractiva por repouso em lugar fresco.

O extracto seco de ópio deve ser doseado, recorrendo a F.P. IV à separação da morfina dos restantes alcalóides, mercê da propriedade que apresenta de se dissolver em solução de hidróxido de cálcio e do morfínato formado originar a morfina base, por acção do cloreto de amónio.

Embora o método de dosagem inscrito na F.P. IV seja suficientemente exacto, tem o inconveniente de obrigar à utilização de uma grande quantidade de extracto (5 g), razão por que na prática de rotina se recorre a outras técnicas de titulação.

PRISTA e MIRANDA descrevem um processo rigoroso de controlo que tem a vantagem de permitir trabalhar com 0,5 g de extracto. O método baseia-se na separação dos alcalóides do extracto por cromatografia em papel, num sistema constituído por álcool amílico, etanol e água (4:4:2,5). Eluída a mancha correspondente à morfina, procede-se à sua transformação em derivado nitrosado (desmetilação da morfina e formação de grupo nitroso, por intermédio do nitrito de sódio em meio ácido), que apresenta cor castanha, cuja intensidade é proporcional à quantidade de morfina presente. Num fotocolorímetro, determina-se a extinção em 450 nm.

Além da dosagem da morfina pode apresentar interesse a pesquisa de narcotina no extracto. Recomendamos a cromatografia em papel, usando como desenvolvimento uma mistura de dioxano, ácido fórmico e água (90:5:9,5), segundo a técnica preconizada por KROGERUS. Neste sistema a narcotina apresenta um  $R_f = 0,94$ , bastante diferente do da papaverina (0,87), alcalóide de que é difícil separar por cromatografia em papel.

O extracto de ópio é utilizado como analgésico e antidiarreico, em doses de 0,01 a 0,05 g por dia, em poções, limonadas, pílulas, cápsulas e supositórios. Para medicina infantil é necessário utilizar doses de extracto inferiores às que se calculam pelas fórmulas de YOUNG ou de COWLING, em relação à dose para o adulto.

#### *Extracto de Ratânia*

Ratânia em pó grosso .....	1000 g
Água destilada .....	8000 g

Infunda, por 24 horas, em 5000 g de água fervente; coe espremendo; submeta o resíduo a igual tratamento com a água restante; reúna os dois infusos, ferva até ficar

reduzido a mil gramas, deixe assentar durante 24 horas em lugar fresco, decante, filtre e evapore a banho de água até à consistência de extracto mole. Estenda em camada delgada e continui a evaporação na estufa a 60°C, até obter extracto seco.

A análise da técnica preconizada pela F.P. IV para obter este extracto mostra não ser muito feliz o processo descrito. Efectivamente, na ratânia, além dos princípios adstringentes (tanino, conhecido por ácido ratânio-tânico, vermelho de ratânia), existe apreciável quantidade de resinas, albuminas e mucilagens. Estas últimas, que se dissolvem em água fervente, são pouco solúveis em água fria, e as albuminas dissolvem-se a frio e coagulam pelo calor. Ora, uma vez que a F.P. IV opera por infusão dupla, as mucilagens e as resinas dissolvem-se, embora as albuminas sejam coaguladas. Daqui resulta ter sempre este extracto notável quantidade de mucilagens e haver necessidade de se deixar em repouso a solução extractiva para que precipitem as resinas.

Parece mais adequado trabalhar por dupla maceração (que evita a dissolução das mucilagens e permite a extracção quantitativa dos taninos), procedendo-se, depois, ao aquecimento à ebulição da solução extractiva para que as albuminas sejam eliminadas.

O extracto de ratânia é incompatível com os sais de ferro, alcalóides e gelatina, o que se deve à reacção com os taninos.

Este extracto é utilizado como adstringente e antidiarreico, em poções e outras formas de uso oral, como adstringente, em óvulos, e como anti-hemorroidário, em supositórios.

Segundo KLIGMAN, cerca de 25% dos extractos de ratânia utilizados em preparações de uso tópico podem provocar sensibilização cutânea.

### *Extracto Hepático*

O extracto hepático ou extracto de fígado é obtido a partir dos fígados de mamíferos, por extracção aquosa e concentração.

Pode conseguir-se um extracto de relativa pureza (*extracto bruto*) ou suficientemente refinado para administração parenteral, sendo, nesse caso, rico em vitamina B<sub>12</sub> (*extracto refinado*).

A obtenção do extracto hepático compreende diversas fases extractivas, nas quais se pretendem eliminar diferentes impurezas (proteínas, gorduras, substâncias hipotensores, como a histamina), e enriquecer o extracto em cianocobalamina. Para isso, opera-se a diversos valores de pH e recorre-se ao uso de solventes, procurando, em regra, um produto dotado de alto grau de pureza mediante o emprego de técnicas cromatográficas ou de simples precipitações com reagentes selectivos.

Embora os processos variem de firma para firma, pode, contudo, apresentar-se um esquema geral, baseado no seguinte: a partir da polpa de fígados frescos faz-se uma extracção a pH 9 (para impedir a autólise) com álcool de 70°, seguida de lavagem com

éter, para eliminar as gorduras, e, finalmente, com álcool de 90 a 95°, que dissolve a histamina; a extracção é feita a 70°C, temperatura que permite a coagulação das albuminas.

O extracto assim obtido é um extracto pouco puro — *extracto bruto* — que pode servir, directamente, para administração oral. O seu conteúdo em vitamina B<sub>12</sub> é relativamente baixo mas nele existem numerosos aminoácidos, vitaminas do complexo B e, com certa frequência, princípios que se consideram dotados de acção antitóxica.

A Tabela CLXIX esquematiza as operações consideradas fundamentais na obtenção do extracto bruto de fígado.

De um modo geral, 1 ml de extracto bruto, que se apresenta como um líquido xaroposo, castanho-escuro, mas límpido, corresponde a 1000 g de fígado fresco. Na verdade, tal correspondência tem pouco interesse, pois o extracto será mais ou menos activo consoante as regras que se observaram durante a sua obtenção.

Os extractos destinados à administração parenteral são extractos brutos que sofrem refinação posterior: diálise, passagem por gele de sílica, lavagem com *n*-butanol, precipitação com acetato de chumbo, com ácido fosfotúngstico, com sal de Reinecke, etc.

Entre as operações de depuração figuram as lavagens com acetona e a passagem através de permutites e outros adsorventes.

A Tabela CLXX esquematiza as operações de refinação executadas a partir de um extracto bruto.

Nas circunstâncias citadas, obtém-se um extracto que se apresenta como um líquido cuja cor varia do castanho-claro ao róseo, e de pH compreendido entre 4 e 6. Estes extractos hepáticos são, fundamentalmente, *antianémicos* e diferem de outros extractos

Tabela CLXIX. Operações básicas, executadas na preparação de um extracto bruto de fígado

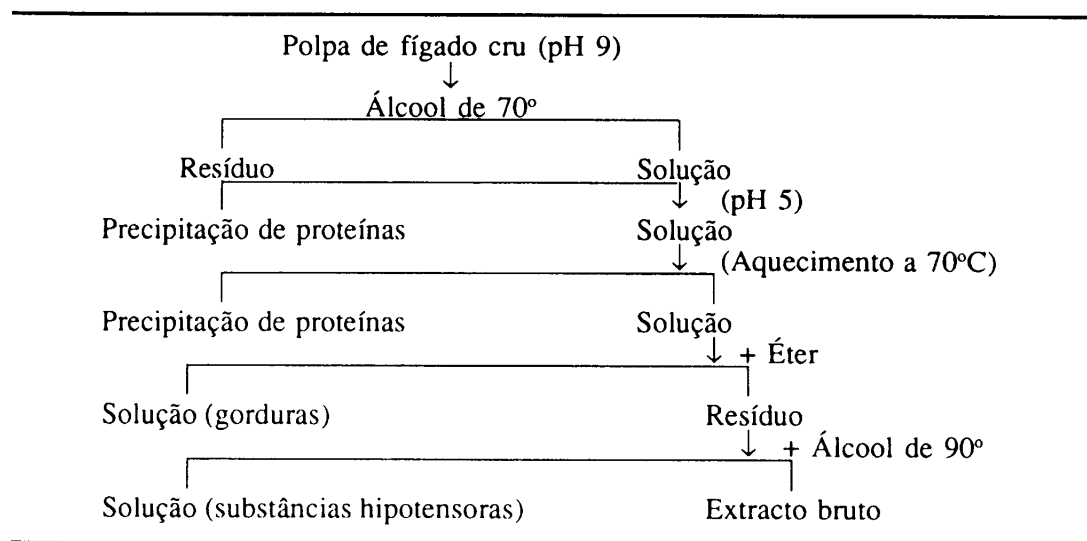
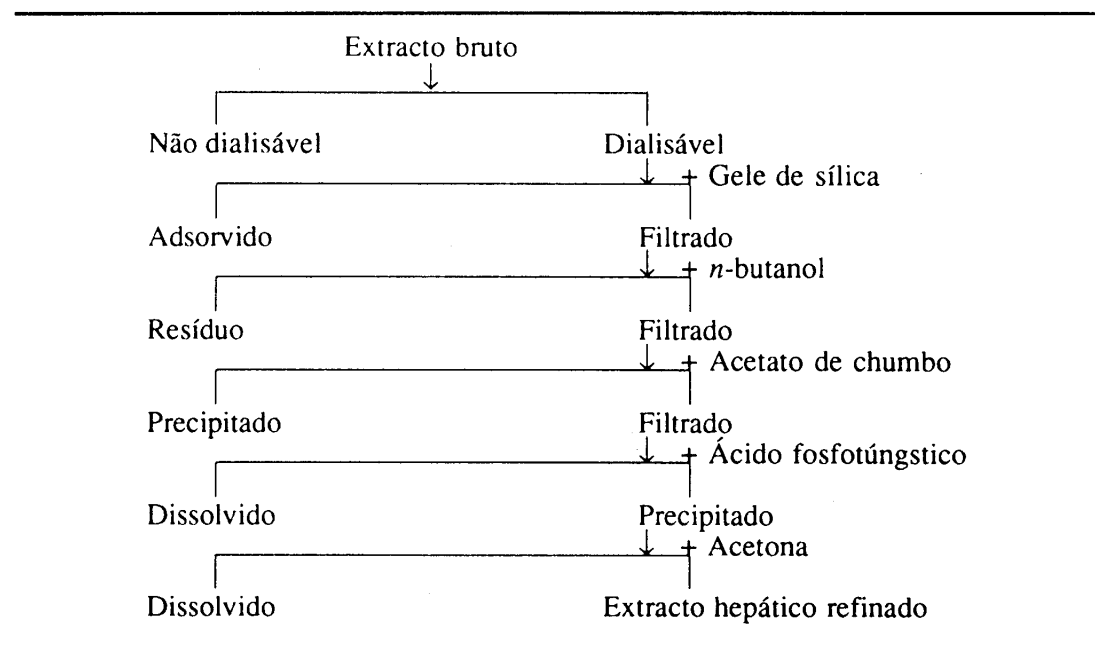


Tabela CLXX. Operações básicas, executadas na preparação de um extracto hepático destinado ao uso parenteral



hepáticos, menos empregados, que são *antitóxicos*, pois para esses a extracção decorreu noutros moldes, havendo menos interesse em preservar a cianocobalamina, já que o seu pH é de cerca de 7,5.

A potência de um extracto hepático antianémico exprime-se pelo seu conteúdo em vitamina B<sub>12</sub>, podendo conseguir-se extractos muito depurados, cujo teor é de 10-20 µg daquele princípio por ml. Entretanto, é vulgar corrigir os extractos de baixo teor em vitamina B<sub>12</sub> por adição de cianocobalamina, até porque, mesmo em boas condições operatórias, o rendimento habitual é de 1 µg de vitamina B<sub>12</sub> por cada 300 g de fígado fresco.

A aferição do extracto deveria ser feita por métodos biológicos, usando de preferência o homem com anemia perniciosa, para o ensaio. Assim, chegou a exprimir-se a sua actividade em unidades APA (unidade antianemia perniciosa), considerando-se que uma unidade equivale à mínima dose de vitamina B<sub>12</sub> capaz de induzir o aparecimento de uma crise reticulocitária<sup>1</sup> num indivíduo com anemia perniciosa. Dada a pouca praticabilidade do método, substituiu-se o homem por animais de experiência, como o

---

<sup>1</sup> Diz-se que há crise reticulocitária quando o número de reticulócitos (glóbulos rubros que apresentam reticulos quando observados em esfregaços de sangue não fixados, mas corados pelo azul de metileno, e cuja percentagem normal é de cerca de 0,5% em relação ao total de eritrócitos) aumenta de 15-20%.

coelho, os quais se anemizavam mediante injeções de saponinas, de hidroxilamina ou de sais de chumbo. Actualmente, a apreciação do teor de vitamina B<sub>12</sub> num extracto hepático é feita por dosagem selectiva daquela vitamina, por métodos físico-químicos (espectrofotometria, por exemplo) ou microbiológicos.

Na prática, exprime-se muitas vezes a potência de um extracto hepático de modo empírico, mediante relações, como 1:2500. Estes números querem dizer que, tendo-se partido de 50 g de fígado, se conseguiu 1 g de extracto hepático, o que significa que o resultado foi multiplicado por 50.

O extracto hepático bruto utiliza-se para formas farmacêuticas de uso oral, muitas vezes associado à mucosa gástrica ou duodenal do porco (factor intrínseco). São vulgares os xaropes em que o extracto é junto a hidrolisados proteicos, ao complexo B, a oligoelementos, etc. Também é frequente o seu emprego sob a forma de cápsulas ou de drageias.

O extracto hepático refinado utiliza-se por via parenteral, associado ou não ao ácido fólico e a outras vitaminas do complexo B. Em regra, o pH das suas soluções coloidais está próximo de 4,5, já que a esse pH é maior a estabilidade da cianocobalamina. As soluções injectáveis não devem ser esterilizadas por filtração, mas suportam o calor descontínuo a 70-80°C, ou o aquecimento a 100°C, durante 20 minutos. É importante adicionar-lhes um conservante, como o fenol ou o tricresol a 0,5%.

Num extracto hepático é hábito proceder-se a uma série de ensaios, que vão desde a apreciação da cor à pesquisa de histamina e à titulação da cianocobalamina.

A cor de um extracto de fígado varia desde o castanho escuro ao rosa-pálido. De certo modo, quanto mais róseo se apresentar o extracto maior a sua riqueza em vitamina B<sub>12</sub>. Entretanto, se para o tratamento de uma anemia perniciosa importa, principalmente, o título em cianocobalamina, é preciso ter em atenção que os extractos hepáticos se utilizam, também, com outros objectivos terapêuticos e que, em regra, um extracto rico em vitamina B<sub>12</sub> é um produto com baixo conteúdo em aminoácidos, vitaminas B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, PP, B<sub>6</sub>, ácido pantoténico, etc.

A presença de histamina num extracto de fígado não é desejável, devendo proceder-se à sua pesquisa por métodos biológicos e tolerando-se, como limite máximo, 10 µg por grama de extracto.

No extracto hepático não devem existir albumoses e peptonas (pesquisa por meio de sulfato de amónio e de sulfato de zinco, que precipitam aquelas substâncias), nem compostos proteínicos que reajam com os ácidos pícrico, azótico e sulfossalicílico. Em contrapartida, o extracto hepático deve precipitar por adição de igual volume de álcool de 90° e por junção de soluções de ácido fosfotúngstico.

A determinação dos aminoácidos existentes num extracto hepático é outro ensaio que é vulgar fazer-se recorrendo a técnicas de cromatografia de partilha, mono ou bidimensionais. Em regra, trabalha-se com papel, ou com camada fina de adsorvente, empregando-se o *n*-butanol, ácido acético, água (40:10:50) como desenvolvimento e revelando-se o cromatograma com solução de ninidrina, a 100°C. Em certos casos, pode ter

interesse executar-se a hidrólise ácida, antes da cromatografia, o que se faz tratando o extracto pelo ácido clorídrico 6 N, durante 22-24 horas, a quente. Se se pretender pôr em evidência o triptofano deve executar-se a hidrólise em meio alcalino (barita), dada a característica fragilidade daquele aminoácido em meio ácido.

A dosagem da vitamina B<sub>12</sub> pode conseguir-se por via microbiológica (apreciação turbidimétrica do crescimento de estirpes microbianas, como o *Lactobacillus leishmanii*, em determinadas condições, ou dosagem do ácido láctico formado) ou espectrofotométrica (separação da vitamina B<sub>12</sub> por cromatografia ou por meio de dissolventes, e determinação da absorção em 550 nm e em 361 nm).

## BIBLIOGRAFIA

### *Livros de carácter geral*

American Pharmacy — *Ob. cit.*

DENÖEL, A. — *Ob. cit.*

GORIS, A., LIOT, A. *et al.* — *Ob. cit.*

### *Artigos de carácter especializado*

BAN, G. — *Boll. Chim. Farm.*, **100**, 40, 1961.

BROLLO, F., POLASEK, G. e RIGAMONTI, S. — *Boll. Chim. Farm.*, **99**, 367, 1960.

BUCHI, J. — *Gal. Acta*, **1**, 236, 1948.

CREANGA, E., URICASSU, N., BOTEZ, A. e SIMINOVICI, M. — *Boll. Chim. Farm.*, **98**, 375, 1959.

GERRITSMAN, K. e VAN DER VIJVER, L. — *Pharm. Weekblad*, **101**, 733, 1966.

KLIGMAN, A. — *J. Invest. Der.*, **47**, 393, 1966.

KOKOSKI, C., KOKOSKI, R. e SLAMA, F. — *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **47**, 715, 1958.

MIRANDA, P. — *An. Fac. Farm. Porto*, **18**, 159, 1958.

MORGADO, R. e PINHO, A. — *An. Fac. Farm. Porto*, **31**, 99, 1971.

POZO, A. — *Cal. Acta*, **2**, 17, 1949.

PRISTA, L. e MIRANDA, P. — *An. Fac. Farm. Porto*, **18**, 154, 1958.

PUECH, A. e REFFAY, J. — *Ann. Pharm. Franç.*, **27**, 483, 1969.

## 10.2. EXTRACTOS FLUIDOS

### 10.2.1. DEFINIÇÃO E GENERALIDADES

Extractos fluidos são preparações extractivas líquidas e concentradas, que equivalem no seu conteúdo em princípios activos às drogas vegetais de onde foram obtidas.

Como forma galénica, os extractos fluidos são das preparações melhor definidas, sendo todos obtidos por lixiviação e todos apresentando uniformidade de potência, já que são ajustados de modo a que 1 g ou 1 ml de extracto corresponda a 1 g de droga seca. Quando, porém, a droga seja rica em princípios dotados de alta potência farmacológica o ajustamento é, em regra, feito em função da percentagem de princípios activos, o que obriga à dosagem do extracto fluido (*extractos fluidos titulados* ou *normalizados*).

Todos os extractos fluidos contêm álcool, cuja concentração é variável e dependente da natureza da droga extraída. Em alguns casos, a extracção pode ser conduzida por lixiviação aquosa, mas, mesmo nesses, o álcool é adicionado quer como depurador, quer como conservante.

A primeira farmacopeia a inscrever os extractos fluidos, tal como os concebemos hoje, foi a U.S.P. de 1850. Parece que quem idealizou a forma galénica foram os farmacêuticos DEHAMEL e PROCTER, tendo este último pertencido à comissão que elaborou aquela farmacopeia. Todavia, já em 1794 a Farmacopeia *Austriaco-Provinciales* citava os extractos de *consistência líquida*, cuja obtenção exemplificava com a grama e o taráxaco.

O que é certo é que na Europa os extractos fluidos encontraram um ambiente de desconfiança, tendo sido condenados, segundo DORVAULT, pela Sociedade de Farmácia de Paris, em 1880.

Uma análise das características que os extractos fluidos apresentam, levando em conta o seu modo de obtenção, induz-nos a considerá-los entre as preparações galénicas mais racionais, sendo pouco de temer a destruição dos princípios activos durante a extracção. Efectivamente, o efeito deletério do calor, durante a preparação dos extractos fluidos, é reduzido ao mínimo e, em alguns casos, pode mesmo ser dispensado qualquer aquecimento. Esta circunstância aproxima-os das tinturas, sendo, porém, mais concentrados do que elas, e torna-os muito superiores aos extractos sólidos, em cuja preparação há a considerar a fase de concentração. Por outro lado, havendo uma relação entre peso de droga e peso ou volume de extracto fluido torna-se intuitiva a posologia, o que facilita o seu emprego.

Tais circunstâncias não passaram despercebidas aos farmacêuticos e aos médicos, explicando-se, assim, o interesse e difusão que esta forma galénica experimentou durante os primeiros 40 anos do nosso século. Entretanto, a utilização dos extractos fluidos veio a diminuir em virtude do advento dos fármacos de síntese, mas esse facto atingiu não

só os extractos fluidos como teve repercussão sobre todos os preparados galénicos extractivos.

Actualmente, as farmacopeias inscrevem poucos extractos fluidos, e esses, em regra, obtidos a partir de drogas dotadas de fraca actividade. Esta tendência foi acompanhada por uma outra — o crescente aparecimento e utilização de preparações semelhantes no seu aspecto e propriedades aos extractos fluidos, mas que, ao contrário destes, não conservam a característica relação entre peso da droga e peso ou volume de extracto ou a equivalência em princípios activos. Essas preparações, que têm servido para fins variados (como, por exemplo, a fácil obtenção de xaropes por diluição com xarope comum), recebem o nome de *pseudo-extractos fluidos* ou *concentrados*, e serão estudadas à parte.

Ao lado dos *concentrados* pretendeu-se, também, introduzir uma outra classe de preparações — os *fluidacetatos* — que eram obtidos como os extractos fluidos, mas cujo veículo extractivo era a água associada ao ácido acético. Entre as vantagens que se lhes atribuíram figurava o facto de serem miscíveis com água, apresentarem baixo custo e serem estáveis. Apesar dessas características, nunca chegaram a ser inteiramente aceites, embora na América do Norte as suas virtudes tenham sido apregoadas durante mais de 60 anos.

### 10.2.2. PREPARAÇÃO DE EXTRACTOS FLUIDOS

Como já foi dito, os extractos fluidos são sempre preparados por percolação, sendo o álcool o veículo mais empregado na extracção. Assim, usam-se álcoois de 30°, 45°, 60°, 70° e 80°, sendo o álcool de 60° o que mais correntemente se utiliza. Como em casos análogos, a escolha da graduação do álcool faz-se em função dos princípios que se pretende extrair e dos materiais inertes ou indesejáveis que é necessário eliminar.

Algumas vezes a acção dissolvente do álcool pode incrementar-se por meio de ácidos que se lhe associam, como o acético, clorídrico, tartárico, fórmico e fosfórico, em regra por transformarem os alcalóides presentes nos respectivos sais. Em certos casos pode haver necessidade de evitar oxidações de princípios frágeis, as quais sejam catalisadas por metais pesados, convindo, então, fazer-se a extracção em presença de agentes quelantes, como os ácidos tartárico e cítrico, ou antioxidantes, como a vitamina C.

A lixiviação em meio aquoso tem, igualmente, sido empregue, mas, em regra, o processo é precedido por uma infusão ou por uma digestão. Mesmo nestes casos, antes do final da preparação o álcool é adicionado, normalmente como conservante, mas algumas vezes como depurador de albuminas e mucilagens.

A Tabela CLXXI refere vários extractos fluidos e indica os solventes que, correntemente, se utilizam na sua preparação.

#### 10.2.2.1. Processo A

Este processo é, sem dúvida, o mais empregado e é o único inscrito na F.P. IV a propósito dos extractos fluidos. Trata-se de uma lixiviação convencional, partindo de 1000 g de droga, conduzida em duas etapas: na primeira recolhem-se 800-850 g do lixiviado, que se separam; na segunda lixivia-se até esgotamento total da droga, concentrando-se esse percolado até 10-15% do peso de droga de que se partiu. O primeiro lixiviado é, então, adicionado do produto de concentração do segundo lixiviado, e após repouso de 2-6 dias, em lugar fresco, procede-se à filtração do conjunto.

#### 10.2.2.2. Processo B

Neste processo são utilizados, sucessivamente, dois veículos, o primeiro contendo um ácido ou glicerina adicionados ao álcool ou à água e sendo o segundo o álcool ou uma mistura hidro-alcoólica.

Enquanto que a presença de ácido no primeiro veículo se explica pela necessidade de transformação de alcalóides em sais, a da glicerina justifica-se por facilitar a dissolução dos taninos ou de heterosídeos, evitando a precipitação posterior destes princípios ou de compostos resultantes da sua hidrólise.

Algumas farmacopeias e formulários obtêm o extracto fluido de quina pelo processo B, sendo, em regra, a primeira lixiviação conduzida em presença de ácidos (clorídrico, fórmico) ou de ácidos e glicerina dissolvidos em água ou em álcool de 80°, respectivamente.

#### 10.2.2.3. Processo C

Este processo extractivo difere essencialmente dos anteriores por subtrair a droga e as soluções obtidas à acção do calor. Será, portanto, um método recomendável para drogas possuindo princípios activos muito frágeis e voláteis.

Este processo de obtenção de extractos fluidos é conhecido por *percolação fraccionada* e é uma modificação do método da *repercolação* introduzido por SQUIBB.

Procede-se à divisão da droga em três fracções, respectivamente, de 500 g, 300 g e 200 g. Lixiviam-se os 500 g, separando-se 200 ml de lixiviado, que se guardam. Continua-se a lixiviação, guardando, separadamente, 5 fracções de 300 ml cada. Com estas fracções de 300 ml, e pela ordem com que foram obtidas, procede-se à percolação dos 300 g de droga. Separam-se e guardam-se os primeiros 300 ml de lixiviado, continuando a operação e separando 4 fracções de 200 ml cada. Com estas fracções, e pela ordem com que foram obtidas, lixiviam-se os 200 g restantes de droga, separando-se

Tabela CLXXI. Líquidos correntemente utilizados na obtenção de extractos fluidos

<i>Extracto fluido</i>	<i>Líquido extractor</i>	<i>Adjuvantes</i>
Amieiro negro	Álcool de 30°	
Boldo	Álcool de 60°	
Cáscara sagrada	Álcool de 50° ou água	
Coca	Álcool de 60° ou de 50°	
Cola	Álcool de 60°	
Condurango	Álcool de 45°	
Cravagem do centeio	Água cloroformada	Ác. tartárico
	Álcool de 70°	Ác. clorídrico
		Ác. acético
		Ác. ascórbico
Hamamélia	Álcool de 60°	
	Álcool de 45°	
Hidraste	Álcool de 70°	
Ipecacuanha	Álcool de 70°	
Quina	Álcool de 80° ou água	Ác. fórmico
		Ác. clorídrico
Sénega	Álcool de 60°	
Viburno	Álcool de 80°	

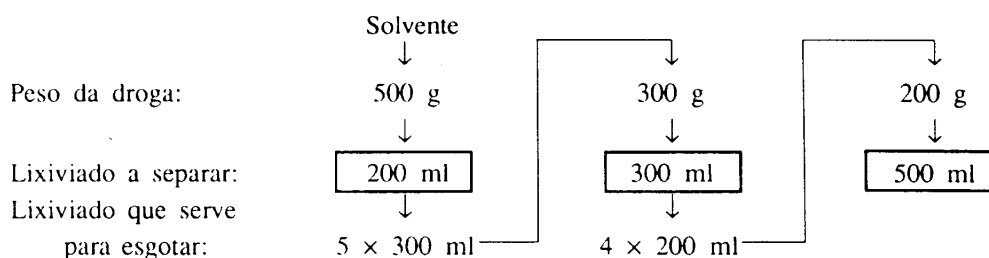
Embora seja a lixiviação a operação extractiva fundamental para obter extractos fluidos, há diversas técnicas ou processos de os preparar, os quais é hábito distinguir pelas letras A, B, C, D e E. Entretanto, há regras gerais que se seguem em todos os processos citados. Assim, para as drogas facilmente molháveis pelos líquidos e que incham ao seu contacto pode usar-se um deslocador de forma cónica. Já é, porém, mais conveniente recorrer a um lixiviador cilíndrico, relativamente alto, quando aquelas condições se não verificarem.

O período de maceração da droga no lixiviador, antes do início da percolação, é variável com a composição e textura daquela, sendo, em regra, necessárias macerações de 24-48 horas, as quais se podem reduzir para 2 horas, como acontece com o alcaçuz, ou prolongar para 72 horas, como alguns propõem para a ipecacuanha.

A lixiviação será feita de acordo com as regras operatórias internacionais, isto é, decorrerá de tal forma que se recolha *em 24 horas um peso de lixiviado igual a 1,5 vezes o peso da droga a lixiviar*. Em alguns formulários indicam-se, a propósito de cada extracto, as velocidades a imprimir à percolação, recorrendo às seguintes frases: *lixiviar rapidamente* (para 1000 g de droga devem obter-se 3-5 ml de lixiviado por minuto), *lixiviar a velocidade moderada* (obtenção de 1-3 ml por minuto) e *lixiviar lentamente* (obtenção de 1 ml por minuto, no máximo).

500 ml. Adiciona-se a este lixiviado (500 ml), os 300 ml provenientes da lixiviação dos 300 g de droga e os 200 ml obtidos por percolação dos 500 g da droga. Ter-se-á, assim, 1000 ml de extracto fluido, os quais correspondem a 1000 g de droga.

O esquema junto auxilia a compreensão do que deixámos dito (Fig. 357).



**Fig. 357.** Diagrama esquematizando a obtenção de extractos fluidos pelo processo C

Uma das causas de erro deste método consiste na mistura, no lixiviador, de dois percolados diferentes. Assim, quando se extraíram os 300 g e os 200 g da droga pelos mênstruos que provieram da lixiviação anterior, há que deixar esgotar, praticamente, cada fracção, antes da adição da seguinte.

O método C tem-se usado, com êxito, na obtenção de extractos provenientes de drogas com princípios aromáticos, voláteis ou facilmente alteráveis pelo calor, como acontece aos alcalóides da cravagem do centeio.

Quando se pretenda proceder à dosagem dos princípios activos, acertando o título do extracto a um determinado valor, deve terminar-se a lixiviação dos últimos 200 g de droga logo que se obtiverem 420 ml de percolado. Este percolado é junto às fracções guardadas de 200 ml e 300 ml, retirando-se do conjunto uma parte alíquota, onde se procede à dosagem.

Caso haja necessidade de diluir o extracto porque o seu teor em princípios activos seja superior ao que se pretende, deve adicionar-se-lhe o volume adequado de álcool de graduação conveniente.

#### 10.2.2.4. Processo D

Este processo é aplicável a drogas cujos princípios de interesse sejam hidrossolúveis e resistentes ao calor. Efectivamente, a extracção da droga é feita por percolação com água fervente, sendo o lixiviado concentrado a banho de água e, então, adicionado de álcool, como conservante.

Aconselha-se que se utilizem deslocadores de folha de Flandres, pois os de vidro podem não resistir à acção da água fervente.

Importa, também, que se verifique uma fase de repouso depois de juntar o álcool, pois é de esperar a precipitação dos materiais insolúveis naquele veículo. Em regra, são suficientes 8 dias, mas há casos em que se tem de aguardar várias semanas para que precipitem todos os princípios insolúveis no álcool.

O processo D tem sido preconizado para a obtenção do extracto fluido de cáscara sagrada, já que os seus heterosídeos antraquinónicos são hidrossolúveis e resistentes à acção do calor.

#### 10.2.2.5. Processo E

Este método consiste numa *percolação* em que o mênstruo é obrigado a atravessar a droga sob pressão. Fundamentalmente, consiste em aplicar o processo da *diacolação* o qual é uma variante da lixiviação e distingue-se dela, fundamentalmente, pelo facto de a droga ser acondicionada num ou numa série de tubos compridos e estreitos e o líquido ser forçado a atravessar, sob pressão, o produto a extrair, sendo a velocidade de deslocação do solvente, nesta técnica, acentuadamente inferior à da percolação vulgar.

Em vez de empregar um único tubo, o qual, necessariamente, teria que ser bastante comprido e, por isso, pouco manejável, prefere-se, geralmente, utilizar uma série deles, conforme se vê na Fig. 358, que representa um diacolador de BREDDIN.

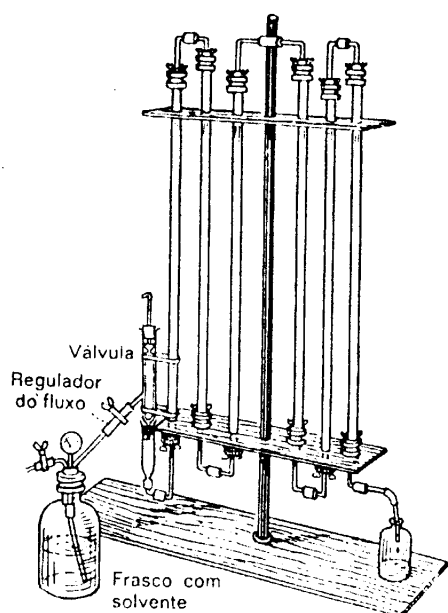


Fig. 358. Diacolador de BREDDIN

As drogas a extrair por este processo devem ser reduzidas a pó grosseiro, a fim de não oporem grande resistência à passagem do líquido e são tratadas como usualmente, isto é, humedecidas e deixadas a macerar no aparelho durante algum tempo. O solvente passa de um tubo para o outro por acção da pressão aplicada no primeiro tubo da série, acontecendo, como se depreende da Fig. 358, que umas vezes atra-

vessa a droga de baixo para cima e outras vezes de cima para baixo, sendo o ritmo do deslocamento de 6 gotas por minuto.

Entre as vantagens que apresenta, figura o facto de ser muito lenta a deslocação do dissolvente ao longo da droga contida nos tubos, o que pode proporcionar uma extracção mais eficaz. Como inconveniente deste processo podemos citar o facto de ser dispendiosa uma instalação para diacolação, a qual, por outro lado, obriga a cuidados

quase sempre fastidiosos de limpeza dos tubos. Nestas circunstâncias, pode dizer-se que o processo E de preparação de extractos fluidos não é praticado como rotina na pequena oficina, apenas se utilizando na indústria farmacêutica.

#### 10.2.2.6. Processos industriais

Os métodos que anteriormente descrevemos são susceptíveis de serem aplicados à escala industrial (lixiviadores de 30-50 litros de capacidade, capazes de acondicionarem 22-35 kg de pó), sendo de notar que o processo E só é economicamente rentável quando aplicado a uma produção elevada.

Entretanto, na indústria farmacêutica podem preparar-se extractos fluidos por técnicas mais apuradas, que permitem que a fórmula corresponda inteiramente à droga de onde foi obtida. Assim, poderão obter-se extractos recorrendo à *isolização*, para a parte lipossolúvel da droga, e à *liofilização*<sup>1</sup>, para os componentes hidrossolúveis daquela.

A isolização baseia-se no emprego de um dissolvente aquoso contendo 3, 4 ou 5 por cento de um tensioactivo adequado (Tween 20, Lobi 30, Agesol 31) que é, posteriormente, precipitado por intermédio de 15% de cloreto de sódio exsicado. O veículo, tal como se descreveu, serve para esgotar a droga, e a solução extractiva, após filtração, é concentrada no vazio. O resíduo obtido é, então, esgotado por um dissolvente orgânico (cloreto de metilo, cloreto de etileno, éter de petróleo, etc.), para ele passando a quase totalidade do complexo lipóide existente na droga. Por destilação elimina-se o dissolvente orgânico, ficando um resíduo lipóide que pode dissolver-se em álcool de graduação adequada. O método é especialmente conveniente para drogas que contêm essências.

A liofilização é empregada para extrair os complexos hidrossolúveis das drogas, caso sejam estes que interessam. A droga é pulverizada finamente (ou desintegrada, caso não esteja seca) e homogeneizada com água. Por pressão obtém-se um líquido extractivo que é rapidamente congelado, o que evita as alterações enzimáticas. Sublima-se, então, o gelo formado, obtendo-se um resíduo praticamente isento de água e dotado de excelente conservação. Esse resíduo (liofilizado) pode servir para dissolução oportuna, constituindo-se o extracto fluido.

DAL BROLLO e col. descrevem, pormenorizadamente, o emprego da liofilização na obtenção de extractos.

#### 10.2.3. DEPURAÇÃO

Tal como para os extractos sólidos, torna-se necessário eliminar das drogas antes da extracção, ou das soluções extractivas, certos princípios destituídos de interesse terapêutico e cuja presença possa ser prejudicial à conservação da fórmula ou nociva ao doente que a utilize.

---

<sup>1</sup> Será tratada mais adiante

As substâncias habitualmente eliminadas são as mucilagens, gorduras, resinas e albuminas, e os métodos empregados para a sua remoção são idênticos aos que descrevemos a propósito dos extractos sólidos. Por vezes, há vantagens em remover princípios que não os mencionados, como sucede com a cáscara sagrada, rica num amargo catártico e ácido, cujo amargor na solução extractiva pode evitar-se por neutralização.

Entretanto, como já vimos, na preparação dos extractos fluidos há, em regra, necessidade de um período de repouso para que precipitem compostos insolúveis na água, sempre que se juntam percolados eminentemente alcoólicos com outros predominantemente aquosos. Vimos, também, que é normal a precipitação desses compostos entre 2 a 6 dias após mistura dos percolados, mas que, em certas circunstâncias, a precipitação pode arrastar-se ao longo de várias semanas. Nesses casos extremos, a clarificação dos extractos fluidos pode conseguir-se por centrifugação. Alguns autores sugerem o emprego de tensoactivos, sendo FUMANERI do parecer que os polissorbatos podem auxiliar a desvanecer a tendência para a precipitação.

#### 10.2.4. ENSAIO DOS EXTRACTOS FLUIDOS

Os extractos fluidos podem ser ensaiados pelos métodos que descrevemos para as tinturas, tendo, porém, em atenção que se trata de preparações que são cinco a dez vezes mais concentradas do que aquelas.

Os extractos fluidos devem dissolver-se no veículo que serviu para a sua obtenção, designadamente em etanol de idêntico grau alcoólico.

A sua densidade é variável de extracto para extracto, estando, habitualmente, compreendida entre 1,01 e 1,25, a 15°C.

Podem ser identificados por meio de capilarogramas e cromatogramas em papel ou em camada fina, ou recorrendo a reacções específicas dos seus constituintes principais.

A dosagem dos princípios activos de um extracto fluido assenta nas normas gerais que citámos a propósito dos extractos sólidos. Na maioria das vezes os constituintes que se doseiam são alcalóides, como sucede com os extractos de coca (0,5% de alcalóides totais), cola (1,25% de cafeína), hidraste (2% de hidrastina) e quina (5% de alcalóides totais). Entretanto, pode surgir a necessidade de serem doseados outros componentes, como heterosídeos antraquinónicos, flavonóides, taninos, azulenos, etc., para os quais se recomendam os métodos gerais aplicados a essas substâncias e estudados em farmacognosia.

É de notar que em algumas farmacopeias o teor de princípios do extracto nem sempre é idêntico ao que apresenta a droga de onde foi obtido. Trata-se de extractos anómalos que, apesar de se poderem considerar normalizados pelo processo de obtenção e de verificação, se afastam do conceito da forma, assemelhando-se aos pseudo-extractos fluidos.

Como diluente para ajustar ao título conveniente um extracto fluido que apresente um teor superior ao devido em princípios activos usa-se álcool de graduação adequada.

### 10.2.5. FORMULÁRIO DOS EXTRACTOS FLUIDOS

Sob esta rubrica procuraremos fazer alguns comentários à preparação de vários extractos fluidos inscritos na Farmacopeia Portuguesa IV. Como já atrás deixámos dito, o método oficial de preparação é o processo A, com ligeiras modificações, podendo considerar-se a obtenção do extracto de boldo como paradigma geral.

#### *Extracto Fluido de Boldo*

É obtido de acordo com a técnica que transcrevemos na pág. 1148 deste volume. A droga contém cerca de 0,1% de *boldina*, alcalóide muito amargo, solúvel em álcool, quase insolúvel na água. O boldo tem ainda cerca de 2% de essência, descrevendo-se, também, a existência de esparteína. Para alguns autores conteria boldoglucina, mas a presença deste heterosídeo não está plenamente confirmada.

A boldina possui propriedades diuréticas e actua como poderoso colerético, sendo esta última acção coadjuvada por alguns componentes do seu óleo essencial.

Nas circunstâncias de preparação referidas, o extracto deve conter cerca de 0,1% de boldina, o que justifica o seu emprego terapêutico, em doses de 2-4 g diários, como colerético. Doses elevadas provocam o sono.

O extracto é um líquido amarelo acastanhado, com cheiro e sabor canforáceos. Turva por adição de 10 volumes de água.

A caracterização pode fazer-se extraíndo a boldina por clorofórmio em meio amoniacal e cromatografando em papel, ou em camada fina, em presença de um padrão do alcalóide. LORENZI *et al.* propuseram um processo cromatográfico em placa, usando gele de sílica como suporte e uma mistura de clorofórmio com dietilamina (75:25) como desenvolvimento. As placas são reveladas com uma solução aquosa de acetato de magnésio a 0,5%, secas a 100°C e expostas durante 1 hora às radiações ultravioletas de 366 nm. A mancha de boldina aprecia-se visualmente por comparação com padrões, o que permite a sua dosagem aproximada.

O resíduo seco é cerca de 20%.

#### *Extracto Fluido de Cola*

Trata-se de uma preparação obtida nos moldes do extracto fluido de coca e em que o álcool de 60° é, também, o líquido extractor.

A droga seca, não estabilizada, que a F.P. IV emprega, é rica em *cafeína*, contendo ainda teobromina (0,02-0,084%) e vermelho de cola (flobafeno proveniente da oxidação da colatina e da colateína), amido, etc.

A cafeína é mais solúvel na água (1 g em 46 ml) do que no álcool (1 g em 66 ml), razão por que as farmacopeias têm sugerido o álcool diluído (em regra de 60°) para a sua extração. Entretanto, GSTIRNER e BERNIKER, que citamos através de G. DU BAN, recomendam o álcool de 70° como veículo mais adequado. Outros propuseram a utilização de 0,5% de polissorbato 20 para melhorar o rendimento extractivo da preparação, advogando a inclusão deste tensioactivo até porque diminuiria a formação de precipitados e turvação no próprio extracto.

BERTRAND estudou, em pormenor, a obtenção deste extracto, sugerindo para um perfeito esgotamento da droga e consequente aumento de rendimento na indústria farmacêutica, que o humedecimento do pó deve ser feito com maior quantidade de álcool de 60° (usar um excesso de 15-20% em relação à quantidade estabelecida), pois há que contar com a presença do amido, que funciona como absorvente. Recomenda, ainda, que o pó humedecido não seja calcado no deslocador, devendo macerar durante 50 horas, e que a concentração do segundo lixiviado decorra a temperatura inferior a 40°C, no vazio.

O extracto fluido de cola, que deve titular 1,25% de cafeína (não se considera a teobromina por ser muito baixa a sua quantidade), apresenta-se como um líquido de cor vermelha carregada, cheirando à droga, e tendo sabor amargo e adstringente.

Adicionado de 10 volumes de água origina um precipitado amarelo-acastanhado. Dá um resíduo de 12%.

Este extracto emprega-se devido às propriedades analépticas cárdio-respiratórias da cafeína e à sua acção estimulante sobre o S.N.C. Assim, é usado como nevrostónico, em xaropes e vinhos medicinais.

#### *Extracto Fluido de Hamamélia*

A obtenção deste extracto é feita pelo processo A, empregando o álcool como veículo. A concentração do segundo percolado decorre, de acordo com a F.P. IV, a temperatura que não exceda 70°C.

A droga apresenta um conteúdo de cerca de 8% de taninos, dos quais 3% são hamamelitanino, que por hidrólise origina hamamelose e ácido gálico. Este último aparece livre na droga não alterada, acompanhado por tanino amorfo e flobafenos. Contém, ainda, clorofila, resinas, mucilagens e essências.

A F.P. IV, utilizando o álcool de 70°, está um pouco em desacordo com a maioria dos outros formulários, que sugerem a extração por álcool de 60°, já que os princípios tânicos seriam mais solúveis em etanol daquela graduação. Contudo, observa-se que o extracto alcoólico, mesmo o de 60°, precipita abundantemente por adição de pequenas quantidades de água.

O repouso de 4 dias, a que se sujeitam os dois lixiviados, é aconselhável para eliminar a maior parte da clorofila.

O extracto apresenta-se como um líquido castanho-escuro, de sabor fortemente adstringente (taninos), que cora de azul com o cloreto férrico.

É incompatível com o extracto fluido de hidraste, com o qual é tantas vezes associado. Recomenda-se a adição de ácido cítrico dissolvido em álcool e a junção de glicerina, para evitar a precipitação decorrente dessa associação.

Utiliza-se como vasoconstritor periférico, nas varizes, hemorróidas e úlceras varicosas. Possui, ainda, propriedades adstringentes e sedativas. A dose habitual é de 2 g por dia.

#### *Extracto Fluido de Hidraste*

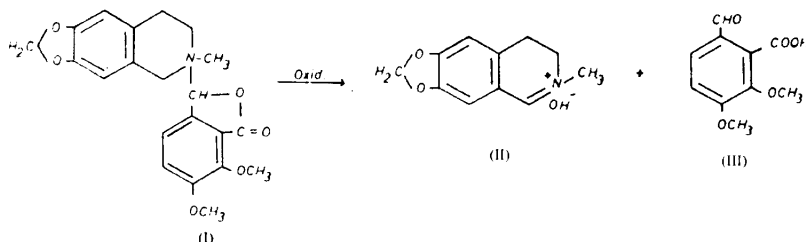
É obtido tal como o extracto fluido de cola, mas com álcool de 70°, determinando a F.P. IV que a concentração decorra a temperatura inferior a 70°C. Deve titular 2% de hidrastina.

Os dois principais componentes do hidraste são a *hidrastina* e a *berberina*, embora acompanhadas por um outro alcalóide — a *canadina*, cuja concentração na droga é diminuta.

São três bases isoquinoleicas, assemelhando-se a estrutura da hidrastina à da narcotina. A hidrastina é solúvel no clorofórmio e menos no álcool, aumentando a solubilidade com o título deste.

A berberina, que é o alcalóide mais abundante na droga (até 6%), pode apresentar-se na *forma carbinol* (insolúvel em água e solúvel no éter) ou na *forma amonium* (solúvel na água e insolúvel no éter), que é originada quando se adiciona um hidróxido alcalino ou alcalino-terroso à solução do sulfato do alcalóide. Por outro lado, o sulfato ácido de berberina é insolúvel na água, ao contrário do sulfato ácido de hidrastina. A F.P. aproveita estas diferentes solubilidades dos dois alcalóides para dosear a hidrastina no extracto fluido.

A hidrastina (I) é susceptível de produzir *hidrastinina* (II), por oxidação, com libertação de ácido opiânico (III):



Na obtenção do extracto pode parecer, à primeira vista, que é recomendável trabalhar com álcool de graduação superior a 70°. Com efeito, algumas farmacopeias sugerem o etanol de 85° e 86°, mas na prática é indiferente, do ponto da vista da ren-

tabilidade em hidrastina, utilizar álcool mais concentrado do que 70°. Por outro lado, o extracto preparado com álcool de 60° é menos estável do que aquele que a F.P. IV inscreve.

Do ponto de vista da possibilidade de oxidação, resta acrescentar que mesmo a dar-se esse fenómeno não fica comprometida a actividade terapêutica do extracto, visto que a hidrastinina tem acção semelhante à hidrastina (vasoconstritora dos vasos e tecido muscular uterino) e não apresenta efeitos secundários sobre o S.N.C. e o coração.

O extracto fluido de hidraste é um líquido amarelo-acastanhado, muito amargo, e que turva por adição de 10 volumes de água. O resíduo seco é de cerca de 20%.

Doses máximas: 1 g de uma só vez e 4 g em 24 horas.

#### *Extracto Fluido de Quina*

De acordo com a F.P. IV, o extracto fluido de quina é obtido pelo seguinte processo:

Quina amarela em pó grosso n.º III.....	1000 g
Álcool de 95° .....	1500 g
Álcool de 80° .....	q.b.

Humedeça o pó com 500 g de álcool de 95°, macere em vaso tapado por 2 horas e no deslocador por 48 horas, depois de juntar o resto do álcool de 95°. Submeta à deslocação com o álcool de 80°, guarde os primeiros setecentos gramas do lixiviado, destile o restante para separar o álcool e evapore o resíduo a banho de água, em temperatura que não exceda 60°C, até à consistência de mel espesso; junte os setecentos gramas do líquido guardado, deixe repousar por 4 dias, filtre.

A quina amarela é uma droga que contém cerca de 5% de alcalóides totais, sendo os mais importantes a quinina, quinidina e cinchonina. Ao lado destes princípios, cuja actividade mais directamente interessa às preparações extractivas de quina, existem muitos alcalóides diferentes, como as quinotoxinas (quinicina), albuminas, taninos (ácido quinotânico), ácido quínico (que em parte está combinado com os alcalóides), heterosídeos amargos, esteróides, etc.

As diversas técnicas de obtenção do extracto fluido de quina recorrem ao álcool ou à água como veículos extractores. Em muitos casos, a extracção é auxiliada pelo emprego de ácidos (clorídrico e fórmico) e nessas circunstâncias o processo de obtenção do extracto fluido corresponde ao *método B*, que anteriormente descrevemos.

Na F.P. IV procede-se, inicialmente, à maceração da droga, no lixiviador, com álcool de 95°, durante 48 horas. Tal prática tem por objectivo a coagulação das albuminas, sendo a percolação conduzida com álcool de 80°. Outras farmacopeias sugerem a

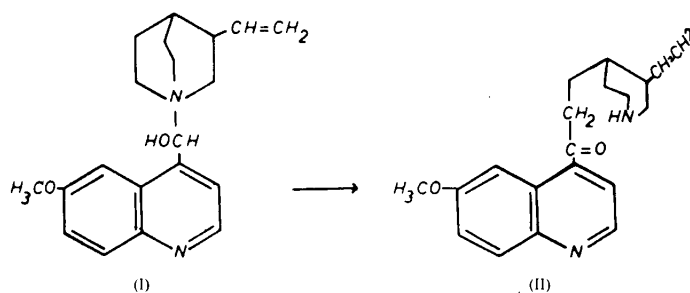
prévia maceração da droga numa mistura de ácido clorídrico diluído, glicerina e água (1:1:1), sendo a proporção de droga-mistura de 1:20. Tal modo operatório leva a uma extracção mais eficiente dos alcalóides, o que se deve ao meio ácido (sais de alcalóides mais solúveis na água) e ao intumescimento das cascas da droga, provocado pela glicerina. Após a maceração, a droga é lixiviada, primeiro com ácido clorídrico aproximadamente decinormal, e, depois, com água. A técnica de percolação é a habitual, mas alguns sugerem (Farmacopeia Belga) que se guardem as primeiras 650 partes de lixiviado e se concentre o segundo lixiviado a 250 partes. O peso final do extracto, correspondente a 1000 partes, é completado com 100 partes de álcool, que actua como conservante.

Para outros autores é preferível utilizar o ácido fórmico como adjuvante de extracção, já que os formiatos dos alcalóides da quina são muito solúveis na água e no álcool (o formiato de quinina é solúvel na água a 1:19, e no álcool a 1:5). Assim, são aceitáveis não só as técnicas que referimos, de lixiviação aquosa em meio ácido, como as de percolação com álcool de 80° ou de 60° em meio neutro ou acidificado pelos ácidos clorídrico ou fórmico.

Estudos publicados no *Pharm. Zhalle* (95, 318, 1956) mostram que o esgotamento mais aconselhável da droga deve ser conduzido por meio do álcool, acidificado por ácidos orgânicos.

Do ponto de vista prático, as técnicas de esgotamento pela água têm o inconveniente de originar soluções extractivas de difícil concentração e que espumam abundantemente.

REKTORIK sugeriu, em 1934, o emprego da lixiviação fraccionada para obter o extracto fluido de quina. Embora seja compreensível a sua utilização, este método não ganhou adeptos e, segundo julgamos, não foi oficializado em nenhuma farmacopeia para o extracto de quina. Contudo, é de salientar que o emprego do calor, na fase de concentração, encontrando-se a solução extractiva acidificada, pode levar à produção de quinotoxina (II) a partir da quinina extraída. Com efeito, por aquecimento em meio ácido, a quinina (I) isomeriza-se, havendo migração de dois prótons ligados ao C(9), o que determina a abertura do núcleo quinuclidico, resultando outro piperídico; por outro lado, a função alcoólica secundária transforma-se num radical carbonilo:



A quinotoxina (quinicina) é um composto que possui propriedades antipiréticas mais fracas do que a quinina, apresentando maior toxicidade do que esta. Segundo SOLEIL e BELLOT, a quinotoxina seria, mesmo, desprovida de acção antipirética, e assim a sua presença nos extractos seria indesejável. Por outro lado, tem-se responsabilizado a quinotoxina pela toxicidade que apresentam algumas misturas mal conservadas de quinina com ácido acetilsalicílico.

Qualquer que seja o processo de obtenção, o extracto fluido de quina apresenta-se como um líquido avermelhado, de sabor amargo e adstringente, o que tem levado a corrigi-lo por numerosos edulcorantes, como o xarope de cacau e o de framboesas, que se mostram os mais adequados, segundo o método de WRIGHT. Para o estudioso interessado neste assunto, recomendamos a leitura de um artigo publicado em *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **45**, 151, 1956, onde se mencionam os correctores mais convenientes do amargor do cloridrato de quinina.

O extracto fluido de quina é utilizado como tónico e febrífugo, sendo as suas doses máximas de 0,4 g de uma só vez e 4 g nas 24 horas.

#### *Extracto Fluido de Cravagem do Centeio*

Deixámos, propositadamente, para o fim este extracto fluido que não vem inscrito na F.P. IV. Entretanto, esta descreve a preparação do “soluto injectável de ergotino”, cuja técnica, até certo ponto, é idêntica à utilizada por outras farmacopeias para obter o extracto fluido de ergotina (= extracto fluido de cravagem do centeio):

Cravagem de centeio moída .....	1000 g
Soluto de ácido tartárico a 1 por cento .....	300 g
Carbonato de cálcio .....	5 g
Álcool .....	500 g
Glicerina .....	100 g
Soluto de clorofórmio .....	6000 g
Água redestilada .....	q.b.

Prive a cravagem da gordura por lixiviação com éter de petróleo; seque-a ao ar, macere-a no soluto ácido por 2 horas, introduza-a no deslocador e continui a maceração por 12 horas, depois de juntar o soluto de clorofórmio conveniente; submeta à deslocação com o soluto restante. Aqueça o lixiviado em temperatura compreendida entre 80 e 90°C, deixe arrefecer, junte o carbonato de cálcio, filtre e evapore a banho de água em temperatura que não exceda 70°C, de preferência sob pressão reduzida, até obter quinhentos gramas; junte o álcool, filtre e concentre do mesmo modo até à consistência xaroposa, misture a glicerina e tanta água redestilada quanta baste para que o produto perfaça mil centímetros cúbicos.

A droga apresenta apreciável quantidade de gordura (20-40%), fosfato dipotássico, escleretrina (corante antraquinónico, que é solúvel no éter ácido), albuminas, vitaminas B<sub>2</sub> e D, fermentos, bases aminadas, como a tiramina e a histamina, com acção ocitócica, e alcalóides de núcleo lisérgico (mínimo de 0,15% de alcalóides totais e de 0,023% de alcalóides hidrossolúveis).

Procurando simplificar, os alcalóides da cravagem do centeio são, essencialmente, de três tipos fundamentais:

- 1.º Alcalóides do grupo da *ergometrina* (= ergonovina), cuja acção farmacológica principal é serem ocitóticos;
- 2.º Alcalóides do grupo da *ergotamina* (ergosina), cujos efeitos farmacológicos podem considerar-se ocitóticos e simpaticolíticos;
- 3.º Alcalóides do grupo da *ergotoxina* (ergocristina, ergocriptina, ergocornina), que têm propriedades simpaticolíticas.

A ergometrina tem peso molecular relativamente baixo e é solúvel na água. Os alcalóides do 2.º e 3.º grupos apresentam pesos moleculares elevados e são insolúveis na água. Todos eles formam pares de isómeros, só tendo interesse terapêutico os que se comportam como levógiros, aliás os únicos citados aqui.

Em face da complexa constituição da cravagem do centeio, compreende-se que o seu extracto fluido seja difícil de obter, sendo praticamente impossível que a sua composição corresponda à da droga. Com efeito, entre os pontos básicos a observar salientamos que a gordura deve ser eliminada; que é adequada uma extracção em meio ácido (dissolução dos alcalóides), sendo de considerar o efeito tamponante exercido pelo fosfato dipotássico da droga; que é imperioso remover as albuminas; que os alcalóides são muito frágeis, particularmente os hidrossolúveis, que se alteram por hidrólise e por oxidação; que o efeito farmacológico da droga não pode atribuir-se, exclusivamente, aos alcalóides; que deve ter-se em conta a acção ocitócica das bases aminadas.

Uma análise da técnica preconizada pela F.P. IV revela que as gorduras são eliminadas por lixiviação com éter de petróleo; que deve macerar-se a droga desengordurada, com solução de ácido tartárico a 1%, acidez que é insuficiente devido ao tamponamento do meio, exercido pelo fosfato de potássio; que a percolação é efectuada com água clo-roformada (evita fermentações e invasões microrgânicas); que as albuminas são coaguladas pelo calor (80°-90°C) e pelo álcool; que o excesso de ácido tartárico ou de tartaratos alcalinos é removido por precipitação com carbonato de cálcio (formação de tartarato de cálcio insolúvel).

O método utilizado é análogo, nas suas linhas gerais, ao que descrevemos com a designação de *processo B*. Todavia, a quantidade de ácido tartárico é insuficiente para conferir a acidez desejável à extracção dos alcalóides. A Farmacopeia Espanhola, embora execute a maceração com solução de ácido tartárico a 1%, manda que se faça a lixiviação com solução a 0,2% do mesmo ácido, o que nos parece mais adequado para

evitar o efeito do fosfato de potássio. Outras farmacopeias empregam o ácido clorídrico (a 2%) ou o ácido acético (a 3%).

Entretanto, sustentamos que a escolha do ácido tartárico nos parece bastante feliz, pois tem certo poder complexante de iões de metais pesados que possam catalisar a oxidação dos alcalóides.

Alguns autores propõem o emprego do álcool de 70° como veículo de percolação, e outros, como se encontra na Farmacopeia Jugoslava, sugerem que se protejam os alcalóides com 1% de ácido ascórbico.

Para DU BAN o melhor método de obtenção é a *evacolação* da droga com álcool de 70°, em presença 0,5% de ácido ascórbico e de 0,5% de polissorbato 20.

Este processo extractivo foi proposto por KESSLER em 1934, diferindo da *diacolação* pela circunstância de o líquido ser deslocado através da droga pelo vazio que se faz no frasco onde se recebe o extracto.

Na Fig. 359 representa-se um evacolador de KESSLER, aparelho relativamente simples e fácil de improvisar. O tubo *T* destina-se a receber a droga a extrair e deve ter um diâmetro tal que 100 g de produto atinjam no tubo uma altura de 85 a 90 cm.

Desde que a droga não tenha tendência a intumescer pode dispensar-se o seu humedecimento prévio; caso contrário, impõe-se praticar esta operação, que, no entanto, deverá ser feita empregando apenas uma quantidade de líquido correspondente a 1/5 do peso do material a extrair.

Antes de começar a operação propriamente dita deve tomar-se a precaução de marcar no frasco onde se faz o vazio, *V*, o nível correspondente ao volume do solvente usado na extracção. Posto isto, coloca-se o líquido no reservatório *F*, fecha-se a pinça *a* e liga-se o aparelho a uma máquina de vácuo, de modo a extrair o melhor possível o ar interposto na massa da droga. Feito o vazio, fecha-se a torneira *b* e abre-se *a*, de modo que o fluxo de líquido em *G* seja de 1 gota por minuto.

Quando o líquido tiver atravessado toda a droga, fecha-se a torneira *b* e deixa-se que suba no tubo até formar uma camada de 1 cm sobre a superfície do material, momento em que se fecha igualmente a torneira *a*. A droga é mantida em maceração no solvente durante 24 horas e só então se abre a torneira *b* o suficiente para que o líquido passe para o recipiente *V* à razão de 1 gota por minuto, sendo necessário abrir, igualmente, *a* para se substituir o líquido que vai sendo recolhido em *V*.

Quando todo o líquido do recipiente *F* tiver passado para o tubo e nele tenha entrado algum ar, fecha-se a torneira *a* e coloca-se no frasco *F* água destilada. Nova-

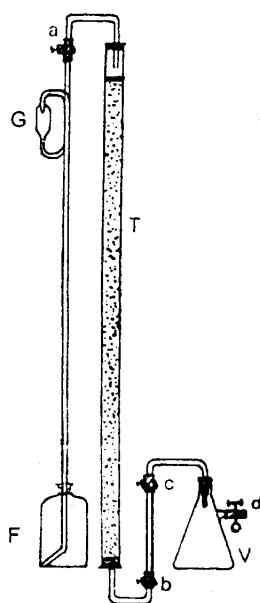


Fig. 359. Evacolador de KESSLER

mente se abre *a*, deixando passar a água para o tubo contendo a droga, até aquela formar sobre esta uma ligeira camada, regulando-se, a partir deste momento, o fluxo da água, que deve ser, igualmente, de 1 gota por minuto. Deste modo, a água vai deslocando na sua frente o solvente que ficou a embeber a droga, sendo fácil determinar a posição a que se encontram os líquidos no tubo, pois na zona de contacto de ambos forma-se um anel turvo, quase sempre visível. Torna-se, assim, possível seguir o deslocamento do solvente, mas quando tal não aconteça deve deixar-se correr a água através do tubo até que no vaso *V* se tenha recolhido o volume de solvente inicialmente posto em *F*. Conseguindo isto, interrompe-se a operação fechando-se a torneira *c* ou *b* e abrindo *d*, a fim de restabelecer a pressão.

Muitas outras técnicas têm sido propostas, salientando nós o processo da Farmacopeia Italiana VI, que recomenda a percolação com álcool de 20°, após humedecimento com álcool, água e ácido acético, e a lixiviação fraccionada, aconselhada em algumas edições da USP.

O extracto preparado pela técnica da Farmacopeia Portuguesa IV contém, essencialmente, bases aminadas (tiramina e histamina) e ergobasina, circunstância que lhe confere uma particular acção ocitócica. De facto, os alcalóides dos grupos da ergotoxina e da ergotamina são quase totalmente eliminados ou destruídos durante as operações de extracção, de depuração e de concentração, conduzidas a temperaturas demasiado altas.

O produto obtido corresponde à *ergotina de Ivon*, cuja aplicação se restringe ao uso injectável como hemostático uterino (acção ocitócica concêntrica) em metrorragias de variada etiologia.

A titulação deste extracto pode fazer-se por via fisico-química, determinando-se o teor de tartarato de ergotamina, como faz a Farmacopeia Espanhola. Um método mais rigoroso é a titulação biológica.

A dose máxima de uma só vez é de 1 ml de extracto, considerando-se 3 ml como a dose máxima nas 24 horas.

#### 10.2.6. CONSERVAÇÃO

Os extractos fluidos devem ser conservados em frascos de vidro, de rolha esmerilhada, ao abrigo da luz e do calor. Mesmo nestas condições, vão sofrendo alterações de vária ordem, as quais, na maioria das vezes, modificam a sua actividade farmacológica. Em alguns casos, especialmente quando existam princípios facilmente hidrolisáveis ou oxidáveis, impõe-se que sejam renovados com frequência, aconselhando-se, por exemplo, a substituição dos extractos fluidos de coca e de cravagem do centeio ao fim de 3-6 meses de armazenagem.

## BIBLIOGRAFIA

*Livros e artigos de carácter geral*

- BAN, G. — *Boll. Chim. Farm.*, **100**, 40, 1961.  
DENOËL, A. — Cours de Pharmacie Pratique — Les Presses Universitaires, Liège, 1954.  
GORIS, A., LIOT, A., *et al.* — Pharmacie Galénique, Masson, Paris, 1949.  
GUICHARD, C. — Technologie pharmaceutique, Flammarion, Paris, 1967.  
SPROWLS, J. — American Pharmacy, Lippincott, Philadelphia, 1960.  
WAGNER, H., BLADT, S e ZGAINSKI, E. M. — Plant Drug Analysis, A Thin Layer Chromatography Atlas, tradução de Th. A. Scott, Springer-Verlag, Berlim, 1984.

*Arigos de carácter especializado*

- BERTRAND, M. — *Ann. Pharm. Franç.*, **8**, 414, 1950.  
BROLLO, A., POLASEK, G. e RIGAMONTI, S. — *Boll. Chim., Farm.*, **99**, 367, 1960.  
FUMANERI, A. — *Boll. Chim. Farm.*, **79**, 24, 1958.  
LORENZI, F., FONTANI, F. e MORANDINI, F. — *Boll. Chim. Farm.*, **108**, 93, 1969.  
REKTORIK, Z. — *Bull. Sci. Pharm.*, **8-9**, 449, 1934.  
SOLEIL, J. e BELLOT, G. — *Ann. Pharm. Franç.*, **19**, 37, 1961.

### 10.3. FORMAS FARMACÊUTICAS COMPLEMENTARES DOS EXTRACTOS

#### 10.3.1. INTRODUÇÃO

No comércio aparecem várias fórmulas farmacêuticas obtidas por extracção de drogas naturais, as quais se assemelham pelo aspecto e modo de obtenção aos extractos sólidos ou aos extractos fluidos.

Entre estas preparações desempenham papel de destaque os *pseudo-extractos fluidos* ou *concentrados*. São, também, de considerar, como tendo certa importância, os *intrac-*tos ou *extractos fisiológicos, energetenos, autolisados, plasmolisados e hidrolisados*.

#### 10.3.2. PSEUDO-EXTRACTOS FLUIDOS

São preparações líquidas semelhantes aos extractos fluidos mas que deles diferem por não haver a correspondência característica entre peso ou volume de extracto e peso da droga.

Na maioria das vezes, a técnica usada para a sua obtenção é idêntica à que se utiliza para preparar extractos fluidos, mas casos há em que são de assinalar diferenças substanciais.

Em geral, os pseudo-extractos fluidos destinam-se à preparação de xaropes, por simples diluição, a 1:9, com xarope comum, recebendo, por isso, a designação de «concentrados para preparar xaropes». Apresentam numerosas vantagens, das quais destacamos as seguintes: permitem uma economia de espaço, já que os *concentrados* podem acondicionar-se em frascos pequenos (por exemplo, 100 g de concentrado para preparar xarope de groselhas equivalem a 350 g de suco); tornam possível a preparação de xaropes muito rapidamente e sem dependência da época do ano, que pode não ser a adequada para a obtenção da droga; são dotados de boa conservação; são úteis para obter xaropes de composição complexa, alteráveis com a armazenagem, ou de uso muito restrito.

Os xaropes preparados por diluição de 1 parte de concentrado em 9 partes de xarope comum ficam com uma densidade inferior a 1,32, a 15°C. Por essa razão tem-se proposto que a diluição seja feita com um xarope de sacarose mais denso do que o habitual, sugerindo a densidade de 1,35 a 15°C.

A indústria prepara numerosos concentrados, como os que se destinam à obtenção dos xaropes de ruibarbo, groselhas, amoras, café, casca de laranja, bálsamo de Tolu, iodotânico, etc.

### 10.3.3. EXTRACTOS FISIOLÓGICOS OU INTRACTOS <sup>1</sup>

São preparações extractivas obtidas a partir de plantas frescas e estabilizadas, desembaraçadas, a baixa temperatura, dos componentes inactivos (clorofila, resinas, ceras e gorduras), ricas em princípios activos iniciais, inalterados, que se dissolvem completamente na água e no álcool, originando soluções límpidas e pouco coradas.

A sua preparação inclui uma estabilização pelos vapores de álcool, seguida de extracção por este dissolvente. A solução extractiva é concentrada, parcialmente, no vazio, eliminando-se os corpos lipossolúveis por lavagem com éter. Tal técnica de obtenção tem por fim extrair os princípios activos sem que estes sofram qualquer alteração, pretendendo-se que o intracto corresponda, inteiramente, à droga que lhe deu origem. Daí a designação de *extractos fisiológicos*, que lhes foi dada.

No estado puro apresentam-se como pós, pouco corados, higroscópicos, cujo cheiro e sabor lembra o das drogas de que foram obtidos. Em regra, utilizam-se em solução glicérica ou glicéreo-alcoólica, numa concentração de 5%, dispensando-se em frascos conta-gotas.

Entre os extractos fisiológicos que apresentaram maior interesse, citamos os de castanhas da Índia, valeriana, dedaleira, cóliquico e estrofanto.

### 10.3.4. ENERGETENOS <sup>2</sup>

São preparações líquidas obtidas por extracção de vegetais frescos com dissolventes neutros, decorrendo todas as operações no vazio e a baixa temperatura.

Os energetenos são solúveis em água, podendo ser esterilizados ou adicionados de conservantes. Cada grama de preparação origina 36 gotas.

Tal como os intractos, constituem medicamentos especializados.

### 10.3.5. AUTOLISADOS, PLASMOLISADOS E HIDROLISADOS

Estas preparações extractivas obtêm-se por autólise, plasmólise ou hidrólise de certos produtos vegetais (*saccharomyces*, *endomyces*, *torula*), filtrados e concentrados até à consistência de pasta espessa.

A preparação por *autólise* consiste em submeter as leveduras secas à acção do vapor da água sob pressão. Nessas circunstâncias, as células rebentam e o seu conteúdo dissolve-se na água. Filtra-se, para se separarem as paredes celulares, e evapora-se a solução extractiva à consistência adequada.

---

<sup>1</sup> De *intrait*, marca registada pela firma Dausse, França.

<sup>2</sup> De *energetene*, nome registado.

Para se trabalhar por *plasmólise* as leveduras são lançadas em solução de cloreto de sódio hipertónica (por ex., 25%), o que ocasiona a saída dos princípios contidos nas células. Esta plasmólise é auxiliada pelo calor e, após filtração e eliminação do cloreto de sódio, concentra-se a solução extractiva até se obter uma pasta espessa.

Finalmente, os *hidrolisados* são obtidos por hidrólise ácida (ácido clorídrico, acético ou sulfúrico) das leveduras. Na maioria dos casos, trabalha-se autoclavando as leveduras em meio ácido (5-10 ml de ácido concentrado por 100 kg de levedura), a 1/2 atmosfera. Após filtração, procede-se à concentração da solução extractiva, obtendo-se o respectivo hidrolisado.

As preparações referidas — autolisados, plasmolisados e hidrolisados — apresentam-se, geralmente, como pastas higroscópicas, de cor acastanhada, com cheiro e sabor lembrando o dos extractos de carne. Em regra, são ricas em vitaminas do complexo B (os autolisados de levedura de cerveja contêm, por grama, aproximadamente, 0,015 mg de vitamina B<sub>1</sub>, 60 microgramas de vitamina B<sub>2</sub> e 0,3 mg de vitamina PP), esteróides e aminoácidos. Entretanto, os hidrolisados ácidos, obtidos por autoclavação, são destituídos de triptofano, destruído nestas condições, o que obriga à correcção do medicamento adicionando-lhe triptofano de síntese.

Hoje em dia empregam-se, correntemente, outras variedades de *hidrolisados*, designadamente os que se obtêm por hidrólise das proteínas. Em razão do seu preço reduzido e do seu valor biológico utilizam-se, frequentemente, a *caseína* (MEAD JOHNSON e Co.), uma mistura de *caseína* com *fibrina* (NESTLÉ) e o *plasma sanguíneo de bovídeos* (BAXTER).

A hidrólise ácida não é recomendável, pois ocasiona destruições múltiplas que se acompanham de uma diminuição de eficiência biológica do hidrolisado. Efectivamente, são numerosos os aminoácidos essenciais e uma preparação deste tipo deve proporcionar ao organismo um suplemento daquelas substâncias capaz de eliminar estados carenciais.

Segundo ROSE, os ácidos aminados indispensáveis, assim como as suas quantidades necessárias ao homem adulto, são as que indicamos na Tabela CLXXII.

Tabela CLXXII. Quantidades de aminoácidos essenciais ao homem adulto por dia

<i>Aminoácido</i>	<i>Quantidade em mg</i>
l-lisina	800
l-triptofano	250
l-fenilalanina	1100
l-treonina	500
l-valina	800
l-metionina	1100
l-leucina	1100
l-isoleucina	700

Ora, a hidrólise ácida obriga ao aquecimento da proteína com 5-10 vezes o seu peso de um ácido forte (6 a 12 N), durante 3 a 20 horas, a 110°C, e, nestas condições, o triptofano, a treonina e a fenilalanina, estas últimas em menor grau, são destruídos.

O recurso à hidrólise alcalina (NaOH, 2N) também não é aconselhável, pois, embora o triptofano e a fenilalanina sejam poupados, são destruídas a treonina, a arginina e outros aminoácidos de menor interesse.

Pelas razões assinaladas, torna-se aconselhável proceder à hidrólise das proteínas por via enzimática, já que é possível trabalhar a pH conveniente e a temperatura moderada. Em geral, utilizam-se, como fermentos proteolíticos, os enzimas pancreáticos (tripsina, quimotripsina, carboxipeptidases e aminopeptidases). A hidrólise é conduzida a 37°C, a pH 7,5, devendo ser suficientemente demorada para que não fiquem resíduos apreciáveis de proteínas não totalmente hidrolisadas (polipeptídeos, peptídeos, propeptonas e peptonas). De facto, uma hidrólise incompleta confere ao preparado propriedades indesejáveis, especialmente se se destina a vir a ser administrado por via parentérica (acção antigénica e anafilactogénica). Para as preparações injectáveis impõe-se, ainda, que se tenha verificado a ausência de histamina em quantidade nociva, devendo, para isso, proceder-se a um ensaio farmacodinâmico que tal assegure.

Segundo ROUX, uma solução a 5% de hidrolisado proteico não deve conter histamina (expressa em cloridrato de histamina) numa quantidade superior a 0,5 mcg por mililitro, ou, o que é o mesmo, aceita-se que um hidrolisado proteico tenha um teor de histamina inferior a 10 mcg por grama.

Por outro lado, exige-se que num hidrolisado de proteínas para uso parenteral se proceda à pesquisa de substâncias hipo e hipertensoras e se verifique a apirogenia.

KÖCHEL e FRANK analisaram com alguma profundidade a preparação de hidrolisados proteicos destinados a uso parenteral, aconselhando que sejam protegidos da acção da luz (o triptofano altera-se, acastanhando as soluções) e que as soluções injectáveis sejam corrigidas para pH 5,7.

## BIBLIOGRAFIA

- DENOËL, A. — *Ob. cit.*  
GHUYSEN, J. — *Journée Scientifique de l'Institut A. Gilkinet*, 1958.  
KÖCHEL, F. e FRANK, P. — *Krankenhaus-Apotheke*, **15**, 17, 1965.  
ROUX, M. — *Ann. Pharm. Franç.*, **17**, 211, 1959.  
VIGNERON, M. — *Aminoacides, peptides et proteines*, Ed. autor, Paris, 1957.

---

## FORMAS FARMACÊUTICAS OBTIDAS POR DESTILAÇÃO

### 11.1. GENERALIDADES

As formas farmacêuticas obtidas por destilação são representadas por soluções de princípios de origem vegetal em água ou no álcool.

Teremos, assim, que considerar duas formas galénicas distintas, as *águas destiladas* ou *hidrolatos* e os *alcooolatos*, conforme a natureza do respectivo solvente.

Se bem que a maior parte das farmacopeias ainda exija que os *hidrolatos* sejam obtidos por destilação de drogas vegetais em corrente de vapor, nalguns casos mesmo as mais tradicionais permitem que a sua preparação possa fazer-se dissolvendo uma essência em água.

Tal conceito acha-se, aliás, generalizado nos países anglo-saxões, nos quais, mercê disso, os hidrolatos são designados por *águas aromáticas*, termo este que engloba, indistintamente, qualquer solução aquosa de substâncias odoríferas, independentemente do modo por que tenha sido preparada.

De facto, nos Estados Unidos da América do Norte admite-se que as águas aromáticas possam ser obtidas por destilação ou por dissolução, sendo de notar, porém, que para os autores europeus, como GORIS, LIOT e colab., tais preparações são consideradas *águas destiladas artificiais*, como veremos mais adiante.

### 11.2. ÁGUAS DESTILADAS OU HIDROLATOS

#### 11.2.1. DEFINIÇÃO

As *águas destiladas* ou *hidrolatos* são soluções aquosas saturadas de princípios voláteis existentes nos vegetais, sendo obtidas destilando estes em presença de água ou em corrente de vapor. Na maioria das vezes os princípios voláteis que

constituem as águas destiladas são *essências*, acompanhadas, nalguns casos, por ácidos orgânicos (ácido acético, isovaleriânico, cianídrico) ou por compostos amoniais.

### 11.2.2. HISTÓRIA

Os *hidrolatos* são conhecidos desde o século IX, tudo levando a crer que a sua preparação foi iniciada pelos árabes, que, como se sabe, foram os inventores da destilação.

Assim, no *Antidotário* de MESUÉ encontra-se a descrição da preparação das águas destiladas de absinto e de rosas, sendo de notar que esta última foi objecto de importante comércio entre os persas.

Os antigos submetiam à destilação variadíssimas substâncias, tanto vegetais como animais, sendo muito numerosas as águas destiladas descritas nas farmacopeias de antanho, as quais eram, geralmente, produtos de composição extremamente complexa.

Na obra de LEMERY, por exemplo, ainda se citavam 200 espécies de águas destiladas, na sua grande maioria compostas, sendo que uma delas, a *água divina cordial*, era preparada a partir de 46 produtos diferentes.

Esta prática está hoje totalmente abandonada, sucedendo que o número de hidrolatos descritos nas actuais farmacopeias é bastante reduzido, verificando-se, ainda, que todos eles são obtidos destilando-se apenas um único fármaco, aliás sempre de origem vegetal.

### 11.2.3. PREPARAÇÃO DOS HIDROLATOS

#### 11.2.3.1. Qualidade da água

A Farmacopeia Portuguesa IV indica que os hidrolatos nela descritos devem ser preparados por destilação das respectivas plantas em corrente de vapor.

Fazem excepção a esta regra geral as *águas de essência*, que manda preparar com água destilada, e a *água de canela*, que é obtida por destilação directa da droga em presença de água, após prévia maceração naquele mesmo líquido. Em tal caso, portanto, deve entender-se que a água a utilizar deve ser a *água comum*, a qual obedecerá às características que a farmacopeia lhe fixa.

Outras farmacopeias são mais exigentes, especificando que na preparação das águas destiladas se empregue unicamente a *água purificada*.

### 11.2.3.2. Fármacos usados na destilação

Actualmente, como já atrás dissemos, as águas destiladas apenas são preparadas a partir de fármacos de origem vegetal.

Se bem que durante muito tempo se preferissem as drogas secas para a preparação das águas destiladas, hoje utilizam-se, de preferência, plantas recentes, exceptuando-se, como é evidente, aquelas drogas, como, por exemplo, a canela, que são de origem exótica.

Este é o critério seguido pela Farmacopeia Portuguesa IV, aliás plenamente justificado não só porque durante a exsicação se regista uma perda dos princípios voláteis existentes nas plantas, mas também porque estes, durante tal operação e com o decorrer do tempo, podem sofrer alterações capazes de modificar as suas propriedades odoríferas.

Os fármacos utilizados na preparação dos hidrolatos podem ser constituídos por raízes, rizomas, frutos, folhas ou flores, devendo sofrer, conforme a sua natureza, um tratamento prévio adequado, antes de serem submetidos à destilação.

Tal tratamento destina-se, como é evidente, a facilitar o contacto do vapor de água com os princípios voláteis localizados nos vários tecidos que constituem os fármacos, de modo a que estes, de acordo com a lei das pressões parciais de HENRY, passem no destilado juntamente com o vapor da água.

O tratamento a que as drogas utilizadas na obtenção de hidrolatos devem ser sujeitas dependerá, como é lógico, da sua textura, pois quanto mais compacta esta for mais difícil se torna a sua penetração pelo vapor de água.

Por tal razão, quando se trate de órgãos de plantas de textura delicada, como as flores, estes serão destilados sem qualquer manipulação prévia. No caso, porém, de plantas herbáceas, como a hortelã-pimenta, recomenda-se seccioná-las em pequenos fragmentos e submetê-las, depois, a uma contusão, de modo a promover-se a ruptura das paredes celulares dos respectivos tecidos.

Igual tratamento deve aplicar-se também às folhas, ao passo que os materiais mais consistentes, como ramos e cascas, devem ser grosseiramente pulverizados e macerados em água antes de destilados.

### 11.2.3.3. Prática da destilação

A destilação para obtenção dos hidrolatos pode fazer-se por dois processos distintos: a *fogo directo* e em *corrente de vapor*.

Na destilação a fogo directo é necessário que a planta não contacte com as paredes do alambique, para se evitar que fique sujeita a um sobreaquecimento, pois em tal caso o hidrolato adquire cheiro e sabor empireumáticos, pelo que é da maior importância que na caldeira do aparelho haja sempre uma certa quantidade de água.

Para tentar eliminar os inconvenientes resultantes da preparação de hidrolatos por destilação a fogo directo têm-se utilizado alambiques de fundo duplo, providos de uma espécie de grelha, sobre a qual se coloca a planta a destilar, recorrendo-se, ainda, ao emprego de cestos metálicos perfurados onde se acondiciona a droga, os quais ficam suspensos no interior da curcúbita.

Se bem que esta última técnica represente, em princípio, uma destilação em corrente de vapor, acontece, porém, que não está isenta de defeitos, sendo de notar que neste caso não se pode evitar a condensação de certa quantidade de destilado, que voltando à caldeira, sofrerá a acção directa do calor, com todas as consequências que disso podem advir.

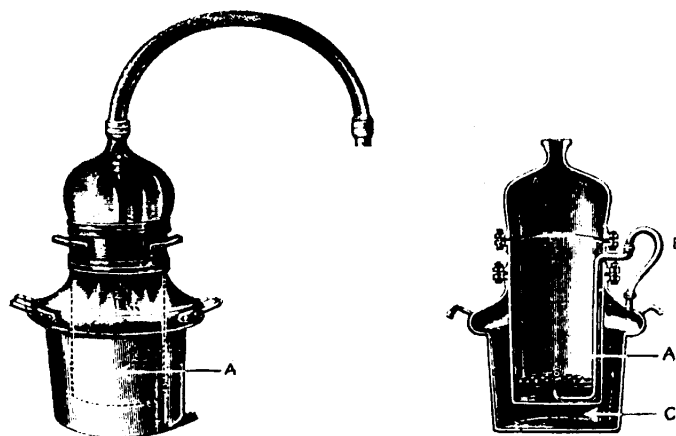


Fig. 360. Alambique de SOUBEIRAN para destilação de plantas

Por tal motivo a destilação a fogo directo é hoje raramente preconizada para a obtenção de hidrolatos, sendo de notar que a Farmacopeia Portuguesa IV apenas a recomenda para a preparação da *água de canela*, o que, aliás, se compreende, dado que a droga é previamente macerada em água.

Actualmente, o processo mais usado para obtenção de águas destiladas baseia-se na destilação das drogas em corrente de vapor, podendo utilizar-se, para isso, um alambique do tipo SOUBEIRAN, no qual a substância a destilar nunca está em contacto com água e apenas fica rodeada por vapor.

De facto, neste aparelho o banho está em comunicação com a curcúbita por meio de um tubo *B* que corre ao longo da parede interna desta e termina na sua parte inferior. Por cima da extremidade do referido tubo a curcúbita apresenta um diafragma metálico, sobre o qual se coloca a planta que se pretende destilar. A câmara de destila-

ção recebe deste modo o vapor vindo do banho de água, sendo o destilado constituído pelo vapor de água condensado e pela essência existente no produto destilado.

A destilação de qualquer droga deve ser conduzida de modo que não se processe nem muito rapidamente nem com demasiada lentidão. Na primeira eventualidade corre-se o risco de a água ficar com baixa concentração de princípios aromáticos, enquanto que no segundo caso estes, porque ficam bastante tempo sujeitos à acção do calor, podem sofrer alterações importantes.

Acabada a destilação, o hidrolato deve ser filtrado através de papel humedecido, para o privar do excesso de essência não dissolvida na água.

#### 11.2.3.4. Quantidade de planta a utilizar

É um tanto variável<sup>1</sup>, se bem que o mais frequente seja utilizar 1000 g de planta e destilá-la em corrente de vapor, até obtenção de 1000 g de hidrolato.

A *Farmacopeia Portuguesa IV* segue este critério no caso das águas de *gomos de pinheiro*, de *hortelã-pimenta*, de *loureiro-cerejeira*, e de *melissa*, mas apenas manda destilar 125 g de *canela* e 500 g de *flores de laranjeira* para a preparação dos respectivos hidrolatos.

#### 11.2.4. HIDROLATOS ARTIFICIAIS

Por definição, como já dissemos atrás, os hidrolatos são soluções aquosas saturadas de princípios aromáticos, obtidas por destilação de produtos vegetais.

Acontece, porém, que as águas destiladas são de difícil conservação, além de que o seu modo de preparação é moroso, crescendo, ainda, que as matérias-primas a partir das quais são obtidas apenas podem ser conseguidas em épocas bem determinadas.

Por tais motivos, tem-se preconizado utilizar produtos capazes de substituírem os verdadeiros hidrolatos, os quais se distinguem dos produtos genuínos por serem obtidos a partir das essências e não por destilação aquosa das drogas que as contêm.

Nalgumas farmacopeias estas soluções de uma essência em água encontram-se oficializadas, podendo ser utilizadas sem qualquer restrição. Entre nós, porém, o seu emprego está bastante limitado, pois a *Farmacopeia Portuguesa IV* apenas sanciona o emprego de duas águas obtidas por dispersão das respectivas essências.

---

<sup>1</sup> Alguns autores recomendam para as drogas frescas 1 parte de planta para 2 partes de destilado ou 2 partes de planta para 1 de destilado, enquanto no caso de drogas secas, como a canela, aconselham 1 parte de planta para 10 partes de destilado.

#### 11.2.4.1. Preparação

O método geralmente utilizado para a preparação de águas artificiais consiste em incorporar uma certa quantidade de essência em 15 g de talco, terra silícica ou polpa de papel e juntar, seguidamente, 1000 g de água destilada, agitando, então, a mistura durante 10 minutos. Ao fim deste tempo filtra-se através de papel, sendo geralmente necessário passar através do filtro, várias vezes, as primeiras porções de filtrado, para que este fique límpido.

O uso do talco e outros produtos semelhantes tem por fim dividir a essência em glóbulos de reduzidas dimensões, permitindo, assim, que ela se dissolva mais rapidamente na água, além de que tais substâncias actuam como adjuvantes da filtração.

As substâncias atrás mencionadas são, actualmente, as mais empregadas para dispersar a essência a dissolver, mas outras têm sido utilizadas com igual finalidade, como o fosfato tricálcico, o carbonato de magnésio e o carvão activado, hoje abandonadas devido aos inconvenientes que apresentam.

Além do processo acabado de descrever para a obtenção de águas aromáticas, outros têm sido preconizados.

Assim, por exemplo, é possível a preparação destes produtos a partir de uma solução hidro-alcoólica de essência. Esta espécie de água concentrada contém 20 ml de essência por litro, sendo a concentração de álcool que nela figura de 55% V/V, utilizando-se 1 parte de tal concentrado e 39 partes de água para obtenção da água aromática.

Modernamente, tem-se preconizado a utilização de tensioactivos para a solubilização de essências na água. Tal processo foi já considerado ao tratarmos da solubilização de substâncias pouco solúveis na água.

É de notar, ainda, que no mercado existem certos concentrados especiais hidrossolúveis, que podem ser igualmente utilizados na preparação de águas aromáticas.

#### 11.2.5. CARACTERES DOS HIDROLATOS

As águas destiladas são incolores e quase sempre límpidas, se bem que as águas de canela e de amêndoas amargas se apresentem turvas devido a um excesso de essência, não dissolvida, que fica em suspensão.

O seu cheiro é semelhante ao das plantas de que provêm. No entanto, quando recentes, as águas obtidas por destilação a fogo directo têm um cheiro empireumático, que, no entanto, desaparece com o tempo ou arrefecendo-as.

### 11.2.6. COMPOSIÇÃO DOS HIDROLATOS

Os princípios voláteis que figuram nos hidrolatos são muito variados, de modo que a sua composição é sempre complexa. Assim, a par dos constituintes normais que figuram nas essências existentes nas plantas utilizadas na preparação das águas destiladas, estas podem conter, ainda, certos ácidos, como o acético, isovaleriânico, cianídrico e cinâmico, além de amoníaco e aminas voláteis. É de notar, porém, que nem todos os constituintes de uma determinada essência têm o mesmo coeficiente de solubilidade na água, e isto explica o motivo por que uma essência retirada de uma água destilada possa ter uma composição diferente daquela que é obtida, directamente, da respectiva planta.

### 11.2.7. INCOMPATIBILIDADES DOS HIDROLATOS

A principal incompatibilidade observada ao preparar-se um medicamento em que figure uma água destilada é devida ao efeito de “salting out” de certos sais. Consiste este fenómeno, como se sabe, na precipitação da essência ao dissolver-se numa água aromática um sal muito solúvel.

Uma incompatibilidade desse tipo só poderá resolver-se por diluição da solução ou então substituindo parte do hidrolato por água, mas tal procedimento só poderá ser adoptado se a água destilada não tiver qualquer acção terapêutica e apenas figurar na fórmula como aromatizante.

Outra incompatibilidade inerente às águas aromáticas preparadas utilizando o carbonato de magnésio é a que se observa quando nelas se dissolvem sais de alcalóides, que são precipitados por causa da alcalinidade de tais águas.

### 11.2.8. ALTERAÇÕES DOS HIDROLATOS

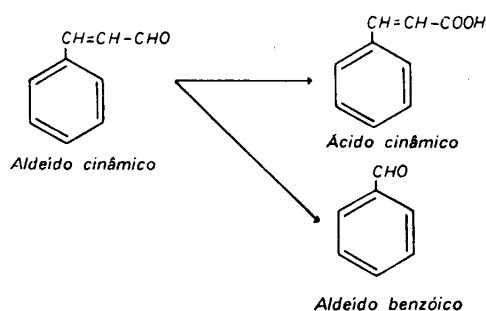
As águas destiladas são preparações facilmente alteráveis, podendo sofrer modificações tanto de ordem química como de natureza microbiana.

#### 11.2.8.1. Alterações químicas

As essências, os principais constituintes das águas destiladas, são produtos muito alteráveis, estando, por exemplo, sujeitas aos fenómenos de auto-oxidação, os quais, como se sabe, se desencadeiam por acção do calor, da luz e do ar.

As alterações de ordem química observáveis nos hidrolatos traduzem-se por variações da sua coloração inicial, sendo vulgar tornarem-se amarelas com o tempo, e ainda por modificações operadas sobre os constituintes das respectivas essências.

Assim, por exemplo, o aldeído cinâmico do hidrolato de canela pode ser oxidado a ácido cinâmico ou a aldeído benzóico:



#### 11.2.8.2. Alterações microbianas

As águas destiladas são facilmente invadidas por microrganismos, os quais originam a formação de depósitos de aspecto mucilaginoso, podendo, em casos mais raros, transformá-las em produtos viscosos, filantes.

SOUBEIRAN foi um dos primeiros autores a verificar a natureza vegetal dos depósitos mucilaginosos desenvolvidos nos hidrolatos, reconhecendo-se, posteriormente, que nelas podem desenvolver-se bactérias, algumas algas e variados fungos.

1. *Bactérias*. Têm-se encontrado em águas destiladas micrococos, bacilos, vibriões e espirilos.

Entre os cocos foram isolados de alguns hidrolatos várias espécies cromogéneas, as quais, mercê disso, podem comunicar-lhes coloração se os pigmentos segregados forem solúveis na água.

2. *Fungos*. São vários os fungos isolados de águas destiladas, figurando entre eles espécies de *Penicillium*, *Hormodendron*, *Seterigmatocystis*, *Dematium*, *Cladosporium*, *Acrostalagmus*, *Microspora* e *Mucor*.

#### 11.2.9. CONSERVAÇÃO DOS HIDROLATOS

Devem conservar-se em frascos opacos, de rolha de vidro, bem cheios e mantidos em lugar fresco. Dada a dificuldade em impedir por completo a alteração destas preparações, é aconselhável renová-las anualmente.

*Usos.* Os hidrolatos utilizam-se, geralmente, como adjuvantes, sendo usados como aromatizantes em numerosas preparações. Pode dizer-se que apenas a água de loureiro-cerejeira tem acção medicamentosa digna de registo.

#### 11.2.10. ENSAIO DOS HIDROLATOS

Incide, principalmente, sobre a dosagem da essência neles dissolvida, podendo, acessoriamente, proceder-se à determinação do resíduo seco e de certos índices e à pesquisa de metais pesados.

##### 11.2.10.1. **Resíduo seco**

Teoricamente, o resíduo seco de um hidrolato deveria ser nulo, mas como as essências se oxidam, podendo originar produtos não voláteis, os hidrolatos apresentam por vezes um certo resíduo seco, que, no entanto, nunca deverá ser importante.

##### 11.2.10.2. **Pesquisa de metais**

Os hidrolatos poderão conter quantidades mais ou menos importantes de metais que, quando presentes neles, provêm quer dos aparelhos destilatórios, quer dos recipientes metálicos usados para o seu acondicionamento e transporte. GORIS refere que a pesquisa de metais, feita com sulfureto de amónio, deve ser negativa fazendo o ensaio com 20 ml de hidrolato.

SERRE propôs a determinação dos índices de iodo, de acidez e de permanganato, os quais se definem, respectivamente, como o número de mg de iodo, de hidróxido de potássio e de permanganato de potássio fixados por 100 ml de hidrolato, nas condições estabelecidas por aquele autor.

##### 11.2.10.3. **Dosagem da essência**

A dosagem da essência contida num hidrolato tem sido feita utilizando vários processos.

Assim, um dos métodos, devido a RANWEZ, consiste em extrair a essência do hidrolato com éter sulfúrico, exsicar este com sulfato de sódio anidro e evaporá-lo em balão

previamente tarado, pesando-se, depois, o resíduo resultante da evaporação do solvente. Posteriormente, utilizaram-se outros líquidos imiscíveis com a água para a extracção da essência, como o éter de petróleo e o pentano.

Baseados no fenómeno de “salting out”, a que já atrás nos referimos, COOPER e BRECHT experimentaram dosear a essência dos hidrolatos adicionando a estes volumes determinados de soluções de certos sais, que originavam turvações proporcionais às quantidades de essência neles dissolvidas.

Tendo verificado que o sal que melhor resultado originava era o citrato de sódio, aqueles autores conceberam um método para a dosagem da essência nos hidrolatos, o qual consiste em determinar o volume de solução de citrato de sódio necessário para se conseguir uma turvação com hidrolatos padrões, construindo depois uma curva-padrão em que se relaciona a percentagem de saturação do hidrolato e os volumes de solução de citrato que provocam a sua turvação.

PRISTA e colab. propuseram um método semelhante ao de COOPER, com a diferença de que utilizam para precipitar a essência dos hidrolatos um tensioactivo de baixo EHL, como o monolaurato de sorbitano (Span 20), estabelecendo, como no processo anterior, curvas de calibração para cada hidrolato, em que se relaciona o grau de turvação com o grau de saturação respectiva, as quais permitem a dosagem da essência num hidrolato problema.

### 11.3. ALCOOLATOS OU ESPÍRITOS

Os alcoolatos, também chamados *espíritos*, constituem o segundo grupo de formas galénicas obtidas por destilação, a qual é precedida da maceração, durante vários dias, de uma ou mais drogas em álcool.

#### 11.3.1. HISTÓRIA

HENCKEL obteve no séc. XV os primeiros produtos semelhantes aos actuais *alcoolatos*. Aquele autor fazia macerar a droga em água adicionada de açúcar e de levedura de cerveja e quando a fermentação estava terminada procedia à destilação da mistura.

Esta forma farmacêutica é bastante antiga, datando a *Água dos Carmelitas* de 1610, e a *Água de Colónia* de 1620.

De um modo geral, os *alcoolatos* são formas que incluem variadas plantas, raras sendo as preparações deste tipo em que apenas figura um só componente.

### 11.3.2. PREPARAÇÃO

Para a preparação dos alcoolatos empregam-se drogas frescas ou secas, havendo um, inscrito na Farmacopeia Portuguesa IV, em que apenas figuram essências.

As drogas, conforme a sua textura, são cortadas em pequenos fragmentos ou contundidas, e postas a macerar no álcool durante 5 dias, procedendo-se depois à destilação em banho de água.

Os espíritos assim obtidos são incolores, aromáticos, melhorando o seu aroma com o tempo, pois vai desaparecendo o cheiro do álcool, acabando por prevalecer o das essências.

Poder-se-á julgar, à primeira vista, que os espíritos são mais concentrados em essências do que os hidrolatos. Na prática, porém, isso não acontece, pois a tensão de vapor do álcool é superior à da água e por isso a mistura entra em ebulição a temperaturas inferiores, de modo que o peso da essência que passa no destilado é inferior.

### BIBLIOGRAFIA

- GORIS, A., LIOT, A., JANOT, M. M e GORIS, A. — *Pharmacie Galénique*, Tomo I, págs. 617-679, 5.<sup>a</sup> Edição, Masson et Cie, Paris, 1949.
- PAYS, M. e DANLOS, O. — *Ann. Pharm. Franç.*, **25**, 493 (1967).
- PERNAROWSKI, M. — Solutions and Suspensions, in *Remington's Pharmaceutical Sciences*, pág. 434, 13.<sup>a</sup> Edição, 1965.
- NOGUEIRA PRISTA, L., BRANQUINHO, M., SERRA, M. T. e RAMOS MORGADO, M. — *Rev. Port. Farm.*, **XXI**, 388 (1971).



---

## FORMAS FARMACÊUTICAS OBTIDAS POR OPERAÇÕES COMPLEXAS OU MÚLTIPLAS

### 12.1. FORMAS FARMACÊUTICAS PARA APLICAÇÃO NA PELE

#### 12.1.1. POMADAS

##### 12.1.1.1. Definição

As pomadas são formas farmacêuticas de consistência mole, destinadas a serem usadas externamente, para acção tópica ou geral e também com fins de protecção ou lubrificação.

O termo *pomada*, de origem francesa, alude à circunstância de as primitivas preparações conterem suco de maçã reineta (= pomme) que, possivelmente, desempenhava as funções de aromatizante.

Durante muitos anos estas preparações eram exclusivamente obtidas à custa da incorporação de diversas drogas em excipientes gordos, os quais, quando aplicados na pele, sofriam uma progressiva liquefacção. Com o decorrer dos tempos este conceito foi-se modificando e, actualmente, além dos excipientes gordurosos, utilizam-se bases dermatológicas, em regra com consistência semelhante mas com diferente composição e aspecto. Assim, é corrente o uso de emulsões com elevado teor de água, de excipientes inteiramente lipófobos e até de produtos com características físicas semelhantes às das gorduras, mas que delas diferem quimicamente. Esta heterogeneidade de composição química dos excipientes das pomadas, aliada à propriedade de apresentarem uma consistência mais ou menos uniforme, levou MÜNZEL a defini-las como *geles plásticos* destinados à aplicação cutânea, conceito este perfilhado por muitos autores, entre os quais BRAECKMAN.

As pomadas podem, portanto, ser consideradas como geles de consistência mole, dotados de propriedades plásticas que permitem, mediante um esforço mecânico mínimo, que a sua forma se modifique, adaptando-se às superfícies da pele ou às paredes das

cavidades mucosas sobre que se aplicam. A estas características devem associar o facto de se comportarem como geles termorreversíveis, pois a sua viscosidade diminui com o aumento da temperatura, o que acontece quando ficam em contacto com a pele ou com as superfícies mucosas do corpo. Por outro lado, a estas propriedades está ligado o comportamento tixotrópico, já que logo que cessa a deslocação das diferentes camadas de uma pomada durante a aplicação a sua consistência retoma valores próximos dos normais.

Daqui resulta que as pomadas terão de possuir uma certa adesividade que as mantém fixas no local da aplicação, o que se deve, em última análise, à viscosidade dos constituintes dos seus excipientes.

#### 12.1.1.2. História e classificação

O emprego das pomadas remonta aos primórdios da arte de curar, podendo afirmar-se que já nos impérios Babilónico-Assírio (2500-1500 a.C.) se utilizava, correntemente, esta forma farmacêutica, a que se referem, também, os antigos egípcios, que empregavam, quase exclusivamente, as gorduras animais como bases dermatológicas.

Nos relatos da história grega encontram-se, igualmente, indicações concretas sobre as pomadas, que se classificavam consoante a consistência ou de acordo com a predominância de determinados constituintes. Aparecem, assim, referências aos *malagma* (de *malasso* = amolecer), que eram pomadas que amoleciam muito facilmente, aos *Keroma* (de *Keros* = cera) ou pomadas com grande quantidade de ceras, etc.

Por seu turno, GALENO, que desenvolveu a sua actividade no Império Romano, deu também a sua contribuição para o desenvolvimento desta forma farmacêutica, propondo uma base formada pela mistura de azeite, essência de rosas, cera branca e água. Esta preparação constitui, ainda, com pequenas modificações, um veículo utilizado na actualidade, sendo o precursor dos *cold-creams* dos nossos dias.

Pode dizer-se que, até há cerca de um século, o conceito de pomada se manteve sem qualquer alteração relativamente ao que se estipulava para aquela forma farmacêutica em plena Idade Média. A renovação das ideias clássicas veio com o aparecimento, quase sempre accidental, de novos excipientes, como o gele de amido com glicerina, a parafina, o ácido esteárico, a eucerina, os óleos hidrogenados e sulfonados, os tensioactivos e até da lanolina, que tendo sido utilizada na Antiguidade Grega com o nome de *oesypus*, só em 1885 voltou a ser empregada, devido aos esforços do farmacologista OSCAR LIEBREICH.

Nos nossos dias, dada a variedade de excipientes que se podem utilizar na sua preparação e considerada, também, a finalidade terapêutica do seu emprego, é vulgar classificarem-se as pomadas quanto à composição daqueles ou em relação ao tipo da acção medicamentosa pretendida. Se recordarmos o que foi dito a propósito da penetração

cutânea dos medicamentos (vol. I, pág. 93), é lógico que se dividam as pomadas, quanto à sua acção terapêutica, em *epidérmicas* (pomadas que possuem fraco ou nenhum poder de penetração cutânea), *endodérmicas* (pomadas que apresentam a propriedade de penetrar na epiderme, actuando nas camadas tissulares mais profundas mas sem que os fármacos veiculados atinjam a corrente circulatória) e *diadérmicas* (pomadas de penetração tão profunda que proporcionam a passagem dos fármacos para a corrente sanguínea).

Consoante o aspecto, consistência ou composição do excipiente, as pomadas podem classificar-se nos seguintes grupos:

- a) *Pomadas propriamente ditas* — quando são untuosas e preparadas com excipientes gordurosos ou com polietilenoglicóis;
- b) *Cremes* — quando são preparadas com excipientes emulsivos do tipo óleo em água ou água em óleo;
- c) *Ceratos ou Cerotos* — quando contêm uma percentagem elevada de ceras;
- d) *Ungentos* — quando contêm resinas;
- e) *Pastas dérmicas* — quando se apresentam muito espessas, contendo grande quantidade de pós insolúveis;
- f) *Glicerados* — quando o seu excipiente é constituído por um gele de amido com um poliol, como a glicerina;
- g) *Pomadas-geleias* — quando os seus excipientes são geles minerais ou orgânicos.

A terminologia adoptada não é isenta de defeitos, pois além de se prestar a confusão com certas designações aceites em outros idiomas, não é suficientemente específica para caracterizar um dado tipo de fórmula. Assim, é norma internacional denominar indiferentemente todas as pomadas com o termo *unguenta* (do latim *ungere* = untar), também adoptado como subtítulo das Pomadas mas que se reserva, igualmente, como se viu, para as pomadas contendo resinas. Por outro lado, consideram-se como pomadas propriamente ditas, além das preparadas com excipientes gordurosos, as que contêm polietilenoglicóis. Ora, acontece com frequência que os polietilenoglicóis são associados a agentes emulsivos, e, nessa altura, a característica daquele excipiente é relegada para lugar secundário pelo sistema físico-químico da pomada, dando-se-lhe então o nome de *creme*. Considerações do mesmo teor poderiam ser feitas a propósito dos *glicerados*, que nem sempre contêm glicerina e que afinal são um caso particular das *pomadas-geleias* que, sendo suspensões, se aproximam extraordinariamente das *pastas dérmicas*.

Compreendemos agora a razão por que MÜNDEL generalizou o conceito de pomadas, considerando-as como *geles-plásticos*, qualquer que seja a sua composição. Efectivamente, poderíamos, da mesma maneira que aquele autor, admitir uma sistematização desta forma farmacêutica compreendendo a constituição de vários grupos,

como: *geles de hidrocarbonetos*, *geles de gorduras ou de ceras*; *geles aquosos* (os de materiais inorgânicos, como a bentonite, ou orgânicos, como a metilcelulose ou os cremes de estearatos); *geles de polietilenoglicóis*; *geles de silicones*.

O critério de classificação é, quanto a nós, uma questão de somenos importância e, assim, por razões tradicionais e porque pretendemos harmonizar o nosso texto com o que foi consignado na Farmacopeia Portuguesa V, iremos adoptar a sistematização ali indicada. Nela existem duas monografias respeitantes a esta forma farmacêutica e que diferem consoante a via de administração utilizada. Assim, as fórmulas descritas sob a designação *Pomadas* destinam-se a serem aplicadas na pele ou em dadas mucosas e, em certas circunstâncias, deverão ser estéreis. Pelo contrário, as *Pomadas oftálmicas* são incluídas em monografia própria, na qual se indica que se destinam à aplicação nas conjuntivas e que deverão ser estéreis.

Assim é que na Farmacopeia Portuguesa V, pela qual actualmente nos regemos, as Pomadas ou *Unguenta* são classificadas nas seguintes categorias:

- 1 — Pomadas propriamente ditas (hidrófobas, absorventes de água ou hidrófilas).
- 2 — Cremes hidrófobos ou hidrófilos.
- 3 — Geles hidrófobos ou hidrófilos.
- 4 — Pastas.

Como se vê, a nova Farmacopeia simplificou a classificação habitual, fazendo desaparecer certas divisões um pouco artificiais, tais como os ceratos, os glicerados e os unguentos.

#### 12.1.1.3. Penetração das pomadas através da pele. Fármacos e excipientes

Como atrás escrevemos ao tratar da *Administração cutânea* (vol. I, pág. 93), esta via é especialmente destinada à obtenção de uma acção tópica, mais ou menos profunda, só em casos especiais a ela se recorrendo quando se deseja uma absorção sistémica do fármaco.

Nesta última situação recorre-se, preferencialmente, às chamadas *preparações transdérmicas*, descendentes dos esparadrapos e que se têm utilizado para veicular coronario-dilatadores, anti-hipertensivos, antieméticos, etc.

Sistematizando as ideias anteriormente explanadas e aplicando-as ao caso particular das pomadas, podemos dizer que, em termos gerais, o factor que condiciona o maior ou menor grau de absorção cutânea dos fármacos é a sua lipossolubilidade, ou melhor, o seu coeficiente de partilha óleo/água, já que se torna necessário, também, que a substância medicamentosa se dissolva perfeitamente nos líquidos aquosos do organismo. Isto quer dizer que uma substância *exclusivamente lipossolúvel* penetraria bem através da

pele, mas que a sua absorção seria nula pois para que ela se realizasse seria necessário que se dissolvesse (ou pelo menos se dispersasse completamente) no meio aquoso orgânico.

Tratando-se de pomadas, é indubitável que o primeiro passo da absorção cutânea consistirá na libertação do fármaco do excipiente que o contém, facto que exige determinadas circunstâncias para que se verifique. De uma maneira simplista, o problema pode ser posto em função de um coeficiente de partilha do fármaco entre a pele e o excipiente. De um modo mais rigoroso, e aplicando o princípio geral de FERGUSON, podemos afirmar que a cedência do fármaco é dependente de uma queda de potencial termodinâmico ou, por outras palavras, que o princípio medicamentoso passará do sistema de maior para o de menor potencial termodinâmico e, assim, se o excipiente representar um sistema de mais elevado potencial termodinâmico que a pele verificar-se-á a cedência medicamentosa.

Como, por outro lado, existe uma estreita relação entre potencial termodinâmico e actividade termodinâmica, é lógico que este último factor desempenhe um papel importante na cedência e na absorção do fármaco.

Em linhas gerais, a passagem dos fármacos, *dissolvidos* num excipiente semi-sólido, através da pele pode considerar-se como um caso particular da difusão, sendo dependente da área de contacto  $A$  entre a pomada e a pele, da concentração  $C$  do fármaco no excipiente (em rigor deve considerar-se a *concentração activa*, isto é, a concentração real multiplicada pelo coeficiente de actividade do fármaco no veículo) e da resistência  $R$  que o tecido cutâneo oferece à passagem da substância medicamentosa (é evidente que esta resistência depende, entre outros factores, da espessura da pele) <sup>1</sup>.

Podemos, pois, escrever:

$$q = \frac{AC}{R}$$

Se considerarmos que  $dC$  é a quantidade de fármaco absorvido num tempo  $dt$  e que  $dq$  é a variação da quantidade de fármaco presente num volume  $V$  de excipiente, teremos:

$$-\frac{dC}{dt} = \frac{dq}{V}$$

ou, substituindo na expressão anterior,  $q$  pelo seu valor, teremos:

$$\frac{dC}{dt} = -\frac{AC}{RV}$$

<sup>1</sup> Veja-se o vol. I pág. 550.

Integrando esta expressão entre 0 e  $C$  e 0 e  $t$ , temos:

$$\ln \frac{C_0}{C} = -\frac{A}{RV} t$$

o que significa que a passagem dos fármacos, dissolvidos num excipiente semi-sólido, através da pele pode expressar-se por uma equação de primeira ordem, cuja velocidade específica de cedência é dependente da concentração e definida pelo quociente  $\frac{A}{RV}$ , sendo  $C_0$  a concentração a um tempo inicial de partida e  $C$  a concentração existente ao fim do tempo  $t$  de contacto.

Se o fármaco se encontrar apenas disperso no excipiente, constituindo o conjunto uma pomada do *tipo suspensão* (fase interna formada pelo fármaco não dissolvido e fase externa representada pelo excipiente contendo, eventualmente, alguma porção de fármaco nele dissolvido), a cedência medicamentosa não pode explicar-se com a facilidade anterior. HIGUCHI procurou estabelecer uma equação que relacionasse a concentração e a taxa de cedência dos materiais suspensos num excipiente, em função do tempo. A expressão a que chegou é a seguinte:

$$q = \sqrt{Kt (2C - C_s) C_s}$$

em que  $q$  é a quantidade de fármaco cedida no tempo  $t$  por unidade de superfície de contacto,  $C$  é a concentração do fármaco (peso/volume),  $C_s$  é o coeficiente de solubilidade do fármaco no excipiente (peso/volume) e  $K$  é a constante de difusão das moléculas do fármaco no excipiente.

Esta equação pressupõe que  $C$  seja substancialmente maior do que  $C_s$  e que a superfície onde é aplicada a pomada seja imiscível com ela. Diferenciando a equação em causa, em relação ao tempo, obteremos a taxa instantânea de absorção no tempo  $t$ :

$$\frac{dq}{dt} = \frac{1}{2} \sqrt{\frac{K (2C - C_s) C_s}{t}},$$

expressão que pode simplificar-se se considerarmos a concentração do fármaco ( $C$ ) muito superior ao seu coeficiente de solubilidade ( $C_s$ ):

$$\frac{dq}{dt} = \sqrt{\frac{C K C_s}{2t}}$$

Pela análise desta expressão compreendemos que a taxa de cedência (e a absorção) é proporcional à raiz quadrada das concentrações e do coeficiente de difusão e assim susceptível de se fazer variar modificando-se aqueles valores. Efectivamente, se  $C$  se pode alterar facilmente,  $C_s$  pode fazer-se variar por modificação do pH do meio (o que se torna realizável em veículo parcialmente aquoso) diminuindo-se adequadamente, por ajustamento do pH para fármacos menos solúveis em meio ácido ou em meio alcalino. Do mesmo modo, poderemos alterar o coeficiente de difusão, fazendo variar a viscosidade do excipiente, pois, segundo a equação de EINSTEIN-STOKES para as partículas coloidais, aquele coeficiente é inversamente proporcional à viscosidade do veículo.

No entanto, a possibilidade de fazer variar a cedência e a absorção através da modificação dos factores enunciados é um pouco mais aparente do que real. De facto, a influência das características citadas é muito inferior à da actividade termodinâmica do medicamento e, assim, substituindo a concentração do fármaco e o seu coeficiente de solubilidade pelas respectivas actividades termodinâmicas,  $a$  e  $a_s$ , virá:

$$\frac{dq}{dt} = \sqrt{\frac{a K a_s}{2t}}$$

Pela análise desta expressão compreende-se agora que o aumento da concentração de um fármaco, suspenso num excipiente e possuidor de muito pequena actividade termodinâmica, só afectará em diminuto grau a absorção cutânea. Esta conclusão teórica tem sido verificada na prática com pomadas de sulfamidas, observando-se que a variação da sua concentração entre limites largos (de 1 a 10%) não modifica, substancialmente, a libertação daqueles princípios.

Outra conclusão pertinente é que, para uma substância que se apresente sob diversas formas cristalinas, poderá ser escolhida aquela que for dotada de maior actividade termodinâmica, isto é, uma forma metastável, já que as formas estáveis são menos energéticas. Claro está que a escolha referida deve ser condicionada, como em casos análogos (veja-se vol. I, pág. 117), pelo período de transformação em forma estável e pelo tempo de vida provável do medicamento.

Tentada, portanto, uma explicação racional para a penetração cutânea dos fármacos incorporados em pomadas, consideremos agora, mais especificamente, a função desempenhada pelos excipientes no fenómeno da cedência e absorção.

A finalidade do excipiente numa pomada consiste em facilitar o contacto entre o fármaco e as células das glândulas sebáceas e folículos pilosos, através dos quais se realiza, fundamentalmente, a absorção medicamentosa. De um modo geral, compreende-se que um excipiente facilmente extensível sobre a pele e que também facilmente se mistura com a secreção gordurosa daquela corresponda a uma boa base dermatológica, analisada do ponto de vista da penetração percutânea. Entre os seus atributos deve figurar, igualmente, uma adequada consistência, pois já vimos que o coeficiente de difusão do

fármaco no excipiente é inversamente proporcional à viscosidade deste, sempre que se trate de um sistema disperso análogo às dispersões coloidais.

A equação de EINSTEIN-STOKES, que consideramos aplicável às pomadas do tipo suspensão (aliás as mais numerosas), pode expressar-se da seguinte forma:

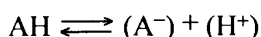
$$K = \frac{RT}{6 \pi r \eta N}$$

sendo  $K$  o coeficiente de difusão,  $R$  a constante dos gases perfeitos,  $T$  a temperatura absoluta,  $r$  o raio médio das partículas supostas esféricas,  $\eta$  a viscosidade do meio e  $N$  o número de AVOGADRO.

Compreende-se, pois, que quanto menos viscoso for o excipiente de uma pomada e mais divididas se encontrarem as partículas suspensas (menor raio), maior é o coeficiente de difusão e, por conseguinte, mais intensa a penetração cutânea daquela. Esta noção parece aliás corresponder à ideia que a prática nos dá do manejo dos excipientes, mas é talvez conveniente acentuar, nesta altura, que o excipiente — mesmo o mais adequado — não promove a absorção de fármacos que não sejam absorvíveis, apenas podendo melhorar a penetração daqueles que o são.

Além dos factores considerados até aqui é, também, aconselhável relembrar que a penetração cutânea dos fármacos que sejam ácidos ou bases fracas dependerá do seu grau de ionização, o que significa que o pH do excipiente irá influir na sua dissociação. Assim, as bases fracas carecem de excipientes cujo pH tenda para o lado da alcalinidade, enquanto que os ácidos fracos exigem pH baixo, já que nas condições enunciadas é menor a dissociação e a forma não dissociada é mais lipossolúvel.

Admitindo um fármaco ácido, tipicamente aniónico, poderemos considerar a sua dissociação segundo o esquema:



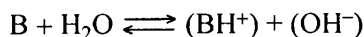
$$K_a = \frac{a(A^-) a(H^+)}{a(AH)}, \text{ de onde}$$

$$a(AH) = \frac{a(A^-) \times 10^{-pH}}{K_a} = \frac{a(A^-)}{K_a 10^{pH}} \quad 1$$

o que significa que quando o pH do excipiente aumenta a actividade termodinâmica da forma não dissociada diminui rapidamente na região em que o pH é superior ao pKa.

<sup>1</sup> Para simplificação do raciocínio admitimos que a actividade do ião hidrogénio coincide, na prática, com a sua concentração, donde se torna lícito introduzir a noção pH.

Para um fármaco que se comporte como uma base fraca, teremos:



$$K_b = \frac{a(BH^+) \cdot a(OH^-)}{a(B)} = \frac{a(BH^+) \cdot a(H_2O)}{a(B) \cdot a(H^+)}$$

$$a(B) = \frac{a(BH^+) \cdot 10^{-pK_w}}{K_b \cdot 10^{-pH}} = \frac{a(BH^+) \cdot 10^{pH}}{K_b \cdot 10^{pK_w}} \quad 1$$

o que quer dizer que quando aumenta o pH do excipiente aumenta a actividade da forma não dissociada na zona em que o pH é maior do que a diferença  $pK_w - pK_a$ .

Os dados que agora apontámos permitem explicar as variações que muitos autores encontraram nos níveis plasmáticos obtidos com pomadas de ácido salicílico e de salicilato de sódio em excipientes anidros ou hidrófilos a diversos valores de pH.

Este assunto será retomado mais tarde, parecendo-nos, entretanto, que importa conhecer, previamente, as variedades de excipientes que se utilizam na preparação das pomadas para melhor compreensão dos exemplos a que aludimos.

#### 12.1.1.4. Excipientes para pomadas

Se para se obter a acção terapêutica desejada com um dado medicamento é primordial a eleição do fármaco ou fármacos componentes, é também verdade que a escolha do veículo ou excipiente é de extrema importância, pois dela pode depender que a acção medicamentosa se mantenha ou se perca, se exalte ou minimize ou, até, que se modifique de uma maneira substancial.

Fundamentalmente, poderemos considerar 4 tipos de excipientes, a saber:

- a) Hidrófobos ou gordurosos;
- b) Aquo-oleosos;
- c) Óleo-aquosos;
- d) Hidrodispersíveis, mucilaginosos ou lipófbos.

---

<sup>1</sup> Para simplificação do raciocínio admitimos que a actividade do ião hidrogénio coincide, na prática, com a sua concentração, donde se torna lícito introduzir a noção pH.

O primeiro e o último grupo da classificação representam dois tipos de excipientes completamente opostos nas suas propriedades físico-químicas; os grupos intermédios são representados por excipientes emulsivos que originam emulsões de água em óleo ou de óleo em água.

#### 12.1.1.4.1. Excipientes hidrófobos ou gordurosos

Consideraremos, neste grupo, os excipientes tipicamente hidrófobos, que praticamente não possuem qualquer capacidade de retenção de água. A sua composição química é bastante heterogénea, compreendendo materiais como as gorduras naturais, as ceras, as misturas de hidrocarbonetos e os silicones. Sem grandes preocupações de sistematização, descreveremos, sucessivamente, as vaselinas, a plastibase, o oleato de oleílo, a banha, os óleos vegetais, as ceras e os silicones.

Alguns destes produtos são menos hidrófobos do que outros, o que se pode dever à existência de compostos com certo carácter de afinidade para a água, os quais, eventualmente, fazem parte da sua composição. Entretanto, é de salientar que numerosas substâncias aparecem em quantidade tão diminuta na totalidade do excipiente que as suas propriedades só lhe são comunicadas em grau mínimo e, por isso, só apresentam interesse relativo quando se procede à seriação da hidrofobia de um veículo dermatológico frente a outro.

##### 12.1.1.4.1.1. Vaselinas

Sob o nome de *vaselina* consideraremos diversas misturas de hidrocarbonetos sólidos e líquidos extraídos dos petróleos, admitindo três tipos fundamentais deste produto, a que se chama *vaselina filante*, *vaselina puríssima* e *vaselina amarela*.

Segundo WARTH, as vaselinas são constituídas por misturas de hidrocarbonetos da série parafínica (com um mínimo de átomos de carbono entre  $C_{16}$  e  $C_{32}$ ) e olefínica (superior a  $C_{16}$ ). O produto comercial, cujas características, como a viscosidade e ponto de fusão, dependem dos tratamentos próprios a que foi submetido, está patenteado pela firma *Chesebrough Manufacturing Company*, com o nome de *vaselina*, adoptado, entretanto, internacionalmente, embora a literatura anglo-saxónica se lhe refira com a designação genérica de *petrolatum*.

As vaselinas podem considerar-se como um sistema coloidal constituído por hidrocarbonetos sólidos de cadeia ramificada e por hidrocarbonetos líquidos de elevado ponto de ebulição, no qual a maioria dos hidrocarbonetos líquidos permanece dentro das micelas.

Consoante o grau de refinação a que foram submetidas, as vaselinas apresentam-se com cor amarelada ou esbranquiçada, sendo untuosas e praticamente destituídas de cheiro ou de sabor. A sua densidade, a 60°C, varia entre 0,815 e 0,865 e o ponto de fusão está compreendido entre 30°C e 60°C, mais vulgarmente entre 38°C e 54°C.

As *vaselinas filante e puríssima* devem fundir entre 38°C e 60°C. A *vaselina amarela* (vaselina flavum), devendo obedecer às normas estabelecidas para a vaselina filante, pode apresentar, ao contrário daquela, substâncias orgânicas carbonizáveis. Compreendemos assim que das três variedades citadas a vaselina amarela é a menos refinada, obtendo-se pelo seu tratamento com descorantes vários (como ácidos fortes) as vaselinas mais brancas, como a filante ou a puríssima.

As vaselinas devem apresentar reacção neutra, o que pode confirmar-se por um ensaio do limite de ácidos. A sua composição faz com que sejam excipientes inertes que raramente vezes provocam alterações nos fármacos ou drogas a eles adicionados. Entre as excepções a esta regra, lembramos que o fenol cora facilmente de castanho e que o bálsamo do Peru origina a formação de duas camadas quando misturado com vaselinas.

Dado o carácter olefinico de alguns dos seus constituintes e, também, para se protegerem da oxidação algumas substâncias que se podem associar numa pomada contendo vaselinas, é vulgar a incorporação neste excipiente de um antioxidante, como o dl- $\alpha$ -tocoferol numa concentração inferior a 10 p.p.m.

As vaselinas são produtos semi-sólidos, solúveis no benzeno, clorofórmio, éter e nos óleos. A glicerina e o álcool não as dissolvem e a água só muito dificilmente as molha, admitindo-se que não é retida (mesmo após intenso trabalho mecânico para contacto) numa percentagem superior a 10%. Como adiante veremos, esta capacidade de absorção de água pela vaselina pode ser largamente aumentada pela adição judiciosa de agentes molhantes ou emulsivos de variadas espécies.

Ao lado das vaselinas podemos referir ainda um excipiente extremamente aparentado com elas, a que se dá o nome de *parafina* ou *parafina sólida*. Trata-se de misturas purificadas de hidrocarbonetos sólidos de cadeia normal, pertencentes à série do metano e cujo número de carbonos oscila entre C<sub>23</sub> e C<sub>35</sub>, mais vulgarmente entre C<sub>23</sub> e C<sub>29</sub>. O seu ponto de fusão está compreendido entre 50°C e 57°C, estabelecendo-se uma tolerância até 60°C.

A parafina sólida, que se aproxima, nas suas propriedades gerais, das vaselinas, sendo, porém, mais consistente e densa do que aquelas, pode apresentar uma estrutura cristalina constituída, em regra, por placas de forma chata, que cristalizam no sistema hexagonal. Esta característica permite diferenciá-la da *ceresina* (ozocerite purificada), que é também constituída por misturas de hidrocarbonetos, e das *ceras microcristalinas*, que são formadas por hidrocarbonetos de cadeia muito longa (entre C<sub>50</sub> e C<sub>60</sub>) e cujo ponto de fusão se situa entre 71°C e 92°C.

Na Fig. 361 mostram-se algumas parafinas e ceras microcristalinas observadas ao microscópio. Repare-se que aparecem formas aciculares, embora raras, as quais constituem uma impureza da parafina.

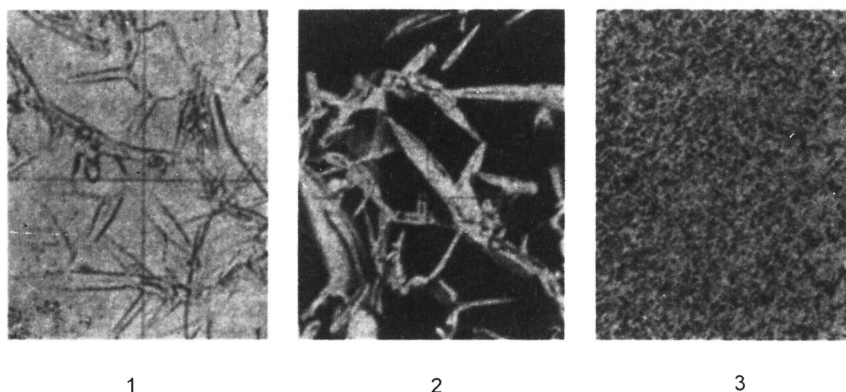


Fig. 361. Parafinas e ceras microcristalinas (observação microscópica)

- 1 — Vários tipos de cristais observados com iluminação normal;
- 2 — O mesmo campo observado com luz polarizada;
- 3 — Cera microcristalina observada com luz polarizada.

A Fig. 362 é uma fotografia obtida por microscopia, com luz polarizada, de uma vaselina filante.

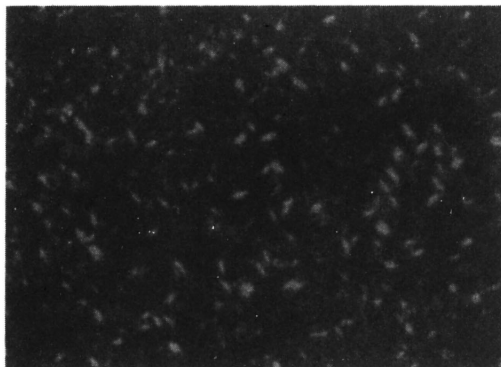


Fig. 362. Vaselina filante observada ao microscópio com luz polarizada.

Segundo K. MÜNZEL e F. FÜLLER — Boll. Soc. Ital. Farm. Ospital., 3, 175 (1957)

Além da parafina sólida, existe a *parafina líquida*, que se considera como uma mistura de hidrocarbonetos líquidos obtidos dos petróleos. Este produto conhecido, também, pela designação de *vaselina líquida*, *óleo mineral* e *petro-vaselina*, aparece no comércio em duas variedades — *leve* e *pesada*, diferenciáveis pela densidade, que está compreendida, respectivamente, entre 0,830-0,860 e 0,875-0,905.

Se bem que os excipientes citados não constituam, pela via de aplicação, um perigo eminente, o certo é que se vai acentuando a tendência para exigir um grau de pureza elevado, principalmente quando uma parafina líquida se destina ao uso interno.

Efectivamente, tem sido descrita a presença de substâncias carcinogêneas (hidrocarbonetos policíclicos) nos óleos minerais, o que levou a que fosse estudada uma técnica para a sua detecção. Um dos melhores métodos foi proposto por HAENNI e HALL e consiste

em determinar o espectro de absorção da parafina em 275 nm, já que aquele excipiente puro não absorve praticamente nesta zona, enquanto que as substâncias cancerígenas, quando presentes, provocam absorção.

Do ponto de vista tecnológico as vaselinas são bons excipientes hidrófobos, estáveis e neutros. A consistência das pomadas com elas obtidas pode ajustar-se adequadamente, recorrendo às misturas com parafinas sólidas ou líquidas que, em regra, se utilizam em concentrações de 2 a 5%, relativamente ao peso total das pomadas. Além disso, a parafina líquida pode servir ainda para facilitar a incorporação de pós no excipiente, antes da adição de veículos mais consistentes.

As vaselinas e parafinas não possuem poder de penetração na pele e por esse facto utilizam-se, preferentemente, em pomadas epidérmicas oclusivas, protectoras e emolientes. Entretanto, empregam-se como constituintes de pomadas do tipo emulsão (água no óleo ou óleo na água), aumentando-se assim a penetrabilidade dos fármacos que, então, podem ir desempenhar funções diferentes das que citámos.

A aplicação de camadas muito espessas de vaselina na pele pode levar a que sejam obstruídos os poros, favorecendo-se, assim, indirectamente, as proteólises anaeróbias. Quando se aplica, regularmente e durante muito tempo, uma pomada contendo como excipiente principal a vaselina, pode acontecer originar-se o desenvolvimento anormal do corpo de MALPIGHI, o que é designado por *acantose*.

Dada a típica hidrofobia destes excipientes, tem-se procurado adicionar-lhes substâncias susceptíveis de incrementarem o seu poder de fixação de água, tendo-se utilizado primeiramente a lanolina a 14%. Nestas circunstâncias a capacidade de absorção aumenta de 5-10% para 50%.

DYNIWIEZ recomendou, também, o emprego de uma base constituída por 3 partes de vaselina e 1 de lanolina, a qual, como se compreeende, tem assim mais elevada capacidade de absorção de água. O colesterol, outros álcoois de natureza esteróide e muitas outras substâncias têm sido igualmente utilizadas, sendo esse assunto estudado a propósito dos *excipientes aquo-oleosos*.

#### 12.1.1.4.1.2. **Plastibase**<sup>1</sup>

Este excipiente é constituído por grande percentagem de óleos minerais gelificados com hidrocarbonetos sólidos de elevado peso molecular (P.M. cerca de 1300). Trata-se de um verdadeiro gele (donde o nome *Jelene* por que também é designado), cuja fase líquida é móvel e se encontra retida no que se admite ser uma matriz com interstícios submicroscópicos.

---

<sup>1</sup> Nome registado por E. R. SQUIBB and Sons, Div. of Olin. Mathieson Chemical Corp., New York, N. Y.

A preparação deste excipiente consegue-se por adição de polietileno (gelificante) à parafina líquida.

A plastibase comporta-se anormalmente no que diz respeito às relação entre a temperatura e a viscosidade, pois fundindo a 90-91°C mantém a sua consistência entre uma zona de temperaturas compreendidas entre -15° e 60°C.

O seu comportamento não é tão indiferente como o das vaselinas e, assim, talvez devido a interações com os seus hidrocarbonetos de peso molecular elevado, torna-se particularmente mole quando se lhe incorporam substâncias como o mentol, a cânfora ou os salicilatos. O próprio alcatrão mineral também provoca o amolecimento deste excipiente.

Em regra, é de rejeitar a preparação por fusão de pomadas contendo plastibase, já que se torna difícil o arrefecimento, resultando uma forma farmacêutica de consistência demasiado branda. Na grande indústria esta dificuldade pode tornear-se recorrendo-se ao arrefecimento rápido, a temperatura muito baixa. Na prática corrente o melhor método consiste em incorporar por trituração os fármacos em parte do excipiente, só depois se adicionando a parte restante deste.

Segundo FOSTER e colaboradores e JONES e LEWICKI, que estudaram, “in vitro”, a capacidade de cedência dos fármacos incorporados em plastibase, este excipiente liberta-os mais facilmente do que a vaselina, o que parece estar relacionado com a mobilidade da fase oleosa, que permite a difusão das substâncias medicamentosas para a pele.

#### 12.1.1.4.1.3. Oleato de oleilo

O oleato de oleilo é um excipiente que pode substituir perfeitamente a parafina líquida na preparação das pomadas, pois além de uma consistência muito semelhante à daquela é um bom dissolvente dos fármacos solúveis ou miscíveis com os óleos. Designado pelos nomes comerciais de *Cetiol* (Deutsche Hydrierwerke) e de *Loxiol K* (Nynaber u. Co), trata-se de uma mistura de ésteres do ácido oleico com álcoois superiores naturais, não saturados, nos quais predomina o álcool oleico. O seu componente principal corresponde, portanto, à seguinte fórmula:



Apresenta-se como um corpo oleoso, de cor amarela pálida, com cheiro e sabor característicos, podendo ter alguma acidez, devido a certa percentagem de ácido oleico livre.

Do ponto de vista da penetração cutânea é um bom excipiente, podendo, por isso, substituir vantajosamente a parafina líquida, sempre que se desejem pomadas endodérmicas ou mesmos diadérmicas.

#### 12.1.1.4.1.4. Banha

Sob a designação de *banha* ou *banha preparada* (axungia preparata) a Farmacopeia Portuguesa IV descrevia um excipiente que é um “corpo gordo extraído por fusão do tecido conjuntivo adiposo incluído na cavidade abdominal do *Sus scrofa* Linn., paquiderme doméstico”.

A banha apresenta-se como uma massa mole, untuosa e branca, que, quando exposta ao ar, amarelece e rança. Solúvel nos dissolventes orgânicos, a banha é muito pouco solúvel no álcool e completamente insolúvel na água, que absorve dificilmente, por trituração, numa taxa inferior a 15%.

É constituída por uma mistura de glicerídeos com predominância de oleína, sendo ainda abundante a palmitina e a estearina. A existência de ácidos gordos insaturados, como o oleico e o linoleico, confere-lhe um índice de iodo de 50-66 e faz com que se oxide facilmente (ranço por auto-oxidação).

Além deste inconveniente, que leva ao seu amarelecimento progressivo e que se pode reflectir na estabilidade dos fármacos nela incorporados (acção dos peróxidos orgânicos), a banha é alterável por hidrólise, aumentando a sua acidez com o tempo. Este último fenómeno, motivado, entre outras causas, pela secreção de hidrolases por parte da flora microrgânica inquinante, levou a Farmacopeia Portuguesa IV a estabelecer-lhe um limite de ácidos livres.

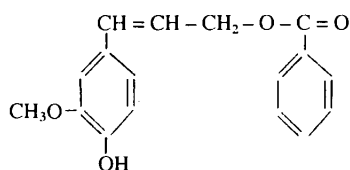
Todas as razões enunciadas e ainda a enorme reactividade dos seus ácidos gordos, que facilmente originam oleatos ou estearatos metálicos, levaram a que as farmacopeias a tenham, pouco a pouco, retirado das suas monografias. Entretanto, em Portugal, Espanha e França, pelo menos, tem-se persistido no seu uso, especialmente ao nível da Farmácia de Oficina. Esta insistência em utilizá-la como excipiente de pomadas deriva do seu excelente poder de penetração que pode, pelo menos, ser considerado do tipo endodérmico (CYR e colab.), quando não verdadeiramente diadérmico. Por outro lado há vários processos que promovem a estabilização da banha, atenuando o seu rançamento por hidrólise ou por auto-oxidação. A mecânica consiste, para o primeiro caso, em adicionar conservantes, e, para o segundo, em recorrer ao emprego de antioxidantes. A chamada *banha benzoinada*, fórmula muito antiga, mas que ainda hoje se emprega correntemente, é um exemplo do que acabámos de dizer.

A Farmacopeia Portuguesa IV descrevia a obtenção da banha benzoinada, cuja preparação é a seguinte:

Banha .....	100 g
Benjoim em pó .....	2 g
Sulfato de sódio anidro .....	5 g

A banha é fundida, a cerca de 60-80°C, ajuntando-se, a pouco e pouco, o benjoim misturado com o sulfato de sódio. Conserva-se o aquecimento a 60°C durante 2 horas, com frequente agitação, coa-se e agita-se sempre, até arrefecimento. Em outras farmacopeias e formulários verifica-se que a percentagem de benjoim é de cerca de 1%, mas o benjoim adicionado é o de Sião, a que a nossa Farmacopeia alude apenas como substituto do benjoim oficial (benjoim de Samatra).

Ora, acontece que o benjoim do Sião contém cerca de 23% de ácido benzóico livre e aproximadamente 13% sob a forma combinada, enquanto que o benjoim de Samatra apresenta apenas 9% daquele ácido, quase todo no estado livre. Do mesmo modo, a quantidade de benzoato de coniferilo neste benjoim é francamente inferior à encontrada no benjoim de Sião. Estes dois factos fazem compreender porque é também menor a quantidade de benjoim do Sião preconizada para estabilizar a banha. Efectivamente, o ácido benzóico, presente no benjoim, desempenha uma função conservante (antifúngica, especialmente), impedindo as fermentações causadas por fungos, enquanto que o benzoato de coniferilo exerce o papel de antioxidante, pois é facilmente oxidado, dada a sua estrutura:



Mais recentemente tem-se utilizado, para evitar a oxidação da banha, o ácido nor-dihidroguaiarético (NDGA) numa concentração de 0,01%. Trata-se de um composto obtido por hidrogenação e subsequente desmetilação do éter dimetilico do ácido guaiarético, constituinte da resina de guaiaco. Esta substância foi, também, isolada de *Larrea divaricata*.

Do ponto de vista estrutural (ver pág. 859) mostra a possibilidade de passar a di-ortoquinona, funcionando, assim, como antioxidante.

Embora dificilmente solúvel em água quente, o ácido nor-dihidroguaiarético é solúvel no etanol, metanol, glicerina e propilenoglicol. Dissolve-se no óleo de algodão, a 30°C, na concentração de 7,1 mg/g e na banha, a 45°C, na de 5,2 mg/g. Segundo LUNDBERG *et al.* é dos melhores antioxidantes para impedir o aparecimento de ranço e amarelecimento da banha.

O problema da oxidação da banha, mesmo quando protegida pelos antioxidantes citados ou por outros igualmente potentes (galhato de propilo a 0,001-0,01%), complica-se extraordinariamente quando nela sejam incorporadas soluções aquosas e metais pesados. Como afirma SANDELL, o sulfato de cobre é das substâncias mais de temer,

pois eleva, rapidamente, o índice de peróxidos da pomada. Já o cloramideto de mercúrio —  $\text{HgClNH}_2$  — é menos importante, do ponto de vista oxidativo, desde que a pomada contendo banha protegida pelo NDGA inclua, também, cerca de 20% de óleo de rícino, que apresenta propriedades redutoras.

#### 12.1.1.4.1.5. Miglyol 812

Trata-se de uma mistura de triglicerídeos de ácidos gordos saturados, de cadeia média e de origem vegetal.

Apresenta-se como um óleo quase incolor, de fraca viscosidade, com uma acidez muito baixa e um índice de iodo inferior a 1. Aquela característica confere-lhe reacção neutra e a ausência de ácidos insaturados impede que se oxide. É pois um excipiente que não rança, tendo-se utilizado para incorporar vitaminas lipossolúveis, esteróides e sulfamidas.

Com o nome de *Witten 378* é conhecido um outro excipiente constituído por misturas de triglicerídeos saturados, naturais, o qual foi comercializado pela firma *Chemische Werke Witten*. Tal como o anterior, é isento de ácidos livres e apresenta um índice de iodo muito baixo.

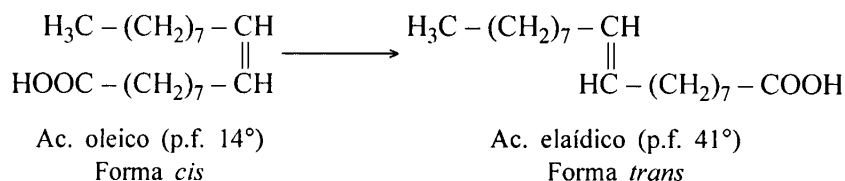
#### 12.1.1.4.1.6. Óleos vegetais

São numerosos os óleos a que se recorre, como excipientes hidrófobos, na tecnologia das pomadas: azeite, óleo de amendoim, óleo de amêndoas doces, óleo de sementes de algodão, óleo de sésamo (gergelim), óleo de rícino, óleo de linhaça, etc.

Estes óleos são utilizados, principalmente, para baixarem o ponto de fusão de outros excipientes ou para amolecerem as pomadas de elevada consistência, como acontece nos ceratos, que possuem grande percentagem de ceras. Secundariamente, pode ser desejável a sua adição aos excipientes constituídos por hidrocarbonetos, como as vaselinas, pois exaltam-lhes o poder emoliente e diminuem os seus efeitos sicativos. Por último, podem utilizar-se óleos vegetais, como únicos excipientes, quando na pomada se tenham de incorporar grandes quantidades de pós, uma vez que, nessas circunstâncias, a preparação fica com uma consistência e viscosidade adequadas. Como exemplo do que dissemos, poderemos lembrar a incorporação de óxido de zinco num líquido viscoso, como o óleo de rícino.

Embora não seja prática corrente dos nossos dias, empregaram-se também alguns óleos vegetais ricos em oleína, como o azeite, os quais sofriam uma modificação da sua consistência por isomerização daquele glicerídeo em elaidina, sólida à temperatura ambiente (P.F. 32°C). Esta transformação (acção do ácido azotoso, do nitrato de mercúrio, de hidrácidos, do enxofre, do selénio, etc.) foi aproveitada na preparação da

pomada citrina, embora não se lhe reconheça qualquer interesse, senão o aspecto espectacular da conversão da fase líquida em sólida. Como se sabe, a referida conversão baseia-se na passagem da forma *cis*, líquida, a *trans*, sólida, o que pode representar-se para o ácido oleico do seguinte modo:



Os óleos vegetais, que apresentam propriedades emolientes, utilizam-se muitas vezes em preparações cosméticas destinadas a serem aplicadas em peles secas, por exemplo, sob a forma de *cold-creams*.

No que diz respeito às características físicas e químicas destes óleos, o assunto já foi considerado a propósito da forma farmacêutica *oleóleo* (ver este vol. pág. 1108), apenas se pretendendo aqui acentuar o diferente comportamento do óleo de rícino em relação aos outros. Este facto deve-se à existência no óleo de rícino de ácidos gordos hidroxilados, o que, entre outras propriedades, o torna solúvel no álcool de 95° e permite que nele se dissolva o bálsamo do Peru. Interessa, também, lembrar que os óleos vegetais são susceptíveis de se oxidarem e de aumentarem de acidez, especialmente se a armazenagem não for conduzida em boas condições. Entretanto, anotemos (ver este vol. pág. 854 e seguintes) que a capacidade de oxidação depende, para cada óleo, do seu conteúdo em insaponificável, pois, alguns, como o óleo de sésamo, têm protectores antioxidantes naturais. Lembremos ainda e por último que é geral a possibilidade de reagirem com os metais, halogénios, álcalis e oxidantes.

Por todas estas razões é aconselhável evitar a presença das substâncias citadas e é vulgar a prática de os proteger com antioxidantes que lhes são adicionados: ácido nordihidroguaiarético, galhato de propilo ou de octilo, butil-hidroxianisol, em regra na proporção de 0,001-0,01%.

#### 12.1.1.4.1.7. Óleos hydrogenados

Entre os defeitos que mais avultam para os óleos vegetais poderemos considerar a sua fraca consistência e a sua facilidade em rançarem. Estes dois inconvenientes podem ser removidos desde que se proceda à hidrogenação controlada do óleo, pois nessas circunstâncias são eliminadas, total ou parcialmente, as duplas ligações, o que, além de minimizar ou evitar a oxidação, modifica a consistência, que se torna semi-sólida ou mesmo dura, do tipo das ceras.

A hidrogenação apresenta certas dificuldades, pois se for total a consistência do óleo será demasiada e, quando parcial, permanecerão ainda no óleo muitas moléculas insaturadas que lhe conferem facilidade de oxidação.

De qualquer modo, porém, um óleo parcialmente hidrogenado é mais estável do que o óleo vegetal que lhe deu origem, sendo, por isso, aqueles produtos de algum valor na tecnologia das pomadas.

São numerosos os óleos que se hidrogenam correntemente, como os de sementes de algodão, soja, trigo, rícino e amendoim. Este último tem sido largamente empregado, constituindo um excipiente oficializado na Farmacopeia Helvética.

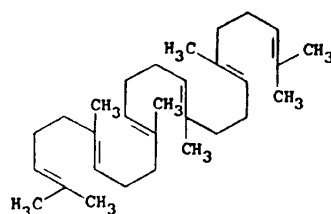
Este óleo é obtido por hidrogenação catalítica (níquel), submetendo-se o óleo de amendoim à acção do hidrogénio, a uma pressão de 3 atmosferas, sob aquecimento a 180°C.

Contém apreciável quantidade de glicerídeos do ácido elaídico (que lhe conferem a consistência), de ácidos gordos saturados e do ácido linoleico (cerca de 20%). Apresenta-se como um corpo gordo, de cor branca, mole, destituído de cheiro. Funde a 38-41°C e mostra as seguintes características: I.S. 185-195; I.I. 63-75 e I.A. <2,5.

Entre os seus defeitos há a assinalar, como de resto para os outros óleos vegetais hidrogenados, a imiscibilidade com a água.

Ao lado dos óleos vegetais hidrogenados não queremos deixar de referir um produto de hidrogenação do esqualeno, substância que se encontra em vegetais e animais, parecendo ser um precursor do colesterol, e que faz parte da composição do *sebum* cutâneo (cerca de 8% no homem).

O *esqualeno* é um triterpeno que possui seis duplas ligações e cuja estrutura se pode representar do seguinte modo:



Este hidrocarboneto, que tem propriedades bactericidas, apresenta-se como um óleo ( $d = 0,858-0,860$ ; I.I. = 360-370; p.E. = 225-228°C) que, dada a sua insaturação, não é desejável na preparação de pomadas. Uma vez hidrogenado transforma-se num hidrocarboneto saturado, o hexametiltetracosano ( $C_{30}H_{62}$ ), conhecido em cosmética pelo nome de *peridroesqualeno*. Este apresenta-se como um líquido descorado, inerte, isento de cheiro e sabor. Admite-se que é destituído de toxicidade e que não é alergénico nem sensibilizante.

Miscível com os óleos minerais e vegetais e com os dissolventes orgânicos, julga-se que pode acelerar a penetração cutânea de muitos fármacos.

Aparece no comércio com várias designações, como *Cosbiol*, *Keteol* e *Robane*, cujas propriedades variam ligeiramente. Na Tabela CLXXIII, coligida por MAISON DE NAVARRE, indicam-se as principais características apresentadas por estes três produtos registados.

Tabela CLXXIII. Características de várias qualidades comerciais do peridroesqualeno

<i>Características</i>	<i>Cosbiol</i>	<i>Robane</i>	<i>Keteol</i>
Densidade	0,807-0,810	0,805-0,812	0,835-0,838
Índice de refração	1,4520-1,4525	1,4520-1,4525	1,455
Índice de iodo	0-5	0-5	0-5
Índice de acidez	0-0,2	0-3	—
Índice de saponificação	0-5	0-7,5	0-0,1
Ponto de ebulição	350°C	350°C	350°C
Ponto de congelação	-38°C	-38°C	-32°C

Segundo MAISON G. DE NAVARRE — The Chemistry and Manufacture of Cosmetics, vol. II, pág. 272, 1962.

O peridroesqualeno tem sido recomendado para substituir os óleos vegetais e minerais na preparação de artigos de cosmética, sendo um dos principais excipientes para cremes de aplicação no rosto.

#### 12.1.1.4.1.8. Ceras

Neste grupo de excipientes consideraremos os que apresentam predomínio de ésteres de álcoois gordos acíclicos, saturados, cujo número de átomos de carbono varia entre 10 e 36, em regra primários e de cadeia normal. Entre estes álcoois, são frequentes o laurílico, miristílico, estearílico, cerílico e merissílico. Como ácidos esterificantes podemos citar ácidos gordos saturados como o láurico, mirístico, palmítico, esteárico, cerótico e lacerótico.

Em regra, as ceras empregam-se para elevar a consistência dos excipientes das pomadas, (propriedade muitas vezes desejável, principalmente nos países quentes) e, também, porque em determinadas condições são capazes de promoverem uma certa absorção de água ou, até, de produzirem pomadas-emulsões.

As ceras que mais correntemente se utilizam são a cera de abelhas, o espermacete, a cera de carnaúba, a cera da cana do açúcar e a cera de candelila.

A *cera de abelhas* contém cerca de 72% de ésteres, 13,5% de ácidos livres, cujo número de átomos de carbono varia entre 14 e 32, e 12,5% de hidrocarbonetos (entre C<sub>25</sub> e C<sub>31</sub>). O seu principal componente é o palmitato de merissilo e o ácido mais representativo o cerótico.

Comercialmente há duas variedades de cera — a *amarela*, natural, e a *branca*, obtida por descoloração da primeira. Este branqueamento da cera pode conseguir-se por via química, por meio de oxidantes, ou por simples exposição à luz, humidade e ar, processo que origina a cera branca de melhor qualidade. Os índices analíticos das duas ceras podem considerar-se idênticos, excepto o ponto de fusão e a densidade, que para a cera branca são, respectivamente, de 65-66°C e 0,815-0,820 (a 100°C).

Na prática corrente deve usar-se a cera branca, só em casos especiais se indicando o emprego da cera amarela.

Dado o elevado conteúdo em ácidos livres (I. A. compreendido entre 16,8 e 20,6), a cera pode servir para preparar emulgentes do tipo óleo em água, bastando que lhe seja adicionada uma substância alcalina, como o bicarbonato de sódio, a soda ou o borato de sódio, que originará um sabão alcalino (ver vol. I, pág. 639). Quando pura, a cera de abelhas apresenta poder emulsivo A/O, muito fraco.

O *espermacete*, conhecido também por *cetina* ou *branco de baleia*, é a parte solidificável do óleo contido nas cavidades cartilaginosas do crânio dos cachalotes.

Contém cerca de 98% de ésteres (principalmente palmitato de cetilo) e alguns álcoois livres, como o cetílico e o estearílico.

Ao contrário da cera de abelhas, dificilmente rança por acidez, e pela presença de álcoois livres, como o estearílico e o cetílico, apresenta certo poder de retenção de água. Entretanto é, também, um fraquíssimo emulgente de A/O, mas como não tem ácidos livres em quantidade apreciável não pode originar sabões alcalinos. Menos consistente do que a cera de abelhas (P.F. 42-52°C), tem sido utilizado na preparação de pomadas, não só pelas propriedades tecnológicas que confere às preparações (além do aumento da consistência, proporciona um brilho nacarado aos ceratos e cremes), mas porque possui poder emoliente.

A *cera de carnaúba* é extraída das folhas de uma palmeira do Brasil, *Copernicia cerifera*, representando a cera natural dotada de maior dureza (P.F. 80-82°C). Dada essa circunstância é preferentemente utilizada para aumentar a consistência de outros excipientes, empregando-se na preparação de lápis medicamentosos, para usar na pele ou mucosas.

Contém 84 a 85% de ésteres, 2 a 3% de álcoois, 3 a 3,5% de ácidos livres, 2 a 3% de lactonas, 1 a 3% de hidrocarbonetos e 4 a 6% de resinas.

Encontram-se relativamente bem estudados por WARTH os efeitos que a sua adição provoca no ponto de fusão de vários excipientes, como a parafina sólida. A Tabela CLXXIV indica as variações do ponto de fusão de uma parafina que inicialmente fundia a 54,4°C, depois de adicionada de quantidades de cera de carnaúba até 20%.

A análise dos resultados mostra que, em regra, as concentrações de cera de carnaúba mais desejáveis são inferiores a 5%, pois as percentagens maiores do que essa não influem praticamente no ponto de fusão da mistura.

Tabela CLXXIV. Variações do ponto de fusão da parafina adicionada de cera de carnaúba

% de cera de carnaúba	% de parafina	P.F. (°C)
—	100,00	54,4
1,25	98,75	62,2
2,50	97,50	75,8-76,6
5,00	95,00	79
10,00	90,00	78,5-81,1
20,00	80,00	81,4

A *cera de candelila* é extraída de uma planta mexicana, *Pedilanthus pavonis*, embora outra espécie, o *P. aphyllus*, a possa igualmente produzir. Contém 35% de ésteres de ácidos hidroxilados, hidrocarbonetos, cuja percentagem, variável com a espécie de onde foi extraída, pode atingir até 53%, cerca de 10% de ácidos livres e 5 a 6% de lactonas.

A sua utilização é semelhante à da cera de carnaúba, embora se apresente menos dura (P.F. 65-69°C) e seja economicamente mais acessível. Esta última circunstância tem levado a ser preconizada por vários investigadores, que procuraram introduzi-la como excipiente (corrector da consistência) em pomadas e em lápis.

A Fig. 363 é um gráfico mostrando a influência de 5% de cera de candelila em misturas com cera de abelhas, cera de carnaúba e parafina sólida pura.

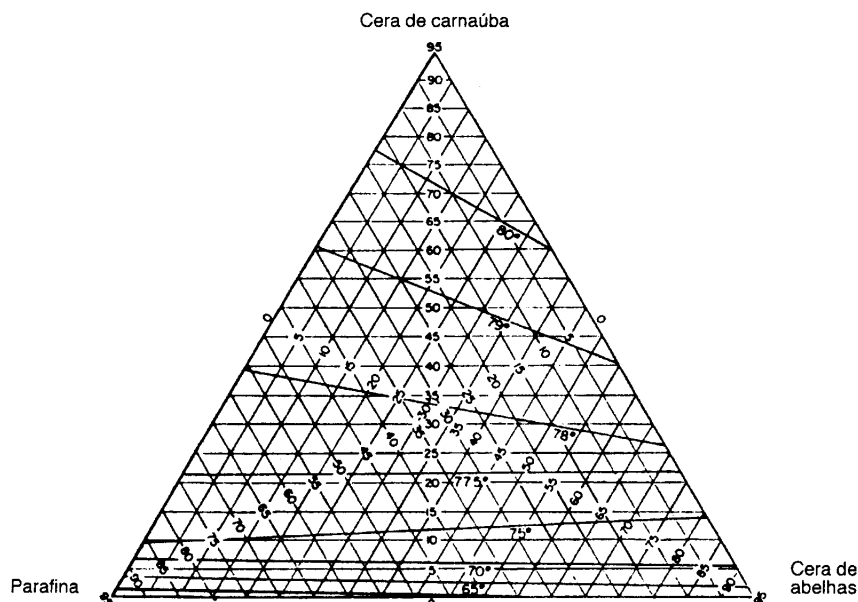


Fig. 363. Ponto de fusão de uma mistura de ceras e parafina sólida com 5% de cera de candelila

Segundo KOCH, HABLE e WRANGELL — Ind. Eng. Chem. 10, 166 (1938)

A *cera de cana de açúcar* é um subproduto que resulta da extração da cana do açúcar, o qual foi descrito pela primeira vez, em 1841, por AVEQUIN. O ponto de fusão desta cera varia de 77 a 82°C e na sua composição aparecem cerca de 66% de ésteres (principalmente palmitato de estigmasterilo), glicerídeos, 27% de ácidos, 5% de álcoois e 2% de hidrocarbonetos.

Embora, pela sua composição, se possa pensar que esta cera absorve facilmente água, os seus usos são idênticos aos da cera de candelila, a ela se recorrendo apenas como material untuoso, dotado de elevada consistência.

Ainda do mesmo tipo de ceras poderíamos citar a *cera do Japão*, que tem cerca de 5% de glicerídeos de ácidos dibásicos e que se utiliza, como cosmético para o cabelo, em algumas regiões do Oriente.

#### 12.1.1.4.1.9. Silicones

O estudo dos derivados orgânicos do silício, ou compostos que contêm, simultaneamente, radicais orgânicos e átomos de silício, nos quais o silício está unido ao carbono pela ligação C-Si, tem decorrido ao longo de várias décadas, sendo numerosos os produtos obtidos com interesse em Tecnologia Farmacêutica. Efectivamente, os primeiros compostos organo-silícicos foram preparados por FRIEDEL e CRAFT, entre 1863 e 1880, e, de então para cá, muito tem evoluído o conhecimento destes produtos, os quais actualmente são utilizados como agentes anti-espuma, elastómeros, hidro-repelentes, lubrificantes, excipientes para pomadas, etc.

Se bem que, já várias vezes, tenhamos, no decorrer deste livro, falado em *silicones*, é justo que agora nos detenhamos um pouco sobre as propriedades deste grande grupo de substâncias, analisando-o de uma forma geral e dispensando particular atenção aos *silicones fluidos*, que se utilizam como excipientes de pomadas. A propósito dos medicamentos injectáveis estudaremos depois, com mais pormenor, os silicones que se empregam como rolhas e aqueles que se usam para revestir ampolas e frascos de uma película hidro-repelente.

São muito numerosos e variados os derivados orgânicos de silício, apenas, porém, tendo interesse em farmácia os polímeros dos *siloxanos* (polissiloxanos), a que se dá o nome de *silicones*. Antes de empreendermos qualquer sistematização destes produtos, impõe-se, todavia, que mencionemos algumas características da sua nomenclatura, feita por analogia com o que se passa em química orgânica pura. Assim, convencionou-se chamar *silano* ao derivado  $\text{SiH}_4$ , produto que encontra paralelismo, na série alifática com o metano ( $\text{CH}_4$ ). A partir desta noção, a *American Chemical Society* estabeleceu as principais regras de nomenclatura dos organo-silícicos, tendo CRANE divulgado essas noções que nos parecem de interesse para os recém-iniciados na matéria.

Na Tabela CLXXV indicamos as equivalências entre compostos orgânicos de carbono e os seus congêneres na série do silício. Anotemos, porém, que alguns dos produtos citados são instáveis, como acontece com os *silanois*, que se polimerizam facilmente, por perda de uma molécula de água entre cada duas moléculas em reacção.

Tabela CLXXV. Correspondência entre os compostos orgânicos de carbono e de silício

<i>Compostos de carbono</i>	<i>Compostos de silício</i>
CH <sub>4</sub> ..... metano	SiH <sub>4</sub> ..... silano
C <sub>3</sub> H <sub>8</sub> ..... propano	Si <sub>3</sub> H <sub>8</sub> ..... trissilano
CCl <sub>4</sub> ..... tetraclorometano	HSiCl <sub>3</sub> ..... triclorossilano
HCHO..... aldeído fórmico	HSiHO..... oxossilano
R <sub>3</sub> COH..... álcool	R <sub>3</sub> SiOH..... silanol
R <sub>3</sub> COCR <sub>3</sub> ..... éter	R <sub>3</sub> SiOSiR <sub>3</sub> ..... dissiloxano
R <sub>3</sub> CCOOH..... ácido carboxílico	R <sub>3</sub> SiCOOH..... ácido carboxílico do silano
R <sub>3</sub> CNH <sub>2</sub> ..... amina	R <sub>3</sub> SiNH <sub>2</sub> ..... silazano

De um modo geral, a preparação dos *polissiloxanos* ou *silicones* baseia-se na hidrólise de monómeros clorados do silício, os *clorossilanos*, que correspondem às formas gerais R<sub>3</sub>SiCl, R<sub>2</sub>SiCl<sub>2</sub> e RSiCl<sub>3</sub>, consoante o seu grau de halogenação. Os respectivos produtos de hidrólise são *silanois* que, de acordo com o clorossilano que os originou, poderão apresentar um ou mais átomos de oxigénio ligados ao silício. Trata-se, pois, de monómeros com 1, 2, 3 e 4 átomos de oxigénio por átomo de silício, os quais são instáveis, originando produtos de condensação à custa de eliminação de água. É também evidente que a condensação dos silanois produzirá compostos com diferentes características, consoante o número de átomos de oxigénio por silício e, assim, um *silanol monofuncional* (isto é, apenas com um oxigénio por silício) originará dímeros; um *silanol bifuncional* (2 átomos de oxigénio por silício) produz, por condensação, uma cadeia aberta, mais ou menos longa, isto é, dá nascença a um *polímero linear*; por último, a polimerização das cadeias *tri* e *tetrafuncionais misturadas* ou não com bifuncionais produz estruturas em rede, a que se dá o nome de *polímeros tridimensionais*<sup>1</sup>.

A polimerização linear leva à obtenção de *silicones fluidos* (*óleos de silicone*) ou de *elastómeros* (*silicones de borracha*), consoante o grau de condensação e outras circunstâncias; a polimerização tridimensional promove a formação de *resinas de silicones*.

<sup>1</sup> É evidente que, na realidade, tanto os polímeros lineares como os tridimensionais apresentam três dimensões, o que leva a que se lhes dê, respectivamente, a designação mais exacta de *polímeros de cadeia aberta* e de *cadeia fechada*.

Na Fig. 364 resumem-se as transformações assinaladas.

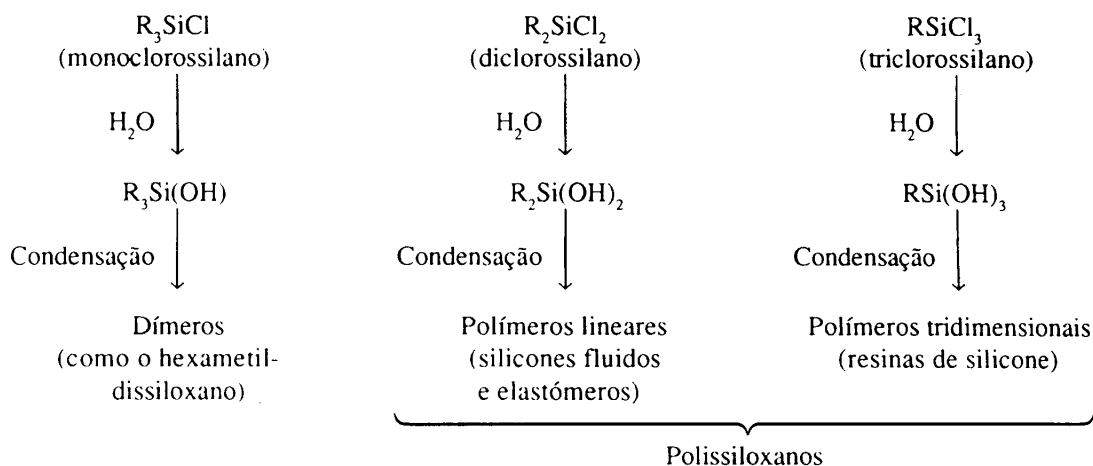


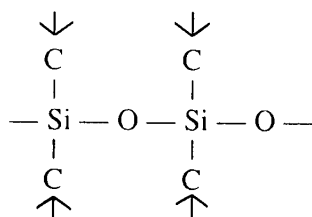
Fig. 364. Representação esquemática do modo de preparação dos silicones

Uma das principais características dos *polissiloxanos*, que são derivados híbridos, é a existência de duas ligações fundamentais:

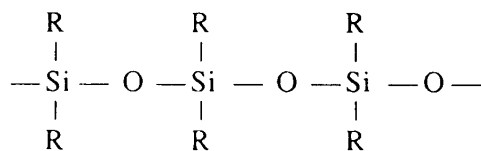
Si-O-Si (ligação siloxano) e Si-C (ligação que aparece  
em todos os organo-silícicos)

A primeira ligação confere-lhe as características físicas e químicas que os aproximam dos silicatos e da sílica, isto é, dos produtos inorgânicos, enquanto que a segunda os faz assemelhar aos compostos orgânicos.

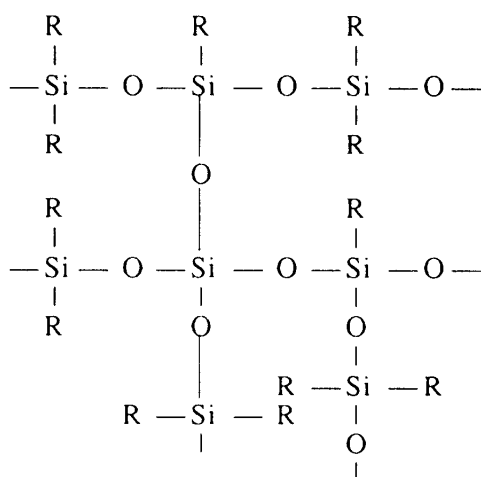
A fórmula geral de um polissiloxano é a seguinte:



compreendendo-se que, num polímero de cadeia aberta, estejam bloqueadas as ligações dos átomos de carbono com outros átomos de silício que não os representados e que num polímero tridimensional haja comparticipação de ligações entre os átomos de oxigénio de um grupo polymerizado com os átomos de silício de outro, já que o monómero inicial tinha uma “funcionalidade” superior a 2.

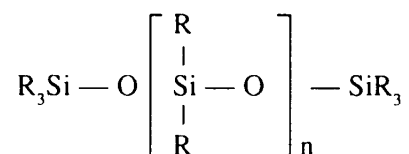


(Polímero linear = cadeia aberta)

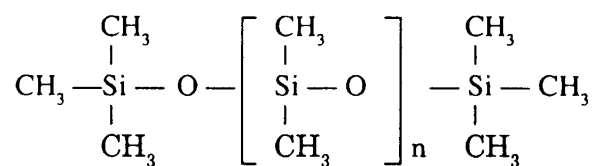


(Polímero tridimensional = cadeia fechada)

Como atrás acentuámos, os *silicones fluidos* ou *óleos de silicone* são os que interessam para a preparação de pomadas. A sua obtenção é feita por condensação de *monómeros bifuncionais*, mas, com o fim de impedir toda a polimerização ulterior, bloqueiam-se as extremidades da cadeia, para o que se recorre ao emprego de monómeros monofuncionais, do tipo  $\text{R}_3\text{SiO-}$ , obtendo-se produtos de fórmula geral:



Uma vez que na preparação destes compostos se utilizam os *metilsiloxanos*, compreende-se que os silicones fluidos sejam metilpolissiloxanos (dimetilpolissiloxanos), correspondentes à seguinte estrutura:



É também evidente que, consoante o grau de polimerização (ou o peso molecular), estes silicones apresentem viscosidades que variam numa gama muito grande, deduzindo-se, que, quanto maior for o peso molecular, mais se aproxima de 2 a relação entre  $\frac{\text{CH}_3}{\text{Si}}$ .

Entre as propriedades dos polissiloxanos destacamos a sua *inércia química*, muito especialmente em relação à oxidação. De facto, a ligação *Si-O* protege contra a oxidação os radicais orgânicos fixados sobre o silício, acção tanto mais enérgica quanto maior é a sua proximidade da ligação siloxano. Os ácidos gordos, o amoníaco líquido, a água oxigenada a 3% e as soluções diluídas de ácidos minerais e orgânicos não atacam os silicones. Em contrapartida, os ácidos minerais concentrados e o cloro alteram-nos. Certos cloretos, como os de ferro e de alumínio, gelificam os silicones fluidos.

Os silicones são pouco rígidos, observando-se que a elevação da sua temperatura afecta muito pouco a viscosidade. Da mesma maneira, o arrefecimento a  $-70^\circ\text{C}$  não modifica grandemente a fluidez de muitos óleos de silicone e alguns elastómeros resistem, sem variação de plasticidade, até  $-50^\circ\text{C}$ .

Os silicones fixam-se à superfície de vários materiais, tornando-os hidrófobos, propriedade que é comum aos óleos minerais, mas que se mantém, ao contrário do que sucede com estes. O mecanismo de fixação do silicone sobre os diversos materiais leva a que o grupo siloxano se oriente para a superfície contactante, ao passo que os radicais orgânicos hidrófobos se voltam para o exterior. O aquecimento exalta a hidro-repêlência pois, ao serem aquecidas, as moléculas dos silicones desdobram-se, criando-se mais pontos de apoio na superfície de contacto, enquanto que os radicais orgânicos se dirigem para o exterior.

Os silicones apresentam uma muito fraca tensão superficial (16 a 21 dines.cm<sup>-1</sup>), propriedade que pode servir para evitar a formação de espuma em meios diversos.

Os silicones fluidos são praticamente destituídos de toxicidade, o que foi demonstrado após ensaios de administração por via oral, conduzidos por ROWE e colaboradores, e que levou à autorização oficial da sua inclusão em alimentos, como agentes anti-espuma, em concentrações até 10 ppm, segundo a F.D.A. Do mesmo modo, as experiências conduzidas em animais, a que se administrou, por via subcutânea e intramuscular, óleo de silicone, provaram que os metilpolissiloxanos não são tóxicos. Entretanto, o dímero — hexametildissiloxano — não é considerado inócuo.

A aplicação cutânea dos silicones fluidos revelou, no homem e nos animais, que estas substâncias não são irritantes nem provocam acantose, mesmo num contacto prolongado. Já, porém, a instilação ocular destes silicones ocasiona, segundo ROWE e colaboradores, uma irritação passageira da córnea, o que, quanto a nós, leva a condenar o seu emprego em pomadas oftálmicas.

Da análise sumária destes dados compreendem-se as palavras que GANCBURG escreveu a propósito da utilização dos silicones fluidos em pomadas: “a inércia química dos óleos de silicone, que não fermentam e não rançam, a sua boa aderência à pele, devida

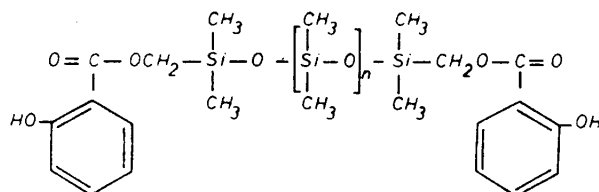
à sua fraca tensão superficial e à presença do dipolo Si-O, e a sua propriedade de serem hidro-repelentes, torna-os matérias primas preciosas para a fabricação de bases de ungentos, de pomadas e de cremes”.

Efectivamente, embora os silicones não possuam propriedades terapêuticas, podem constituir bons excipientes como substitutos dos óleos minerais, dada, especialmente, a sua característica hidrofobia, já que muitas afecções cutâneas necessitam de protecção contra a acção da humidade, facilitando-se, assim, a sua cura espontânea.

Este facto torna-os, também, do maior interesse na profilaxia doméstica e industrial como protectores da pele, uma vez que as pomadas preparadas com silicones são impermeáveis às soluções aquosas e oleosas. TALBOT e colaboradores conseguiram curar uma série de afecções da pele e mucosas, tais como as dermatites tóxicas, o prurido anal, o eritema dos recém-nascidos e a gangrena diabética, recorrendo ao uso de pomadas de silicones. Os mesmos autores utilizaram pomadas contendo óxido de zinco, tintura de benjoim, violeta de genciana, compostos de alumínio, etc., verificando sempre que nos casos em que era aconselhável a hidro-repelência os silicones eram os excipientes de escolha.

Uma outra característica curiosa dos silicones é o seu comportamento em relação às radiações visíveis e ultravioletas, o que tem levado à sua utilização na preparação de cremes protectores contra a luz solar. Efectivamente, os óleos dimetílicos transmitem a totalidade da luz visível sobre eles incidente, passando a funcionar como filtros à medida que se passa para a região do ultravioleta, onde a transmissão diminui com a diminuição do comprimento de onda (para 280 nm há uma absorção de cerca de 50%).

Como vimos atrás (vol. I, pág. 53), as radiações solares queimantes apresentam um comprimento de onda inferior a 310 nm, observando-se, também, que as radiações responsáveis pelo bronzeamento da pele têm um comprimento de onda superior a 350 nm. Sendo assim, parece que a preparação de *cremes solares*, isto é, cremes que protejam a pele das queimaduras sem impedirem o seu escurecimento, se cifrará na utilização de produtos cujo espectro de absorção proporcione as referidas exigências. Ora, acontece que os silicones dimetílicos, cujas extremidades das cadeias sejam bloqueadas pelo ácido salicílico, têm o seu máximo de absorção em 310 nm, deixando transmitir 90% da luz incidente com comprimentos de onda superiores a 365 nm. Nestas circunstâncias, compreende-se que na composição de cremes solares se possa incluir uma mistura de silicone fluido normal com um silicone especial que possui ácido salicílico e cuja fórmula se representa do seguinte modo:



Actualmente, são numerosos os silicones de que o prático pode dispor para trabalhar em farmácia e em cosmética. Neste último campo os silicones empregam-se em cremes, champôs, batons labiais, condicionadores do cabelo, dispersantes de pigmentos, etc.

Na Tabela CLXXVI, inspirada por um artigo recém-publicado em *Cosmetics and Toiletries* (108, 114, 1993), indicamos algumas características de alguns novos silicones empregados em Cosmética.

Os silicones fluidos, ou óleos de silicones, aparecem no comércio sob diversas designações e com características muito diferentes. Entre elas tem particular interesse a viscosidade (expressa em centistokes), que permite classificá-los. Pode dizer-se que esta característica varia entre 0,65<sup>1</sup> e 1 000 000 de cSt., sendo contudo mais correntes os silicones cuja viscosidade está compreendida entre 350 e 1000 centistokes. Inicialmente, a designação comercial de um silicone fazia-se por intermédio de letras e de números,

Tabela CLXXVI. Características e emprego de silicones utilizados em Cosmética

<i>Designação</i>	<i>Química</i>	<i>Características</i>	<i>Marca Registrada</i>	<i>Emprego</i>
AMODIMETICONE (Dow Corning)	Polímero bloqueado nos extremos por funções amina	Catiónico, mas compatível com aniónicos	929 Cationic Emulsion	Condicionador de cabelo, a 2%
Behenoxi-dimeticone (Goldschmidt)	Di-alcoxi de dimetil polissiloxano	Solúvel nos óleos Emoliente e lubrificante	Abil Wax 2440	Dispersante de pigmentos (1-5%)
C <sub>24-28</sub> Meticone (Goldschmidt)	Polimetilalquil siloxano	Emoliente não iónico Bom excipiente de barreira	Abil Wax 9810	Removedor de maquilhagem (2-8%)
Cetil Dimeticone (Goldschmidt)	Copolímero de polissiloxano polialquileno	Emoliente não iónico	Abil Wax 9801 D	Cremes, loções, roll-ons, batons (1-5%)
Ciclometicone (Goldschmidt)	Octametilciclo tetrasiloxano	Líquido solúvel em etanol e nos óleos	Abil K <sub>4</sub>	Amaciador de cabelo (1-10%)
Dimeticone Copoliol fosfato (Phoenix)	Dimeticone com radical fosfórico	Líquido hidrossolúvel; aniónico devido ao fosfato	Pecosil PS-100	Emulsificante em cremes (3-5%)

<sup>1</sup> Hexametildissiloxano.

referindo-se as primeiras às iniciais da casa preparadora e os números ao tipo de silicone (o n.º 200 indica que o silicone é fluido) e à viscosidade.

Assim, um silicone definido por DC 200 (350) significa que foi preparado pela casa Dow Corning, que é fluido e que a sua viscosidade é de 350 centistokes.

Na actualidade, esta terminologia não é adoptada por muitas empresas produtoras, continuando-se, porém, a indicar a viscosidade em centistokes. Assim, entre os silicones fluidos comercializados mencionamos:

*Dow Corning 200 fluids, Midland silicones 51 200, General Electric Velvasil fluids, Union Carbide L-45 silicone oil e Rhodorsil huile 47 V.*

No que diz respeito à sua utilização como excipientes de pomadas, os silicones fluidos podem empregar-se isoladamente ou em mistura com outros excipientes, constituindo pomadas que podem ser sistemas homogêneos (pomadas por dissolução) ou heterogêneos (pomadas por suspensão e por emulsificação).

Entre as dificuldades que podem surgir na obtenção dos vários tipos de pomadas são de citar as que advêm das incompatibilidades, de ordem física, dos silicones com outros excipientes ou mesmo com alguns fármacos.

Na prática não é mesmo possível generalizar para todos os silicones fluidos o conceito de compatibilidade ou de incompatibilidade com os excipientes usuais, pois que, ao variar a polimerização e a viscosidade variará também o coeficiente de solubilidade do silicone. Pode, porém, com certas limitações, dizer-se que a maioria dos metilpolisiloxanos é solúvel nos dissolventes apolares, misturando-se facilmente com os óleos vegetais, parafina líquida, glicerídeos pastosos e alguns álcoois pouco polares, como o etílico. Em regra, são mais compatíveis os silicones mais viscosos. Já os polietilenoglicóis, a metilcelulose e outros compostos tipicamente hidrófilos, além de não serem miscíveis com os silicones, dão origem à produção de emulsões pouco estáveis. Compreende-se, também, que dada a hidrofobia dos silicones não seja de aconselhar a sua junção a substâncias humectantes, como a glicerina e o propilenoglicol. O álcool etílico é, em regra, um mau dissolvente dos metilpolissiloxanos. Tal facto tem levado à preparação de fenilmetilpolissiloxanos, que apresentam maior compatibilidade com a maioria dos excipientes e dissolventes.

Em regra, os silicones são solúveis em 2-etil-hexanol (1 a 9%), o que permite, segundo GEEN, o seu emprego em champôs.

A Tabela CLXXVII menciona as solubilidades em vários solventes de seis espécies de silicones existentes no mercado.

Entre os agentes emulsivos utilizados, com bons resultados, na emulsificação dos silicones, figuram as misturas de polissorbato com os Spans, como, por exemplo, a associação de Tween 20 com Span 80 em partes iguais. Os lauratos de polioxietilenos (G-2125 e G-2126, da *Atlas Powder Co.*) são, igualmente, referidos na literatura, tendo PLEIN e PLEIN obtido boas emulsões de O/A com 4% da mistura emulgente (28% do primeiro e 72% do segundo) em relação ao peso total da pomada.

Tabela CLXXVII. Solubilidade de vários silicones em diversos veículos

Substância	Silicones					
	1	2	3	4	5	6
Acetona	I	I	I	S	S	S
Ácido esteárico	I	I	I	S	—	S
Álcool cetílico 90%	I	I	I	S	—	S
Álcool etílico 90%	I	I	I	S	S	S
Álcool etílico 50%	I	I	—	I	I	I
Azeite	I	I	—	Sa	—	S
Cera de abelhas	I	I	I	S	—	S
Espermacete	—	I	—	S	—	S
Lanolina	I	I	I	S	—	S
Parafina líquida	Sb	Ic	I	S	P	S
Vaselina filante	I	I	I	S	S	S

1 — General Electric Velvasil Fluid 1000.

2 — Dow Corning 200 Fluid 350 cSt.

3 — Linde L-45 Union Carbide.

4 — Dow Corning 555 Fluid.

5 — Linde X 522 Union Carbide.

6 — General Electric 81721 Silicone Fluid.

I = insolúvel; P = parcialmente solúvel; S = solúvel.

a — óleo de gergelim.

b — parafina líquida leve.

c — parafina líquida pesada.

(Adaptado de MAISON G. DE NAVARE, *ob. cit.*, pág. 262).

A associação de vários Brij, como o 35 e o 30, tem sido preconizada pela Atlas Powder, embora as emulsões obtidas sejam menos estáveis do que as que anteriormente descrevemos.

A goma arábica tem sido, também, utilizada com bons resultados, recorrendo-se ao método continental 1:2:4 (ver vol. I, pág. 648).

Do mesmo modo, têm-se empregado emulgentes aniônicos, como os derivados da trietanolamina<sup>1</sup>, o sulfato de laurilo e sódio e o dioctilsulfossuccinato de sódio.

Na maioria das vezes a quantidade de silicone emulsionado na água é da ordem dos 10%, cifra que em alguns casos pode atingir 25%.

Se a fase externa da emulsão é oleosa, a quantidade de silicone pode ir até 50%, recorrendo-se a misturas emulsivas adequadas ao EHL da pomada, como a associação de polissorbatos com Spans.

<sup>1</sup> Actualmente está a dar-se excepcional importância à presença de amins com possibilidade de transformação em nitrosaminas cancerígenas, pelo que se recomenda diminuir ou evitar o seu uso.

Não queremos terminar estas considerações sobre os silicones sem fazer uma ligeira referência à dificuldade, que muitas vezes surge na prática, de os remover inteiramente de um material, como o vidro, a que se tenham fixado. Assim, entre os dissolventes mais adequados figuram as aminas orgânicas, dando STEINBERG a sua preferência à trietilamina<sup>1</sup>.

#### 12.1.1.4.1.10. DMSO

O dimetilsulfóxido (DMSO), que incluímos neste grupo de excipientes ou veículos, é um líquido higroscópico, pouco viscoso (1,1 cPo, a 27°C), com uma densidade de 1,1, a 20°C, apresentando uma constante dielétrica com valor intermediário (45). Solúvel no éter, clorofórmio e benzeno, dissolve-se, também, em água e no álcool. Com os metais forma complexos estáveis.

Inicialmente utilizado como dissolvente na Indústria, tem-se aplicado ultimamente como veículo para preparações cutâneas, já que se verificou ser um excelente transportador para muitos fármacos, mesmo quando aplicado numa pele intacta. Em essência, o DMSO aumenta a penetração cutânea e a absorção, permitindo preparar medicamentos que se mostram activos para certas condições dermatológicas, em que as formas clássicas de tratamento se revelaram improficuas. Segundo parece, provoca a desnaturação da queratina, abrindo a matriz proteica, que se torna assim mais permeável à difusão. Possui propriedades analgésicas e anti-inflamatórias, mas pode originar irritação e urticária. Em animais de laboratório provocou afecções da córnea, com opacificação. Este último efeito só se observou após longo prazo de aplicação, designadamente em ensaios de toxicidade crónica, mas há citações de efeitos similares no homem (alterações no índice de refração dos olhos e aumento da pressão intraocular).

Segundo ANSEL e CABRE, o DMSO diminui a hemólise provocada por certos conservantes, circunstância que pode interessar na conservação dos glóbulos rubros, a baixas temperaturas, de acordo com JACOB *et al.*

#### 12.1.1.4.2. Excipientes aquo-oleosos

Neste grupo de excipientes iremos considerar aqueles que possuem notável capacidade de absorção de água ou de soluções aquosas, originando emulsões ou pseudo-emulsões do tipo A/O.

---

<sup>1</sup> A trietilamina, que se apresenta como um líquido de cheiro amoniacal, cujo ponto de ebulição é de 89-90°C, pode tornar-se fortemente irritante para a pele e membranas mucosas.

É, por isso, corrente serem também designados por *excipientes absorventes* e compreende-se que, com frequência, seja aconselhada a sua adição às bases dermatológicas tipicamente hidrófobas, como as vaselinas, a banha, os silicones, etc.

A capacidade de retenção de água pode exprimir-se pelo *índice* ou *número de água*, notação introduzida por CASPARIS e MEYER e que é definido como a maior quantidade de água (em gramas) susceptível de se incorporar em 100 g de um excipiente, à temperatura de 20°C. Na prática, esta determinação consiste em adicionar água em excesso ao excipiente fundido, num almofariz, trabalhando-se por trituração, até que aquele deixe de a absorver. Separa-se a água não incorporada, introduz-se o excipiente hidrófilo na geleira e ao fim de cerca de 6 horas espatula-se em pedra, rejeitando-se a água que, eventualmente, se separe (usa-se um papel de filtro para a secagem). Procede-se, então, à determinação da água absorvida pelo excipiente, para o que se pode recorrer a qualquer dos métodos habitualmente utilizados na avaliação da humidade (ver vol. I, pág. 297), como o processo de Karl-Fischer.

Como se deduz do que acabámos de dizer, um elevado valor do índice de água é uma das características fundamentais destes excipientes, que funcionam como agentes emulsivos de água no óleo, sendo aconselhável, na prática, nunca lhes adicionar uma quantidade de água superior a 85-90% do valor teórico daquele índice, pois assim se evitam as separações de fases, ocasionadas, por exemplo, por variações térmicas. Entre estes excipientes podemos considerar como mais importantes o colesterol, a lanolina, os álcoois alifáticos superiores, o monoestearato de glicerilo e os Spans. Muitas vezes estes produtos não se usam isoladamente mas em misturas entre si e com outros excipientes dotados de diferentes propriedades, constituindo, então, excipientes compostos de emprego generalizado, como a *vaselina hidrófila*, a *base de Johnson-Lee*, etc.

#### 12.1.1.4.2.1. Lanolina

Referida com o nome principal de *lanolina (adepts lanae)* e com o subtítulo de *suarda*, descreve a Farmacopeia Portuguesa IV este excipiente como um “corpo gordo convenientemente purificado, extraído da lã do carneiro”.

Este produto, que foi utilizado na Antiguidade pelos Gregos, voltou a ser empregado a partir de 1885, tendo sido patenteado por LIEBREICH e BRAUN, na Alemanha e nos Estados Unidos, respectivamente em 1882 e 1883, com o nome de *lanolin*. Cerca de 10 anos mais tarde conheceu franca difusão, dada a circunstância de UNNA o ter incluído em numerosas pomadas de grande aceitação na época. Posteriormente, tem-se utilizado em larga escala, pois constitui uma excelente base para pomadas destinadas a penetrarem na superfície cutânea.

Nos primeiros tempos da sua industrialização, a suarda que se obtinha era bastante impura, contendo apreciável quantidade de água. Daí o ter-se empregado, primitivamente, a chamada *lanolina hidratada*, cujo teor de água atingia cerca de 25-30%. Com

o aumento da produção melhoraram os métodos de preparação da suarda, que hoje pode ser obtida com menos de 1% de humidade. Esta suarda anidra constitui o produto oficial entre nós e corresponde à inscrita nas Farmacopeias espanhola e francesa, onde é designada, respectivamente, por *Grasa de lana e linoleíne*. Já as Farmacopeias helvética, norte-americana e britânica consideram como oficial o produto hidratado (25-30% de água), devendo especificar-se *anidra* sempre que se trate da primeira. A partir da lanolina, a Farmacopeia Portuguesa V indica que poderá obter-se a *lanolina hidratada* por mistura de 75 partes daquela com 25 partes de água.

A lanolina oficial entre nós é constituída, principalmente, por uma mistura de ésteres (cerca de 96%), álcoois livres ( $\pm 3\%$ ), ácidos gordos livres e hidrocarbonetos. A sua saponificação origina 36 ácidos gordos diferentes, alguns de cadeia normal ( $\pm 9\%$ ), outros de cadeia ramificada ( $\pm 52\%$ ) e outros ainda  $\alpha$  e  $\omega$  hidroxilados (cerca de 35%). Entre os álcoois obtidos após saponificação citam-se os de cadeia alifática ( $\pm 20,5\%$ ), os esteróis ( $\pm 29\%$ ) e os isocolesteróis ( $\pm 27\%$ ). Não se trata, portanto, de um verdadeiro *corpo gordo*, pois não contém misturas de ésteres de ácidos gordos e de glicerina (glicerídeos), como as gorduras.

Entre os ácidos de cadeia normal são de mencionar o mirístico e o palmítico e, em menor quantidade, o cáprico e o cerótico.

Têm sido isolados numerosos álcoois alifáticos (7 n-álcoois, 5 iso-álcoois, 6 anteiso-álcoois e 5 diois), esteróis e isocolesteróis. Entre os esteróis é particularmente abundante o colesterol, que representa cerca de 20 % da totalidade dos álcoois. Ao mesmo grupo pertencem o 7-oxicolesterol<sup>1</sup> e vários colestanois. Entre os isocolesteróis lembramos o lanosterol e o agnosterol e seus derivados.

A presença de colesterol livre e combinado, de outros esteróides hidroxilados e de hidroxiácidos confere à lanolina propriedades emulgentes A/O, incorporando apreciável quantidade de água (cerca de duas vezes o seu peso).

Sendo a lanolina um produto cuja composição varia com a origem e com o método extractivo utilizado, compreende-se que sejam também variáveis as suas características analíticas. Como, por outro lado, as técnicas empregadas na sua verificação não são padronizadas internacionalmente, mais se acentua a dificuldade de indicarmos características que definam perfeitamente este produto. A Farmacopeia Portuguesa IV estipulava, por exemplo, que o seu índice de saponificação estivesse compreendido entre 90 e 105, valores que estão em franco desacordo com o que se encontra correntemente especificado noutras farmacopeias. Por outro lado, verifica-se, na prática, que o tempo de aquecimento indicado (1 hora) não era suficiente para a saponificação total, que carece de duas a quatro horas.

Na F.P. V o índice de saponificação tem como limites 67 e 79, devendo a saponificação demorar 4 horas.

---

<sup>1</sup> A existência deste esteróide tem sido posta em dúvida por vários autores, se bem que, como diz J. SUNÉ, não se possa explicar a presença do seu produto de oxidação na lanolina.

FERNANDES COSTA menciona que é corrente aquele índice estar compreendido entre 82 e 127.

Na Tabela CLXXVIII transcrevemos algumas das principais características da suarda.

**Tabela CLXXVIII.** Características analíticas da suarda

Índice de acidez.....	< 1 (< 0,56, segundo a F.P. IV)
Índice de iodo.....	18-32 (entre 20-32, segundo a F.P. IV)
Índice de hidroxilo.....	23-53
Índice de saponificação.....	67-127 (90-105, segundo a F.P. IV)
Cinzas.....	< 0,1% (< 0,35%, segundo a F.P. IV)
Ponto de fusão.....	34-42°C
Humidade.....	< 1%

Uma vez que na composição da lanolina existe pequena percentagem de compostos insaturados (o que é confirmado pelo baixo índice de iodo que apresenta) e de ácidos livres (I.A. < 1), compreende-se que seja muito menos sujeita ao rançamento do que a banha, o que constitui uma apreciável vantagem. Mesmo assim, a F.P. V tolera a existência de 200 ppm de butil-hidroxitolueno, que é usado como antioxidante. Por outro lado, a sua composição torna-a semelhante ao sebo cutâneo humano, circunstância que advoga a favor da sua penetração na pele e do seu poder emoliente. Entretanto, é bom acentuar que esta semelhança não é tão flagrante como durante muitos anos se acreditou. Assim, enquanto que no sebo cutâneo existe apreciável quantidade de esqualeno e cerca de 25% de triglicérides, na lanolina não aparecem quaisquer destes constituintes. A Tabela CLXXIX indica os valores encontrados por MCKENNA, WHEATLEY e WORMALL numa análise comparada entre amostras de lanolina e de sebo.

**Tabela CLXXIX.** Composição da lanolina e do sebo

	<i>Lanolina</i>	<i>Sebo</i>
Colesterol livre %	2	0,6-2,4
Insaponificável %	43-45	32-33
Colesterol total %	12-13	2-5,5
Ponto de fusão (°C)	36-42	35-36
Índice de acidez	1	63-73
Índice de iodo	18-36	61,5-62,5
Hidrocarbonetos %	2	10-15

Segundo MCKENNA *et al.*, in MAISON G. DE NAVARRE, *ob. cit.*, pág. 211.

Como inconvenientes do uso da lanolina são de mencionar a sua cor amarela acastanhada, o cheiro desagradável e persistente, que é difícil de mascarar, o poder provocar alergias e o ser pouco manejável, dada a sua elevada viscosidade. Tais inconvenientes têm levado à preparação de lanolinas modificadas e de produtos do seu fraccionamento.

Dos citados inconvenientes tem-se dado especial realce, nos últimos 30 anos, ao facto de poder provocar estados de sensibilização cutânea. Efectivamente, vários dermatologistas assinalaram alergias em muitos pacientes que usavam pomadas contendo lanolina e tudo leva a crer, depois dos trabalhos de SULZBERGER e colaboradores, que são os álcoois alifáticos livres os responsáveis por aquele fenómeno. De facto, a acetilação ou a propilação daqueles compostos reduz o número de casos de alergia, mas é bom não supervalorizar as sensibilizações pela lanolina, já que a sua incidência nos indivíduos doentes, é apenas da ordem dos 2%.

No que diz respeito ao manejo galénico da lanolina, que é difícil de espatular, pode conseguir-se uma acentuada melhoria de trabalho desde que se hidrate, parcialmente, aquele excipiente.

Em regra, 20-30% de água são suficientes para tornar a lanolina mais manejável. Do mesmo modo, a sua mistura com os óleos permite que se torne mais extensível e menos consistente, como pode interessar numa laboração galénica.

São numerosos os métodos de preparação e variável a composição desta lanolina hidratada que, frequentemente, as farmacopeias recomendam pelo seu manejo menos trabalhoso na obtenção de pomadas. Na Tabela CLXXX indicamos algumas das fórmulas mais vulgares e as farmacopeias onde vêm inscritas.

Solúvel nos dissolventes apolares e parcialmente solúvel no álcool, a suarda é perfeitamente miscível com a vaselina, circunstância que a recomenda sempre que se pretenda incorporar água nesta última ou preparar pomadas que não impeçam a transpiração cutânea.

Entre as associações mais vulgares de lanolina com a vaselina citamos a mistura dos 2 produtos em partes iguais. A DAB 6 recomenda o emprego da vaselina amarela (50 g) e lanolina (50 g), mistura que constitui um excipiente a que aquela Farmacopeia chama "Unguentum molle". Semelhantes são os *unguentum album* e *unguentum flavum* da U.S.P. XIII, cuja fórmula é a seguinte:

Vaselina.....	90
Cera.....	5
Lanolina.....	5

A única diferença na fórmula dos dois excipientes citados é que o *unguentum album* utiliza a cera branca e o *unguentum flavum* a cera amarela.

É ainda muito vulgar a incorporação na lanolina de álcool cetílico ou de outros álcoois alifáticos superiores, os quais promovem a formação de bons excipientes absorventes.

## CLXXX. Composição de vários lanolinas hidratadas

<i>Farmacopeia</i>	<i>Fórmula</i>		<i>Técnica de preparação</i>
B. Ph. 1953	Lanolina *	70	Fundir a suarda; juntar a água, a pouco e pouco, agitando sempre até arrefecer.
	Água destilada	30	
F. E. IX	Lanolina *	65	Fundir a lanolina com o azeite, a b.a.; juntar a água, a pouco e pouco, agitando até arrefecer.
	Água	20	
	Azeite	15	
Codex 1949	Lanolina *	75	Fundir a lanolina e, em almofariz, juntar água, triturando até obter uma massa homogênea.
	Água destilada	25	
Ph. Helv. V Supl. I	Lanolina *	70	Fundir a lanolina com o azeite; juntar a água, triturando até arrefecer. Deixar em repouso por algumas horas e triturar novamente.
	Água	20	
	Azeite	10	
DAB 6	Lanolina *	13	Misturar, aquecendo suavemente.
	Água	4	
	Parafina líquida	3	
FPV	Lanolina *	75	Misturar a água à lanolina fundida, agitando sempre.
	Água	25	

\* Com a designação de *lanolina* queremos referir aqui apenas a lanolina anidra.

É curioso observar que o poder fixador da água de vários excipientes compostos contendo lanolina, mesmo em pequenas percentagens, é bastante apreciável. Assim, uma mistura de vaselina com lanolina, na proporção de 95% da primeira para 5% da segunda, apresenta um índice de água da ordem dos 78 e o aumento da quantidade de lanolina para 20% faz subir aquele índice para 88. É ainda curioso observar que as combinações do álcool cetílico ou do álcool estearílico com a lanolina são muito mais eficazes do ponto de vista de capacidade de absorção da água pela vaselina do que qualquer dos dois álcoois isoladamente. De facto, 5% de álcool cetílico juntos à vaselina filante elevam o índice de água para 38, e 7% de álcool estearílico originam um índice de 42. Ora, a junção de 10% de lanolina em mistura com 4% do primeiro álcool ou 6% do segundo provoca um aumento muito mais substancial daquele índice, como se pode apreciar na Tabela CLXXXI.

Tabela CLXXXI. Índice de água de misturas de lanolina, álcoois gordos e vaselina

<i>Álcool alifático</i>	<i>Lanolina</i>	<i>Vaselina</i>	<i>Índice de água</i>
Álcool cetílico, 4%	10%	86%	104
Álcool estearílico, 6%	10%	84%	118

Adaptada de Sprowls — Prescription Pharmacy, 1963.

#### 12.1.1.4.2.1.1. Derivados da lanolina

Atendendo aos inconvenientes da lanolina atrás referidos, tem-se procurado obter, a partir dela, numerosos materiais que iremos estudar sob duas rubricas principais: *lanolinas modificadas* e *produtos de fraccionamento da lanolina*.

##### 12.1.1.4.2.1.1.1. Lanolinas modificadas

Chamaremos *lanolinas modificadas* aos produtos que dela são obtidos mediante operações mais ou menos complexas, que tendem a melhorar-lhe os seus caracteres organolépticos sem que se alterem as propriedades que a tornam desejável na prática farmacêutica. Entre estas lanolinas são, sem dúvida, mais importantes as obtidas por redução, por oxidação, por tratamento com álcoois alifáticos de baixo peso molecular, por reacção com óxido de etileno, por purificação em solventes adequados e por destilação no vazio.

Segundo BARNETT, são as seguintes as principais lanolinas modificadas e seus nomes comerciais:

- a) *Hidrogenação*: Hydrolan, Lanocerina, Lanalcol, Lanidrol, Lipocerina.
- b) *Esterificação*: Isopropylan, Ethylan.
- c) *Esterificação e etoxilação*: Atlas G-1425, 1441 e 1471, Solulan 97 e 98.
- d) *Acilação*: Modulan.
- e) *Etoxilação*: Etholan, Lanogel, Ethoxylan, Atlas G-1790.
- f) *Cristalização em dissolventes*: Lantrol, Fluilan, Viscolan.
- g) *Destilação no vácuo*: Lanogene, Dusolan.

##### 12.1.1.4.2.1.1.1.1. Redução

A hidrogenação é, sem dúvida, o processo de beneficiação da suarda mais explorado e de que se regista maior número de patentes. A lanolina é submetida à hidrogenação a uma temperatura de 200-300°C, sendo o hidrogénio fornecido a uma pressão de 100 a 300 atmosferas, em presença de catalisadores metálicos, como o níquel ou o cobre. Os produtos obtidos são designados, no continente europeu, com o nome de *Lanocerina* e, na Grã-Bretanha, por *Hydrolan*. Se bem que a primeira patente para obtenção de lanolinas hidrogenadas, registada por ELLIS, nos Estados Unidos, date de 1914, só a partir de 1953 se começou a difundir com alguma largueza o uso deste excipiente, devido aos esforços de PERRONCITO, de FAYAND e RIVERA e do farmacologista TRAUBUCCHI.

Entre as vantagens atribuídas à suarda hidrogenada citaremos a atenuação do cheiro inicial, a menor viscosidade, a cor mais clara e a mais forte hidrofília. Infelizmente, os produtos comerciais nem sempre satisfazem a estes requisitos, que tornariam a lanolina hidrogenada altamente superior à lanolina vulgar.

A *lanocerina* é formada por uma mistura de 55% de compostos alifáticos de longa cadeia, 18% de álcoois policíclicos, 32% de hidrocarbonetos policíclicos e ésteres, composição que lhe permite dissolver-se melhor que a suarda nos óleos minerais.

Mais recentemente, foi proposta por EISNER e colaboradores a redução por intermédio do sódio, que origina um produto de ponto de fusão mais baixo do que o método de hidrogenação. Segundo o processo de EISNER, parte dos álcoois presentes é transformada em hidrocarbonetos e, uma vez que o índice de esterificação diminui apreciavelmente, pode admitir-se uma conversão dos ésteres em álcoois, durante a redução. A Tabela CLXXXII indica os valores comparados de vários índices, para a lanolina, lanolina hidrogenada e lanolina reduzida pelo sódio.

**Tabela CLXXXII.** Índices comparados entre a lanolina (U.S.P.), lanolina hidrogenada e lanolina reduzida pelo sódio.

<i>Características</i>	<i>Lanolina (U.S.P.)</i>	<i>Lanolina hidrogenada</i>	<i>Lanolina reduzida pela Na</i>
Índice de acidez	0,88	0,3	0,5
Índice de esterificação	95,4	3,2	3,9
Índice de refração	1,475	1,572	1,474
Percentagem de OH	1,22	3,51	4,93
Ponto de fusão	36-42°C	49-50°C	42°C

Adaptado de NAVARRE, *ob. cit.*, pág. 206

#### 12.1.1.4.2.1.1.1.2. Oxidação

Tem-se tentado purificar a lanolina por oxidação, tratando-a por peróxido de hidrogénio (a 5%), a temperaturas próximas dos 100°C.

#### 12.1.1.4.2.1.1.1.3. Tratamento com álcoois alifáticos

O álcool etílico e outros álcoois alifáticos de cadeia curta têm sido empregados para purificar a lanolina, registando-se, entre os processos propostos, uma patente austríaca em que o etanol serve para eliminar as impurezas da suarda, que se dissolve previamente em éter de petróleo (Chem. Abs. 46, 10 649 g, 1957).

## 12.1.1.4.2.1.1.4. Reacção com óxido de etileno

Apesar de se ter tentado o emprego do óxido de propileno como agente alquilante da lanolina, julgamos que apresentam mais interesse comercial os produtos obtidos apenas com óxido de etileno.

Esquemáticamente, pode admitir-se que o óxido de etileno reage directamente com os álcoois da lanolina e nas condições de reacção formam-se ésteres e éteres dos polietilenoglicóis.

Para a condensação do óxido de etileno com a lanolina pode operar-se a 137-170°C, utilizando o metilato de sódio como catalisador. O produto obtido apresenta características hidrófilas, mais ou menos acentuadas consoante o número de moléculas de óxido de etileno que contém. Assim se compreende que podem produzir-se lanolinas com um equilíbrio hidrófilo-lipófilo dependente do número de radicais oxietilénicos fixados, sendo algumas delas apenas hidrodispersíveis, enquanto que outras são hidrossolúveis (cerca de 20 a 40 moles de óxido de etileno). Isto quer dizer que a introdução de cadeias hidrófilas na suarda altera, mais ou menos, as suas propriedades emulgentes de A/O, podendo tornar-se um emulgente O/A. No comércio estas lanolinas são designadas por *lanolinas solúveis na água*.

Ao lado destes produtos não queremos deixar de citar os excipientes que resultam da alcoólise da lanolina com éteres de polioxietilenossorbitol e esterificação subsequente com o ácido oleico, bem como os derivados polioxietilénicos da suarda acetilada, solúveis nos óleos e na água.

## 12.1.1.4.2.1.1.5. Lanolinas líquidas

A destilação no baixo vácuo ou o fraccionamento por meio de dissolventes são os dois principais processos pelos quais se podem obter lanolinas fluidas. Estas lanolinas são muito mais solúveis nos óleos minerais do que o produto inicial e algumas delas, como o *Lantrol*, mostraram não provocar sensibilizações cutâneas, pois por cristalização foram eliminados muitos compostos de elevado peso molecular. Dada a menor viscosidade destas lanolinas modificadas verifica-se que têm mais elevado poder de penetração cutânea do que a clássica suarda, possuindo, também, elevada capacidade de retenção de água. MALINBERG e VINCENT, que estudaram o *Lantrol*, verificaram que este excipiente facilitava a penetração cutânea dos anestésicos locais, sendo preferível utilizá-lo em lugar da lanolina.

Um ponto que nos parece dever salientar em relação às lanolinas líquidas é o seu elevado conteúdo em colesterol total, que geralmente é superior a 15%.

Na Tabela CLXXXIII indicam-se algumas características de lanolinas líquidas existentes no comércio.

Tabela CLXXXIII. Características das lanolinas líquidas

<i>Nome comercial</i>	<i>Índice de hidroxilo</i>	<i>Índice de acidez</i>	<i>Índice de saponificação</i>	<i>Índice de iodo</i>	<i>Colesterol total %</i>
Extra Dusoline	—	< 1	114	22,3	15-20
Fluilan	—	2	95	27	—
Lanogene	—	5	85-105	18-36	13-15
Lantrol	25-35	< 0,56	90-110	—	15-19
Viscolan	26-34	< 5	85-105	18-36	45-55 *

\* Insaponificável

O resíduo resultante da obtenção das lanolinas líquidas apresenta-se com consistência de cera (P.F. 41-48°C), sendo conhecido pela designação geral de *lanolinas duras* e aparecendo no comércio com os nomes de *Duralan*, *Waxolan*, *Lanovax*, *Lanodur*, etc.

#### 12.1.1.4.2.1.1.2. Produtos do fracionamento da lanolina

As propriedades emulsivas da lanolina têm sido atribuídas a diversos dos seus componentes e muitas vezes, durante o trabalho de investigação realizado nesse sentido, se isolaram materiais que a prática revelou apresentarem bastante interesse farmacêutico.

O fracionamento da lanolina principia sempre pela sua hidrólise, em regra efetuada com hidróxido de bário ou com hidróxidos alcalinos. O primeiro tipo de saponificação é conduzido a temperatura inferior a 100°C para, segundo DREKTER e CONRAD, se evitar a destruição do isocolesterol. A saponificação em meio alcalino (KOH ou NaOH, em solução alcoólica) tem sido a mais seguida, podendo trabalhar-se sob pressão ou à pressão normal. Em qualquer dos casos, feita a saponificação extrai-se o insaponificável usando um dissolvente apolar, como o éter de petróleo, ou mesmo a parafina líquida.

Após a hidrólise obtêm-se, evidentemente, ácidos gordos livres e álcoois livres. Os ácidos gordos e os álcoois podem ser tratados por vários produtos que os modificam superficial ou profundamente, consoante o material que se deseje preparar.

Ainda de BARNETT extraímos a seguinte classificação dos produtos de fracionamento da lanolina:

1.º—Os ácidos gordos provenientes da hidrólise da lanolina fazem-se reagir com os seguintes compostos:

- a) Alquilaminas — *Lanamina*;
- b) Álcoois e polióis; ésteres e poliésteres — *Isopropylan*, *Isoprolate*;
- c) Amónia, amidas;
- d) Álcalis, orgânicos ou inorgânicos — *Trifas*, *Tasit*, *Sokil*.

2.º — Os álcoois provenientes da hidrólise da lanolina são submetidos a:

- a) Extração e adsorção — *Amerchol L-101, Ceralan*;
- b) Misturas com hidrocarbonetos — *Protegin X, Alcolan, Cremba, Aquaphil*;
- c) Reacções com óxido de etileno — *Polychol, Solulan-16, Eulan*;
- d) Acetilação — *Acetulan, Acylan*;
- e) Acetilação e etoxilação — *Solulan-97 e 98*;
- f) Reacção com derivados do óleo de ricino — *Ricilan*;
- g) Reacção com ácido linoleico — *Polylan*.

De todos os produtos resultantes do fraccionamento da lanolina e subsequente tratamento das funções alcoólica ou ácida obtidas parece devermos salientar as misturas dos álcoois com hidrocarbonetos (como a vaselina), para originar *excipientes absorventes* ou *bases de absorção*, e os chamados álcoois da lâ.

A Fig. 365, baseada num diagrama da autoria de BARNETT, dá uma ideia clara do conjunto de produtos obtidos a partir da lanolina.

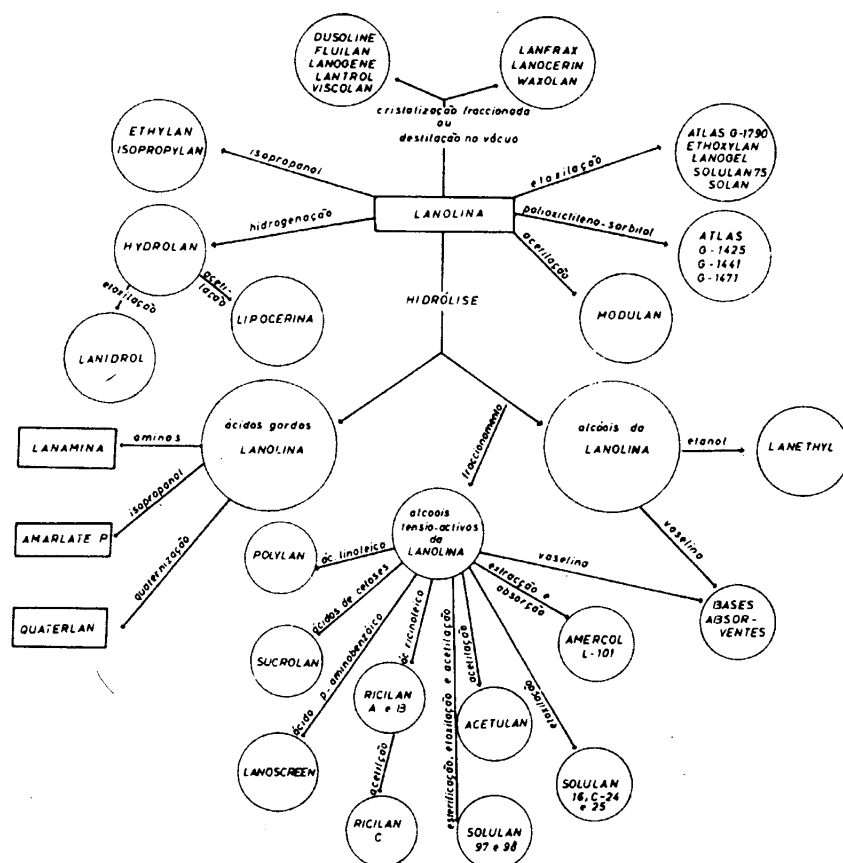


Fig. 365. Derivados da lanolina

## 12.1.1.4.2.1.1.2.1. Álcoois da lã ou álcoois da lanolina

Com o nome de *álcoois da lã*, *álcoois da lanolina*, *alcoholia lanae* (B.Ph.), *concentrados de lanolina*, etc., têm sido designadas várias misturas de álcoois extraídos da suarda e que sobre ela apresentam a vantagem de não provocarem alergias cutâneas.

São muito variáveis os processos de extracção e de purificação destes produtos, que a Farmacopeia Britânica diz poderem obter-se “por saponificação da gordura de lã de ovelha e separação da fracção que contém colesterol e outros álcoois”. Em numerosos trabalhos da autoria de LOWER faz-se um estudo exhaustivo dos vários métodos seguidos para a preparação dos álcoois da lã, sendo no entanto de salientar, como processo rápido e eficaz de saponificação, o aquecimento, por 30 minutos, com potassa etanólica 1,25 N.

Historicamente, o processo foi iniciado por LIFSCHÜETZ, ainda no século passado, tendo sido objecto de duas patentes na Alemanha e de outras duas nos Estados Unidos (1918-1919). Hoje, como acentuámos, são muito diversos os métodos de obtenção que, em todo o caso, originam sempre produtos particularmente ricos em *colesterol* ( $\geq 28\%$ ).

A Tabela CLXXXIV indica as características de vários produtos comercializados constituídos por álcoois da lã.

Tabela CLXXXIV. Características de álcoois da lã comercializados

<i>Características</i>	<i>Ceralan</i>	<i>Hartolan</i>	<i>Golden Dawn</i>	<i>Ninco</i>	<i>Super Hartolan</i>
Ponto de fusão, °C	55-60	60-63	60-68	54	86
Índice de acidez	< 3	1	—	< 3	0,6
Índice de saponificação	12	8	2-7	< 12	1,43
Índice de hidroxilo	137-163	—	—	—	—
Índice de iodo	35-55	20-27	25-45	—	21,5
Insaponificável, %	—	97	96-99	—	—
Colesterol livre, %	29-30	—	—	—	—
Colesterol total, %	28-32	30	34-38	> 28	30

De uma maneira geral, os *álcoois da lã* são misturas de 28-35% de colesterol, 2,5-5% de colestanol, 5% de agnosterol e 21 a 26% de lanosterol. Apresentam-se no estado sólido, com cor amarela suja, cheiro característico mas não desagradável, de estrutura quebradiça, a frio, com fractura lisa e brilhante, adquirindo plasticidade quando aquecidos. São insolúveis em água, moderadamente solúveis no etanol de 90°, mas dissolvem-se bem no álcool absoluto, éter, clorofórmio e éter de petróleo.

Muitos destes produtos apresentam excelente índice de água e uma vez que é mínimo o índice de peróxidos ( $< 5$ , em muitos casos) são pouco de recear as oxidações.

Dada a sua consistência e elevado ponto de fusão empregam-se em mistura com outros excipientes, em regra numa percentagem à volta de 5-10%.

Ao lado dos álcoois da lã não queremos esquecer o emprego do *colesterol*, que é obtido na indústria não só da lanolina mas principalmente do gado vacum. Bom emulgente de A/O, apresenta-se como um pó branco, cristalino, em regra mono-hidratado, que quando anidro funde a 148-149°C, sendo solúvel nos dissolventes apolares. A sua associação à vaselina, para lhe aumentar a capacidade de absorção de água, foi introduzida na prática por CERBELAUD, por altura da 1.<sup>a</sup> Guerra Mundial. São muito vulgares as *vaselinas colescterinadas* que possuem 1 a 3% de colesterol, não convindo utilizar maiores percentagens, que podem actuar como desestabilizantes das emulsões A/O formadas. Na prática, uma vaselina colescterinada pode absorver cerca de 50% do seu peso em água.

A U.S.P. indica uma fórmula de vaselina colescterinada a que chama *petrolatum hydrophilicum*, de que adiante falaremos.

#### 12.1.1.4.2.1.1.2.2. Misturas com hidrocarbonetos

A principal finalidade da mistura dos álcoois obtidos por hidrólise da lanolina com hidrocarbonetos é, sem dúvida alguma, a preparação de excipientes adequados à dermatologia que manifestem capacidade elevada para fixarem água, por outras palavras, a obtenção de bases absorventes ou de absorção.

O primeiro excipiente deste tipo é certamente a *eucerina*, introduzida por PAUL UNNA na prática clínica, em 1907. UNNA serviu-se dos trabalhos do químico russo LIFHSCHÜETZ (1895-1898), o qual demonstrou que o poder de retenção da água apresentado pela lanolina era principalmente devido aos seus álcoois esteróidicos, que isolou, e a que foi dada, primitivamente, a designação de álcoois de LIFHSCHÜETZ. A *eucerina* continha 20 partes de pomada de parafina, 20 de água e 1 dos mencionados álcoois. Actualmente, a composição desta base, que foi patenteada pela firma Beiersdorf, de Hamburgo, é uma mistura de 95% de hidrocarbonetos purificados (tipo vaselina) com 5% de álcoois da lã, particularmente ricos em colesterol. A *eucerina* apresenta-se no comércio sob a forma anidra e hidratada com igual peso de água. Recomenda-se o emprego da primeira para a preparação de pomadas com fenóis (fenol, resorcina e pirogalhol) ou com alcatrões (ictiol, tumenol, óleo de cade, tigenol), pois a base hidratada origina fórmulas pouco estáveis.

O produto hidratado tem uma consistência que lembra a da manteiga, é branco e tem-se empregado como excipiente em cremes de beleza, como o creme Nívea. Na América do Norte, o produto correspondente à *eucerina* é designado por *aquabase* ou

*aquaphor*, que parece ser uma mistura de 3% de colesterol, 3% de óleo de algodão e 94% de vaselina. Segundo a casa preparadora (Duke), contém 6% de álcoois da lã e 94% de hidrocarbonetos alifáticos.

De uma maneira geral, podemos dizer que há 4 tipos diferentes de bases absorventes, a saber:

- 1.º — Produtos do fracionamento da lanolina em mistura com hidrocarbonetos;
- 2.º — Misturas contendo lanolina, seus produtos de fracionamento e hidrocarbonetos;
- 3.º — Misturas contendo produtos do fracionamento da lanolina, outros emulgentes de A/O e hidrocarbonetos;
- 4.º — Misturas de emulgentes de A/O com hidrocarbonetos ou outros excipientes hidrófobos, contendo ou não lanolina e seus produtos de fracionamento.

Para os 2 primeiros tipos de associações pode usar-se como base de hidrocarbonetos a seguinte mistura, obtida por fusão:

Parafina líquida .....	45 g
Vaselina filante .....	40 g
Cera microcristalina (P.F. 74-76°C) .....	15 g

Nela se têm incorporado álcoois da lanolina (5-10%), lanolina, álcoois cetílico e estearílico, oleatos e estearatos de polióis, cera de abelhas, fosfatídeos e muitos outros emulgentes de A/O.

As farmacopeias têm oficializado, também, várias bases absorventes, contendo lanolina ou seus derivados, de que citamos os seguintes exemplos: *pomada cetilica* (F.P. IV., F.E., F.H.), *unguentum alcoholicum lanae* (B.Ph.) e *petrolatum hydrophilicum* (U.S.P.). Além destas fórmulas citam-se os excipientes não oficiais conhecidos por base de *McEwan*, base de *Michaëls*, base de *De Navarre*, etc.

Na Tabela CLXXXV indicamos a composição de vários destes excipientes contendo álcoois da lã, colesterol e lanolina.

Estas bases podem absorver apreciáveis quantidades de água, mantendo-se estável a emulsão formada por períodos muito longos, como 1 ano e mais. De um trabalho publicado por FAULÍ TRILLO retirámos os elementos que coligimos na Tabela CLXXXVI.

Uma outra base que é utilizada, com frequência, é a de *Johnson-Lee*, que além dos emulgentes citados contém estearato de colesterilo. A sua composição é a seguinte: colesterol 3%, estearato de colesterilo 3%, lanolina 25% e vaselina 69%. Trata-se de um bom excipiente absorvente, capaz de fixar 6 a 7 vezes o seu peso de água, mas que é incompatível com os álcalis e com a cânfora. Tem consistência mole, apresentando um ponto de fusão de 30-45°C.

Tabela CLXXXV. Fórmulas de bases absorventes para pomadas, contendo lanolina ou seus álcoois (quantidades em gramas)

<i>Composição *</i>	<i>B. Ph.</i>	<i>Mc Ewan</i>	<i>Firth</i>	<i>Michaëls</i>	<i>De Navarre</i>	<i>Pomada cetilica (F. P. IV)</i>	<i>Petrolatum hydrophilicum (U.S.P.)</i>
Álcoois da lã	6	6	6	6	6	—	—
Parafina sólida	24	24	14	17	15	—	—
Vaselina filante	10	30	20	17	24	85	86
Parafina líquida	60	40	60	60	45	10	—
Lanolina	—	—	—	—	10	—	—
Colesterol	—	—	—	—	—	—	3
Álcool cetílico	—	—	—	—	—	5	—
Cera branca	—	—	—	—	—	—	8
Álcool estearílico	—	—	—	—	—	—	3

\* Estas fórmulas podem preparar-se por fusão dos constituintes, agitando-se até arrefecimento.

**Tabela CLXXXVI.** Número de ml de água incorporados por 100 g de excipiente contendo lanolina ou seus álcoois \*

Excipiente	ml de água incorporados em 100 g de excipiente					
	Aspecto			Aspecto		
	<i>A frio</i>	<i>24 h</i>	<i>1 ano</i>	<i>A quente</i>	<i>24 h</i>	<i>1 ano</i>
<i>Pomada cetílica</i>				80	Bom	—
(lanolina 10, vasa-	100	Bom	—	70	Bom	—
lina 86, álcool	75	Bom	—	60	Bom	—
cetílico 4)	50	Bom	Bom	50	Bom	Bom
(P. Helv.)						
<i>Unguentum alcoho-</i>	200	Bom	—	200	Bom	—
<i>licum lanae</i>	150	Bom	—	150	Bom	—
(B. Ph.)	100	Bom	—	100	Bom	—
<i>Petrolatum hydro-</i>						
<i>philicum</i>	50	Bom	Bom	75	Bom	—
(U.S.P.)	40	Bom	Bom	50	Bom	—

\* Segundo FAULI TRILLO — Circular Farmacêutica 21, 147 (1963).

No comércio e fornecida pela casa Dehydag, encontra-se uma base dermatológica absorvente, constituída pela mistura de óleos vegetais, colesterol e outros esteróis, que é designada por *Amphocerine*, de que existem algumas variedades, sendo a mais conhecida a *Amphocerine K*. Trata-se de um produto que se apresenta sob a forma de uma massa esbranquiçada, que só se altera por rançamento quando conservada em condições muito deficientes. Tem-se utilizado na preparação de pomadas de sulfamidas, óxido amarelo de mercúrio, ictiol, etc.

Além destas bases absorventes e das já citadas nas páginas anteriores, existem no comércio muitos outros excipientes de marca registada, entre os quais assinalamos os seguintes:

*Almatone* (Almay) — base não alergizante, contendo derivados da lanolina, espermacete e vaselina;

*Lanolor* (Squibb) — lanolina anidra, purificada;

*Aquaphor* (Duke) — base absorvente contendo 6 partes de álcoois da lã e 94 partes de hidrocarbonetos alifáticos.

Não queremos terminar este subcapítulo sem fazer uma alusão a diversos produtos patenteados que são constituídos por lanolinas dotadas de menor viscosidade. Assim, VERBLEN, em 1950, registou uma fórmula contendo palmitato de isopropilo que, dissolvendo a lanolina, lhe diminuía a sua excessiva viscosidade: 35 g de lanolina, 53 g de palmitato de isopropilo, 10 g de parafina líquida e 2 g de cera. Outras formulações des-

tinadas ao mesmo efeito têm aparecido, entretanto, sendo de salientar as associações de lanolina (20-60%) com álcoois gordos insaturados, como o oleílico e o linoleílico (10%), e óleos vegetais ou minerais, bem como os produtos registados com o nome de *Ucon lubricants* (10 a 50% de lanolina, 10 a 75% de óleo mineral e/ou vegetal e 2 a 65% de éteres polioxietilénicos oleossolúveis).

#### 12.1.1.4.2.2. Álcoois alifáticos superiores

Entre os álcoois alifáticos superiores, particularmente empregados na preparação de pomadas, citamos o cetílico, o estearílico e o oleílico. No comércio aparece, com o nome de álcool cetostearílico, uma mistura de álcoois cetílico e estearílico.

##### 12.1.1.4.2.2.1. Álcool cetílico

Julgamos que foi AXELROD quem teve pela primeira vez a ideia de aplicar as misturas de álcool cetílico e vaselina como substituto da lanolina, cuja falta se fez sentir durante a guerra de 1914-18. Este álcool foi esquecido após o conflito e só anos mais tarde foi redescoberto, tendo recebido especial aceitação no meio farmacêutico depois da inclusão da pomada cetílica na Farmacopeia Helvética.

O álcool cetílico, de fórmula  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_2\text{OH}$ , é um corpo sólido que, quando puro, funde a  $59^\circ\text{C}$ , e tem uma densidade de 0,811. É insolúvel na água, mas dissolve-se no etanol e nos líquidos apolares.

A Tabela CLXXXVII indica algumas das principais características do álcool cetílico existente no comércio.

Tabela CLXXXVII. Álcool cetílico (características)

Ponto de fusão	46-54°C
Índice de saponificação	0,2
Índice de iodo	1-5
Índice de hidroxilo	215-235
Índice de acidez	0,5-2

O valor teórico do seu índice de hidroxilo é de 232,0 o que leva à frequente correcção, com álcool laurílico ( $I_{\text{OH}} = 301,6$ ), das amostras pouco refinadas de álcool cetílico. Do mesmo modo, é por vezes adicionado de álcool estearílico, para que se eleve o seu ponto de fusão ( $56-60^\circ\text{C}$ ).

O álcool cetílico é um bom emulgente de A/O, comunicando certo poder de absorção de água aos excipientes com que seja misturado. Entretanto, salientamos o facto

desta substância, adicionada exclusivamente à vaselina (5:95), não promover a fixação de 50% de água. ARBUSSÁ, ensaiando a absorção de água, a quente, por misturas de álcool cetílico, encontrou os seguintes resultados (Tabela CLXXXVIII):

**Tabela CLXXXVIII.** Índices de água de excipientes contendo álcool cetílico \*

Vaselina	95	87,5
Lanolina	—	10
Álcool cetílico	5	2,5
Índice de água (a quente)	> 50	75

\* Segundo J. M. SUÑE ARBUSSÁ — Galén. Acta, 7, 77 (1955).

Ainda segundo ARBUSSÁ, há certo antagonismo entre o álcool cetílico e a lanolina, o que se manifesta pela perda de água das emulsões mantidas a 37°C. Este antagonismo é especialmente evidente se a incorporação de água no excipiente for conduzida a frio, recomendando-se, por isso, a incorporação de água, aquecida a 60°C, no excipiente mantido à mesma temperatura.

#### 12.1.1.4.2.2.2. Álcool estearílico

Embora o álcool estearílico corresponda à fórmula  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_2\text{OH}$ , as suas propriedades são idênticas às do álcool cetílico, excepto no que se refere ao ponto de fusão, 56-60°C (o produto puro funde a 59,4-59,8°C), e ao índice de hidroxilo, forçosamente mais baixo ( $I_{\text{OH}} = 207,8$ ).

Na Tabela CLXXXIX indicamos as características principais do álcool estearílico segundo a U.S.P. XVI, bem como os valores habitualmente registados em amostras comerciais.

**Tabela CLXXXIX.** Características do álcool estearílico

<i>Características</i>	<i>Amostras comerciais</i>	<i>U.S.P. XVI</i>
Ponto de fusão	50-59°C	56-60°C
Índice de saponificação	1-2	—
Índice de iodo	0,5-2	2
Índice de hidroxilo	200-220	200-220
Índice de acidez	—	2

Tal como o álcool cetílico, é utilizado em associações com a vaselina, lanolina, etc., com o fim de constituir bases absorventes, de que já citámos a vaselina hidrófila da U.S.P. (*petrolatum hydrophilicum*).

#### 12.1.1.4.2.2.3. Álcool cetostearílico

Com este nome vem mencionada na *B. Ph.* uma mistura de álcool cetílico com álcool estearílico, que pode ser obtida tanto por redução adequada dos ácidos gordos correspondentes, como por extracção dos óleos de cetáceos. Trata-se de uma massa branca ou ligeiramente corada, que funde acima de 43°C e é insolúvel na água, mas se dissolve nos solventes apolares e menos no álcool de 96°.

Na Tabela CXC indicamos as principais características do álcool cetostearílico.

**Tabela CXC.** Características do álcool cetostearílico segundo a B. Ph. (1953)

Ponto de fusão	> 43°C
Índice de acetilo	170-194
Índice de acidez	< 0,1
Índice de saponificação	< 0,5
Índice de iodo	< 3

No comércio aparece com o nome de *Cera Lanette O* (Dehydag Deutsche Hydrierwerk A. G., Dusseldorf, Alemanha) um produto constituído, fundamentalmente, por álcool cetostearílico, o qual, quando associado à vaselina, constitui a *base de Halden*.

Serve, tal como os álcoois cetílico e estearílico, para a preparação de bases absorventes, como o *unguentum paraffini* da B. Ph. (1953), cuja fórmula é a seguinte:

Cera branca .....	2 g
Parafina sólida .....	3 g
Álcool cetostearílico .....	5 g
Vaselina .....	90 g

ou o *unguentum simplex* (pomada simples):

Lanolina.....	5 g
Parafina sólida .....	5 g
Álcool cetostearílico .....	5 g
Vaselina .....	85 g

Qualquer das duas preparações citadas pode obter-se por simples fusão dos constituintes e subsequente mistura.

A Fig. 366 é um diagrama que estabelece as relações entre o número de átomos de carbono de um álcool alifático saturado e o seu ponto de fusão.

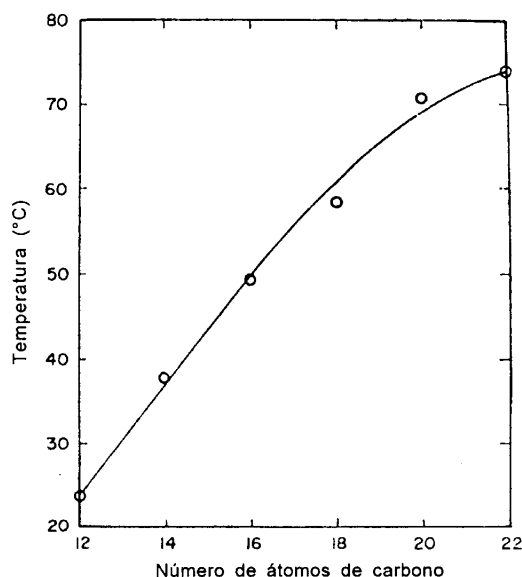


Fig. 366. Relação entre o ponto de fusão dos álcoois alifáticos saturados e o número de átomos de carbono das suas moléculas

#### 12.1.1.4.2.2.4. Álcool oleílico

Corresponde à seguinte fórmula  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}_2\text{OH}$ , podendo ser extraído dos óleos de peixe. O produto comercial é obtido por mistura de álcoois insaturados entre  $\text{C}_{16}$  e  $\text{C}_{18}$ , com predomínio destes últimos. Líquido amarelado à temperatura de  $20^\circ\text{C}$ , mostra-se insolúvel na água e dissolve-se no álcool e no éter.

Entre os produtos comerciais mais puros cita-se o *Satol*, o *Natol* e o *Eutanol*. A Tabela CXCI indica as principais características físico-químicas do álcool oleílico.

Tabela CXCI. Características do álcool oleílico

Características	Produtos comerciais	N.F. IX
Ponto de nebulosidade	2-5°C *	13-19°C **
Índice de acidez	< 0,05	2
Índice de saponificação	< 0,1	—
Índice de iodo	88-91	74-80
Índice de hidroxilo	207-211	210-230

\* Ponto de solidificação.

\*\* Ponto de fusão.

As propriedades do álcool oleílico fazem com que tenha um emprego semelhante, embora menos difundido, ao dos álcoois anteriormente citados. Têm-se ainda empregado os álcoois ricinoleílico (*Adol* 40), linoleílico (*Unadol* 400) e linolenílico (*Unadol* 900).

#### 12.1.1.4.2.3. Ésteres dos álcoois bi e tri-hidroxilados

A esterificação, por ácidos gordos diversos, do glicol ordinário, do propilenoglicol, do dietilenoglicol e da glicerina conduz à obtenção de ésteres dotados de fraco poder emulsivo de A/O, podendo constituir bons materiais absorventes, usados na preparação de cremes de fase oleosa externa.

Se bem que existam numerosíssimos produtos deste tipo, são especialmente os monoésteres os que mais se empregam, já que a presença de um ou mais hidroxilos livres lhes confere maior poder de retenção de água. Trata-se de materiais líquidos ou sólidos, mais ou menos consistentes, que são solúveis nos óleos e se não dispersam em água. Entre eles são de citar o *monoestearato de glicol*, de fórmula  $C_{17}H_{35}COO(CH_2)_2OH$ , que se apresenta como uma cera amarelada, a qual funde entre 57 e 60°C, se dissolve no álcool e solventes apolares, sendo insolúvel na água.

Tem sido empregado na preparação das chamadas *estearovaselinas*, que são vaselinas hidrofílicas contendo cerca de 60% de água (estearato de glicol — 10 g; água — 60 g; vaselina — 20 g; parafina líquida — 10 g), as quais se têm utilizado em substituição da vaselina, na preparação de algumas pomadas oficinais em França.

Do *dietilenoglicol* podem usar-se os seguintes ésteres óleo-solúveis e não dispersíveis em água: monolaurato, monoestearato, monoricinoleato e diestearato. A fórmula geral destes produtos é a seguinte:  $RCOOCH_2-(CH_2OCH_2)-CH_2OH$ , sendo *R* um radical de ácido orgânico. Usa-se também o diestearato de dietilenoglicol.

Entre os *ésteres do propilenoglicol* citam-se os dos ácidos láurico, mirístico, esteárico, oleico e ricinoleico (monoésteres). São, como os anteriores, solúveis nos óleos e não se dispersam em água.

Finalmente, como *ésteres da glicerina* empregam-se, de preferência, os monoésteres, que têm mais elevado índice do hidroxilo e, portanto, maior capacidade de retenção de água: monolaurato, monoleato e monoestearato de glicerilo. O diestearato tem sido igualmente utilizado.

É, porém, o monoestearato de glicerilo o éster da glicerina a que mais se recorre entre nós. Apresenta-se como uma cera branca, solúvel nos óleos a quente, tendo o ponto de fusão de 56-57°C.

Geralmente, emprega-se associado à vaselina, na percentagem de 5%. A mistura fica consistente e as suas propriedades são semelhantes às apresentadas pelos excipientes contendo álcoois alifáticos superiores. A capacidade de absorção de água é de cerca de 40%, mas essa propriedade atenua-se, desfazendo-se a emulsão quando lhe são adicionados tensioactivos contrários. Entretanto, tem sido associado ao colesterol e a óleos vegetais, originando uma boa base dermatológica, como a seguinte:

Vaselina .....	77 g
Colesterol .....	3 g
Monoestearato de glicerilo.....	10 g
Óleo vegetal.....	10 g

Entre os produtos comercializados citamos o *Tegin 515* (Goldschmidt), o *Estax 5* (Watfort Chem.), o *Abracol S.L.G.* (Boak Roberts) e os *Arlacels 161* e *169* (Atlas Powder).

#### 12.1.1.4.2.4. Ésteres do sorbitol com ácidos gordos

Como já atrás escrevemos (vol. I, pág. 619), a desidratação parcial do sorbitol dá origem à formação de compostos heterocíclicos de núcleo furanósico ou piranósico, os quais se denominam sorbitanos. Estes podem ainda sofrer nova desidratação, formando-se os sorbidos. Os ésteres dos sorbitanos e dos sorbidos com ácidos gordos, como o láurico, palmítico, esteárico e oleico, apresentam particular interesse como agentes emulsivos de A/O.

São diversas as proveniências actuais destes compostos, que a prática consagrou com o nome de *Spans* (registado pela Atlas Powder), e, assim, encontram-se no comércio os *Crills* (como os produzidos por CRODA, de origem inglesa), os *Sorboester P* (de Howards of Ilford), os *33 F* (de Hefti, Zurich), os *Arlacels*, semelhantes aos *Spans*, mas dotados de maior pureza (Atlas Powder), etc.

Destes produtos são mais empregados na tecnologia das pomadas os que passamos a citar:

1.º — *Monolaurato de sorbitano* (Span 20, Arlacel 20, Crill n.º 1, Sorboester P 12, ML 33 F). Líquido vermelho âmbar, solúvel nos óleos e corpos gordos. É dispersível na água à temperatura ambiente, pois tem um equilíbrio hidrófilo-lipófilo de 8,6.

2.º — *Monopalmitato de sorbitano* (Span 40, Arlacel 40, Crill n.º 2). Corpo com aspecto de cera, de cor amarelada, solúvel nos óleos e produtos gordos; dissolve-se na parafina líquida a quente e é dispersível na água a 50°C. EHL = 6,7.

3.º — *Monoestearato de sorbitano* (Span 60, Arlacel 60, Crill n.º 3, Sorboester P 17, MP 33 F). Líquido viscoso, avermelhado, que é solúvel nos óleos e corpos gordos e se dispersa a quente nos óleos minerais. Insolúvel na água fria, dispersa-se a 50°C. EHL = 4,7.

4.º — *Monoleato de sorbitano* (Span 80, Arlacel 80, Crill n.º 4). Líquido oleoso, amarelo pálido, solúvel nos óleos e nos corpos gordos. EHL = 4,3.

5.º — *Sesquioleato de sorbitano* (Arlacel C). Líquido oleoso, solúvel nos óleos minerais e menos nos vegetais. Insolúvel na água. EHL = 3,7.

Os ésteres dos sorbitanos e dos sorbidos utilizam-se habitualmente em pequena quantidade, com o fim de tornarem hidrófilo um determinado excipiente. As suas funções na preparação de pomadas são, portanto, análogas às dos esteróis ou dos álcoois alifáticos superiores. Em várias pomadas podem ser associados a agentes emulsivos de tipo contrário, isto é, óleo em água desde que o EHL do sistema seja adequado ao fim em vista.

Tal como os restantes excipientes deste grupo, podem formar *bases de absorção* com elevado poder de fixação de água, as quais são utilizadas como *cremes*, em que a fase aquosa está dispersa na fase gorda (A/O).

Assim, por exemplo, pode preparar-se uma base absorvente, para creme A/O, com a seguinte constituição:

Parafina líquida .....	74,4 g
Cera branca .....	4,0 g
Arlacel 60 .....	8,0 g
Arlacel C.....	6,8 g
Polissorbato 80 .....	6,8 g

Esta base, obtida por fusão, contém um agente emulsivo de O/A, empregado como estabilizante, podendo absorver mais de 150 ml de água ou de soluções aquosas.

Com frequência são adicionados ésteres dos sorbitanos ou dos sorbidos aos silicões, com o fim de os hidrofilar. Um excipiente absorvente deste género é o seguinte:

Arlacel C.....	6 g
Cera de carnaúba.....	20 g
Silicone 200, 200 000 cSt .....	24 g
Silicone 200, 1000 cSt .....	40 g
Lanolina.....	10 g

Ao lado destes agentes emulsivos de A/O, que a prática consagrou, há numerosos outros produtos dotados de baixo equilíbrio hidrófilo-lipófilo, que, igualmente, podem usar-se na preparação de excipientes absorventes. Entre eles recomendamos (ver I volume, pág. 620) os Spans 62 e 65.

#### 12.1.1.4.2.5. Ésteres da sacarose

Se bem que a síntese dos ésteres da sacarose e de ácidos gordos tenha sido realizada, pela primeira vez, por BERTHELOT, em 1860, só 96 anos mais tarde a sua produção foi assegurada na prática, devido aos trabalhos de OSIPOW e colaboradores. Alguns anos depois ANDERSON e MELSTAD ( 1959-1960) registaram uma patente para obtenção de

ésteres de ácidos gordos e da sacarose propoxilada (2-hidroxipropilsacarose). Tanto os ésteres da sacarose como os da propilsacarose são empregados em cosmética e farmácia na obtenção de emulsões fluidas e de cremes de água no óleo ou de óleo na água.

Como já foi assinalado em outro lugar (vol. I, pág. 632), alguns ésteres da sacarose são emulgentes auxiliares A/O ou O/A, dependendo o poder emulsivo e o tipo de emulsão do grau de esterificação e da lipofilia do ácido gordo esterificante. De uma maneira geral, os monoésteres são hidrossolúveis e emulsionam o óleo na água, enquanto que os di e triésteres se dissolvem nos óleos e são emulgentes de água no óleo. Neste ponto estudaremos os di e triésteres da sacarose, pois estamos tratando de excipientes aquo-oleosos. Entre eles interessam, na preparação de cremes, o dilaurato, o trilaurato, e o diestearato de sacarose, cujos pontos de fusão variam entre 40° e 60°C. Utilizam-se em concentrações de 1 a 5%, muitas vezes associados a outros emulgentes, como o álcool estearílico, a lanolina, etc.

São fornecidos ao comércio com a designação de *Sucrodets* (Berkeley Chem. Co.) que, aliás, é geral para todos os ésteres da sacarose e de ácidos gordos.

#### 12.1.1.4.3. Excipientes óleo-aquosos

Este grupo de excipientes é caracterizado pelo facto de originarem boas emulsões de óleo em água, a qual constitui, portanto, a fase externa da pomada (creme O/A). Pela referida circunstância são facilmente removíveis da pele ou das mucosas, o que leva a que sejam também designados por *excipientes laváveis*.

Ao contrário dos excipientes hidrófobos, que são congestivos, têm uma acção emoliente, em regra mais intensa do que a apresentada pelos cremes A/O. Com efeito, os excipientes óleo-aquosos não são oclusivos dos poros, como sucede com as bases gordas ou os excipientes absorventes, quando frouxamente hidratados.

Primitivamente empregados apenas em cosmética, têm ganho progressiva aceitação em dermatologia, já que as referidas propriedades permitem a perspiração cutânea e a eliminação de produtos do catabolismo celular, o que não acontece com os excipientes oclusivos, como a vaselina.

Na preparação de um excipiente óleo-aquoso composto interessa, em primeiro lugar, o agente ou agentes emulsivos de O/A, os quais podem, eventualmente, ser adicionados de emulgentes de tipo contrário, desde que o EHL da fórmula seja compatível com aquele tipo de emulsão. É, também, vulgar a inclusão de um agente humectante, como a glicerina, propilenoglicol ou sorbitol, que desempenha a função de impedir a perda de água da fase externa, por evaporação. Acessoriamente, estas substâncias favorecem, também, uma mais íntima dispersão das gorduras na água.

Uma vez que a fase externa das pomadas é aquosa é de esperar a sua fácil invasão por microrganismos, designadamente pelos fungos. Torna-se, por isso, aconselhável adicionar-lhes conservantes, como a mistura de nipagim e nipazol (0,2%), o cloreto de

benzalcónio (0,1%), os sais de fenilmercúrio (0,01%), a cloretona (0,5%), etc. Com frequência, os excipientes compostos O/A contêm uma certa quantidade de um álcool alifático de elevado peso molecular, como o cetílico ou o estearílico. A sua presença explica-se por elevarem a consistência da base dermatológica, melhorando a estabilidade da emulsão, até porque aumentam a capacidade de absorção de água.

Os excipientes óleo-aquosos produzem cremes com boa aparência que proporcionam, em regra, uma fácil absorção medicamentosa. Devido à evaporação da fase externa provocam uma ligeira sensação de frio, após aplicação, o que lhes confere certa acção sedativa. A volatilização da água a que aludimos, provocando frio, deu origem à designação de *cold-creams*, que era dada aos primitivos produtos de cosmética que constituíam verdadeiras emulsões de O/A<sup>1</sup>.

A escolha do agente emulsivo adequado à preparação da pomada deve ser extremamente criteriosa, distinguindo-se em cada caso se é ou não possível ou aconselhável utilizar um emulgente aniónico, catiónico, anfotérico ou não iónico.

Os agentes aniónicos ou de anião activo (sabões e derivados sulfonados ou sulfatados dos álcoois gordos), podem tornar-se instáveis ou inactivos em presença de tampões e de substâncias catiónicas. Por outro lado, as pomadas com eles preparadas não são estáveis a pH muito inferior a 6.

Em geral, os agentes não iónicos são menos irritantes para as mucosas do que os aniónicos e estes mais do que os catiónicos. Há vários agentes anfotéricos que se podem empregar sem qualquer inconveniente de sensibilização da pele ou das mucosas. Se bem que os emulgentes não iónicos sejam mais estáveis do que os iónicos, convém não esquecer que podem reagir com alguns fármacos e até conservantes existentes nas pomadas. Este facto foi assinalado pela primeira vez por BOLLE e MIRIMANOFF (ver vol. I, pág. 724), tendo sido objecto de numerosos trabalhos por parte de BLAUG *et al.*

A título de exemplo, recordamos que a U.S.P. XIV inscrevia uma pomada hidrófila (excipiente óleo-aquoso) contendo sulfato de laurilo e sódio. Uma vez que se assinalaram certas sensibilizações provocadas por este tensioactivo, foi substituído, na XV edição, pelo estearato de polioxilo 40 (Myrj 52). Pouco depois veio a verificar-se que esta substância impedia a incorporação de compostos como o fenol e os ácidos benzóico ou salicílico no excipiente, que amolecia de modo apreciável. Daqui resultou que a XVI edição da U.S.P. tornou a oficializar a pomada hidrófila inscrita na XIV edição.

No presente subcapítulo iremos estudar algumas das principais substâncias que se utilizam na preparação de cremes de óleo em água. Muitos desses compostos já foram considerados ao tratarmos das emulsões óleo-aquosas, sendo, por isso, aconselhável ao estudante relembrar os conceitos expostos no respectivo capítulo.

---

<sup>1</sup> Actualmente, o nome de *cold-cream* já não tem o mesmo significado, pois são assim designados certos cremes que representam emulsões de A/O.

#### 12.1.1.4.3.1. Sabões alcalinos

Se bem que existam numerosos sabões que podem utilizar-se na preparação de excipientes de pomadas, são fundamentalmente os sais de amónio, de sódio e de potássio dos ácidos oleico e esteárico aqueles que a prática consagrou.

Estes compostos são susceptíveis de se empregarem preformados, como acontece com o estearato de sódio que se pode utilizar em pó, numa concentração de 20 a 30% e no qual se incorpora a água e depois os restantes constituintes do creme. Muitas vezes, porém, os sabões são produzidos *in loco*, à custa da reacção do ácido gordo com uma base. É o caso da preparação do oleato de amónio em presença de amónia, água, parafina líquida e ceras, sendo a base dermatológica obtida denominada *petroxolina*.

O produto comercializado, desde 1893, por E. Pearson e Co., de Hamburgo, e conhecido pelo nome de *Vasogene*, não é mais do que a associação de um óleo mineral, ácido oleico e amónia, podendo ser fornecido no estado sólido ou líquido, consoante o óleo mineral é a vaselina ou a parafina líquida. As *petroxolinas* são também excipientes semelhantes, compreendendo-se que tenham sido recomendadas para a incorporação de produtos balsâmicos, como o bálsamo do Peru, em lugar da vaselina, da qual esta substância se separa com o tempo.

Do mesmo modo, os estearatos de sódio ou de amónio podem conseguir-se fazendo reagir o ácido esteárico em presença de hidróxido de sódio ou de amónio e de água, incorporando-se o sal formado numa mistura de óleos, ceras, etc. Pode ainda empregar-se um excesso de ácido esteárico em relação à base, provocando-se a formação de certa quantidade de sabão, a qual vai emulsionar o restante ácido esteárico na água. Este último processo de preparação constitui o método de obtenção das *diaderminas* ou *cremes evanescentes* (vanishing creams), que são bases dermatológicas facilmente absorvidas pela pele, donde a alusão ao seu rápido desaparecimento.

Atendendo à facilidade de penetração cutânea, as preparações deste tipo têm sido, também, designadas com o nome de *Penetroles*, embora alguns destes produtos sejam bem mais complexos ou diferentes das diaderminas.

As propriedades emulsivas dos sabões alcalinos são exibidas, espectacularmente, nas *diaderminas*. De facto, nota-se que nessas bases existe uma pequena quantidade de sabão, a qual é susceptível de emulsionar, perfeitamente, uma elevada quantidade de água. Entre os seus inconvenientes figura a alcalinidade conferida ao creme, o que tem levado, além de outras causas, a serem substituídos por *sabões de etanolaminas* (ver vol. I, pág. 641), que são menos irritantes para a epiderme. Às razões expostas, acresce a circunstância de as emulsões formadas serem mais estáveis em presença de iões metálicos di ou trivalentes do que as preparadas à custa de sabões amoniacaais, sódicos ou potássicos.

## 12.1.14.3.1.1. Diaderminas

Normalmente, um creme evanescente (Vanishing cream) contém 10 a 25% de ácido esteárico de que apenas 15 a 25% são transformados em sabão. A quantidade de água do excipiente varia entre 60 a 80% da totalidade da fórmula.

Como exemplo clássico de uma base deste género citamos a seguinte preparação, que fica mais nacarada do que quando preparada com hidróxido de sódio:

Ácido esteárico .....	20	g
Hidróxido de potássio .....	1,4	g
Água .....	100	q.b.p.

Os carbonatos também têm sido utilizados na obtenção de diaderminas. Entretanto, é de lembrar que a sua reacção com o ácido esteárico, em meio fortemente aquoso, leva à libertação de CO<sub>2</sub>, que pode impregnar o creme com bolhas gasosas. É por isso que não recomendamos o emprego do carbonato, pelo menos àqueles que se iniciam na tecnologia das pomadas.

O borato de sódio tem sido igualmente utilizado e origina cremes brancos com boa aparência, mas que, por vezes, formam grumos.

A amónia, que entre nós é talvez o reagente mais empregado na preparação de diaderminas, provoca a descoloração do creme e torna difícil a estabilização dos aromatizantes, eventualmente adicionados. Com o nome de *creme de estearato* foi proposta para a F.P. IV uma diadermina contendo 20 g de ácido esteárico, 2 g de amónia, um conservante, 15 g de glicerol e cerca de 63 g de água.

Quanto a nós, a amónia é ainda o melhor reagente para a preparação de diaderminas, pois as fórmulas obtidas são dotadas de melhor aparência do que as preparadas com sabões sódicos ou potássicos. Para que se consigam bons resultados com os sabões sódicos e potássicos temos tido frequente necessidade de adicionar 1-4% de ácido oleico à preparação.

Algumas diaderminas, que se utilizam de preferência como cremes de beleza, são obtidas com etanolaminas que se fazem reagir com o ácido esteárico. A consistência dos preparados obtidos é demasiado mole, o que leva à inclusão de hidróxido de sódio na fórmula. Por outro lado, tendem a apresentar zonas coradas, recomendando-se a adição de isopropanolamina, que atenua o referido facto.

Uma boa preparação deste tipo corresponde à seguinte fórmula:

Ácido esteárico .....	20	g
Álcool cetílico .....	0,50	g
Trietanolamina .....	1,20	g
Hidróxido de sódio .....	0,36	g
Glicerina .....	8,00	g
Água .....	69,94	g

Na preparação de uma diadermina é recomendável incluir um agente humectante, como a glicerina ou o propilenoglicol, cuja concentração pode variar entre 5 e 15%. Quantidades de humectantes superiores a estas não são aconselháveis, pois o produto tenderá a absorver humidade quando aplicado na pele. Ultimamente tem-se acentuado a tendência para substituir a glicerina pela solução de sorbitol a 70%, ou pelos álcoois-éteres, como os *carbotois* (metiléter do dietilenoglicol, etiléter do dietilenoglicol e butiléter do dietilenoglicol) e os *cellosolves* (metiléter do etilenoglicol, etiléter do etilenoglicol e butiléter do etilenoglicol).

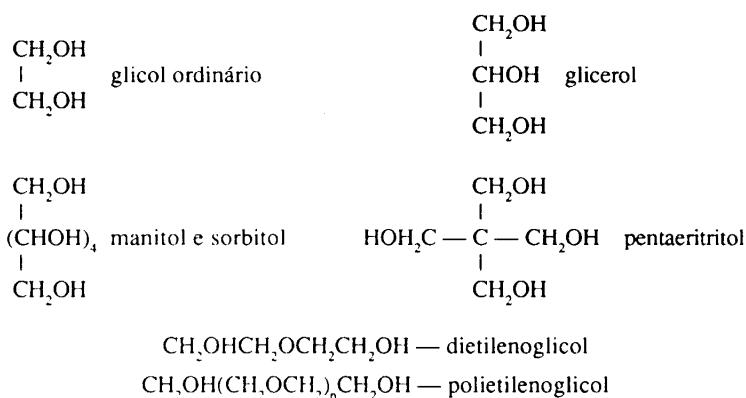
As diaderminas utilizam-se, também, na preparação de cremes para barbear, os quais podem conter uma pequena quantidade de lanolina ou de espermacete, que lhes conferem a opacidade característica.

Antes de terminar lembremos que as *diaderminas*, sendo preparadas com estearatos alcalinos, são incompatíveis com os metais pesados, terrosos e alcalino-terrosos, bem como com as substâncias que apresentem evidente carácter catiónico.

#### 12.1.1.4.3.2. Ésteres de álcoois poli-hídricos

Como se compreende, um agente emulsivo correspondendo a esta constituição tanto pode ser emulgente de A/O como de O/A, tudo dependendo da importância relativa entre as porções lipófila e hidrófila da sua molécula.

O monoestearato de glicerilo, por exemplo, sendo mais lipófilo do que hidrófilo, é um emulgente de A/O. Compreende-se pois que, para o mesmo ácido gordo esterificando apenas um grupo hidroxilo de um poliálcool, a hidrofilia do produto vá aumentando na medida em que esse poliálcool apresente maior número de grupos hidrófilos. Os álcoois que se utilizam na prática corrente são os seguintes:



As propriedades emulsivas dos ésteres destes compostos serão mais evidentes se por cada molécula de álcool existir uma molécula de ácido esterificante, o que sucede pelo facto dos ácidos gordos utilizados apresentarem cadeias fortemente lipófilas, pois têm apreciável extensão. Com efeito, é o ácido láurico ( $C_{12}$ ) o ácido de menor peso molecular que se emprega nestas esterificações (há produtos com ácido cáprico que são muito raros) e é corrente a utilização de ácidos em  $C_{16}$  e  $C_{18}$ .

Resulta daqui que é evidente o predomínio de monoésteres, sendo menos frequente o emprego de diésteres e raro o uso de triésteres. Claramente que o grau de esterificação terá de se relacionar com a importância e número das cadeias hidrófilas do álcool a esterificar, e, assim, compreende-se que se possam utilizar diésteres do sorbitol ou dos polietilenoglicóis, que são substâncias muito hidrófilas.

É conveniente, neste ponto, que fique bem claro no espírito do leitor que os produtos habitualmente existentes no comércio não correspondem a substâncias puras, mas a misturas de mono, di e, em alguns casos, triésteres, havendo ainda não raras vezes a existência de uma pequena quantidade de ácidos ou de álcoois livres. Assim, os monoésteres comerciais possuem, em regra, 90% de derivado monoesterificado e cerca de 5% de álcool livre, e os monoésteres do propilenoglicol podem apresentar cerca de 10% de ácidos livres, o que lhes confere elevado índice de acidez.

De tudo o que se disse pode tirar-se a ilação que a maioria dos ésteres dos polióis se comporta como emulgente mais ou menos equilibrado de água no óleo. Os ésteres emulgentes de O/A apenas se conseguem por esterificação de polióis muito hidrófilos, contendo numerosos hidroxilos ou radicais oxietilénicos. Compreende-se, também, que o seu EHL, para o mesmo álcool esterificado, aumente com a diminuição da cadeia carbonada do ácido gordo reactivo. Como exemplo do que dissemos, anotaremos que os diésteres do sorbitol são emulgentes de O/A e que o monolaurato de polietilenoglicol 400 é mais hidrófilo do que o dilaurato e do que o monoestearato.

Uma vez que acontece muitos dos ésteres de polióis serem emulgentes imperfeitos, especialmente quando o álcool é pouco hidroxilado, é vulgar serem associados a sabões sódicos ou potássicos (5%), tornando-se emulgentes de O/A e sendo designados por *autoemulsionantes*. Está neste caso o monoestearato de glicerilo autoemulsionante, a que já fizemos referência anteriormente (vol. I, pág. 619).

Estudaremos neste subcapítulo aqueles ésteres que promovem a formação de emulsões de O/A.

#### 12.1.1.4.3.2.1. Ésteres da glicerina

Existem variados produtos comercializados fundamentalmente constituídos por monoestearato, monoleato, monolaurato, monorricinoleato, monolinoleato, monomiristicato ou monocaprato de glicerilo, aos quais os fabricantes associaram um emulgente de

O/A, como os sabões alcalinos. Estes produtos comerciais, que são hidrodispersíveis, vendem-se com diversos nomes de fantasia e, normalmente, são solúveis nos óleos.

Na Tabela CXCI indicam-se as principais características dos produtos citados, quando no estado puro.

Na Tabela CXCIII mencionam-se as características de alguns dos produtos autoemulsionantes existentes no mercado.

**Tabela CXCI. Características de vários ésteres da glicerina (Forma pura)**

<i>Compostos</i>	<i>Aspecto</i>	<i>I.S.</i>	<i>I.A.</i>	<i>I.I.</i>	<i>P.F. ou solidif., °C</i>
Monoestearato de glicerilo	Cera branca	150-170	5-18	3-4	56-57
Monoleato de glicerilo	Líquido amarelo	150-160	3-18	65-70	-10
Monolaurato de glicerilo	Pasta sólida	180-195	18	< 1	35
Monorricinoleato de glicerilo	Líquido	155-160	6-18	70-75	-40
Monolinoleato de glicerilo	Pasta	155-160	18	135-140	25
Monomiristicato de glicerilo	Cera mole	180-190	18	8-12	43-45
Monocaprato de glicerilo	Pasta mole	190-200	5-18	8-10	15

**Tabela CXCIII. Características de produtos comerciais constituídos por ésteres da glicerina autoemulsionantes**

<i>Principal componente</i>	<i>Aspecto</i>	<i>I.S.</i>	<i>Acidez % (Máx.)</i>	<i>I.I. (Máx.)</i>	<i>P.F. ou solidif., °C</i>
Monolaurato de glicerilo (AE)	Sólido mole, creme	173-189	7	13	24-29
Monorricinoleato de glicerilo (AE) 50%	Líquido, amarelo	125-135	2,5	80	< -30
Monoestearato de glicerilo (AE)	Sólido, branco	147-156	10	1	56-57

Dos compostos citados mostra-se de maior interesse na preparação de cremes de O/A o monoestearato de glicerilo autoemulsionante (selfemulsifying) de que há várias marcas comerciais, como *Tegin SE* (Goldschmidt), *Extax 5 S.E.* (Watfort Chem.) e *Abracol G.M.S.* (Boake Roberts).

As fórmulas seguintes constituem exemplos de bases para a preparação de cremes do tipo O/A.

Monoestearato de glicerilo (A.E.) .....	15 g
Espermacete.....	5 g
Óleo de amendoim .....	10 g

Este excipiente é susceptível de absorver 95 g de água e 5 g de glicerol, originando um creme O/A, onde se podem incorporar variados fármacos;

Monoestearato de glicerilo (A.E.) .....	14 g
Vaselina .....	6 g
Parafina sólida .....	2 g
Parafina líquida .....	30 g

A mistura citada absorve cerca de 100 g de água, produzindo-se, neste caso, um bom creme de O/A;

Monoestearato de glicerilo (A.E.) .....	12 g
Espermacete.....	3 g
Cera de abelhas .....	3 g
Parafina líquida .....	38 g

Retém, somente, cerca de 40-50 g de fase aquosa, originando um creme de O/A.

Como sucedâneos do monoestearato de glicerilo (A.E.) na preparação de pomadas podemos citar o monorricinoleato (*Abracol GMR*) e o monoleato de glicerilo (*Abracol GMO*).

#### 12.1.1.4.3.2.2. Ésteres dos glicóis

Sob esta designação consideraremos, apenas, os ésteres do propilenoglicol e do dietilenoglicol. Uma vez que os álcoois que originam estes compostos são pouco hidroxilados e que só um deles tem um grupo oxietilénico, hidrófilo, é de esperar que os produtos puros sejam apenas emulgentes de A/O. Entretanto, aparecem no comércio preparados a que se adicionaram sabões alcalinos em tal quantidade que esses produtos se mostram hidrodispersíveis, constituindo variedades autoemulsionantes (AE ou SE).

Os derivados do etilenoglicol, como era de esperar, dada a pequena hidrofília da molécula do álcool, não constituem bons emulgentes de O/A, mesmo quando adicionados de sabões alcalinos.

Com interesse, neste capítulo do estudo das pomadas, apenas citaremos os emulgentes O/A que constituem na prática variedades autoemulsionantes dos ésteres do dietilenoglicol ou do propilenoglicol. É também de esperar que os ésteres do dietilenoglicol, conhecidos também por ésteres do diglicol, quando autoemulsionantes, sejam emulgentes mais equilibrados do que os obtidos a partir do propilenoglicol.

Na Tabela CXCIV reúnem-se as características dos principais emulgentes puros obtidos a partir daqueles dois álcoois, indicando-se, também, as propriedades das variedades autoemulsionantes.

#### 12.1.1.4.3.2.3. Ésteres do pentaeritritol

Apenas se consideram com interesse o monolaurato, o monoleato e o monoestearato de pentaeritritol (Estax I, Pentamull). Apesar do grau de hidrofília apresentado pelo pentaeritritol (quatro hidroxilos), a esterificação leva à obtenção de fracos emulgentes de A/O, fundamentalmente bons absorventes de água (creme de fase oleosa externa). Podem aparecer no comércio sob a forma autoemulsionável, hidrodispersível.

#### 12.1.1.4.3.2.4. Ésteres dos polietilenoglicóis

Os compostos que obedecem à condição de serem ésteres típicos de polietilenoglicóis, como sucede com os Myrj, serão estudados em conjunto com os polissorbatos, Brij e outros produtos, sob a rubrica “Derivados dos polietilenoglicóis”. Embora tal classificação, agrupando simultaneamente ésteres, éteres e outras substâncias, tenha o seu cunho de artificialidade, permite o estudo conjunto de compostos cuja principal característica é a existência de cadeias carbonadas muito longas e fortemente hidrófilas, constituindo excelentes emulgentes, não iónicos, de O/A.

#### 12.1.1.4.3.3. Derivados dos polietilenoglicóis

Por polietilenoglicóis ou polioxietilenoglicóis entenderemos, fundamentalmente, os compostos correspondentes à fórmula geral  $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_n\text{CH}_2\text{OH}$ . Como atrás se disse (vol. I, pág. 619), estas substâncias apresentam características tipicamente hidrófilas, sendo a afinidade para a água tanto maior quanto menor for o grau de polimerização do radical oxietilénico. Os compostos citados não são agentes emulsivos verdadeiros, pois as suas moléculas não apresentam radicais lipófilos. Já, porém, muitos

Tabela CXCV. Características dos ésteres do dietilenoglicol e do propilenoglicol com interesse na preparação de pomadas

<i>Composto</i>	<i>Comportamento em água</i>	<i>Estado físico</i>	<i>Cor</i>	<i>P. F. ou solidif. (°C)</i>	<i>I.S.</i>	<i>I.I.</i>	<i>Acidez %</i>	<i>Tipo de creme</i>
<b>Monolaurato de dietilenoglicol</b>								
Puro	ND	L	Âmbar	16-24	176-188	13	2	A/O
A.E.	D	L	Amarela	12-19	141-151	1	7,5	O/A
<b>Monosteato de dietilenoglicol</b>								
Puro	ND	C	Branca	42,5-47,5	152-161	1	2	A/O
A.E.	D	C	Branca	43,5-48,5	141-151	1	7,5	O/A
<b>Monoleato de dietilenoglicol</b>								
A.E.	D	L	Amarela	15 a -5	137-147	78	1	O/A
<b>Monosteato de propilenoglicol</b>								
Puro	ND	C	Branca	33,5-38,5	173-181	1	2,5	A/O
A.E.	D	C	Branca	37,0-43,0	161-169	1	7,5	O/A

ND — não dispersível; D — dispersível; C — sólido, com aspecto de cera; L — líquido.

*derivados dos polietilenoglicóis*, podendo exhibir cadeias carbonadas, lipófilas, mais ou menos longas, são susceptíveis de constituir excelentes emulsivos de óleo em água, pois apresentam actividade sobre a tensão superficial.

Entre estes compostos citámos já (vol. I, pág. 619) os *polissorbatos*, os ésteres de polietilenoglicóis com ácidos gordos (*Myrjs*) e os éteres resultantes da eterificação dos polietilenoglicóis por álcoois de elevado peso molecular (*Brijs*).

#### 12.1.1 4.3.3.1. Polissorbatos

Os polissorbatos são derivados dos ésteres dos sorbitanos e sorbidos com ácidos gordos (Spans), nos quais foi inserida uma ou várias cadeias polietilénicas (vol. I, pág. 619), em regra com um total de cerca de 20 unidades de óxido de etileno.

Entre os polissorbatos mais empregados na preparação de cremes mencionaremos os seguintes:

1.º — *Monopalmitato de polioxietilenossorbitano* — (Tween 40<sup>1</sup>, Cril n.º 7<sup>2</sup>, MP 55 F<sup>3</sup>). Líquido oleoso, cor de limão, solúvel na água quente ou fria e nos óleos vegetais, mas insolúvel nos óleos minerais. Bom emulgente de O/A e dispersante. EHL = 15,6; 20 unidades de oxietileno por molécula; tensão interfacial 7,8 dine.cm<sup>-1</sup>.

2.º — *Monoestearato de polioxietilenossorbitano* — (Tween 60, Cril n.º 8, Sorboester Q 18<sup>4</sup>, MS 55 F). Líquido oleoso, de cor amarela alaranjada, solúvel na água quente ou fria, mas insolúvel nos óleos minerais e vegetais. Bom emulgente de O/A e dispersante. EHL = 14,9; 20 unidades de oxietileno por molécula; tensão interfacial 10 dine.cm<sup>-1</sup>.

3.º — *Monoleato de polioxietilenossorbitano* — (Tween 80, Cril n.º 10, Sorboester Q 17, MO 55 F). Líquido oleoso, de cor amarela citrina, solúvel na água e nos óleos minerais e vegetais. Bom emulgente de O/A e dispersante. EHL = 15; 20 unidades de oxietileno por molécula; tensão interfacial 9,1 dine.cm<sup>-1</sup>.

Os polissorbatos têm sido largamente empregados na preparação de cremes, dado o seu elevado poder emulsivo do óleo em água. Neste particular, o polissorbato 80 ou monoleato de polioxietilenossorbitano revela-se como o mais adequado na maioria dos casos, já que alia a um elevado EHL o facto de ser solúvel na água e nos óleos.

Entre os inconvenientes apresentados por estes compostos citaremos a sua reactividade com substâncias dotadas de carácter fenólico (fenol, ácido salicílico, resorcina, metil e propilparabenos, etc.), o que pode ocasionar a separação das fases da

<sup>1</sup> Nome registado por Atlas Power (Delaware).

<sup>2</sup> Nome registado por Croda, Ld.<sup>a</sup> (London).

<sup>3</sup> Nome registado por Hefti (Zurich).

<sup>4</sup> Nome registado por Howards of Ilford (Ilford).

pomada-emulsão. Tal facto deve-se, segundo AHSAN e BLAUG, à reacção com a sua cadeia polioxietilénica.

O polissorbato 60, monoestearato de polioxietilenossorbitano, apresenta propriedades cancerígenas que foram evidenciadas por BIELSCHOWSKY e por VAN GENDEREN e colab., que citamos através de TRUHAUT. Uma vez que a referida actividade consiste em promover a absorção, por via digestiva, de hidrocarbonetos policíclicos cancerígenos, que em condições normais não são absorvidos, o emprego de polissorbato 60 na preparação de pomadas só pode estar contra-indicado quando estas contenham apreciável proporção de óleos minerais não purificados ou de alcatrões, e sejam aplicadas para uma acção diadérmica.

Ao lado da citada toxicidade potencial destas substâncias, não queremos deixar de referir a possibilidade de provocarem dermatites. Este efeito tem sido referido por vários investigadores que o observaram, conseqüentemente à aplicação cutânea de tensioactivos não iónicos. MEZEI e SAGER retomaram este assunto, demonstrando que substâncias, como o polissorbato 85 e o trioleato de sorbitano, afectavam o conteúdo em lípidos fosforados da epiderme de coelhos, quando estes animais eram untados com pomadas de vaselina onde aqueles emulgentes eram incorporados.

Um creme hidrófilo que constitui uma boa base para pomadas de penetração diadérmica é o seguinte:

Polissorbato 60 .....	5 g
Álcool cetílico .....	10 g
Óleo de amendoim hidrogenado .....	30 g
Glicerina .....	10 g
Água destilada .....q.b.p.	100 g

#### 12.1.1.4.3.3.2. Ésteres dos polioxietilenoglicóis

São compostos que resultam da esterificação dos polioxietilenoglicóis por ácidos gordos, como o esteárico, apresentando diverso comportamento, consoante o grau de polimerização do óxido de etileno. Designados pelo nome de *Myrj's* (Atlas Powder Co.), que a prática consagrou, interessa, especialmente na preparação dos cremes, o *Myrj 52* (monoestearato de polioxilo 40), que apresenta 40 unidades de óxido de etileno por molécula. Além deste, usam-se, com frequência, os *Myrj 45*, *49*, *51* e *53* que são, também, monoestearatos de polioxietileno.

Todos estes compostos, que se apresentam como corpos sólidos, dissolvem-se na água fria ou quente, podendo constituir bons agentes emulsivos de O/A. Os *Myrj 45* e *53* são solúveis nos óleos minerais e vegetais, enquanto que o *51* e *52* não se dissolvem naqueles solventes.

A Tabela CXCV indica outras características destes compostos.

Tabela CXCV. Características de tensioactividade dos Myrjs

<i>Tensioactivo</i>	<i>EHL</i>	<i>Tensão interfacial (dine.cm<sup>-1</sup>)</i>
Myrj 49	15	13
» 51	16	8,8
» 52	16,9	7,9
» 53	17,9	7,4

Os Myrjs podem utilizar-se em vários cremes, tendo as mesmas incompatibilidades apresentadas pelos polissorbatos. As fórmulas seguintes são exemplos de cremes (O/A) em cuja preparação intervêm os Myrjs:

Álcool estearílico .....	15 g
Cera branca.....	1 g
Glicerina .....	5 g
Myrj 52 .....	5 g
Água .....	74 g
Ácido esteárico .....	28 g
Cera branca.....	4 g
Parafina líquida .....	2 g
Myrj 52 .....	10 g
Monoestearato de propilenoglicolpolioxietilénico (Atlas G-2162) .....	10 g
Água .....	q.p.b. 100g

Com os nomes de *Crills* (n.<sup>os</sup> 17 e 23) e de *Tensovax D 21* são fornecidos ao comércio produtos idênticos aos Myrjs, respectivamente, pelas firmas *Croda* (britânica) e *Tensia* (belga).

Com os nomes de *Lobi 10* e de *Lobi 30* são fornecidos ésteres polioxietilénicos do ácido esteárico e do ácido oleico, respectivamente (Nomes registados por C. J. M. — Laboratori Chimici — Milão).

A DAB 6 oficializou o emprego do estearato de polioxietilenoglicol 400 (*Cremophore AP*, sólido).

#### 12.1.1.4.3.3.3. Éteres dos polioxietilenoglicóis

Obtidos por reacção de álcoois gordos com os polioxietilenoglicóis, aparecem no mercado com o nome de *Brijs* (Atlas Powder) diversos emulgentes de O/A. Os mais importantes são os Brij 30 e 35, cujas características de solubilidade são um pouco

diversas, uma vez que têm EHL muito diferentes (9,5 para o primeiro e 16,9 para o segundo). Efectivamente, embora sejam ambos éteres do álcool laurílico e de polioxietilenoglicóis, o Brij 30 apresenta apenas 4 unidades de óxido de etileno, por molécula, enquanto que o Brij 35 tem 23 desses grupos. A Tabela CXCVI indica as características de solubilidade destes compostos.

Tabela CXCVI. Características de solubilidade dos Brijs

Nome registado	Composição	EHL	Solub. água	Solub. óleos minerais	Solub. óleos vegetais
Brij 30	Éter laurílico do polioxietilenoglicol	9,5	Solúvel	Solúvel	Solúvel
Brij 33	»	16,9	Muito sol.	Insolúvel	Insolúvel

A fórmula que a seguir transcrevemos constitui uma base que pode substituir a pomada hidrófila da U.S.P.:

Brij 30 .....	3,5 g
Brij 35 .....	4,5 g
Álcool estearílico .....	21,5 g
Propilenoglicol .....	12 g
Água .....	q.p.b. 80 g

Ao lado dos *Brijs*, podem citar-se diversos outros produtos de condensação: do álcool octílico terciário com polioxietilenos (Triton X-100, Triton X-102, OPE 16, OPE 20, OPE 30, OPE 40) e com fenoxipolioxietilenos (OPE 1, Triton X-45, Triton X-114); do álcool oleílico com os polioxietilenos (Atlas G-3920); do álcool nonílico com fenoxipolioxietilenos (Igepal Co-430, Co-530, Co-710, Co-730, Co-850, Co-880; Renex 648, 697, 688, 678, 698, 690, 650); etc.. A Tabela CXCVII reúne as propriedades de produtos deste tipo.

Finalmente, não queremos deixar de referir ainda dois outros produtos de condensação de álcoois com o óxido de etileno. São eles o *Cetomacrogol 1000* e o *Polawax* (Croda), respectivamente obtidos com álcool cetílico e estearílico.

O *Cetomacrogol 1000* foi oficializado no *British Pharmaceutical Codex* (1959) e é um bom emulgente de O/A que se tem recomendado na preparação de cremes de corticosteróides. Uma base considerada adequada para incorporação de 1 g de acetato de hidrocortisona é a seguinte:

Cetomacrogol 1000 .....	9 g
Vaselina filante .....	15 g
Parafina líquida .....	6 g
Água .....	q.b.p 100 g

**Tabela CXCVII.** Características de vários produtos de condensação entre álcoois e polioxietilenos

<i>Tensioativos</i>	<i>Composição química</i>	<i>N.º de unidades de óxido de etileno</i>	<i>EHL</i>	<i>Tensão interfacial (dine.cm<sup>-1</sup>)</i>	<i>Ponto de nebulosidade 1% (°C)</i>
Igepal CO-430	Nonilfenoxipolioxietileno	4	8,9	26,1	—
» CO-530	»	6	10,9	20,4	0
» CO-630	»	9,5	13,1	14,5	54
» CO-710	»	10,5	13,5	12,8	72
» CO-730	»	15	15	9,7	97
» CO-850	»	20	16	7,6	> 100
» CO-880	»	30	17,1	4,7	> 100
Renex 648	Nonilfenoxipolioxietileno	5	10	23,3	—
» 697	»	6	10,9	20,4	0
» 688	»	8	12,3	18	30
» 698	»	9,25	13	14,7	54
» 690	»	10	13,3	13,8	66
» 678	»	15	15	10,9	99
Renex 35	Tridecylpolioxietileno	12	14,5	11,2	82
» 30	»	12	15	11,4	84
» 31	»	15	16	7,5	> 100
Triton X-100	<i>t</i> -octilpolioxietileno	9,5	13,4	15	65
» X-102	»	12,5	14,6	11,1	88
OPE 16	»	16	15,5	9,1	> 100
» 20	»	20	16,2	7,6	> 100
» 30	»	30	17,3	5,8	> 100
» 40	»	40	17,9	4,8	> 100
Igepal CA-630	Iso-octilfenoxipolioxietileno	—	12,8	15,2	—
Emulphor ON-870	Álcool gordo e polioxietileno	—	15,4	11,4	—
Atlas G-3920	Oleilpolioxietileno	20	15,4	—	—

*Nota:* Os Igepal e o Emulphor são fornecidos por *Antara Chemicals*, 435 Hudson ST., New York (USA); os Renex, por *Rohm and Haas Co.*, Washington Square, Philadelphia, 5 Pa (USA); os OPE, Triton e Atlas por *Atlas Powder Co.*, Wilmington 99, Delaware (USA).

O *Polawax* é um produto que se apresenta com a consistência das ceras mas que, ao contrário destas, suporta sem decomposição o aquecimento a 150°C, durante duas horas. Emprega-se em cremes O/A, que necessitem de pH perfeitamente compatível com as mucosas (6-7).

FUMANERI indica a seguinte base para o creme O/A:

Polawax .....	8 g
Propilenoglicol .....	18 g
Vaselina .....	40 g
Parafina sólida .....	4 g
Água destilada .....	30 g

Do mesmo tipo do *Polawax* é o *Cremophore A* (sólido). O *Cremophore A* (líquido) é um produto de condensação do álcool oleílico com polioxietilenos.

#### 12.1.1.4.3.4. Ésteres da sacarose

Os monoésteres da sacarose, comercializados com o nome genérico de *Sucrodets* (Berkeley Chem. Co.), são agentes emulsivos, auxiliares, de O/A. Apresentam-se como sólidos, solúveis em água quente, etanol, metanol e acetona e insolúveis nos óleos. Os mais empregados são o monolaurato, monomiristato, monopalmitato, monoleato e monoestearato de sacarose, cujos pontos de fusão variam entre 50-54°C (monoleato) e 90-91°C (monolaurato).

Estes compostos, que se podem obter muito puros e que se apresentam destituídos de cheiro e sabor, são susceptíveis de originar geleias por arrefecimento das suas soluções aquosas muito concentradas (monoestearato e monopalmitato a 20%, monolaurato a 30%).

Usam-se na obtenção de cremes O/A, em concentrações de 1-3%, podendo ser associados a emulgentes O/A e A/O, desde que o equilíbrio hidrófilo-lipófilo da preparação seja consentâneo com o tipo de emulsão desejado.

Entre os emulgentes A/O a que é mais frequente a sua associação cita-se o monoestearato de glicerilo e os Spans. Os cremes preparados com monoésteres da sacarose e emulgentes A/O são, em regra, muito estáveis.

As fórmulas propostas por ANCONA, que a seguir se indicam, constituem exemplos da aplicação do monoestearato da sacarose (emulgente O/A) na preparação de bases de fase externa oleosa ou aquosa:

*Creme Gordo (A/O)*

Cera de abelhas .....	10 g
Vaselina .....	5 g
Parafina líquida .....	35 g
Lanolina .....	2,5 g
Parafina.....	10,0 g
Arlacel C .....	4,0 g
<i>p</i> -Hidroxibenzoato de propilo.....	0,2 g
Monoestearato de sacarose .....	1 g
Água .....	32,3 g

*Creme Evanescente (O/A)*

Álcool cetílico .....	1,0 g
Ácido esteárico .....	18,0 g
Parafina líquida .....	5,0 g
Atlas G-1441 .....	2,0 g
Polissorbato 60 .....	1,0 g
Sorbitol a 85% .....	5,0 g
Monoestearato de sacarose .....	3,0 g
<i>p</i> -Hidroxibenzoato de propilo .....	0,2 g
Água .....	64,8 g

Entre os inconvenientes apresentados pelos ésteres gordos da sacarose ou da propilsacarose (ver pág. 1231 deste volume) figura a sua tendência para a complexação com produtos tendo funções fenólicas ou amínicas livres. BLAUG e EBERSMAN estudaram as interações entre eles e ácidos hidroxibenzoicos ou aminobenzoicos, tendo verificado que havia certo grau de complexação, dependente da posição dos hidroxilos ou aminogénios na molécula benzóica e ainda do ácido gordo que esterificava a sacarose ou a propilsacarose. Assim, por exemplo, observaram que os lauratos eram fortemente reactivos, enquanto que os estearatos só interferiam muito ligeiramente.

A Fig. 367, retirada do trabalho dos citados autores, dá uma ideia do modo como se processa a complexação com os ácidos hidroxibenzoicos.

Os factos referidos apresentam especial interesse, pois entre os conservantes empregados em

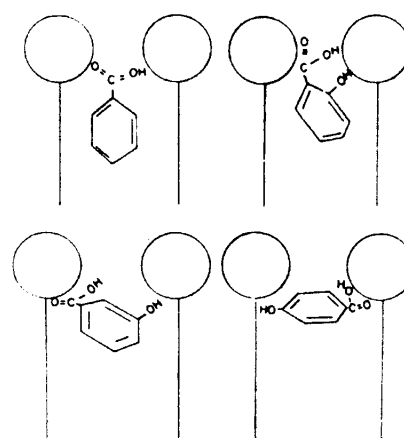
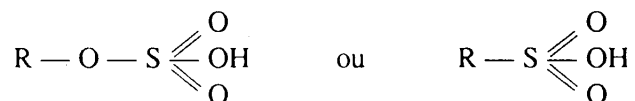


Fig. 367. Representação esquemática do mecanismo de reacção entre ácidos hidroxibenzoicos e ésteres da sacarose ou da propilsacarose

cremes figuram o *p*-hidroxibenzoato de metilo e o *p*-hidroxibenzoato de propilo que, pelo mecanismo citado, sofrem uma progressiva inactivação. VALDEZ *et al.* retomaram o assunto, demonstrando que os parabenos eram fixados, parcialmente, pelos ésteres da sacarose, diminuindo, assim, a sua actividade anti-microbiana na preparação. Isto quer dizer que de uma concentração inibitória inicial de parabenos livres, se passa para uma concentração menor daqueles agentes, uma vez que certa quantidade foi complexada pelos ésteres da sacarose. Pode assim acontecer que a concentração remanescente de parabenos livres não seja suficiente para conseguir a inibição microbiana no creme em causa.

#### 12.1.1.4.3.5. Compostos sulfonados e sulfatados

Tudo leva a crer que, em 1834, foi obtido, pela primeira vez, um óleo sulfonado por reacção do ácido sulfúrico com o azeite. De então para cá têm sido preparados numerosos óleos sulfonados por intermédio do ácido sulfúrico, do SO<sub>3</sub> ou do ácido clorossulfónico. Fundamentalmente, o agente de sulfonação reage com hidroxilos ou com duplas ligações dos ácidos constituintes dos glicerídeos, produzindo compostos de forma geral



que correspondem a *sulfatos* ou a *sulfonatos*, respectivamente.

Entre os óleos sulfatados tem tido larga aceitação na América do Norte o óleo de ricino hidrogenado, exhaustivamente estudado por FIERO, QUIMBT e SHEPARD. Este produto, designado pelas iniciais SHCO (óleo de castor sulfatado e hidrogenado), constitui um excipiente adesivo que, quando isento de impurezas, é bem tolerado pela epiderme, podendo associar-se à vaselina e à água.

São, porém, os alquilarilsulfonatos e os alquilsulfatos os produtos que mais correntemente se empregam na preparação de pomadas, já que se utilizam em pequena concentração e têm a virtude de tornar laváveis aquelas formas farmacêuticas.

Julgamos que foi NEKAL quem preparou, pela primeira vez, um alquilarilsulfonato (1916) que, no entanto, só depois de 1930 se difundiu nos Estados Unidos, com a designação de *Nacconol*.

Hoje em dia empregam-se frequentemente os alquilsulfatos, preparados por sulfonação de álcoois saturados com 12 ou mais átomos de carbono<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> O primeiro sulfato de sódio e alquilo (sulfato de cetilo e sódio) foi obtido por DUZAS e PELLIGOT, em 1836.

À medida, porém, que aumenta o peso molecular do álcool diminui o coeficiente de solubilidade na água do sulfato obtido, razão que leva a empregar, frequentemente, os álcoois contendo entre 12 e 14 átomos de carbono.

Trata-se de compostos detergentes, dotados de alto equilíbrio hidrófilo-lipófilo, podendo usar-se na quantidade de 1-2% num creme O/A.

O mais representativo destes produtos é o *sulfato de laurilo e sódio* ou laurilsulfato de sódio como é designado na F.P. V, que aparece no comércio como uma mistura de álcoois sulfatados entre  $C_{12}$ - $C_{14}$ , com predomínio de álcool láurico (*Texapon*, *Duponol*). Sendo um pouco irritante para as mucosas e pele e podendo conter chumbo e arsénio como impurezas, é fornecido, também, em variedades mais puras, como o *Duponol C*.

Embora funcionando como agente emulsivo primário, o sulfato de laurilo e sódio associa-se, correntemente, aos álcoois cetílico, estearílico ou cetostearílico, já que estas substâncias podem incrementar a estabilidade das emulsões preparadas. A *pomada hidrófila* da U.S.P. constitui um exemplo da referida associação, sendo preparada com álcool estearílico, vaselina e água, e representando um creme de O/A, facilmente lavável. PATEL *et al.*, que ensaiaram 62 variedades de agentes aniônicos em pomadas, concluíram que o sulfato de laurilo e sódio, a 2%, era o detergente mais aconselhável para obter excipientes hidrófilos laváveis, com óptima cedência dos fármacos incorporados.

Na prática corrente podem utilizar-se numerosos excipientes compostos, do tipo da pomada hidrófila. Entre eles citamos a *base de Gibson*, a *base de Beeler*, a *base hidrófila do Hospital da Universidade da Califórnia*, a *Bornibase*, etc.

Na Tabela CXCVIII indicamos a composição de alguns destes excipientes.

Tabela CXCVIII. Excipientes hidrófilos laváveis contendo sulfato de laurilo e sódio

Composição	Base de Gibson	Base de Beeler	Pomada hidrófila (F.P. IV)	Base hidrófila (H.U.C.)	Bornibase	Base hidrófila (U.S.P.)
Sulfato de laurilo e sódio	1	2	1	1,5	1	1
Álcool cetílico	16	15	9	6,4	—	—
Álcool estearílico	—	—	—	6,4	12	25
Cera branca	—	1	—	—	—	—
Vaselina	40	—	5	14,3	18	25
Parafina líquida	—	—	10	21,4	8	—
Sorbitol a 70%	—	—	—	—	5	—
Propilenoglicol	—	10	10 *	—	—	12
Água destilada	43	72	65	50	56	37

\* Usa glicerina em lugar de propilenoglicol.

Estes cremes O/A são obtidos pelo seguinte processo geral: dissolver os constituintes gordos por aquecimento (fusão); juntar o humectante com a água onde se dissolveu o sulfato de laurilo e sódio (se houver conservante, dissolvê-lo na mistura a quente); adicionar a solução aquosa à oleosa aquecida à mesma temperatura (60-70°C).

Na F. P. IV, a pomada hidrófila (creme hidrófilo) é conservada com 0,1% de metilparabeno.

Do mesmo tipo de associações é a cera emulsiva (*emulsifying wax*) da Farmacopeia Britânica, cuja composição é a seguinte:

Álcool cetostearílico .....	90
Sulfato de laurilo e sódio.....	1
Água purificada .....	4

A cera *Lanette N* ou *SX* é um produto registado pela firma Dehydag, constituído por cerca de 90% de álcoois cetílico e estearílico e 10% dos respectivos sulfatos (< sulfato de laurilo e sódio). Semelhantes são a *Lanette E* e o *Emulgade F*, também preparados pela firma Dehydag.

Além dos alquilsulfatos não queremos esquecer os ésteres dos ácidos dicarboxílicos sulfonados (*Aerosols*, *Anonaid*, *Decerosols*), de entre os quais salientamos o dioctilsulfossuccinato de sódio, a que já anteriormente nos referimos (vol. I, pág. 643). Trata-se de um produto fortemente tensioactivo, que se emprega a 1-20%, e que é resistente à acção dos iões cálcio e magnésio em concentrações inferiores a 1%, sendo razoavelmente estável em meios ácido e neutro.

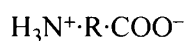
#### 12.1.1.4.3.6. Sais de amónio quaternário

Como já vimos em outro ponto desta obra (vol. I, pág. 644), muitos sais de amónio quaternário, como o cloreto de benzalcónio, são óptimos emulgentes de O/A, apresentando, simultaneamente, propriedades germicidas. Estas duas circunstâncias podem advogar o seu uso na preparação de cremes para dermatologia, sendo o poder anti-séptico dependente da solubilidade na água e, por isso, mais activos os compostos mais solúveis. De uma maneira geral, contudo, podem provocar irritações, especialmente quando aplicados nas mucosas. Assim, mesmo em concentrações tão baixas como 2:10 000, são susceptíveis de produzir irritação na córnea de animais de experiência. Entretanto, lembremos que a sua actividade germicida se manifesta plenamente em concentrações inferiores (1:10 000 a 1:100 000), mas o poder emulsivo só se revela na concentração de 1-2%.

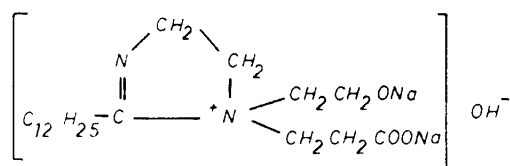
Compreende-se, assim, que os sais de amónio quaternário sejam empregados em cremes, principalmente como anti-sépticos e só raras vezes como agentes emulsivos.

Estes compostos, a que nos referimos a propósito das *Emulsões* (vol. I, pág. 633), têm ganho especial interesse nos últimos anos. Efectivamente, além das suas propriedades tensioactivas e até germicidas, cita-se a sua inocuidade e acção emoliente.

A grande maioria destes produtos é derivada de aminoácidos, nos quais se introduziram cadeias lipófilas de ácidos gordos de elevado peso molecular. Assim, têm sido empregados na sua manufactura a glicocola, a  $\beta$ -alanina, o ácido  $\beta$ -aminopropiónico e o ácido  $\beta$ -aminobutírico (betaína), além de derivados destas substâncias, como a metilglicocola. A fórmula geral dos compostos deste tipo é a seguinte:



Entre os produtos comercializados são de mencionar: a dodecil- $\beta$ -alanina ( $C_{12}H_{25}$ -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH) registada por General Mills com o nome de *Deriphat*; o ácido dodecil- $\beta$ -aminobutírico, designado por *Armeen Z* (da casa Armour); os *Miranols* (de Miranol Chemical Industries), de que é representativo o produto cuja estrutura apresentamos a baixo, os *Tego*, preparados por Goldschmidt, como a dodecil-diaminoetil-glicocola ( $C_{12}H_{25}$ -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-COOH); as *sarcosinas* que se obtêm a partir da metilglicocola, na qual se introduziram radicais oleílo ou lauroílo, etc. Sob a designação de *Igepon T* é vendida uma amida sulfonada preparada à custa da taurina e do etanossulfonato de sódio.



Compatíveis com os derivados aniónicos e catiónicos, os tensioactivos anfotéricos são bons germicidas tanto para bactérias como para fungos. Assim, as soluções a 0,1-0,2% de dodecil-diaminoetilglicocola esterilizam, em cerca de 10 minutos, uma suspensão de bacilos de Kock, e numa concentração de 0,05% inibem o desenvolvimento do *Trichophyton mentagrophytes*.

#### 12.1.1.4.4. Excipientes hidrófilos

Neste grupo estudaremos um conjunto de excipientes hidrodispersíveis ou mucilaginosos, como lhes chamou LOPEZ MARTINEZ. Trata-se de produtos lipófilos, de composição química bastante heterogénea, abrangendo desde polioses (alquilceluloses, alginatos, pectina, agar-agar, amido) a argilas (bentonite, veegum, hectorite, etc.), polioxietilenoglicóis (macrogóis, carbowaxes) e gelatinas, etc. As polioses e as argilas, quando dispersas na água, produzem verdadeiros geles, o que levou a designar por *pomadas geleias*, ou simplesmente geles, as pomadas preparadas com estes dois tipos de excipientes.

##### 12.1.1.4.4.1. Polioses

As alquilceluloses, o agar-agar, a pectina e os alginatos são substâncias que, em concentração adequada, intumescem com a água, originando massas transparentes, homogéneas, viscosas e densas. Efectivamente, formam-se geles, mais ou menos rígidos, que podem prestar bons serviços como veículos em dermatologia. De um modo geral, não são irritantes da pele ou mucosas e removem-se facilmente, por lavagem. As pomadas-geleias com eles obtidas têm o inconveniente de perderem água por evaporação, tal como sucede com os cremes de fase externa aquosa. Este inconveniente pode atenuar-se desde que se incluam na pomada substâncias humectantes, como a glicerina e outros glicóis. A presença destes produtos é ainda recomendável, pois ao evaporar-se a água das geleias aplicadas na pele forma-se uma película que, quando se retira, é capaz de provocar a exfoliação. Por outro lado, são facilmente invadidas pelos fungos, o que obriga ao emprego de conservantes (nipagin-nipazol e clorobutanol).

As pomadas-geleias destinam-se a uma acção epidérmica, meramente tópica.

##### 12.1.1.4.4.1.1. Alquilceluloses

São a metilcelulose e a carboximetilcelulose as substâncias deste tipo que com mais frequência se utilizam, em regra em concentrações de 2 a 5%.

A preparação e as incompatibilidades das geleias de metilcelulose e de carboximetilcelulose foram já objecto de estudo (vol. I, pág. 709), razão por que neste ponto apenas nos limitaremos a completar o que então ficou dito.

Tendo a possibilidade de incorporarem apreciáveis quantidades de substâncias, como o talco, carbonatos, óxidos, ácidos, álcalis e sulfuretos, são correntemente empregadas para a preparação de pomadas de acção epidérmica, na composição das quais se incluem glicerina ou glicóis. Estes humectantes favorecem, indirectamente, a incorporação dos fármacos no excipiente mucilaginoso, o que pode ser desejável para o enxofre, dermatol, subcarbonato de bismuto, óxido de zinco, etc.

CYR e colaboradores referem que a metilcelulose é um excipiente tipicamente epidérmico, tendo verificado numa série de pomadas de iodeto de sódio, preparadas com 52 excipientes diferentes, que a metilcelulose era o que proporcionava menor penetração cutânea do fármaco.

Na Tabela CXCIX indicamos as concentrações de metilcelulose, dos vários tipos comerciais, necessárias para obter dispersões aquosas, cuja viscosidade varie entre 25 e 10 000 centipoise.

**Tabela CXCIX.** Concentrações de metilcelulose e viscosidade das dispersões aquosas obtidas \*

<i>Tipos de metilcelulose</i>	<i>Concentração aproximada (g %) da metilcelulose para obter dispersões de viscosidade igual a</i>			
	<i>25 cPo</i>	<i>300 cPo</i>	<i>1000 cPo</i>	<i>10 000 cPo</i>
15 cPo	2,6	5,9	8,0	12,8
25 cPo	2,0	4,7	6,4	10,2
100 cPo	1,2	2,7	3,6	5,8
400 cPo	0,7	1,8	2,6	4,2
1500 cPo	0,5	1,4	1,8	2,8
4000 cPo	0,3	1,0	1,4	2,5

\* Segundo G. SINGH — Int. Pharm. Abs. 3, 629 (1966).

Desta tabela ressalta, claramente, que são as metilceluloses de elevada viscosidade (400, 1500 e 4000 cPo) as que mais convêm à preparação de pomadas-geleias.

Os hidrogeles da metilcelulose apresentam comportamento pseudo-plástico, sendo preferível prepará-los com água fria e mantê-los na geleira, até ao seu emprego.

Quanto à carboximetilcelulose é, em regra, a variedade dotada de alta viscosidade aquela que tem sido utilizada em várias geleias de aplicação cutânea, citando-se um bom excipiente estável com a seguinte fórmula, devida a YALÇINDAG, a qual apresenta uma consistência semelhante à da vaselina:

Carboximetilcelulose.....	2 g
Água destilada .....	18 g
Glicerina .....	80 g

Misturam-se cerca de 16 g de glicerina com a CMC, em almofariz. Adiciona-se a água, mistura-se bem, e, após repouso de algumas horas, junta-se a glicerina restante.

O gele obtido não varia muito de consistência, a qual é semelhante à da vaselina, com as alterações de temperatura e, assim, arrefecido a 5°C não endurece, apenas amolecendo quando aquecido a 50°C.

GOLDSTEIN propôs, também, a utilização de um excipiente composto, recomendável para pomadas protectoras. Esse veículo possui, além de CMC, um tensioactivo aniónico (compatível, portanto, com ela) e polissorbato 20, substâncias que lhe proporcionam certo poder emulsivo O/A:

Carboximetilcelulose.....	2,1 g
Solução a 1% de dioctilsulfossuccinato	
de sódio .....	65 g
Fenol líquido .....	1 ml
Polissorbato 20 .....	0,5 ml
Água destilada .....	100 g q.b.p.

#### 12.1.1.4.1.2. Alginatos

O que mais se emprega é o alginato de sódio, se bem que também se utilizem outros derivados do ácido algínico (ver vol. I, pág. 708). Recordemos que os alginatos são instáveis em meio ácido e que reagem com sais de cálcio, originando geles muito viscosos.

As dispersões de alginatos são dotadas de boa adesividade, o que tem recomendado o seu emprego como geleias de aplicação cutânea (carbonato de cálcio, óxido de magnésio, etc.).

#### 12.1.1.4.1.3. Pectina

Com o nome de pectina são conhecidas misturas de polissacarídeos, ésteres metílicos do ácido poligalacturónico, cujo peso molecular é da ordem de 100 000. As propriedades dos produtos comerciais dependem, em larga escala, do grau de esterificação, aumentando com este a solubilidade na água, a facilidade de gelificação, a estabilidade perante os álcalis e a resistência à precipitação pelos electrólitos. No comércio a pectina aparece em duas variedades principais, consoante o grau de metoxilação, tendo uma 3 a 5% e a outra 7 a 8% de metóxilos, sendo a última considerada mais estável aos agentes acima citados.

As geleias de pectina devem preparar-se a temperatura inferior a 80°C, dado que o calor as hidrolisa, perdendo viscosidade. Do mesmo modo, é necessário manter os geles a pH < 5, porquanto a partir desse valor principia a sua decomposição.

Na prática emprega-se a pectina em concentrações de 2 a 10%, em regra associada a um conservante e a um humectante:

Pectina .....	7,5 g
Glicerina .....	18 g
Ácido benzóico .....	0,2 g
Solução de Ringer .....	100 g

Os geles de pectina podem absorver grandes quantidades de pós, o que permite empregá-los na preparação de *pastas*.

Por vezes, os geles de pectina, como aliás muitos outros geles, tais como os de amido, podem sofrer modificações estruturais por repouso. Estas traduzem-se num incremento de ligações entre as partículas constituintes, com aparecimento de líquido livre sobrenadante. A este fenómeno dá-se o nome de *sinérese*.

#### 12.1.1.4.4.1.4. Amidos

Os amidos e as féculas podem constituir excipientes utilizáveis em pomadas. Efectivamente, são susceptíveis de gelificar por acção da glicerina e de outros polióis, produzindo verdadeiros geles, a que é costume chamar *glicerados*.

Os amidos mais empregados são o de trigo e o de mandioca, podendo conduzir-se a gelificação a quente, a temperatura inferior a 140°C (para evitar a desidratação da glicerina com produção de acroleína). O propilenoglicol e o sorbitol em solução aquosa a 70% podem substituir a glicerina, tendo este último a vantagem de originar um gele mais viscoso e não higroscópico.

Estes excipientes podem ser invadidos por microrganismos, já que constituem um bom meio de cultura, recomendando-se adicionar-lhes metil e propilparabenos. Com alguma frequência podem ocorrer separações das fases dos glicerados, o que se manifesta ao fim de algum tempo de armazenagem, sendo aconselhável a junção de 0,5% de goma adraganta, que atenua ou evita esse fenómeno.

#### 12.1.1.4.4.2. Carbopols, gelatinas e outros produtos

Além dos excipientes atrás mencionados iremos fazer uma breve referência ao emprego da gelatina, do álcool polivinílico, da polivinilpirrolidona e dos carbopols. A gelatina (ver vol. I, pág. 616) tem sido empregada, principalmente, em associação com a glicerina e a água para produzir geleias que se aplicam, depois de fundidas, na epiderme. Utiliza-se na preparação de uma *pasta*, a cola de UNNA, que consiste numa suspensão de óxido de zinco em glicerina gelatinada.

A dissolução de *álcool polivinílico* (A.P.V.) ou de *polivinilpirrolidona* (P.V.P.) em água ou em solução aquosa de glicóis (glicerina, propilenoglicol, sorbitol) origina a produção de geles que podem servir como excipientes para dermatologia. Estes têm a propriedade de formar uma fina película sobre a zona de aplicação (pomadas filmogêneas), o que pode ser desejável em muitos casos. A viscosidade das geleias de álcool polivinílico é superior às de P.V.P. na mesma concentração, podendo ainda tornarem-se mais espessas pela adição de boratos, ácido bórico e silicatos. Tanto o A.P.V. como a P.V.P. podem servir como excipientes para cremes.

Sob a designação de *Carbopol*, registada por Goodrich Chemical Co., conhecem-se vários polímeros carboxivinílicos que se utilizam na forma ácida ou salificada, não só na preparação de suspensões para uso oral, como na obtenção de pomadas-geleias. Estes produtos, a que já fizemos referência (ver vol. I, pág. 710), são designados por um número que segue à palavra *Carbopol*, sendo mais utilizados os seguintes: 934, 940, 941, 960, 961.

Os Carbopols 934, 940 e 941 são fornecidos na forma ácida, podendo neutralizar-se até  $\text{pH} \pm 7$ , durante a preparação das suspensões ou geleias, com soluções alcalinas, como a de carbonato de sódio a 10%, a de trietanolamina, etc. A neutralização é aconselhável, pois leva à obtenção de geles dotados de maior viscosidade. Os Carbopols 960 e 961 são produtos comerciais, preparados por neutralização, respectivamente, do Carbopol 934 e do 941, apresentando-se sob a forma de sais amoniacais. Mais facilmente dispersíveis na água do que os anteriores, têm sobre eles a vantagem de originar, rapidamente, geleias mais viscosas. Como, por outro lado, não é recomendável uma intensa agitação sempre que se trabalha com Carbopols (as dispersões perdem viscosidade), os produtos 960 e 961 tornam-se de fácil manuseio na preparação de pomadas-geleias. As substâncias citadas originam dispersões aquosas que se comportam como líquidos de *escoamento pseudo-plástico*, com a característica de possuírem um *valor de cedência* (vol. I, pág. 690), muito elevado. Esta circunstância permite que originem geles nos quais a sedimentação das partículas suspensas é particularmente demorada, pois o valor de cedência pode apreciar-se pela resistência oferecida pelos geles à sedimentação das partículas dispersas. Um exemplo, que permite compreender o que se disse, é o facto de se manterem, por 24 horas, sem depositar partículas de areia dispersas num gele de Carbopol, enquanto que as mesmas partículas dispersas num gele de goma natural, 10 vezes mais viscoso, sedimentam em cerca de 8 horas, porquanto as gomas têm menor valor de cedência.

A Fig. 368 mostra a viscosidade de geles de Carbopol 934, 940 e 941 a diversas concentrações, quando apreciada num viscosímetro de Brookfield, trabalhando a 20 rotações por minuto. Acentuemos que a viscosidade aparente aumenta à medida que diminui a velocidade de rotação do viscosímetro (uma dispersão a 0,5% de Carbopol 941, neutralizada, tem as viscosidades de 2800 cPo e de 90 000 cPo, quando o viscosímetro trabalha, respectivamente, a 60 rotações por minuto ou a 0,5 rotações por minuto).

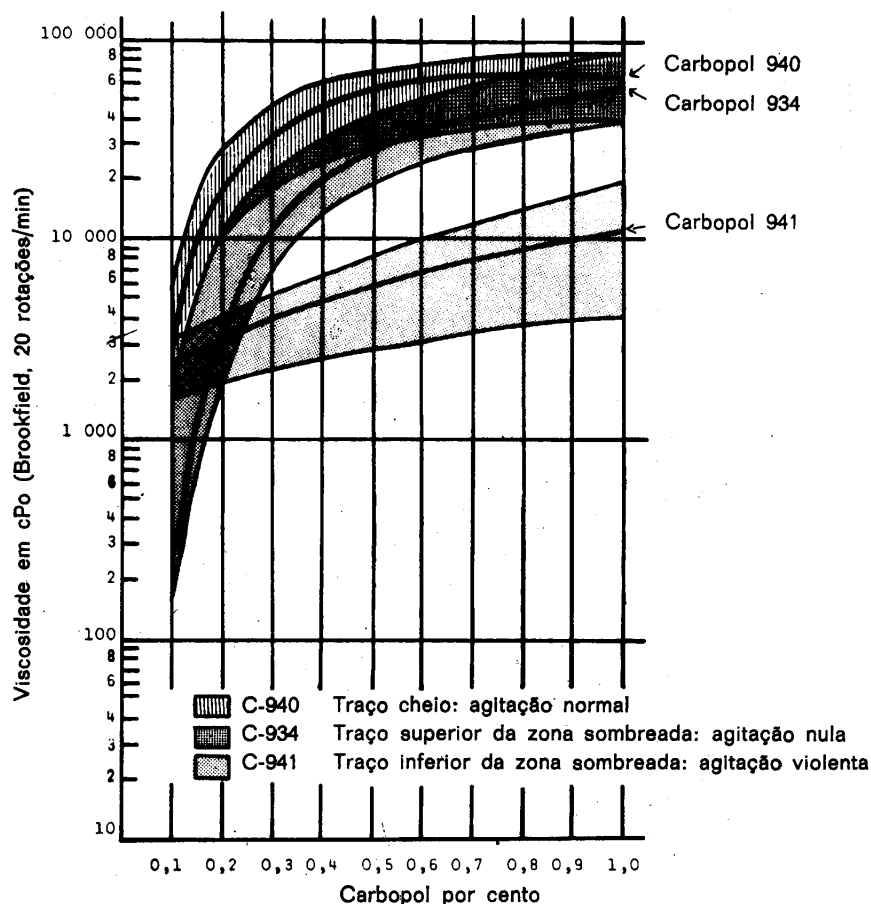


Fig. 368. Efeito da agitação mecânica sobre a viscosidade dos geles de carbopol a diferentes concentrações

Na Tabela CC indicam-se os valores comparados da viscosidade e do valor de cedência de vários Carbopols, da metilcelulose e da carboximetilcelulose.

A Fig. 369 mostra a viscosidade dos Carbopols 960 e 961 em geles aquosos, a várias concentrações.

Entre as vantagens do uso dos Carbopols figura a relativa estabilidade da sua viscosidade em função da temperatura. Por outro lado, são agentes susceptíveis de neutralização, ou já neutralizados, como os 960 e 961, cujo pH das respectivas dispersões, a 1% em água, é de  $\pm 6,5$ .

Excipientes inócuos para a pele, não provocam irritação, alergia e sensibilizações, pelo que se podem utilizar na preparação de pomadas-geleias. Entretanto, não recomendamos o seu emprego em pomadas oftálmicas, dado que se têm revelado (Carbopol 940) irritantes da córnea.

**Tabela CC.** Viscosidade e valores de cedência de Carbopols, metilcelulose e carboximetilcelulose, em diversa concentração

<i>Produto</i>	<i>Concentração</i>	<i>Viscosidade cPo (Brookfield a 20 r.p.m.)</i>	<i>Valor de cedência</i>
Carbopol 934	0,25	7 100	236
	0,1	128	0,4
	0,025	10	0,1
Carbopol 940	0,25	37 000	2 100
	0,1	4 070	2
	0,025	27	0,2
Carbopol 941	0,25	3 570	148
	0,1	2 410	158
	0,025	824	9,2
Metilcelulose	2,5	9 800	8,0
	0,5	28	0
Carboximetilcelulose	2,5	40 000	1 480
	0,5	333	0,4

A preparação dos geles é feita adicionando-se a água ao Carbopol (1-1,5%) e agitando até completa dispersão. Neste particular, os polímeros neutralizados são os mais aconselháveis, pelas razões atrás aduzidas. Algumas vezes, recomenda-se deixar o gele em repouso, por uns trinta minutos, em lugar fresco.

Lembremos, por último, que os Carbopols são, geralmente, incompatíveis com catiões pesados, ácido benzóico, benzoato de sódio, etc. Algumas vezes estas incompatibilidades podem evitar-se, procedendo, previamente, à neutralização e só depois se adicionando o composto incompatível. É o que sucede com o óxido de zinco que, segundo LEE e NOBLES, pode juntar-se, sem inconveniente, aos geles de Carbopol 934, previamente levados a pH igual ou superior a 7.

#### 12.1.1.4.4.3. Argilas

Sob esta designação queremos referir um grupo de argilas montmoriloníticas, como a *bentonite*, *hectorite*, *veegum* e *atapulgit*, as quais intumescem em presença da água, originando geleias minerais. Tal como os seus congêneres orgânicos (polioses), desidratam-se facilmente, o que obriga a associar-lhes humectantes, como o glicerol.

Destas substâncias é, sem dúvida, a bentonite a que mais se tem empregado para preparar pomadas-geleias, se bem que, além do inconveniente apontado, outros se lhe possam atribuir, como a alcalinidade que confere à preparação (iões sódio), o que não é

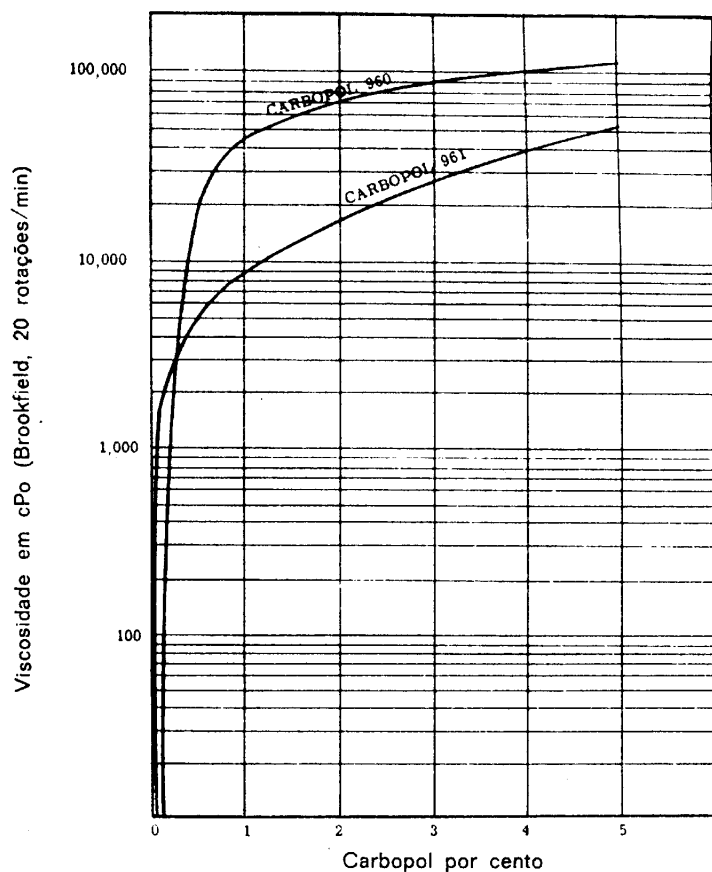


Fig. 369. Viscosidade de geleias de Carbopol 960 e 961

recomendável, designadamente quando a pomada se destina ao tratamento de dermatoses crónicas. Um excipiente composto com base em bentonite, que pode servir como exemplo de veículos para uma pomada-geleia, é o seguinte:

Bentonite .....	20
Glicerina .....	10
Água destilada .....	70

Agita-se a bentonite com a solução de glicerina em água. Deixa-se em repouso até gelificar. O gele preparado segundo esta fórmula tem pH 7,7-7,8 e pode usar-se em pomadas epidérmicas.

Algumas vezes emprega-se a *bentonite ácida* como substituto da bentonite natural e que sobre ela tem a vantagem de originar geles de pH compatível com as necessidades cutâneas. O produto em causa é obtido por tratamento da bentonite com ácido acético,

seguido de lavagem aquosa. Como exemplo de um excipiente preparado com bentonite ácida citamos a mistura de 40 partes desta argila com 10 de glicerina e 50 de água.

As bentonites vulgar e ácida têm-se utilizado associadas à vaselina, parafina líquida e a agentes emulsivos, como as ceras Lanette ou o monoestearato de glicerilo.

JORDAN patenteou um processo para a obtenção de bentonites organofílicas fazendo reagir a bentonite com sais de amónio quaternário ou sais de amina, o que levou à introdução de radicais orgânicos, que substituem o sódio existente na argila. Tais produtos, que são catiónicos, ao contrário da bentonite, que é aniónica (ver vol. I, pág. 713), são denominados *Bentonas* e permitem a dispersão e gelificação em líquidos orgânicos, de um modo semelhante ao que sucede com a bentonite em água.

Semelhantes à bentonite são o veegum (1 a 4%) e a atapulgite, que partilham de idêntico comportamento e interesse tecnológico. Como aquela, são compostos que em dispersão aquosa exibem tixotropia e cujas propriedades reológicas podem variar, consoante o método de preparação, os aditivos adicionados, o tempo de armazenamento, etc. LEVY estudou com algum pormenor este assunto, observando que a junção de 0,1% de polissorbato 80 às dispersões aquosas de veegum a 3% diminuía o grau de tixotropia e aumentava a viscosidade plástica do sistema.

Recentemente, WAI e BANKER demonstraram, claramente, que as argilas montmoriloníticas podiam reagir com os fármacos, fixando-os por adsorção, através de fenómenos de troca de base. Este processo, que já tinha sido assinalado, pode envolver a fixação de vários alcalóides, como a brucina.

As argilas de tipo montmorilonítico podem associar-se à vaselina e a agentes aniónicos, como o sulfato de laurilo e sódio. HOLLANDER e McCLANAHAN sugeriram, há uns trinta anos, o seguinte excipiente dermatológico:

Bentonite .....	13 g
Vaselina .....	32 g
Sulfato de laurilo e sódio .....	0,5 g
Água .....	54 g
Metilparabeno.....	0,1 g

O gele de sílica, conhecido vulgarmente por *hidrogel* e cuja introdução na tecnologia das pomadas se deve a PROUT e HARRIS, é semelhante no seu comportamento à bentonite e às restantes argilas. Em regra, a quantidade de água fixada anda à volta de 33%, podendo o gele associar-se à vaselina, lanolina e óleos vegetais hidrogenados, produzindo boas pomadas-geleias de ácido bórico, cânfora, óxido de zinco e iodofórmio. É incompatível com vários compostos, como o iodo, os polifenóis, calomelanos e óxido de mercúrio.

Quando se utiliza o *Aerosil*, a quantidade de produto necessária para produzir geles anda à volta de 10-40% nos líquidos capazes de formar pontes de hidrogénio com a sua superfície (água, por exemplo) e de 6-8% nos outros líquidos (óleos, por exemplo).

A viscosidade dos geles obtidos no primeiro caso pode aumentar-se por adição de substâncias alcalinas.

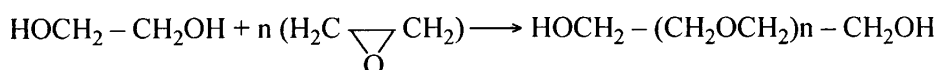
Os geles oleosos de aerosil são facilmente destruídos pela adição de líquidos polares, pois ao contactar com dois líquidos não miscíveis o anidrido silícico tende a concentrar-se naquele para que tem maior afinidade.

#### 12.1.1.4.4. Polioxietilenoglicóis

Abreviadamente designados por *polietilenoglicóis* (PEG), constituem um grupo de excipientes hidrossolúveis, não voláteis, dotados de consistência adequada quando em misturas criteriosamente escolhidas, e estáveis em presença de numerosos fármacos.

De uma maneira geral, são bem tolerados pela pele e, segundo TURSING e colaboradores, são totalmente atóxicos quando utilizados externamente.

Do ponto de vista químico, obtêm-se por polimerização a partir do óxido de etileno, que se faz reagir com o glicol ordinário:



Podem apresentar-se como corpos sólidos ou líquidos mais ou menos viscosos, o que depende do grau de polimerização do radical oxietilénico. Efectivamente, à medida que cresce a polimerização e, portanto, o peso molecular, aumenta a viscosidade, o ponto de fusão e de solidificação e a densidade, diminuindo a higroscopia e a solubilidade nos dissolventes orgânicos e na água. De um modo geral, são solúveis na água, no álcool, na acetona e no clorofórmio e insolúveis no éter, nos óleos, nas gorduras e na parafina.

São classificados por números que dão uma ideia aproximada do peso molecular e, assim, existem no comércio os seguintes polietilenoglicóis mais importantes: 200, 300, 400 e 600, que são líquidos, o 1000, que tem a consistência da vaselina filante e o 1540, 4000 e 6000 que são sólidos, semelhantes às ceras. Em todos os casos os polietilenoglicóis não podem ser considerados como produtos puros, mas antes como misturas com nítida predominância de um dado polímero.

O composto conhecido por PEG 1500 trata-se de um caso particular de composição, pois é obtido por mistura, em partes iguais, de PEG 300 com PEG 1540. Desta circunstância deriva o facto do seu peso molecular constituir uma excepção à regra enunciada (P.M. 500-600), embora a sua viscosidade seja próxima da do polietilenoglicol 1000.

Nos Estados Unidos da América do Norte encontram-se comercializados, com o nome de *Carbowax*, os polietilenoglicóis sólidos.

Entre nós é hábito designar todos os polietilenoglicóis por *macroglóis*, nome também adoptado pela Farmacopeia Portuguesa V, que inclui monografias dos seguintes

Macrogóis: 300, 400, 1000, 1500, 3000, 4000, 6000, 20 000 e 35 000. Na Grã-Bretanha são também designados por Macrogóis. Em Itália fabricam-nos com a designação de *Idropostal* e em França com a de *Scurol*. Na Tabela CCI indicam-se algumas características desses produtos.

Tabela CCI. Características dos polietilenoglicóis

Características	Polietilenoglicóis							
	Líquidos				Sólidos			
	200	300	400	600	1000	1540	4000	6000
Ponto de fusão ou solidificação °C	-15	-15 a 8	4 a 8	20-25	37-40	42-46	53-56	56-63
Densidade a 20°C	1,12	1,13	1,14	1,14	1,14	1,15	1,2	—
Viscosidade em centistokes, a 100°C	4,3	5,8	7,3	10,5	17,4	25-32	75-85	700-900
Solubilidade em água, (g %)	Total	Total	Total	Total	70	70	62	50
Higroscopia (glicérina = 100)	70	60	55	40	5	5	1	1
Peso molecular aproximado	190-210	285-315	380-420	570-630	950-1050	1300-1600	3000-3700	6000-7500
DL <sub>50</sub> (g/kg) ratazana	34,0	38,9	43,6	—	42,0	51,2	59,0	50,0

O polietilenoglicol 1500 apresenta um peso molecular compreendido entre 500 e 600 e tem uma consistência semelhante à da vaselina filante. Devido ao seu baixo peso molecular é mais solúvel na água e nos solventes apolares do que o PEG 1000. Compreende-se, também, que a penetrabilidade cutânea do Carbowax 1500 seja maior do que a dos restantes polietilenoglicóis sólidos, uma vez que o seu coeficiente de partilha O/A é mais elevado.

Sendo compostos solúveis em água, constituem excipientes facilmente laváveis que não mancham a roupa. Entre os seus inconvenientes, salientamos a elevada higroscopia que exibem, a qual pode levar à remoção da água das camadas cutâneas mais profundas da pele dos doentes. Tal circunstância leva a restringir o seu uso em dermatoses, como o eczema, acne e psoríases, doenças em que, segundo BACH, estão contra-indicados. Este inconveniente pode remediar-se associando-os à água (5 a 15%) e à lanolina, como recomenda BÜCHI.

As bases dermatológicas preparadas com os polietilenoglicóis têm, em regra, pH 6-7, facto que justifica a tolerabilidade local. Em termos gerais, são pouco invadidos pelos fungos e evitam as hidrólises de muitos fármacos. Entretanto, mostram-se incom-

patíveis com numerosas substâncias, que frequentemente reagem com eles pelas funções alcoólicas primárias. É o caso das penicilinas<sup>1</sup>, da bacitracina e do cloranfenicol, que são destruídos pelos polietilenoglicóis. O fenol, resorcina, barbitúricos, taninos, ácido salicílico, iodo, crisarobina, pirocatequina, ácido undecilénico, sulfatiazol e muitos outros compostos são incompatíveis com os polietilenoglicóis.

Associam-se, com frequência, a outros excipientes, designadamente a agentes tensoactivos, como o sulfato de laurilo e sódio.

Uma mistura de polietilenoglicóis muito utilizada (pomada de polietilenoglicóis) consiste na associação de 40-50 partes de PEG 4000 com 60-50 partes de PEG 400. A mistura citada, que está inscrita na U.S.P. e que foi proposta para o Suplemento à Farmacopeia Portuguesa IV, apresenta uma consistência de vaselina filante e é altamente hidrossolúvel, não permitindo, por isso, a adição de elevadas quantidades de água. A fim de melhorar a retenção da água, sem liquefacção, ou mesmo criar condições de fixação de soluções etanólicas, tem-se proposto a adição de álcool cetílico:

PEG 4000.....	47,5 g
PEG 400.....	47,5 g
Álcool cetílico.....	5 g

Esta fórmula absorve 10% de água e 5% de álcool etílico.

A junção de estearato de zinco, emulgente de A/O, permite melhorar as condições de fixação da água. A seguinte preparação absorve até 22 g de água, mas a pomada obtida apresenta uma dureza demasiada:

PEG 4000.....	45 g
PEG 400.....	10 g
Estearato de zinco.....	22 g

MEYERS, NADKARNI e ZOPF propuseram, também, o emprego de Span 40, como emulgente A/O, nas misturas de polietilenoglicóis:

PEG 4000.....	50 g
PEG 400.....	40 g
Span 40.....	1 g

A referida mistura fixa, perfeitamente, pelo menos 9% de água.

Mais recentemente, CHANDRANONDNAIWIT e SOMMERS propuseram a associação de carboxipolimetilenos (Carbopol 934) às pomadas de polietilenoglicóis. A pomada é

---

<sup>1</sup> Ensaios conduzidos por PRISTA *et al.* demonstram que a metecilina sofre uma degradação tão acentuada em solução a 10% de polietilenoglicol 400 como em meio aquoso simples.

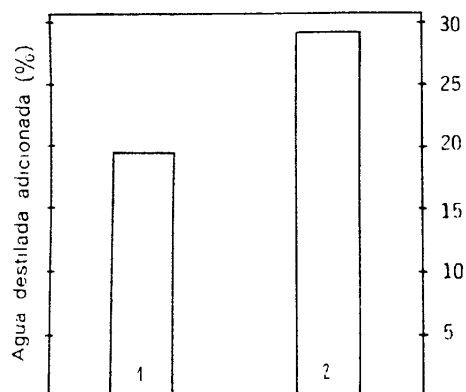


Fig. 370. Comparação entre a absorção de água pela pomada de P.E.G. da U.S.P. (1) e a mesma pomada contendo 0,5% de carbopol 934 (2)

obtida por mistura de PEG 4000 (40%) e PEG 400 (60%) com 0,5% de *carbopol* 934 não neutralizado, passando a reter cerca de 30% de água. A Fig. 370 mostra, segundo os autores, a capacidade de hidrofília comparada entre a pomada de polietilenoglicóis (U.S.P.) e a mesma contendo 0,5% de carbopol 934. Anotemos, como curioso, que estes autores cifram em 19,6% a capacidade de retenção de água pela pomada de polietilenoglicóis, valor que não está de acordo com a literatura anterior, que referia a taxa de 5% de hidrofília. Os ensaios realizados por FREITAS e GUEDES confirmam as conclusões dos autores norte-americanos.

Os polietilenoglicóis podem utilizar-se, também, na preparação de cremes O/A, desde que sejam adicionados de tensioactivos adequados. Uma fórmula que dá bons resultados é a que passamos a indicar:

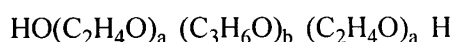
PEG 4000 .....	11	g
Álcool estearílico .....	21	g
Glicerina .....	17	g
Sulfato de laurilo e sódio .....	0,6	g
Água .....	q.b.p.	100 g

Uma vez que os polietilenoglicóis apresentam uma grande versatilidade, originando pomadas verdadeiras e cremes de A/O ou O/A, compreende-se que o seu comportamento, relativamente à penetração cutânea, seja dependente do tipo de fórmula em que se encontram, podendo funcionar como simples excipientes epidérmicos e, também, como excipientes dotados de boa absorção (endodérmica e mesmo diadérmica). Assim, LAPIÈRE demonstrou que as hormonas sexuais masculinas podiam ser fortemente absorvidas quando veiculadas pelo PEG 1500, e CLARK pôs em evidência a rápida difusão das sulfamidas em excipientes constituídos por polietilenoglicóis.

#### 12.1.1.4.4.5. Pluronics

Trata-se de copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno (POE-POP) que têm tido larga utilização como excipientes de pomadas e, como veremos, de supositórios.

Possuem um núcleo central hidrófobo (polioxipropileno) ligado ou envolvido por cadeias hidrófilas (polioxietileno). Quimicamente são poliéteres e a sua fórmula geral pode ser assim representada:



em que  $a$  (óxido de etileno = OE) varia de 2 a 130 e  $b$  (óxido de propileno = OP) varia de 15 a 67.

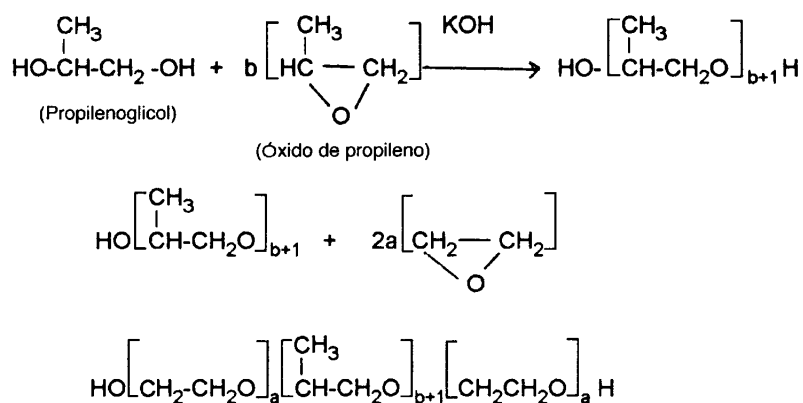
Alguns destes pluronics contêm etilenodiamina que, sendo hidrossolúvel, exerce funções semelhantes ao etilenoglicol ou propilenoglicol. Na Tabela CCII indicamos a estrutura, marca registada e nome genérico de diversos copolímeros de uso farmacêutico.

**Tabela CCII.** Polióis copolímeros. (OE = óxido de etileno; OP = óxido de propileno; Y = etilenodiamina)

<i>Tipo de polímero</i>	<i>Marca registada</i>	<i>Designação genérica</i>
OE-OP-OE	Pluronic	Poloxamer
OP-OE-OP	Pluronic R	Meroxapol
(OE-OP) <sub>2</sub> -Y-(OP-OE) <sub>2</sub>	Tetronic	Poloxamina
(OP-OE) <sub>2</sub> -Y-(OE-OP) <sub>2</sub>	Tetronic R	Minoxapol

Segundo GARCIA SAGRADO *et al.* — *Pharmaceutical Technology Europe*, Maio de 1994, pág. 46.

O modo de produção do Poloxamer pode resumir-se como se segue:



Os poloxameros são tensioactivos, classificando-se actualmente por meio de números que, em regra, aumentam consoante o seu peso molecular. Assim, por exemplo, o n.º 101 (P.M. 1100) apresenta um EHL de 12-18, o n.º 184 (P.M. 2900) tem EHL de 12-18 e o 188 (P.M. 8400) tem EHL > 24.

Muito pouco tóxicos e pouco irritantes para a pele e olhos, podem originar geles com concentrações de água bem definidas: 184 e 188 formam geles com 50-60% de água; 234 (P.M. 4200) e 238 (P.M. 11400) gelificam com 40% de água; 333 a 338 (P.M. 14000) formam geles com 25% de água.

#### 12.1.1.5. Selecção de excipientes para a preparação de pomadas

Já vimos atrás (pág. 1181) que o Suplemento à F.P. IV classifica as pomadas em vários grupos, a saber: *pomadas propriamente ditas* (quando são untuosas, preparadas com excipientes gordurosos ou com polietilenoglicóis), *ceratos* (quando contêm quantidades apreciáveis de ceras), *unguentos* (quando contêm resinas), *cremes* (preparados com excipientes emulsivos do tipo A/O ou O/A), *pastas* (espessas, com grande quantidade de pós insolúveis), *glicerados* (com excipiente de glicerado comum) e *pomadas-geleias* (com excipientes constituídos por geles minerais ou orgânicos).

Segundo a Farmacopeia Portuguesa V a classificação é um pouco diferente, como já vimos, e mais de acordo com o consignado na maioria das restantes farmacopeias.

Assim, fala-se em *pomadas propriamente ditas*, que são formadas por um excipiente de fase única no qual podem ser dispersas substâncias líquidas ou sólidas.

Teremos, pois, neste grupo as *pomadas hidrófobas* ou *lipófilas*, caracterizadas pelo fraco poder de absorção de água, nas quais se empregam excipientes como a vaselina, parafina, parafina líquida, óleos, gorduras animais, glicerídeos sintéticos, ceras ou polialquilsiloxanos líquidos.

No mesmo grupo cita a nossa actual Farmacopeia as *pomadas absorventes de água*, cujos excipientes são os mesmos que citámos para as pomadas lipófilas, mas aos quais se adicionaram agentes emulsivos A/O, como a lanolina, álcoois da lã, ésteres do sorbitano, monoglicerídeos e álcoois alifáticos. Finalmente, e ainda neste grupo, fala-se em *pomadas hidrófilas* cujos excipientes são miscíveis com a água, tais como os macrogóis (polietilenoglicóis) líquidos ou sólidos, podendo ainda conter quantidades apropriadas de água.

Outro grupo de pomadas da Farmacopeia Portuguesa V é o dos *cremes* de A/O (hidrófobos) ou O/A (hidrófilos), que em nada diferem dos cremes inscritos no Suplemento à Farmacopeia Portuguesa IV.

O terceiro grupo de pomadas da Farmacopeia Portuguesa V é constituído pelos *Geles*, que são líquidos gelificados com auxílio de gelificantes apropriados e que podem ser *hidrófobos* ou *oleogeles* (habitualmente os seus excipientes contêm parafina líquida associada a compostos polietilénicos ou óleos gordos gelificados pelo SiO<sub>2</sub> coloidal ou por sabões de alumínio ou de zinco). O plastibase, já citado, é um gele deste tipo.

Os geles podem ainda ser *hidrófilos* ou *hidrogeles* tendo então como excipientes a água, glicerina ou propilenoglicol gelificados com substâncias como a goma adraganta, amido, derivados da celulose, silicatos de magnésio-alumínio, polímeros carboxiviníli-

cos, etc. Os geles correspondem, portanto, às pomadas-geleias da edição anterior da Farmacopeia Portuguesa.

Finalmente, o último grupo de pomadas é constituído pelas *Pastas*, cuja definição é idêntica à do Suplemento à Farmacopeia Portuguesa IV.

Esta classificação oficial não está inteiramente de acordo com a que é adoptada. Com efeito, em dermatologia é corrente, diríamos mesmo geral, empregar-se a palavra *pomada* para referir apenas as preparações anídras, em regra congestivas, que são obtidas com excipientes gordurosos, como a vaselina. Mais uma vez sentimos, neste ponto, a preocupação da comissão que elaborou a F.P. em criar uma situação conciliatória, pois a esse tipo de fórmulas chama *pomadas propriamente ditas*, no grupo das quais inclui as preparadas com polietilenoglicóis.

Por razões já mencionadas, adoptámos a classificação da F.P., embora estes nossos comentários tenham o intuito de alertar o farmacêutico em relação aos pedidos formulados pelos dermatologistas, que quando desejam uma *pomada* referem aquilo a que nós chamaremos *pomada propriamente dita*.

No que diz respeito à penetração dos fármacos incorporados em excipientes de pomadas é natural que um dos primeiros cuidados a ter seja o da selecção dos excipientes, conforme se pretenda uma acção epidérmica, endodérmica ou diadérmica. No estudo feito no capítulo precedente sobre os excipientes, verificámos que alguns deles eram dificilmente absorvidos por via cutânea, enquanto que outros atravessavam com certa facilidade a barreira constituída pela epiderme. Se bem que o excipiente não desempenhe um papel fundamental na absorção dos fármacos, pois é o coeficiente de partilha destes últimos que condiciona, principalmente, a absorção, não nos podemos abstrair da sua presença quando preparamos uma dada pomada. Efectivamente, além da penetrabilidade do excipiente favorecer a absorção do fármaco, é preciso não esquecer que aquele deve libertá-lo com facilidade, para que possa desempenhar a sua acção medicamentosa. Dentro dos tipos de pomadas mencionados, verificámos que os cremes O/A (de anião activo) são, dum modo geral, os que promovem melhor penetração, ao lado das pomadas preparadas com excipientes gordurosos naturais, como a banha e a lanolina; pelo contrário, as pomadas-geleias, as pastas e as pomadas obtidas com silicónes ou vaselinas, mesmo quando em emulsão de A/O são, em regra, tipicamente epidérmicas. Os óleos vegetais, alguns ceratos e unguentos, e as pomadas constituídas por emulsões O/A (não iónicas ou catiónicas) ou A/O, com óleo vegetal ou animal, têm uma penetração do tipo endodérmico (ver vol. I, pág. 103).

É, portanto, assunto de ponderação a escolha do excipiente apropriado, de acordo com a acção medicamentosa pretendida, pois se assim não se fizer pode comprometer-se a actividade terapêutica do preparado. Em muitos casos é útil recorrer aos excipientes compostos a que fizemos referência no capítulo anterior, lembrando as diaderminas, a Lanette N, as associações dos polietilenoglicóis com tensioactivos (*diadérmicos*); a pomada hidrófila, o cold-cream, a base de Gibson (*endodérmicos*); as misturas de vaselina com álcool cetílico, os geles orgânicos e minerais, as emulsões dos silicónes A/O (*epidérmicos*).

Se passarmos uma vista de olhos sobre o capítulo *Medicamentos tópicos e locais* (vol. I, pág. 42), compreendemos imediatamente que, conforme a acção desejada, assim os fármacos deverão actuar superficial ou profundamente. Os anti-inflamatórios, por exemplo, podem ser veiculados até às camadas dérmicas, pois a sua actividade exerce-se quer por vasoconstrição local e coagulação das albuminas — *adstringentes* (compostos metálicos, taninos, etc.), quer por amolecimento dos tecidos e activação da circulação local — *emolientes* (polióis, óleos vegetais, glicerado de amido, mucilagens, etc.), quer ainda por efeito anti-hialuronidásico (corticosteróides, etc.). Os *revulsivos*, que actuam devido a uma acção irritante local, provocando uma chamada de sangue ao ponto de aplicação, carecem, em regra, de uma penetração menos profunda do que os anti-inflamatórios. Do mesmo modo, os cáusticos, os queratoplásticos, os queratolíticos e os protectores devem incorporar-se em excipientes epidérmicos sem qualquer possibilidade de originarem acção mais profunda. Os fármacos anti-sépticos e parasitocidas podem obrigar, consoante as circunstâncias, a uma penetração superficial ou profunda. Normalmente veiculam-se em excipientes endodérmicos, o que se explica pela facilidade de, assim, actuarem sobre várias camadas celulares infectadas ou parasitadas. Em muitos casos, porém, até porque a estabilidade do fármaco a isso obriga (é o que acontece com alguns antibióticos), são incorporados em excipientes epidérmicos.

Não é só para proporcionar ao fármaco a sua máxima potência que deve haver rigoroso critério na selecção dos excipientes. Com efeito, há fármacos que se podem tornar tóxicos quando incorporados em veículos mal escolhidos. O alcatrão, por exemplo, não deve ser veiculado em bases emulsivas de O/A, já que a sua absorção sistémica poderia acarretar efeito cancerígeno; os ácidos bórico e salicílico estão contra-indicados em pomadas diadérmicas, pois são dotados de apreciável toxicidade, etc.

Ao lado do problema que acabámos de anunciar há o da libertação dos fármacos dos excipientes em que estão incorporados e, ainda, a importância do pH da fórmula na sua absorção (coeficiente de partilha O/A).

Na realidade, compreende-se que quanto maior for a afinidade do fármaco para o excipiente mais difícil se tornará a sua cedência e, assim, se o fármaco for complexado ou solúvel no veículo é de esperar que a preparação apresente menor actividade medicamentosa do que a suspensão ou emulsão correspondente. Com efeito, se o fármaco originar complexos solúveis com o excipiente, apresentará um pequeno coeficiente de actividade, mas, pelo contrário, se tiver fraca afinidade para ele exhibirá elevada actividade termodinâmica. Quer isto dizer, que, para uma dada concentração do fármaco, é possível obter pomadas mais ou menos activas farmacologicamente (cem e até mil vezes mais potentes), consoante o excipiente escolhido para a preparação. Quando o fármaco se “liga” ao excipiente haverá uma cedência muito lenta, sucedendo o oposto quando não apresentar grande afinidade para aquele.

As circunstâncias referidas permitem compreender, por exemplo, que o ácido salicílico apresente pequena actividade termodinâmica quando incorporado em pomadas de polietilenoglicóis, que o complexam, resultando daí serem muito baixos e lentamente obtidos os níveis sanguíneos do ácido em animais de experiência, como referem

STOLAR *et al.* e PLEIN e PLEIN. O mesmo composto, porém, quando incorporado numa pomada hidrófila (emulsão de O/A, com 37% de fase aquosa) exhibe uma elevada actividade termodinâmica, o que justifica a rápida penetração e alta salicilémia obtida em animais de laboratório.

Considerando estes dois casos extremos, é lógico que se esperem salicilémias intermediárias (em tempo e concentração) quando se administra o ácido salicílico em excipientes hidrófobos (vaselina) ou aquo-oleosos (vaselina coleccionada), o que a prática tem confirmado.

Factos semelhantes foram observados com a sulfanilamida incorporada em vários excipientes, de acordo com o que referem PLEIN e, também, GEMMEL e MORRISON.

Nós próprios observámos que a dexametasona incorporada a 0,05% num creme (sistema termodinamicamente instável) penetrava através da pele num quantitativo semelhante ao conseguido com pomadas-solução preparadas a 0,1% (sistema termodinamicamente estável).

Ao lado destes aspectos, ilustrados pelos exemplos dados, não queremos esquecer a importância de que se reveste o coeficiente de difusão do fármaco no veículo, lembrando que quanto mais viscoso este se apresentar menor será o coeficiente de difusão (ver pág. 1168 e a actividade termodinâmica do fármaco).

Assim, os excipientes muito viscosos não são aconselháveis quando se deseja a penetração percutânea dos fármacos, ao passo que o seu uso pode recomendar-se em pomadas de acção epidérmica, especialmente protectoras.

Tomando como exemplo a dexametasona, pode calcular-se o seu coeficiente de difusão num creme a 0,01%. Com efeito, segundo a lei de Einstein-Stokes (ver pág. 1168), o coeficiente de difusão  $K$  é dado por:

$$k = \frac{RT}{6 \cdot r \cdot \eta \cdot N \cdot \pi}$$

Em que:  $R = 8,314 \times 10^7 \text{ erg}^{-1} \text{ grau}^{-1} \text{ mole}^{-1}$

$T = 273 + 37^\circ\text{C} = 310^\circ\text{C}$

$N = 6,02 \times 10^{23}$

$r = 0,0005 \text{ cm}$  (grau de divisão obtido com o fármaco)

$\eta = 30 \text{ P}_0$  (viscosidade determinada para o creme)

Assim, o coeficiente de difusão do fármaco no veículo quando se aplica o creme é de  $0,15 \times 10^{-12} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$ . Tal facto revela uma aceitável difusão, que diminuiria para metade se a viscosidade ou o raio das partículas dispersas duplicassem.

Como consequência do que se disse a propósito da difusão passiva (ver vol. I, pág. 63), o pH das fórmulas pode ter excepional importância na sua actividade terapêutica. Efectivamente, no caso dos ácidos e bases fracas compreende-se que se possa incrementar a absorção desde que se favoreça, por ajustamento adequado do pH, a presença da forma não dissociada (lipossolúvel) do fármaco. A absorção da histamina (base

fraca) é 10 vezes maior num excipiente tamponado para pH 7,5, do que num excipiente com pH de 5,5. A benzocaína (base fraca) apresenta o seu máximo de actividade anestésica local quando incorporada em excipientes a pH 6-7. Assim, de uma maneira geral, aumenta o coeficiente de actividade de um fármaco que se comporte como um ácido fraco sempre que o pH seja inferior ao  $pK_a$  daquele.

Pelo contrário, para se conseguir elevar o coeficiente de actividade de bases fracas medicinais (como os alcalóides) é necessário que o pH da fórmula seja superior ao  $pK_b$  do fármaco.

Não são, unicamente, estes os factores que podem condicionar a acção medicamentosa de uma pomada, pois, como já vimos em outro ponto, a zona de aplicação, a fricção, as propriedades intrínsecas de cada fármaco, as possibilidades de este se combinar com produtos de secreção da pele, o grau de humidade desta, a elaboração de hialuronidases e, ainda, muitas outras circunstâncias influem no resultado pretendido. Compreende-se, pois, que o dermatologista e o farmacêutico devem colaborar na eleição dos excipientes adequados, o primeiro indicando o género da acção desejada, forma de aplicação, sensibilidade cutânea do doente, tipo de pele, etc., o segundo procurando os excipientes que satisfaçam às exigências postas e que, além disso, não provoquem incompatibilidades físico-químicas ou farmacológicas com os fármacos que veiculam.

Para finalizar, acentuamos que as considerações feitas têm apenas um carácter geral e que, na prática, é frequente termos de resolver as dificuldades de cada caso em particular. Assim, entre as chamadas vitaminas lipossolúveis, que são, em regra, bem absorvidas pela pele, faz excepção a vitamina E, cuja absorção é incerta. A vitamina B<sub>1</sub> passa com facilidade a barreira cutânea, o que já não acontece com a vitamina C; as hormonas sexuais atravessam sem qualquer dificuldade a epiderme, mas a desoxicorticosterona só o consegue quando associada ao eucaliptol. A hidro cortisona é bem absorvida quando incorporada em excipientes anidros, como a mistura de vaselina com lanolina anidra, mas a prednisolona carece de um creme como veículo. Verifica-se que a maioria dos anti-histamínicos é mais rapidamente absorvida quando em pomadas-geleias do que em excipientes constituídos por eucerina e álcool cetostearílico.

Por vezes pode incrementar-se a difusão dum fármaco no tecido cutâneo associando hialuronidases aos excipientes anidros. Na realidade, as hialuronidases diminuem a viscosidade da derme, favorecendo o aumento da zona de difusão de vários fármacos, como alguns antibióticos.

Resumindo o que foi dito, a escolha do excipiente é extremamente importante, havendo três tipos principais de pomadas consoante o local de actuação: *epidérmicas* (pomadas de acção superficial), *endodérmicas* (pomadas penetrantes) e *diadérmicas* (pomadas absorvíveis). As de acção superficial são, em regra, protectoras, cáusticas, revulsivas, queratoplásticas, queratolíticas. As pomadas penetrantes destinam-se a desempenharem acções na derme, sem contudo passarem à circulação. São predominantemente nutritivas (contêm vitaminas ou hormonas), anti-inflamatórias, anti-sépticas e parasiticidas.

As pomadas absorvíveis podem utilizar-se para a administração de anestésicos locais, analgésicos, anti-reumáticos, etc., sendo absorvidos sistemicamente os princípios veiculados.

A Tabela CCIII indica, esquematicamente, de acordo com uma classificação de W. MERZ, o tipo de pomada a aplicar, consoante o género de pele (seca ou gorda) do paciente.

#### 12.1.1.6. Preparação de pomadas

Neste capítulo apenas indicaremos as generalidades necessárias à compreensão da técnica a seguir com o fim de preparar pomadas. O estudo específico da preparação de cada tipo de pomada será feito mais adiante.

A natureza do fármaco e as características físico-químicas do excipiente são os factores que condicionam a técnica a utilizar na preparação das pomadas, que podem constituir sistemas *monofásicos* (homogéneos) ou *polifásicos* (heterogéneos). Teremos, assim, essencialmente, pomadas do tipo *solução*, *suspensão* ou *emulsão*, as quais se obtêm mediante as operações respectivas.

##### 12.1.1.6.1. Pomadas obtidas por solução

Quando o fármaco ou fármacos são solúveis no excipiente procede-se à preparação da pomada por fusão, o que corresponde a dissolver os princípios activos no excipiente fundido a banho de água. É clássico principiar por fundir o componente de maior ponto de fusão, incorporando os restantes constituintes por ordem decrescente daquele valor. Quando toda a mistura dos excipientes estiver líquida e homogénea, adicionam-se os fármacos, agitando-se fora do banho-maria, até completa solidificação da pomada. Este modo de proceder, embora tradicional, apresenta o inconveniente de exigir o aquecimento até uma temperatura igual ou ligeiramente superior ao ponto de fusão do excipiente mais consistente.

PRICE e OSBORNE, baseando-se em que os constituintes mais fluidos podem funcionar como dissolventes dos de maior ponto de fusão, aconselham a que se proceda à fusão conjunta dos excipientes, sem se atender às diferenças dos seus pontos de fusão. O processo é muito mais lógico e permite, por vezes, trabalhar a temperaturas mais baixas. É também mais rápido e necessita de menor atenção por parte dos operadores.

Quando os princípios activos sejam voláteis, como acontece com as essências, ou pouco estáveis ao calor, recomenda-se que, após a mistura dos excipientes, por fusão, se proceda à incorporação daqueles, a frio, homogeneizando em almofariz ou em batedeiras mecânicas.

Em todos os casos é importante que a agitação seja eficiente e que se processe até que toda a mistura solidifique, pois assim se evita a formação de cristais de produtos de ponto de fusão mais baixo, no seio dos ingredientes mais dificilmente fusíveis.

Gorduras e ceras com emulgentes	Óleo de amendoim hidrogenado ..... 88 g Água ..... 140 g	Óleo de amendoim hidrogenado ..... 88 g
Hidrocarbonetos, gorduras e ceras com emulgentes	Pomada hidrófila Base de Beeler Base de Gibson Bomibase	Lanette N ..... 30 g Parafina líquida, lico ..... 35 g Vaselina ..... 35 g Vaselina ..... 30 g Glicerina ..... 40 g Tween 80 ..... 25 g Tween 80 ..... 10 g
Geles mucilaginosos	Metilcelulose CMC Pectina Alginatos Bentonite Carbopols	
Polietilenoglicóis	PEG 300, 400, 1500 e 4000	
Diaderminas		Cremes de estearato

A preparação de pomadas por fusão, que conduz à obtenção de fórmulas homogêneas representando sistemas monofásicos, é sempre aconselhável para os compostos lipossolúveis, como hormonas sexuais, algumas vitaminas, essências, cânfora, fenol, ceras, resinas, etc., empregando-se excipientes hidrófobos.

Quando se trabalha com pequenas quantidades, a fusão pode levar-se a cabo numa cápsula de porcelana, que se aquece a banho-maria, e a homogeneização final pode ser executada num almofariz e, posteriormente, por espatulação em pedra-mármore.

O fabrico industrial deste tipo de pomadas obriga à fusão em aparelhos providos de aquecimento regulável, sendo a mistura de excipientes agitada mecanicamente, até homogeneidade, e filtrada por gaze, pano ou estopa. Na prática deixa-se, depois, arrefecer até cerca de 30°C, só então se lhe adicionando os princípios activos.

A aparelhagem empregada para a mistura dos excipientes com os princípios activos pode ser constituída por *misturadores planetários*, *misturadores de hélice dupla*, *almofarizes mecânicos*, etc.

Quando não é necessário manter o excipiente fundido durante toda a laboração e a produção não é muito elevada, podem utilizar-se almofarizes mecânicos, como o de TRUTWIN, que está representado na Fig. 371. Este almofariz é construído em porcelana, muito dura, e o seu pilão está fixado num braço excêntrico, sendo animado de movimento de rotação, de velocidade regulável. Por seu turno, o almofariz também gira em redor de um eixo e estas duas características facilitam a homogeneização da pomada, que vai aderindo à parede.

A casa ERWEKA fabrica um misturador deste género, cujo recipiente é construído em aço inoxidável (Fig. 372).

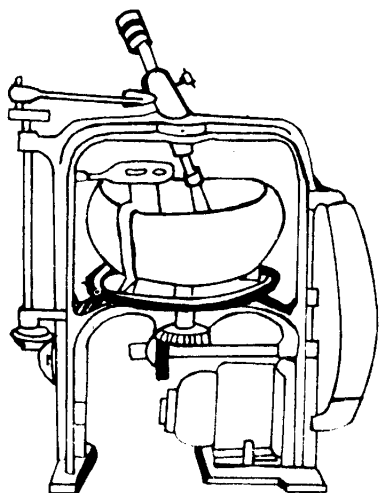


Fig. 371. Almofariz de TRUTWIN

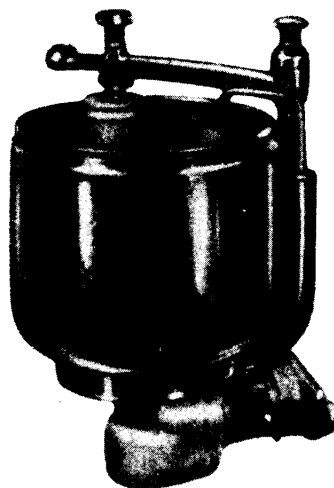


Fig. 372. Misturador ERWEKA, para pomadas

Quando são elevadas as quantidades de pomada a preparar e o excipiente se deva manter fundido durante a preparação é aconselhável recorrer a misturadores de parede dupla, onde circula vapor de água ou água quente, sendo a homogeneização conseguida mediante agitadores mecânicos. Um dos modelos mais difundidos é o *misturador planetário*. Consiste num cuba de dupla parede e possui um agitador, que é uma espécie de hélice ou um molinete animado, simultaneamente, de movimento de rotação e translação. A cuba, geralmente construída em aço inoxidável, tem uma capacidade variável de modelo para modelo, em regra de 10 a 100 litros. A hélice ou molinete, também de aço, é animada, por um lado, de movimento circular por meio de um pinhão (roda dentada que engrena em outra), cujo eixo se confunde com o eixo da própria cuba, e, por outro lado, por intermédio de um eixo excêntrico em relação àquele, o que obriga a descrever outro movimento circular. Se designarmos por  $R$  (Fig. 373) o comprimento do pinhão que provoca a rotação da hélice em relação ao eixo da cuba, e por  $r$  o raio de rotação da hélice sobre o seu próprio eixo, cada ponto da hélice desloca-se no seio da massa segundo uma trajectória curva, desde que  $r$  não seja um submúltiplo exacto de  $R$  ( $R = 2r \pm n$ ).

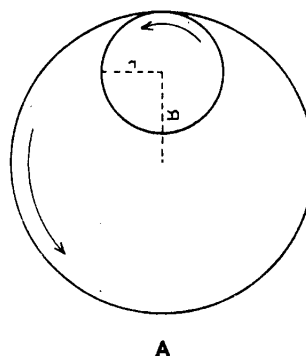
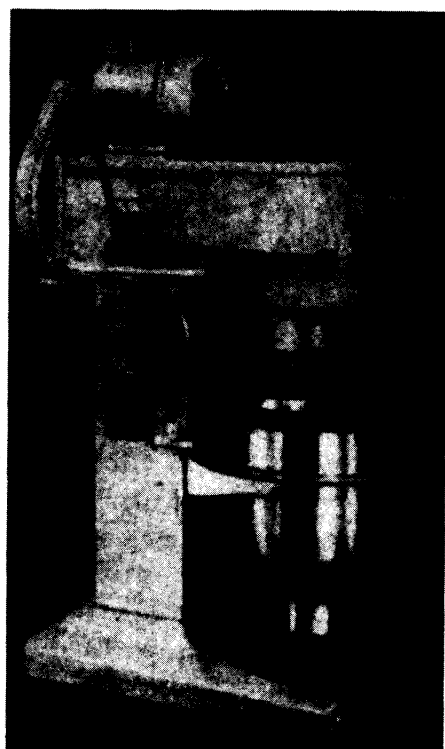


Fig. 373. Misturador planetário

A — esquema do modo de movimentação do agitador

B — fotografia de um misturador planetário (Planet, modelo SV 60/30)

Compreende-se que este sistema de agitação seja muito mais perfeito do que o anterior, pois não há zonas de imobilidade durante a mistura.

Para cubas de grandes dimensões torna-se necessária a existência de duas ou três hélices, de forma a homogeneizar eficazmente. Tal como no caso dos almofarizes mecânicos, é aconselhável que estes misturadores sejam providos de uma espátula que destaque a massa que vai aderindo às paredes da cuba.

A velocidade do agitador num misturador planetário é, geralmente, susceptível de regulação (em regra tem 4 velocidades diferentes).

Depois de terminada a mistura dos excipientes com os princípios activos é hábito, na indústria, deixar a pomada em repouso durante algumas horas ou mesmo alguns dias, à temperatura ambiente. Esta operação (*amadurecimento*) é aconselhável a fim de que a preparação encontre o seu equilíbrio e consistência definitivos e é extensiva às pomadas preparadas por suspensão e por emulsão.

Ao lado da preparação por fusão, que acabámos de descrever nas suas linhas gerais, há algumas pomadas que se obtêm por *solução extractiva* conduzida por maceração e/ou por digestão com solventes voláteis, como o álcool e o benzeno.

O processo pode consistir numa extracção por maceração da droga no álcool ou no benzeno (se a droga contiver alcalóides deve adicionar-se amónia), seguida de digestão com os excipientes. Em regra, esta digestão processa-se a 70°C, devendo prolongar-se até que todo o dissolvente volátil se tenha evaporado. Pode ser aconselhável executar a digestão sob refluxo, só depois se eliminando o solvente por destilação.

A *pomada populea* (unguento populeão) da F.P. IV constitui um exemplo representativo deste tipo de pomada.

#### 12.1.1.6.2. Pomadas obtidas por suspensão

A maioria das pomadas prepara-se por dispersão de pós medicamentosos em excipientes nos quais são insolúveis. Em regra, os pós adequadamente divididos são suspensos num líquido, que pode ser o próprio excipiente fundido, o álcool, a glicerina, etc.

Quando numa pomada se vão incluir vários princípios activos insolúveis, deve proceder-se à sua homogeneização prévia. Os pós empregados devem encontrar-se num estado de tenuidade adequado, isto é, serem suficientemente finos para que as suas partículas não apresentem dificuldades de dispersão, mas não tanto que tendam a formar aglomerados fofos, dificilmente homogeneizáveis. Há, contudo, casos em que a tenuidade do pó se reveste de extrema importância, como sucede com as pomadas de uso oftálmico. Nessas circunstâncias, os pós devem ser porfirizados, o que se leva a efeito com uma parte do excipiente da pomada ou com a própria água.

A incorporação dos pós nos excipientes pode fazer-se fundindo uma pequena parte destes e misturando-os com os pós, até formar uma pasta homogénea. Obtida uma interposição perfeita, adiciona-se o restante excipiente, em pequenas porções, batendo e tri-

turando até homogeneização. Se existirem dois ou mais pós incompatíveis entre si, devem preparar-se, parcialmente, tantas misturas quantos os pós incompatíveis, só depois se homogeneizando o conjunto das preparações obtidas.

Noutros casos dispersa-se o princípio medicamentoso em álcool ou em glicerina, incorporando-se depois a dispersão no excipiente. Nas pomadas obtidas a partir de extractos, como a de *Beladonna* da F.P. IV, começa-se por amolecer o extracto com glicerina (3-5%) e só depois se incorpora esta mistura no excipiente.

Quando se trabalha em pequena escala a aparelhagem utilizada reduz-se ao almofariz e à espatulação em pedra-mármore. Em escala industrial recorre-se aos aparelhos descritos a propósito das pomadas-solução, como os almofarizes mecânicos e os misturadores planetários.

Preparada a mistura, deve proporcionar-se o “amadurecimento” da pomada, seguindo-se-lhe a operação de homogeneização completa. Efectivamente, as pomadas-suspensão são mais difíceis de serem homogeneizadas do que as anteriores, visto não serem sistemas monofásicos. Esse cuidado é imprescindível sempre que se trate de pomadas oftálmicas.

A homogeneização completa tem por fim reduzir ao mínimo as dimensões das partículas dispersas, preconizando-se a *laminação* para atingir esse objectivo. Esta consiste em exercer uma forte pressão entre dois corpos duros (aço, pórfiro, mármore, granito, porcelana, etc.), entre os quais passa uma delgada película de pomada. O aparelho mais utilizado (refinador, triturador com cilindros) consiste num conjunto de três cilindros que se movem sobre si próprios em sentido inverso e cuja distância relativa é susceptível de ser regulada. A pomada é lançada de uma espécie de funil sobre um dos cilindros e esmagada sucessivamente, como se depreende da figura junta (Fig. 374).

No comércio existem variados modelos de laminadores, como os de marca ERWEKA e HAMMONIA, para pequenas produções, e os modelos MOLTENI cujos cilindros, bastante grandes (250 × 500 cm), são adequados à produção industrial.

#### 12.1.1.6.3. Pomadas obtidas por emulsão

As pomadas obtidas por emulsão — *cremes* — são do tipo A/O ou O/A. Tecnicamente, recomenda-se este tipo de preparação quando um ou mais princípios medicamentosos sejam insolúveis nos excipientes ordinários, dissolvendo-se, porém, em meio aquoso. Algumas vezes a substância suspende-se em água e esta suspensão é emulsionada com os excipientes. Outras vezes preparam-se emulsões, mesmo quando um ou mais fármacos sejam solúveis nos óleos.

Nas suas linhas gerais a preparação destas pomadas consiste em dividir em dois grupos os constituintes hidro e oleossolúveis (fármacos e excipientes), aquecendo, separadamente, as duas fases a 50-70°C (não convém ultrapassar 75°C, pois, além de se incrementarem hidrólises e oxidações, pode perder-se água por evaporação). Logo que

os constituintes oleosos estejam fundidos e que as duas fases estejam à mesma temperatura, procede-se à adição, lenta, de uma fase à outra, agitando-se sempre. Esta agitação pode ser manual ou mecânica, sendo muitas vezes conduzida a quente e noutras subtraindo a preparação ao aquecimento. Em todos os casos é importante que se não verifiquem diferenças bruscas de temperatura, que poderiam ocasionar a formação de grumos no seio da massa.

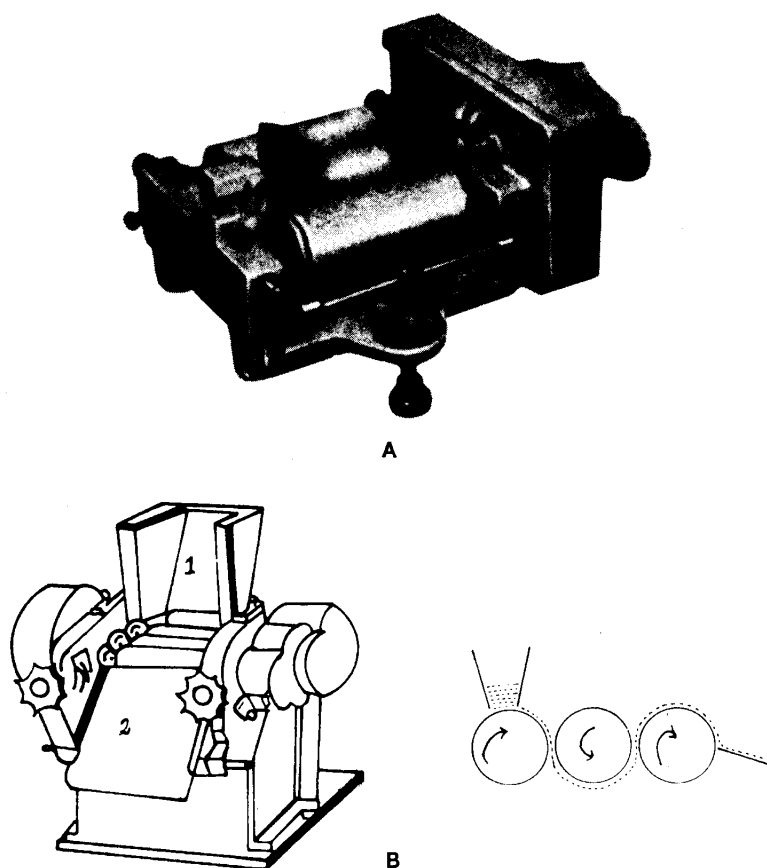


Fig. 374. Trituradores com cilindros — A (fotografia); B (esquema)

- 1 — Lançamento da pomada
- 2 — Plano inclinado de saída

No caso do fármaco ser insolúvel nas fases aquosa e oleosa pode proceder-se à sua adição ao excipiente já emulsionado, procurando-se homogeneizar o melhor possível a preparação.

A preparação em escala laboratorial não oferece qualquer dificuldade, excepto quando se pretende fazer a emulsão em almofariz, por mistura das duas fases aquecidas. É, então, importante aquecer previamente o almofariz a uma temperatura próxima da atingida pelas fases aquosa e oleosa da pomada.

Em escala industrial recorre-se, principalmente, aos misturadores planetários com cubas de dupla parede, susceptíveis de serem aquecidos.

Os cremes obtidos são, então, submetidos a uma homogeneização mais perfeita, o que pode ser efectuado com o triturador de cilindros, com moinhos coloidais, por *turbulência* e por *cavitação*.

Destes homogeneizadores já foi considerado o *laminador* e também já anteriormente (vol. I, pág. 652) descrevemos o moinho coloidal. Acentuemos aqui que este aparelho está munido de um invólucro que permite não só o aquecimento da massa mas também o arrefecimento do sistema, o que é muitas vezes necessário.

A técnica da *turbulência* baseia-se no emprego de *turbo-agitadores*, de hélice imersa, e tem o inconveniente de poder originar cremes com muito ar aprisionado<sup>1</sup>.

A *cavitação* é um estado vibratório capaz de exercer uma força de divisão sobre as partículas constituintes da preparação. Para se produzir este fenómeno o creme é aspirado e lançado sob pressão numa passagem estreita. No caso da pressão exercida ser superior à tensão do vapor do excipiente, provoca-se uma limitada vaporização no momento exacto em que se dá a passagem do creme, seguida de uma condensação. Este fenómeno físico, repetido regularmente, ocasiona um verdadeiro estado vibratório, que favorece a homogeneização da pomada.

Considerámos, de um modo geral, as operações conducentes à preparação das pomadas. É conveniente acentuar, neste ponto, que algumas pomadas não constituem verdadeiras soluções, suspensões ou emulsões, podendo ser consideradas como sistemas intermediários dos referidos. Isto acontece, por exemplo, quando os fármacos se dissolvem numa pequeníssima quantidade de água, que não chega a ser emulsionada no excipiente, mas é apenas fixada por ele. É o que sucede com pomadas, como a de iodeto de potássio, em que o fármaco é dissolvido em água (cerca de 10% do peso total da pomada), que é absorvida pelo excipiente, o qual pode ser constituído por banha. Não houve, portanto, uma verdadeira emulsão de água no óleo, mas antes uma *pseudo-emulsão*. Exemplos semelhantes a estes podem encontrar-se em pomadas em que se faz a solução de um fármaco em outro que seja líquido, misturando-se a solução obtida com o excipiente.

Analisemos a preparação da pomada de salicilato de metilo com mentol da F.P. IV (bálsamo de Bengué). Nesta preparação dissolve-se o mentol no salicilato e a solução obtida é misturada com o excipiente, constituído por lanolina. No fundo, a preparação da pomada pode ser considerada por solução, mas as farmacopeias referem o termo *mistura* para a operação de incorporar a solução na suarda, o que sugere a ideia de dispersão. Outros exemplos como estes podem ser citados, mas frizemos que a obtenção de uma pomada pode fazer-se não só por um único processo (solução, suspensão ou emulsão), mas também por técnicas mistas, que envolvem as duas ou até as três operações fundamentais que citámos.

---

<sup>1</sup> Há certas preparações que retêm muito ar na massa, o que dá aos cremes aspecto pouco recomendável. A fim de se evitar este contratempo há batedeiras que trabalham em regime de vazio parcial.

### 12.1.1.7. Tipos de pomada

#### 12.1.1.7.1. Pomadas propriamente ditas

Dentro da definição atrás dada, as pomadas propriamente ditas são preparadas com excipientes gordurosos ou com polietilenoglicóis e apresentam-se moles e untuosas. São preparações praticamente anidras ou com muito pequena quantidade de água incorporada. Em regra, são congestivas, pois não permitem a perspiração cutânea. Efectivamente, a eliminação do vapor de água e dos produtos do catabolismo celular só se verifica em pomadas com apreciável quantidade de água (cremes) ou naquelas em que haja pós suspensos, como acontece nas *pastas*.

Funcionando as pomadas propriamente ditas como películas superficiais, podem opor-se à perspiração cutânea, tornando-se congestivas, ao contrário dos cremes, que são anti-inflamatórios.

A pele é um órgão regulador do metabolismo da água, constituindo como que um freio à sua evaporação excessiva. Todas as peles (gordas, secas ou normais) se desidratam espontaneamente, funcionando a camada lipídica como um atenuador deste fenómeno, que pode ser reduzido ao essencial.

Em princípio, as pomadas que obturam os poros originam, por isso, diminuição da transpiração, favorecendo os edemas. Como diz FANTUS, as pomadas causam a retenção das secreções, que constituem um meio de cultura, favorecendo, por isso, a proliferação dos microrganismos e a consequente irritação da superfície cutânea pela toxinas que segregam.

Na Tabela CCIV indicam-se várias pomadas propriamente ditas, seus excipientes mais vulgares e modo de preparação.

**Tabela CCIV.** Pomadas propriamente ditas, seus excipientes e métodos de preparação

<i>Pomada</i>	<i>Princípios activos</i>	<i>Excipientes</i>	<i>Preparação</i>
Ácido bórico (vaselina bórica)	Ácido bórico 10 g	Vaselina 90 g	Suspensão
Ácido salicílico	Ácido salicílico 2 g	Suarda 6 g, parafina sólida 22 g, vaselina 10 g, parafina líquida 60 g	Fusão, dissolvendo o ácido nos excipientes fundidos
Alcatrão	Alcatrão de pinheiro 10 g	Banha 90 g	Suspensão
Atropina	Sulfato de atropina 1 g	Suarda 98 g, água 2 ml	Dissolver o sulfato na água e incorporar no excipiente
Bacitracina	Bacitracina ou bacitracina-zinco 5000 U.	Vaselina 79 g, parafina líquida 20 g	Suspensão
Beladona	Extracto de beladona 10 g	Glicerina 3 g, banha benzoinada 87 g	Incorporar o extracto na glicerina e dispersar na banha

Tabela CCIV. (Continuação)

<i>Pomada</i>	<i>Princípios activos</i>	<i>Excipientes</i>	<i>Preparação</i>
Cinchocaína	Cloridrato de cinchocaína 1 g	Parafina líquida 15 g, suarda 10 g, vaselina 74 g	Incorporar o cloridrato na parafina, juntar a vaselina e a suarda
Etacridina	Lactato de etacridina 1 g	Parafina líquida 10 g, álcool cetílico 5 g, vaselina 84 g	Fundir a vaselina com o álcool; juntar a etacridina incorporada na parafina
Enxofre	Enxofre sublimado 30 g	Banha 70 g	Suspensão
Enxofre alcalina (pomada de Helmerich) <sup>1</sup>	Enxofre sublimado 20 g, carbonato de potássio 10 g	Banha 60 g, água destilada 10 g	Dissolver o carbonato na água, juntar a banha e o enxofre
Enxofre e sabão composta (pomada de Wilkinson) <sup>2</sup>	Enxofre sublimado 15 g, carbonato de cálcio 10 g, óleo de cade 15 g, sabão mole 30 g	Banha 30 g	Misturar a banha, o sabão e o óleo; incorporar o enxofre e o carbonato
Fenol (vaselina fénica)	Fenol líquido 2,2 g ou fenol cristalizado 2 g	Vaselina 98 g	Suspensão, ou fusão, consoante a apresentação do princípio activo
Iodeto de potássio iodado	Iodeto de potássio 8 g, iodo 2 g	Banha 80 g, água destilada 10 g	Dilssolver o iodeto e o iodo na água e incorporar na banha
Mercurial (ungento napolitano) <sup>3</sup>	Mercúrio 30 g	banha benzoinada 35 g; suarda 35 g	Fundir o excipiente; triturar o mercúrio em gral de pedra com parte do excipiente; incorporar
Nitrofurazona	Nitrofurazona 0,2	PEG 1540, 45 g; PEG 4000, 5 g; PEG 3000, 49,8 g	Fundir os PEG 400 e 1540, juntar o PEG 300 e, a 70°C, incorporar a nitrofurazona
Óxido de mercúrio composta (pomada de Régent ou da Viúva de Farnier) <sup>4</sup>	Óxido de mercúrio, rubro 5 g Acetato de chumbo 5 g	Vaselina 90 g	Porfirização e suspensão
Óxido de zinco	Óxido de zinco 10 g	Vaselina 90 g ou silicone (200) 350 cSt 30 g, álcool cetílico 10 g, vaselina 60 g	Suspensão ou fusão e suspensão

<sup>1</sup> Esta pomada é também conhecida por *antipsórica*, recomendando algumas farmacopeias que seja preparada extemporaneamente.

<sup>2</sup> J. GARTH WILKINSON, nascido em Londres, foi médico homeopata (1812-1899).

<sup>3</sup> Esta pomada pode utilizar-se em fricções, como anti-sifilítica, razão do subtítulo *unguento napolitano* (sífilis = mal de Nápoles).

<sup>4</sup> A verdadeira pomada de *Régent* continha cânfora e a manteiga constituía o seu excipiente. A pomada da *Viúva de Farnier* (conhecida por *pomada da Viúva*) não possuía cânfora e tinha uma concentração dupla de óxido de mercúrio e de acetato de chumbo (uso oftalmológico). Esta pomada, que tem certa toxicidade devida ao óxido de mercúrio e ao acetato de chumbo, é hoje usada apenas por pessoas da camada social baixa.

A Farmacopeia Portuguesa V descreve uma Pomada de Alcatrão Mineral que se destina a substituir a Pomada de Alcatrão descrita na Farmacopeia Portuguesa IV e que continha 10% de alcatrão vegetal. A fórmula descrita na F.P.V é a seguinte:

Alcatrão mineral.....	5 g
Polissorbato 80 .....	5 g
Vaselina branca.....	90 g

A concentração em alcatrão mineral é de 5% (m/m) e a inclusão do tensioactivo destina-se a facilitar a incorporação do fármaco no excipiente. O modo de preparação indicado na monografia aconselha a misturar previamente o alcatrão mineral com o polissorbato, incorporando-se em seguida a mistura homogénea na vaselina.

Pela análise da Tabela CCIV podemos concluir que a grande maioria das pomadas propriamente ditas é obtida por suspensão, ou, em alternativa, por fusão. Naturalmente que, quando os princípios são solúveis no excipiente, é a fusão o processo recomendável.

Em alguns casos é útil proceder à fusão dos excipientes sólidos, incorporando-se o princípio activo num excipiente líquido que se dispersa, depois, nos excipientes fundidos. Assim, a pomada de etacridina é preparada triturando o lactato de etacridina com parafina líquida e suspendendo-se a mistura obtida na vaselina e no álcool cetílico, previamente fundidos.

Acentuemos que, na generalidade, as pomadas propriamente ditas conservam-se bem, não carecendo de agentes antimicrobianos. Algumas, no entanto, obrigam à incorporação de substâncias antioxidantes, como o benjoim, que se associa à banha (banha benzoïnada).

A sua acção pode ser estritamente epidérmica (pomada de ác. bórico, ác. salicílico, bacitracina, etacridina, fenol, óxido de mercúrio e óxido de zinco) ou mais profunda, como nas restantes pomadas inscritas na Tabela CCIV.

Dentro das pomadas propriamente ditas chamamos a atenção para aquelas que contêm ceras e que podem designar-se por *ceratos*.

O termo *cerato* ou *ceroto* provém da designação dada, em latim, às preparações untuosas que apresentavam elevada quantidade de ceras. Encontra-se, deste modo, a designação de *ceratum infrigidans* para uma pomada introduzida por GALENO e que era constituída por cera, água de rosas e essência de rosas. Sob o mesmo título a preparação referida aparece no *Dispensatorium Valerii Cordi*, de 1546, mas em 1564 a *Pharmacopeia Augustana* já a menciona com o nome de *Unguentum Infrigidans Galeni*, o que significa que o grupo dos ceratos perdeu importância, a ponto de o considerarem incluído entre as pomadas. Esta tendência tem vindo a acentuar-se, progressivamente, não sendo raras as farmacopeias que consideram os ceratos como pomadas propriamente ditas, apenas com uma consistência ligeiramente mais dura, mas não tanto que haja necessidade de os aquecer antes da aplicação.

Segundo a F.P. IV, denominam-se *ceratos* ou *cerotos* as pomadas que contêm apreciável quantidade de ceras. Quanto a nós, consideraremos sob esta rubrica as preparações de consistência semelhante à das pomadas propriamente ditas, tendo como excipientes ceras e gorduras animais, vegetais ou produtos minerais, não constituindo sistemas emulsionados.

Nestas circunstâncias, não incluiremos neste capítulo os *cremes* com ceras, como os cold-creams. Consideraremos como ceratos as pomadas com 20% ou mais de ceras (cera branca, cera amarela, espermacete, etc.), podendo conter uma pequena quantidade de água, mas que, todavia, não formam emulsões verdadeiras mas pseudo-emulsões.

A F.P. IV inscreve um cerato (cerato simples) que pode servir para excipiente de diversos princípios medicinais. A sua composição é a seguinte:

Cera branca .....	300 g
Óleo de amendoim .....	700 g

Este excipiente prepara-se por fusão, seguida de homogeneização em almofariz ou em batedeiras mecânicas. Tem a propriedade de absorver água e soluções aquosas (10%, ou mesmo ligeiramente mais), o que leva a utilizá-lo para incorporar soluções medicamentosas, como a de subacetato de chumbo, constituindo, neste caso, o *cerato de chumbo* (ceroto de Saturno, ceroto de Goulard), que tem propriedades adstringentes, mas que actualmente quase não se utiliza devido à sua toxicidade.

A pomada de cânfora da F. P. IV é, quanto a nós, outro exemplo de cerato, visto conter 10% de cera branca e 10% de espermacete, os quais se associam a 60% de banha. A cânfora é incorporada, por fusão, no excipiente fundido e confere propriedades rubefacientes à preparação.

De uma maneira geral, os ceratos são preparados por fusão, devendo haver o cuidado de agitar a massa fundida até completo arrefecimento e solidificação, para que não se observem cristalizações das ceras de elevado ponto de fusão. Se se trabalhar com cera amarela de abelhas (que, segundo parece, é mais estável) é conveniente coar o produto, enquanto fundido, por um pano, a fim de serem retidas as impurezas.

A consistência firme dos ceratos não permite a sua manipulação directa com pós, obrigando à fusão, antes da incorporação.

Uma vez que rançam com certa facilidade (mesmo assim, bastante menos do que a banha), é aconselhável nunca adicionar ceratos recentemente preparados a restos de preparações antigas.

OLIVER e SUÑÉ, que estudaram o comportamento oxidativo dos ceratos, verificaram que o I.I. diminui e se eleva o I.A. à medida que avança o processo de auto-oxidação. Esta última alteração é particularmente nítida nos ceratos a que foi adicionada água.

Os ceratos constituem fórmulas epidérmicas que, em regra, desempenham uma acção protectora nas epidermes irritadas. Podem apresentar outras propriedades, como efeito adstringente, rubefaciente, etc.

Com interesse quase exclusivamente histórico podem mencionar-se as pomadas propriamente ditas que contêm resinas. Era hábito designá-las por unguentos.

O termo *unguento* provém da palavra latina *ungere* (= untar) e é hoje tomado no sentido lato, significando qualquer tipo de pomada. É, pois, aceite como sinónimo de pomada, o que a F.P. confirma, de certo modo, ao designar as pomadas pelo nome latinizado de *unguenta*.

Entretanto, como foi suficientemente acentuado, a F.P. IV utiliza, de modo específico, a designação de *unguento* para aquelas pomadas que contêm resinas, o que tem sido tradicionalmente aceite entre nós.

Tomados nesta acepção, os unguentos são preparações de consistência firme, mais espessa do que a dos ceratos, que além de conterem compostos de natureza resinosa, podem apresentar percentagens, por vezes elevadas, de ceras.

Os produtos resinosos constituintes são variados, desde a terebintina de pinheiro à aguarrás, pez resina, elemi, etc.

Trata-se de preparações obtidas por fusão (a 60-80°C) e se contiverem matérias voláteis estas serão adicionadas após ou durante o arrefecimento da massa fundida. Aplicam-se, em regra, como revulsivos.

Na Tabela CCV indicamos os unguentos inscritos na F.P. IV. Estas preparações são hoje muito pouco utilizadas.

Tabela CCV. Composição dos unguentos da F.P. IV

<i>Unguento</i>	<i>Composição</i>		<i>Preparação</i>
Cantáridas com eufórbio (untura forte)	Pez louro.....	20	Fusão da cera e do pez no azeite. Adição das cantáridas e do eufórbio. Agitação até arrefecimento.
	Azeite .....	35	
	Cera amarela.....	15	
	Cantáridas em pó fino.....	20	
	Eufórbio, em pó fino.....	10	
Elemi (Bálsamo de Arceu) <sup>1</sup>	Elemi .....	20	Fundir, coar e agitar até arrefecimento.
	Cera branca.....	20	
	Banha .....	50	
	Terebintina de pinheiro ...	10	
Loureiro (unguento nervino)	Óleo de loureiro.....	70	Fundir a cera no óleo; coar e juntar a aguarrás, agitando até arrefecimento.
	Cera branca.....	20	
	Aguarrás.....	10	
Resina (unguento amarelo ou unguento de basilicão <sup>2</sup> )	Cera amarela.....	25	Fundir, coar e agitar até arrefecimento.
	Pez resina .....	25	
	Óleo de amendoim.....	50	

<sup>1</sup> ARCEU, relativo a *F. Arcaeus*, célebre cirurgião espanhol, denominado o *Ambroise Paré de Espanha* (1494-1575). Publicou um tratado de cirurgia, que foi traduzido em várias línguas, e propôs diversos medicamentos, de entre os quais o unguento referido.

<sup>2</sup> Basilicão (do grego *basilikos*, régio, real) era uma designação com que se referiam, antigamente, as substâncias a que se atribuíam grandes virtudes.

### 12.1.1.7.2. Cremes

A utilização de cremes dermatológicos remonta a GALENO, que no século II teve a ideia de preparar uma pomada contendo azeite, essência de rosas, cera branca e água. Este creme, que foi divulgado no século XIII por MESUÉ, o Jovem, foi posteriormente modificado, mas para todos os efeitos representa o antepassado remoto dos actuais *cold-creams*.

As preparações farmacêuticas designadas por *cremes* são emulsões semi-sólidas contendo substâncias medicamentosas dissolvidas ou suspensas nas suas fases aquosa ou oleosa. A maioria dos cremes são emulsões de óleo em água, embora se preparem numerosos cremes de A/O.

Na preparação de um creme (A/O ou O/A) há a considerar, além das fases oleosa e aquosa, a presença de um emulgente (aniónico, catiónico, não iónico ou anfotérico). Por vezes, a própria fase gorda pode apresentar poder emulsivo, como acontece com a lanolina, que emulsiona a água no óleo.

A escolha do emulgente ou emulgentes é extremamente importante, sendo de relembrar que o equilíbrio hidrófilo-lipófilo é uma propriedade aditiva, podendo eleger-se dois ou mais emulsivos de sinal contrário, desde que a sua mistura proporcione o EHL adequado à emulsão O/A ou A/O que se pretende obter. Lembremos, neste ponto, que as pomadas emulsão A/O devem ter um EHL compreendido entre 6 e 8 e que nas do tipo O/A esse índice estará compreendido entre 10-15, mais especificamente entre 12-15.

A Fig. 375 é um diagrama que situa, em função da hidrofília ou lipofília das pomadas, os valores do EHL de cada fórmula.

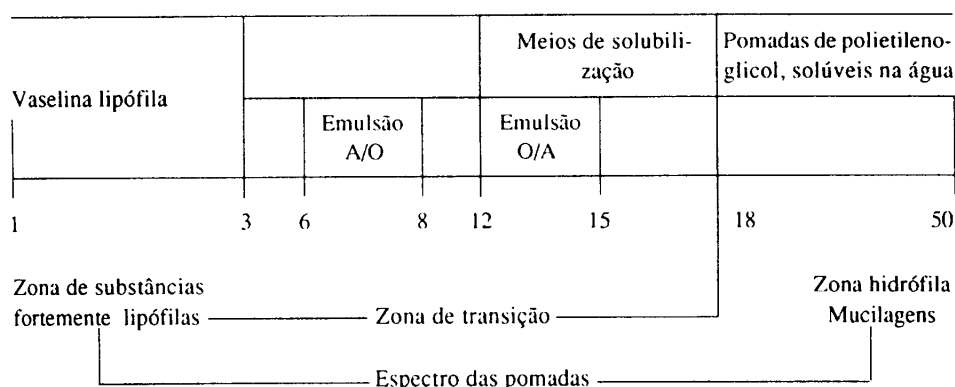


Fig. 375. Equilíbrio hidrófilo-lipófilo das pomadas  
(Segundo CZETSCH-LINDENWALD)

A natureza dos emulgentes é, ainda, extraordinariamente importante pelas incompatibilidades que estes podem originar. Recordemos que os agentes aniónicos são incompatíveis com os produtos que se comportam como catiões, que o pH pode influir na sua estabilidade, que muitos emulgentes não iónicos reagem com os conservantes, etc.

Por outro lado, os emulgentes de anião activo reagem, facilmente, com os metais, como o chumbo, sendo preferível acondicionar os seus cremes em bisnagas de estanho ou de alumínio, metais menos reactivos do que o chumbo.

Os cremes O/A apresentam, geralmente, elevado poder de penetração na pele, em especial se contiverem emulgentes de anião activo. De facto, estes cremes têm propriedades molhantes, as quais lhes permitem atravessar a barreira lipídica cutânea que emulsionam. Esta propriedade favorece o contacto com a superfície do tecido epitelial e permite, ainda, a mistura, por emulsificação, com o conteúdo dos sacos pilo-sebáceos. Sendo fortemente hidrófilos, os cremes de O/A de anião activo favorecem a migração iónica, por fenómenos de osmose. Quanto mais fina for a divisão das partículas emulsionadas mais fácil se torna a sua passagem entre as células do tecido cutâneo.

Estes cremes combinam-se, pelos seus constituintes emulsivos (aniónicos e catiónicos), com as proteínas celulares, sendo mais intensa a fixação quando os emulgentes sejam catiónicos. As emulsões preparadas com tensioactivos não-iónicos apresentam uma penetração mais difícil, tendo um mais fraco poder molhante.

Os cremes de O/A são geralmente bem tolerados nas epidermes sãs, podendo ser irritantes, em especial os de anião activo (aniões sulfúricos libertados por hidrólise dos sulfonatos; vestígios de catiões alcalinos provenientes da hidrólise dos sabões), quando a pele apresenta soluções de continuidade. Nestes casos, tem-se procurado reduzir a irritação provocada adicionando sais tampões ao creme.

Uma das principais vantagens dos cremes O/A é o facto de serem facilmente removidos da pele ou das roupas por simples lavagem (cremes laváveis). Outro ponto a seu favor é a miscibilidade com os exsudados cutâneos, o que pode ter interesse na veiculação de substâncias bacteriostáticas ou bactericidas.

Os cremes de água no óleo podem conter emulgentes aniónicos (sabões alcalino-terrosos ou terrosos) ou mesmo sabões sódicos, desde que contenham, ainda, emulgentes A/O, que baixem o EHL daqueles. São, porém, geralmente obtidos com emulsivos não iónicos.

Menos penetrantes do que os anteriores, têm, em regra, acção endodérmica ou epidérmica, sendo, especialmente neste último caso, utilizados como protectores cutâneos (*cremes protectores* ou de *barreira*) e, graças ao seu elevado teor em água, não são desidratantes e espalham-se facilmente na pele. Em geral, são bem tolerados pela epiderme, são emolientes, e não têm qualquer acção nefasta nas lesões eritematosas ou pruriginosas.

Os cremes de água no óleo são muito utilizados como veículos para fármacos anti-sépticos e parasiticidas (óleos essenciais, bálsamos, derivados mercuriais, enxofre, bálsamo do Perú, etc.).

Enquanto que os cremes óleo-aquosos se conservam mal, quer por invasão de microrganismos, que podem segregar esterases, quer por evaporação da fase aquosa, os cremes de água no óleo não sofrem facilmente inquinações e a água da sua fase interna não está demasiado acessível à evaporação. Nestas circunstâncias é necessário incluir, na fórmula dos cremes O/A, um conservante, de preferência fungicida (ácido sórbico a 0,2%, cloreto de benzalcónio a 0,1%, sais de fenilmercúrio a 0,01%, nipagin e nipazol a 0,1-0,2%, clorobutanol a 0,5%, sulfato de orto-oxiquinoleína a 0,025-0,05%, etc.). A Tabela CCVI indica as solubilidades de vários conservantes, a 25°C. Do mesmo modo, a fim de reterem a água da sua fase externa, estes cremes devem conter um humectante (glicerina, propilenoglicol, sorbitol, etc.), cuja concentração varia entre 5-15 %.

**Tabela CCVI.** Solubilidade de vários conservantes (g/100 ml de dissolvente; 25°C)

<i>Conservante</i>	<i>Água</i>	<i>Parafina líquida</i>	<i>Propilenoglicol</i>
Ác. de-hidroacético	0,1	0,01	1,7
Ác. sórbico	0,2	—	5,5
Butilparabeno	0,02	S	110
Cloroxilenol	0,0025	SS	1,5 *
Metilparabeno	0,25	0,03	22
Propilparabeno	0,06	—	26

S = solúvel    SS = pouco solúvel    ;    \* Em glicerina

Adaptado de L. LACHMAN *et al.* — The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, pág. 508, 1970.

A preparação dos cremes consiste na obtenção das emulsões respectivas. Por isso misturam-se, por fusão, os componentes solúveis nos óleos, dissolvem-se na fase aquosa os produtos hidrossolúveis, adicionando-se lentamente uma fase à outra. As duas fases devem encontrar-se à mesma temperatura (50-70°C) e, durante a adição, deve agitar-se a mistura. Após junção total das duas fases, continua-se a agitação até arrefecimento. O creme é, posteriormente, homogeneizado.

A água utilizada na preparação dos cremes pode ser obtida por destilação ou por permutação com resinas trocadoras de iões. Trata-se, pois, de *água purificada*, não sendo de aconselhar o emprego da água comum, porque tem sais em solução.

Na prática, emprega-se com frequência, a *aqua conservans*, ou seja, água purificada que contém em solução um conservante (para-hidroxibenzoato de metilo 0,7 g, e para-hidroxibenzoato de propilo 0,3 g, em 1000 g de água). Esta solução deve obter-se a quente, de preferência à ebulição, pois os coeficientes de solubilidade do metil e propilparabeno a 25°C são, respectivamente, 0,25% e 0,06%, aumentando, cerca de 10 vezes, quando a 100°C. Frequentemente apenas se utiliza o *nipagin* dissolvido em água ( $\pm 0,2\%$ ).

Na preparação dos cremes é, também, corrente empregar-se um antioxidante, nas concentrações citadas, podendo recorrer-se a uma solução-mãe, o que facilita as pesagens quando se preparam pequenas quantidades de creme.

Entre as soluções mais acessíveis e que dão bons resultados citamos a de galhato de propilo:

Galhato de propilo .....	1,5 g
Ácido cítrico .....	0,5 g
Propilenoglicol .....	48 g

em que o ácido cítrico desempenha a função de catalisador negativo.

Foram atrás citados alguns dos excipientes compostos que se podem utilizar para a preparação de cremes medicamentosos. Acentuaremos, ainda, que os excipientes A/O, quando anidros, podem servir de bases dermatológicas para pomadas propriamente ditas e que alguns desses excipientes podem originar cremes de O/A pela simples adição de agentes emulsivos de alto EHL.

Entre os excipientes compostos para cremes A/O citamos os seguintes:

Vaselina hidrófila; vaselina + lanolina; vaselina + lanolina + álcool gordo (cetílico, estearílico, cetostearílico); vaselina + cera + lanolina (*unguentum album* ou *flavum*); eucerina; vaselina + colesterol + monoestearato de glicerilo + óleo vegetal; parafina líquida + cera + Span + Tween 80 (o EHL deve ficar compreendido entre 6 e 8); silicones + ceras + Spans + lanolina.

As fórmulas que passamos a descrever são muito usadas para cremes medicamentosos A/O.

Álcoois da lã .....	6 g
Vaselina filante .....	10 g
Parafina sólida .....	24 g
Parafina líquida .....	60 g
Água .....	100 g

Misturar os componentes sólidos, dissolvendo-os por fusão a banho de água (60°C). Aquecer a água à mesma temperatura, juntando a fase gorda à água, agitando até arrefecer e homogeneizando, posteriormente.

Álcool cetílico .....	4 g
Lanolina .....	10 g
Vaselina filante .....	86 g
Água .....	66 g

Procede-se como para a fórmula anterior, incorporando a água na fase gorda. Deve deixar-se repousar por 24 horas, espatulando após esse repouso.

Álcool cetílico .....	2 g
Espermacete .....	10 g
Óleo de amendoim hidrogenado .....	88 g
Água .....	140 g

Esta preparação é obtida por fusão dos constituintes lipófilos, seguindo-se a adição de água, aquecida à mesma temperatura, após o que se agita até arrefecimento.

Cera .....	8 g
Espermacete .....	10 g
Óleo de amendoim .....	57 g
Óleo de rícino .....	5 g
Água .....	20 g

Este creme é do tipo dos actuais cold-creams (cremes frios), sendo designado por *unguentum refrigerans* (Ph. Helv. V).

Durante muito tempo os *cold-creams* foram cremes O/A, pelo que a sua aplicação originava frio, ao evaporar-se a fase externa aquosa. Posteriormente, têm sido obtidos sob a forma de emulsão gorda (A/O), de que é exemplo a preparação referida. A maioria das fórmulas actuais de cold-creams é preparada com ceras (com alto índice de acidez), às quais se adiciona borato de sódio. Forma-se um sabão sódico, *in loco*, que actua como estabilizante da emulsão A/O, já que faz elevar para valores convenientes o EHL da preparação (se o I.A. é de 17-23 são necessários 5-6% de borato de sódio).

A F.P. IV inscreve, com o nome de *Pomada rosada benzoinada* ou *pomada alvissima*, uma fórmula de cold-cream sem borato de sódio. As F.F., U.S.P. e outras preconizam a junção daquela substância. Observemos a composição dos dois tipos de preparações:

Óleo de amendoim .....	560 g	Óleo de amendoim .....	570 g
Cera branca .....	80 g	Cera branca .....	130 g
Espermacete .....	160 g	Espermacete .....	110 g
Água de rosas .....	160 g	Água .....	184 g
Tintura de benjoim .....	40 g	Borato de sódio .....	5,5 g
Essência de rosas .....	0,5 g	Essência de rosas .....	0,5 g

Fundir a cera e o espermacete no óleo; coar para almofariz aquecido e agitar até arrefecimento; juntar a essência e depois, a pouco e pouco, a mistura da água com a tintura, previamente coada.

Procede-se como na preparação da fórmula sem borato, adicionando-se esta substância em solução na água.

Os *cold-creams* preparados com borato mantêm-se em emulsão mais estável do que os que só possuem emulgentes de A/O<sup>1</sup>. Estas preparações podem conter um antioxidante e até um conservante, que evitam o rançamento.

No caso da fórmula da F.P. IV o antioxidante é a tintura de benjoim (benzoato de coniferilo).

Têm sido propostos outros antioxidantes, como o ácido nor-dihidroguaiarético, a mistura em partes iguais de butil-hidroxianisol e butil-hidroxitolueno, e o galhato de propilo em concentrações de 0,05%. Segundo OLIVIER e SUÑE, as fórmulas que contêm borato de sódio não necessitam da adição de antioxidantes, mas é aconselhável juntá-los sempre que não esteja presente o borato de sódio. O facto verificado por estes autores talvez encontre explicação em que se serviram da determinação do índice de acidez para observar o ranço. Sendo assim, parecem-nos razoáveis duas explicações: ou houve apenas transformação do pH do meio pelo borato, ou parte daquele actuou como anti-séptico, impedindo o desenvolvimento da flora hidrolisante.

MENCZEL e MEL estudaram a possibilidade do emprego de anti-sépticos incluídos nos cold-creams. Das suas experiências concluíram que o clorocresol, o cloroxilenol e o sulfato de 8-hidroxiquinoleína poderiam ser adicionados, em concentrações exageradas (até 50%), sem que se alterasse a estabilidade das emulsões. Já o fenol, o hexaclorofeno, o cloreto de benzalcónio e o ácido sórbico não são de aconselhar, visto diminuir a estabilidade da preparação.

Para a preparação de *cremes O/A* mencionaremos os seguintes excipientes compostos: diadermina; monoestearato de glicerilo (AE) + ceras + parafinas; polissorbatos + ceras + óleos vegetais (ou parafina); myrjs + álcool estearílico + ceras; monoestearato de sacarose + cera + vaselina + parafina líquida; pomada hidrófila; base de Beeler; base de Gibson; bornibase, etc.

Passamos a transcrever algumas fórmulas que, correntemente, se utilizam como veículos para cremes medicamentosos, ou que constituem preparações cosméticas de O/A.

As *diaderminas* ou cremes evanescentes constituem cremes de O/A, altamente penetrantes. Eis algumas fórmulas para a sua preparação:

Ácido esteárico .....	24,0 g	Ácido esteárico .....	20 g
Trietanolamina .....	1,2 g	Amónia .....	2 g
Glicerina .....	13,5 g	Glicerina .....	15 g
Água destilada .....	61,3 g	Água destilada .....	q.b.p. 100 g
<i>p</i> -hidroxibenzoato de metilo .....	0,1 g	<i>p</i> -hidroxibenzoato de metilo .....	0,1 g

<sup>1</sup> As fórmulas de cold-cream habituais correspondem a emulsões de A/O, podendo incorporar até 35% de água. A partir de 45% de água as emulsões invertem-se, como demonstrou SALISBURY *et al.*, originando-se cremes de fase externa aquosa.

Dissolver o metilparabeno na glicerina, a quente, ajuntar o ácido e aquecer à fusão; adicionar a solução de trietanolamina ou de amónia na água, a pouco e pouco, agitando sempre; homogeneizar.

Ácido esteárico .....	15,0 g
Borato de sódio .....	0,5 g
Carbonato de sódio (cristalizado) .....	2,5 g
Amido de trigo .....	1,4 g
Glicerina .....	20,0 g
Água destilada .....q.b.p.	100 g

Fundir o ácido; ajuntar a solução aquosa, feita a quente, do carbonato e do borato de sódio; adicionar o amido, que deve intumescer na mistura quente; juntar a glicerina e agitar até arrefecimento; homogeneizar.

Recordemos, finalmente, que se podem preparar cremes evanescentes com ácido esteárico, associado aos monoésteres da sacarose.

As *pomadas hidrófilas* (cremes hidrófilos) constituem outro tipo de excipiente O/A, largamente usado depois de 1940. O emulgente O/A empregado é, em regra, o sulfato de laurilo e sódio (1-2%), podendo conter óleos vegetais ou minerais na sua composição. De um modo geral, as pomadas hidrófilas que possuem óleos minerais (vaselina, parafina líquida) são menos penetrantes e perdem menos água do que aquelas cujo excipiente não contém óleos minerais. Este último facto torna dispensável a incorporação de humectantes, pois as preparações com base em parafina líquida e vaselina não secam muito rapidamente. Aos cremes hidrófilos em cuja composição entram óleos minerais é vulgar dar-se o nome de *pomadas hidrófilas minerais*.

A base de Gibson, a bornibase e as pomadas hidrófilas da F.P. IV e da U.S.P. são do tipo mineral.

A fórmula que passamos a transcrever, retirada de *Praescriptiones Magistrales*, de BÉGUIN, constitui um exemplo de uma pomada hidrófila sem óleos minerais:

Álcool cetílico .....	8 g
Manteiga de cacau .....	6 g
Óleo de amendoim hidrogenado .....	20 g
Sulfato de laurilo e sódio .....	1 g
Água destilada .....q.b.p.	100 g

A base de Beeler, cuja composição já atrás foi mencionada, é um creme hidrófilo do mesmo tipo.

O sulfato de laurilo e sódio, que geralmente é o emulgente mais utilizado nestas preparações, pode substituir-se pelo polissorbato 60 (5%) ou pelo esterato de polioxilo 40 (Myrj 52), a 5%, o que pode trazer inconvenientes a que já aludimos.

Os emulgentes comercializados podem prestar bons serviços, como no seguinte creme hidrófilo:

Lanette N .....	10 g
Cetiol V .....	15 g
Vaselina .....	5 g
Glicerina .....	10 g
Água .....	q.b.p. 100 g

É claro que a Lanette N pode substituir-se pela mistura de 9 g de álcool cetílico (ou cetostearílico) com 1 g de sulfato de laurilo e sódio. O cetiol V é o oleato de oleilo, que também se pode substituir pela parafina líquida.

Como exemplo de um creme contendo silicone, mencionamos a seguinte preparação, um pouco do tipo das diaderminas:

Silicone (fluido) 350 cSt .....	30 g
Ácido esteárico .....	11 g
Trietanolamina .....	4 g
Vaselina filante .....	10 g
Parafina líquida .....	24 g
Água destilada .....	100 g

É um creme ligeiramente gordo que pode desempenhar funções de protecção.

#### 12.1.1.7.3. Pastas

O termo *pasta* ou *pasta dérmica* foi introduzido, nos princípios do século XX, por UNNA e LASSAR, para designar preparações de aplicação cutânea que contêm apreciável quantidade de substâncias pulverulentas. Esta designação tem-se mantido, embora alguns autores prefiram o termo *pasta dérmica* para evitar confusão com as *pastas* de uso interno, que nós considerámos como pastilhas (vol. I, pág. 515).

Abstraindo-nos do excipiente empregado, que pode ser muito diverso, desde a vaselina à gelatina-glicerinada, as pastas caracterizam-se pela existência de uma percentagem de pós em suspensão, superior a 15-20%, sendo vulgares pastas com 50% de pós. Compreende-se que a consistência do excipiente deverá variar consoante a quantidade de pó a incorporar e, assim, as pastas com mais de 50% de pós podem ser veiculadas em óleos vegetais ou minerais, pouco viscosos.

Os pós utilizados na preparação das pastas devem ser finamente tamizados (128 a 180  $\mu$ m de diâmetro de partícula), pois é difícil a homogeneização de partículas grosseiras.

A presença de elevadas concentrações de pós torna as pastas completamente diferentes das pomadas propriamente ditas, pois apresentam um ligeiro efeito secante, absorvendo os exsudados cutâneos, o que se deve à adsorção ou à capilaridade, não causando congestão dos tecidos, como sucede com as pomadas. Os dermatologistas receitam-nas em doenças da pele em que haja tendência para a formação de crostas ou de vesículas.

As pastas são utilizadas para acções estritamente epidérmicas, já que a penetrabilidade dos fármacos que transportam é diminuta. Nestas circunstâncias são especialmente empregadas como veículo de fármacos anti-sépticos e adstringentes. Podem utilizar-se para superfícies cutâneas húmidas ou molhadas, estando indicado, neste caso, o emprego de pastas formadas por excipientes hidrófilos que sejam miscíveis com as secreções da pele (geles hidrossolúveis).

Considerando as pastas em relação aos excipientes que se podem utilizar na sua preparação, podemos dividi-las em dois grupos principais:

- 1.º — *Pastas preparadas com excipientes gordurosos* (vaselina, parafina líquida, lanolina, ceras, banha, silicones, etc.);
- 2.º — *Pastas preparadas com excipientes hidrófilos* (geles de pectina, de gelatina-glicerinada, etc.).

Na Tabela CCVII indicamos a composição de algumas pastas obtidas com excipientes gordurosos.

Na preparação das pastas a operação mais difícil é a *levigação dos pós*, frequentemente conduzida com produtos como os óleos vegetais, a parafina líquida e o próprio excipiente pastoso fundido. Entretanto, a operação pode ser relativamente trabalhosa, havendo casos especiais em que se recomendam substâncias específicas para preparar os pós para a incorporação nos excipientes gordurosos.

GOETTSCH e ZOPF estudaram as relações entre as dimensões das partículas dos pós e os agentes de levigação utilizados. Este trabalho tem extrema importância, pois pode dizer-se que cada composto tem um levigador específico. Assim, para o enxofre têm sido recomendados os polissorbatos 20, 60 e 80, o Myrj 52 e a lanolina; para o alcatrão mineral preconiza-se o polissorbato 20 e para a resorcina propôs-se o PEG 600 ou o propilenoglicol. O miristato de isopropilo, tal como o óleo de rícino, parece ser eficaz na incorporação do óxido de zinco. A Farmacopeia Britânica de 1958 aconselha o seu emprego, se bem que a quantidade de óxido de zinco a incorporar no excipiente seja assaz diminuta (7,5%), não se podendo considerar a fórmula como uma verdadeira pasta.

Geralmente, as pastas de excipiente gorduroso conservam-se bem, embora se possa assinalar um ou outro caso de oxidação dos seus componentes insaturados.

Já a conservação das pastas preparadas com excipientes hidrófilos é bastante precária, sendo invadidas por fungos e necessitando da adição de agentes conservantes (parabenos, ácido benzóico, etc.). Estas pastas serão, de preferência, preparadas no

Tabela CCVII. Composição de várias pastas com excipientes gordurosos

<i>Pasta</i>	<i>Composição</i>	<i>Preparação</i>
Alcatrão	Alcatrão..... 5	Misturar o óxido com o amido; juntar o azeite e o alcatrão e incorporar na mistura da vaselina com a suarda.
	Óxido de zinco ..... 5	
	Amido ..... 45	
	Azeite desacidificado ..... 15	
	Suarda } Vaselina } ãã q.b.p. .... 100	
Óxido de zinco	Óxido de zinco ..... 25	Triturar a mistura do óxido com a terra de infusórios, por meio da banha.
	Terra de infusórios ..... 25	
	Banha benzoinada q.b.p. .... 100	
Óxido de zinco com amido (Pasta de Lassar)	Óxido de zinco ..... 25	Misturar o óxido com o amido e triturar a mistura com uma pequena parte da vaselina que se funde. Incorporar no restante.
	Amido ..... 25	
	Vaselina ..... 50	
Alumínio	Alumínio em pó..... 10	Triturar o alumínio em pó com a parafina líquida; incorporar na pomada.
	Parafina líquida ..... 5	
	Pomada de óxido de zinco, a 20% q.b.p. .... 100	
Tumenol composto	Tumenol amônio ..... 3	Misturar o tumenol com o azeite; juntar o óxido e o talco e incorporar na mistura da suarda com a vaselina.
	Óxido de zinco ..... 10	
	Talco ..... 10	
	Azeite desacidificado ..... 15	
	Suarda } Vaselina } ãã q.b.p. .... 100	

momento do pedido, podendo ser conservadas, por pouco tempo, em recipientes hermeticamente fechados.

As pastas preparadas com excipientes hidrófilos podem ser obtidas com diversas consistências, padronizando-se a sua viscosidade por um ensaio muito simples. Consiste em introduzir 60 ml da preparação num frasco de forma quadrangular, determinando-se o tempo necessário para que a pasta fique com a superfície horizontal quando se faz repousar o frasco sobre uma das suas faces laterais. Uma pasta fina exige, aproximadamente, uma hora para que se observe o fenómeno citado, denominando-se *geleia horizontal* a camada formada.

É possível, também, referir a consistência em função do ângulo que a superfície de uma geleia forma com a vertical ao fim de uma hora de repouso. Deste modo, as geleias espessas podem originar ângulos de 40°, 50°, etc., mensuráveis nesse tempo.

Entre os excipientes hidrófilos mais utilizados na preparação de pastas é de citar a pectina, podendo empregar-se, ainda, a metilcelulose e a goma adraganta.

Em regra, o hidrocolóide é tratado por uma pequena quantidade de glicerina e, posteriormente, adicionado de água quente. Os pós medicamentosos a incorporar devem ser triturados com a restante glicerina (nalguns casos dispensa-se a molhagem prévia do hidrocolóide com glicerina), até que formem uma massa mole que, depois, se adiciona às dispersões dos hidrocolóides.

As pastas de gelatina-glicerinada com óxido de zinco são também conhecidas por *colas de Unna*<sup>1</sup>, podendo apresentar-se mais ou menos duras, consoante a quantidade de gelatina utilizada. Comportam-se como geles rígidos que se devem aquecer a banho-maria, a 40-45°C, antes da aplicação. É conveniente, como com todas as pastas hidrófilas, adicionar um conservante (metilparabeno a 0,1%, ácido benzóico a 0,2%, etc).

Na Tabela CCVIII indica-se a composição de duas colas de Unna.

Tabela CCVIII. Composição de colas de Unna

<i>Componentes</i>	<i>Consistência branda</i>	<i>Consistência dura</i>
Óxido de zinco	15 g	15 g
Gelatina	15 g	30 g
Glicerina	35 g	30 g
Água	35 g	25 g
Metilparabeno	0,1 g	0,1 g

Para preparar estas colas principia-se por embeber a gelatina na água fria, adicionando-se, então, a glicerina e aquecendo-se, a banho-maria, até dissolução. Completa-se o peso de 85 g com água, se necessário, e incorpora-se o óxido de zinco finamente dividido.

Estas pastas empregam-se, correntemente, no tratamento das varizes. Quando haja úlceras varicosas convém proceder à esterilização da gelatina que, dada a sua origem, pode conter esporos do bacilo do tétano. A esterilização deve ser conduzida em autoclave, à temperatura de 112°C, pois o aquecimento a temperaturas mais elevadas pode prejudicar a solidificação da gelatina ao dar-se o arrefecimento.

As pastas de pectina, que foram estudadas por MACLAY e colaboradores, preparam-se misturando a pectina com glicerina e ajuntando, depois, a água ou o veículo aquoso, que se misturam por agitação:

Pectina .....	5 g
Glicerina .....	10 g
Solução de Ringer.....q.b.p.	60 g

<sup>1</sup> PAUL UNNA, dermatologista alemão (1850-1929).

Mistura-se a pectina com a glicerina e, agitando sempre, vai-se adicionando a solução de Ringer aquecida a 80°C.

A fórmula citada pode constituir um veículo para a incorporação de pós medicamentosos. A sua conservação é precária, pois acaba por se liquefazer ao fim de algum tempo de armazenagem, o que pode dever-se à hidrólise enzimática da pectina, provocada pelo desenvolvimento de fungos. Este fenómeno pode evitar-se por adição de nipagin ou de ácido benzóico.

Ao lado das pastas citadas não queremos esquecer as chamadas *pastas de água*, de consistência mole, que se preparam pela simples incorporação de pós numa mistura de água com glicerina. É exemplo destes medicamentos a *pasta de Darier*<sup>1</sup> (pasta zíncica de Darier):

Óxido de zinco.....	25 g
Carbonato de cálcio .....	25 g
Glicerina .....	25 g
Água destilada .....	25 g

Os pós, convenientemente tamisados e misturados, incorporam-se na solução hidro-glicérica, agitando-se até dispersão o mais perfeita possível.

As fórmulas referidas são sempre preparadas por incorporação dos princípios activos (quando no estado de pó, este deve ser finamente dividido) em glicerado de amido, quanto baste para 100 gramas.

#### 12.1.1.7.4. Geles ou Pomadas-geleias

Segundo a F.P. consideram-se como *geles* ou *pomadas-geleias* as que são constituídas por geles minerais ou orgânicos.

Os excipientes utilizados nestas pomadas são de variados tipos, tendo como característica comum as suas propriedades coloidais, originando, em contacto com a água, geles mais ou menos espessos, de consistência pastosa, que permitem a incorporação de substâncias nas suas malhas.

Os geles classificam-se em *hidrófobos* ou *oleogeles* e *hidrófilos* ou *hidrogeles*. No primeiro caso os seus excipientes são gordurosos, como a parafina líquida e óleos diversos. A gelificação destes produtos consegue-se por adição de polietileno, anidrido silícico, sabões de alumínio ou de zinco, etc. Já os geles hidrófilos têm como excipiente a água ou diversos glicóis, como a glicerina e o propilenoglicol. Estes líquidos são gelificados por intermédio de várias substâncias, tais como a goma adragante, a goma de

<sup>1</sup> A. DARIER, dermatologista francês (1856-1938).

caraia, o amido, derivados da celulose, silicatos de alumínio e magnésio (argilas, bentonite, veegum), pectina, alginatos, carbopols, álcool polivinílico, etc.

Quando os hidrogéis contêm glicerina, sorbitol ou propilenoglicol e amido tomam o nome particular de *glicerados*.

Sem dúvida os geles hidrófilos são mais utilizados, sendo relativamente pequena a quantidade de preparações apresentadas como oleogéis. Entre estes são, contudo, de salientar o plastibase ou *jelene* e a *osmodermine*, tendo esta última tido largo emprego farmacêutico. Trata-se no fundo de dois preparados similares em que derivados do petróleo, líquidos, sofreram gelificação por mistura com hidrocarbonetos, como o polietileno.

De uma maneira geral, os excipientes para as pomadas-geleias são bem tolerados pelos tecidos e possuidores de acção epidérmica. Além das incompatibilidades que descrevemos a propósito de cada um, as pomadas com eles obtidas estão sujeitas a dois tipos de alteração:

- a) Representam um meio favorável para o desenvolvimento de microrganismos, designadamente bolores, sendo indispensável a adição de um fungicida (ácido benzóico ou para-hidroxibenzoato de metilo e propilo);
- b) Secam rapidamente, sendo obrigatório conservá-las ao abrigo do ar, em embalagens herméticas.

As pomadas-geleias têm, em geral, um efeito emoliente e refrescante, mas a sua rápida secagem transforma-as, muitas vezes, numa película quebradiça quando aplicadas na epiderme. É, por isso, frequente a inclusão de glicerina, que faz com que as películas formadas fiquem elásticas e protejam melhor a pele.

Por outro lado, estas pomadas são susceptíveis de não apresentar poder de penetração cutânea, já que os seus excipientes, formados por grandes moléculas coloidais, não podem atravessar a epiderme intacta e, também, não mostram qualquer espécie de afinidade para as proteínas da pele, não originando absorção bioquímica. Entretanto, alguns geles, como os que contêm carbopols, são dotados de boa penetrabilidade cutânea. Por outro lado, pode incrementar-se a penetração desde que se adicionem substâncias como a trietanolamina, álcool isopropílico, propilenoglicol e polietilenoglicol.

A preparação das pomadas-geleias pode dividir-se em duas partes: preparação do excipiente e incorporação dos princípios activos.

Ao tratarmos dos excipientes indicámos vários veículos compostos, adequados a diversas formulações medicamentosas. Por vezes, como sucede com a metilcelulose, é aconselhável misturar os fármacos pulverulentos com a glicerina do excipiente, o que facilita a homogeneização do preparado. Assim, por exemplo, a preparação de uma pomada-geleia contendo 10% de óxido de zinco, cujo excipiente seja um gele de metilcelulose (5-10%), pode decorrer nos seguintes moldes: prepara-se o gele de metilcel-

lulose em água, na qual se dissolveu, previamente, o conservante; incorpora-se o óxido de zinco na glicerina e adiciona-se esta mistura ao gele, homogeneizando-se em seguida.

Uma fórmula de excipiente para uma preparação deste género é a seguinte:

Metilcelulose (Cellojel C).....	4-6	g
Glicerina.....	20	g
Metilparabeno.....	0,1	g
Água destilada .....	q.b.p.	100 g

Dissolver o conservante na água, tratar a metilcelulose por cerca de metade da solução aquecida, previamente, à fervura. Ajuntar a água restante e a glicerina (que pode conter o óxido de zinco), arrefecidos a temperatura baixa. Agitar e deixar repousar na geleira, por duas horas.

Os geles de carbopols (1-1,5%), de carboximetilcelulose, de pectina e de alginatos são obtidos em condições semelhantes, já anteriormente descritas.

Uma fórmula de gele misto de metilcelulose com carbopol, a qual originou uma boa preparação lubrificante, é a seguinte:

Methocel 90 H.C. 4000.....	0,8%
Carbopol 934 .....	0,24%
Propilenoglicol .....	16,7%
Metilparabenó .....	0,015%
Solução de hidróxido de sódio.....	q.b. para pH 7
Água desmineralizada .....	q.b.p. 100%

Dispersar a metilcelulose em 40 ml de água a 80-90°C. Deixar esta dispersão no frigorífico de um dia para o outro. Dispersar o carbopol em cerca de 20 ml de água. Ajustar o pH a 7 com solução de hidróxido de sódio a 1% (devem ser necessários cerca de 12 ml). Completar o volume de 70 ml com água. Dissolver o nipagin no propilenoglicol e completar o volume, agitando com cuidado para evitar a incorporação de ar.

Os geles de argilas podem preparar-se triturando-as com glicerina e água e deixando em repouso até gelificação.

PROUT e HARRIS sugeriram o emprego da associação de ácido silícico à lanolina, vaselina e parafina líquida. A preparação deste oleogele corresponde à seguinte fórmula:

Ácido silícico.....	45	g
Lanolina.....	5	g
Parafina líquida .....	15	g
Vaselina .....	q.b.p.	100 g

Pode ser executada misturando a lanolina com a parafina e triturando o ácido com a mistura; só depois se incorporam na vaselina, triturando juntamente.

Dentro dos geles hidrófilos são de considerar os *glicerados*. Em 1858, o farmacêutico SCHACHT verificou que o aquecimento do amido com a glicerina originava um gele, que recomendou como excipiente de pomadas. Esta mistura foi inscrita em várias farmacopeias com o nome de *Unguentum glycerini*, *Glycerinum amyli* e *Glyceritum amyli*.

O emprego deste veículo tem sido bastante difundido até aos nossos dias, havendo numerosas farmacopeias que o prescrevem como excipiente para pomadas.

Às preparações obtidas dá-se o nome de *glicerados* (adoptado entre nós), *glicerolados* e *gliceritos*, termo que consideramos impróprio, uma vez que o sufixo *ito* se emprega para designar as soluções completas.

Na Farmacopeia Portuguesa IV definem-se os glicerados como uma variedade de pomadas (noção instituída por Demarquay) cujo excipiente é constituído por *glicerado comum*. Estas preparações são bem toleradas pelos tecidos e só possuem um muito fraco poder de penetração cutânea. Sob esta forma têm-se utilizado pomadas contendo ácido tânico, fenol, ácido salicílico, óxido de zinco, subnitrato de bismuto, tanino, etc. Com certa frequência, incorporam-se no glicerado comum quantidades muito elevadas de pós (30-33% de ZnO, 16% de tanino, etc.), o que torna as preparações análogas às *pastas*.

Para obtenção de um bom *glicerado comum* deve partir-se do amido de trigo ou de mandioca, não sendo aconselháveis os amidos de arroz ou de milho, cujos grãos, mais duros, não são facilmente gelificáveis a temperaturas que não promovam a desidratação da glicerina, com formação de acroleína (irritante e alergénica). A glicerina utilizada deve ser isenta de ácidos, já que a presença destes, além de tornar o glicerado irritante, provocaria o desdobramento do amido em amilodextrina, dextrina e glucose.

O aquecimento deve conduzir-se a uma temperatura inferior à que origina a formação da acroleína ( $\pm 140^{\circ}\text{C}$ ), podendo considerar-se dois tipos fundamentais de preparação: aquecimento a calor brando por interposição cuidadosa do amido em água e posterior adição de glicerina, ou aquecimento a  $110^{\circ}\text{C}$ , ou mesmo mais, da mistura de amido, água e glicerina. Qualquer dos processos citados obriga à agitação enérgica e continuada das misturas.

O primeiro processo leva à obtenção de um bom glicerado, embora tenha o inconveniente de ser mais demorado do que o segundo. Quando se opera por este último método, deve haver o cuidado de não deixar elevar a temperatura a valores críticos, o que é por vezes difícil, já que se trabalha a fogo directo. Um processo que nos parece prático e com o qual temos tido bons resultados consiste em agitar a mistura com o próprio termómetro, o que permite um controlo constante da temperatura.

Entretanto, anotemos que esta técnica só é realizável com pequenas produções, como 100 g de glicerado, não sendo praticável em escala industrial.

As proporções relativas do amido, água e glicerina para preparar o glicerado comum (glicerado de amido) são variáveis de farmacopeia para farmacopeia, indicando-se na Tabela CCIX algumas das fórmulas preconizadas.

Tabela CCIX. Composição do glicerado comum, segundo várias farmacopeias

Componentes	Arg.	Brit.	Farmacopeias			
			Codex	Chil.	Mex.	U.S.P. XV
Amido	10 g	8,5 g	10 g	10 g	2,5 g	10 g
Água	15 g	17,0 g	10 g	10 g	q.b.	20 g
Glicerina	80 g	74,5 g	130 g	90 g	30,0 g	70 ml

A F.P. IV inscreve a seguinte preparação:

Amido de mandioca .....	5 g
Água .....	10 g
Glicerina .....	85 g

Mistura-se o amido com a água, junta-se a glicerina e aquece-se à temperatura de 60-80°C, agitando-se até que o gele formado fique translúcido.

O glicerado assim preparado apresenta-se como um gele translúcido, solúvel em água, com reacção neutra ao tornasol, cheiro amiláceo e sabor adocicado.

As fórmulas do glicerado de amido, que possuem elevada quantidade de água, tendem a ficar menos viscosas e a originar uma separação de fases ao fim de algum tempo de armazenagem. Esta ocorrência pode minimizar-se adicionando-lhes 0,5% de goma adraganta. Quantidades de água demasiado pequenas (menos do que 10%) tornam o glicerado seco ao fim de alguns dias de preparação.

Com o nome de *sorbitolado de amido* foi descrita uma preparação em que se substituiu a glicerina pelo sorbitol aquoso (a 70%). GONZALES LANUZA, autor do processo, aconselha o aquecimento, por 5 minutos, de 6 gramas de amido de trigo com 12 gramas de água e 42 gramas de sorbitol a 70%. Este sorbitolado pode substituir o glicerado de amido em casos específicos, não se recomendando a sua adição à vaselina líquida ou à lanolina, já que as bases preparadas secam rapidamente.

Os glicerados podem ser invadidos por fungos, pelo que se recomenda sejam preparados extemporaneamente, ou, em caso contrário, sejam adicionados de nipagin a 0,1% ou ácido benzóico a 0,2%.

A F.P. IV inscreve dois glicerados medicamentosos — o de *óxido de zinco* e o de *subnitrato de bismuto*, ambos preparados por mistura de 90 gramas de glicerado comum com 10 gramas de cada um daqueles fármacos.

Outras preparações medicamentosas não oficiais entre nós mas correntemente empregadas são os glicerados de *óleo de cade* (glicerado cádico), que se empregou no tratamento das psoríases, de *tanino*, de *alcatrão*, de *ácido bórico* e de *fenol composto*. Na Tabela CCX indicam-se as composições desses glicerados.

Tabela CCX. Composição de vários glicerados medicamentosos

<i>Glicerado</i>	<i>Princípios activos em excipiente constituído por glicerado comum</i>
Ácido bórico	Ácido bórico, a 10%
Ácido tânico	Ácido tânico, a 10% ou Ácido tânico, a 16% (Codex) ou Ácido tânico, a 20% (Fonseca e Alves)
Alcatrão	Alcatrão, a 10%
Fenol composto	Fenol, a 1,64% Ác. salicílico, a 1,64% e Ác. tartárico, a 4,84% (Farm, Venez.)
Óleo de cade	Óleo de cade, a 15% e Extracto fluido de quilaia, a 1% (Fonseca e Alves)
Óxido de zinco	Óxido de zinco, a 33% (Codex) ou Óxido de zinco, a 10% (F. P. IV)

#### 12.1.1.7.5. Pomadas oftálmicas

Segundo a monografia «Pomadas oftálmicas» da Farmacopeia Portuguesa V, este tipo de preparações destina-se a ser aplicado nas conjuntivas e devem ser estéreis. Nestas circunstâncias, são preparadas assepticamente, em regra com excipientes não aquosos e de baixo ponto de fusão ou fácil difusão, previamente esterilizados.

As substâncias incorporadas no excipiente devem ser finamente divididas, de modo a assegurar-se uma perfeita homogeneidade do produto, que não poderá irritar a conjuntiva ou a córnea oculares.

A preparação destas pomadas pode ser conduzida por dois processos fundamentais:

- 1.º — Se o fármaco é hidrossolúvel, deve dissolver-se em água estéril, incorporando-se a solução no excipiente fundido e agitando até solidificação. O volume de água empregado deve ser o menor possível;
- 2.º — Se o fármaco é insolúvel ou dificilmente solúvel em água, é aconselhável porfirizá-lo, recorrendo a uma pequena quantidade de excipiente, naturalmente líquido ou fundido no momento do emprego.

Os excipientes são, habitualmente, bases gordurosas (vaselina, parafina líquida com vaselina, lanolina com parafina líquida e vaselina, pomada amarela ou branca da U.S.P., etc.), que se misturam por fusão, se filtram e se esterilizam a 150°C, durante uma a duas horas.

Uma das misturas mais utilizadas é constituída pela associação seguinte:

Lanolina.....	10 g
Vaselina puríssima .....	80 g
Parafina líquida.....	10 g

Em alguns casos podé substituir-se a parafina líquida por igual peso de vaselina puríssima mas, em regra, a pomada fica demasiado consistente (uma pomada oftálmica deve difundir-se facilmente quando aplicada, o que atesta a favor do seu baixo ponto de fusão, se considerarmos a temperatura do corpo como próxima de 37°C).

Algumas farmacopeias, como a Helvética, aconselham o emprego da *vaselina amarela* que, não tendo sido refinada por oxidantes poderosos, tem menos probabilidades de ser irritante para a mucosa ocular.

A Farmacopeia Dinamarquesa inscreve um outro excipiente, a que chama *Oculentum simplex*:

Vaselina puríssima .....	65,5 g
Álcool cetílico.....	0,4 g
Lanolina.....	4,6 g
Parafina líquida.....	30,0 g

o qual tem a vantagem de poder incorporar maior quantidade de água do que o anterior ( $\pm 30\%$ ).

Usa-se, ainda, a vaselina hidrófila (U.S.P.) como excipiente, já que tem, igualmente, a possibilidade de absorver apreciáveis quantidades de água ou de soluções aquosas. Da mesma forma se explica a presença da lanolina (emulgente A/O), que possui ainda certo efeito emoliente.

Se bem que se possam utilizar alguns excipientes com propriedades emulsionantes de óleo em água, o seu uso não está muito difundido, pois são irritantes da mucosa ocular, em parte pela presença de tensioactivos. O mesmo se diz em relação aos excipientes hidrodispersíveis, como os polietilenoglicóis. A metilcelulose e a CMC podem, todavia, ser utilizadas em geles, que não oferecem o perigo de injuriar os órgãos visuais.

GOLDSTEIN sugeriu um gele de carboximetilcelulose, o qual é tido como não irritante, mas que nos parece pouco de aconselhar, dada a sua concentração em humectante:

Carboximetilcelulose (média viscosidade) .....	6,0 g
Glicerina (ou sorbitol).....	12,5 g
Clorobutanol .....	0,5 g
Água esterilizada .....	90,0 g

Pelas razões apontadas, a maioria das pomadas oftálmicas é obtida com excipientes gordurosos ou emulsivos de A/O, o que tem o inconveniente de só originar uma cedência muito lenta dos fármacos incorporados.

MIRIMANOFF e KANAWATI chamaram a atenção para este facto, que foi também considerado pelos autores japoneses HAGIWARA e SUGIURA, os quais preconizaram o uso de um excipiente O/A, próprio para rápida acção medicamentosa e constituído pela associação de 10 partes de polissorbato 80 com 90 partes de óleo de ricino.

Entre os fármacos que se empregam na preparação de pomadas oftálmicas são de citar os sais de alcalóides, o óxido de mercúrio, algumas sulfamidas, como a sulfacetamida, vários antibióticos, corticosteróides e anestésicos locais.

Nem todos os fármacos que se incorporam em excipientes para pomadas oftálmicas se encontram esterilizados, embora essa precaução seja sempre desejável. Assim, quando possível, o farmacêutico deverá recorrer a pós ou até a soluções já esterilizadas, mas tem de se aceitar que, em alguns casos, se seja compelido a empregar fármacos não estéreis.

A incorporação dos pós nos excipientes esterilizados deve fazer-se empregando material também estéril (almofarizes, espátulas, etc.), o que se consegue por autoclavagem. As pedras-mármore e os pórfiros devem tornar-se assépticos por lavagem com soluções de desinfectantes, como o álcool de 70°. Estes cuidados têm uma excepcional importância, especialmente se a pomada se destinar a ser aplicada em pacientes que apresentem lesões da córnea.

Em alguns casos pode adicionar-se um conservante à própria pomada, como o cloreto de benzalcónio a 1:5000. De preferência, todas as operações inerentes à preparação devem ser levadas a cabo em câmaras assépticas.

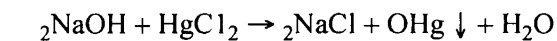
Quando as substâncias medicamentosas são hidrossolúveis, como acontece com os sais de alcalóides, sulfacetamida sódica, etc., a homogeneização da pomada não oferece qualquer dificuldade. Entretanto, é, mesmo assim, aconselhável homogeneizá-la num laminador.

As pomadas oftálmicas preparadas com fármacos insolúveis nos excipientes gordos e que se não possam dissolver na água obrigam a uma homogeneização mais trabalhosa (porfirização), seguida de apreciação do tamanho das partículas suspensas. Em regra, os *pós micronizados* satisfazem mais facilmente aos requisitos enunciados, pois considera-se que, numa boa pomada oftálmica, as partículas suspensas tenham diâmetros médios de 20 a 25  $\mu\text{m}$ , não devendo existir partículas com mais de 50  $\mu\text{m}$  de diâmetro.

Muitas vezes é difícil conseguir tal perfeição, sendo correntes pomadas cujas partículas são maiores do que este limite (270 *mesh*. = 53  $\mu\text{m}$ , da escala de Tyler).

A Farmacopeia Portuguesa V especifica que quando se observa ao microscópio uma quantidade de pomada correspondente a 10  $\mu\text{g}$  de substância activa não mais de 20 partículas poderão exibir dimensão superior a 25  $\mu$  e só duas delas podem ultrapassar 50  $\mu\text{m}$ . Nenhuma partícula deverá ter dimensão máxima superior a 90  $\mu\text{m}$ .

Em todos os casos é útil empregarem-se pós extremamente finos, obtidos, em regra, por micronização e, menos vezes, por cristalização controlada. Está neste último caso o óxido amarelo de mercúrio, que se pode obter, no estado muito dividido, por reacção entre o cloreto mercúrico e o hidróxido de sódio em presença de água:



Alguns corticosteróides, como o acetato de cortisona, são pulverizados por cristalização em meio acetónico ou etanólico.

Na indústria, as pomadas oftálmicas contendo partículas sólidas em suspensão sofrem uma homogeneização no laminador e podem, seguidamente, ser sujeitas a outra homogeneização que consiste em as obrigar a passar, sob pressão e a quente, entre cilindros canelados que as esmagam ainda mais eficazmente do que os laminadores.

Ao lado do problema das partículas de fármacos sólidos em suspensão tem-se hoje, repetidamente, chamado a atenção para a presença de detritos metálicos nas pomadas oftálmicas. Segundo CAVATORTA e colaboradores, as partículas metálicas provêm, em regra, dos bucais das bisnagas de estanho ou de alumínio em que são acondicionadas. Os referidos autores encontraram em várias amostras de tubos metálicos, revestidos interiormente por vernizes, ou não, abundante percentagem relativa de partículas com dimensões de 50/150  $\mu\text{m}$ . Estas partículas podem ser retidas por uma rede de Nylon de 20  $\mu\text{m}$  de abertura de malha, mas se forem filiformes atravessam-na facilmente.

A fim de reduzir estes acidentes, é aconselhável proceder à lavagem dos tubos antes do uso, não os esterilizando pelo calor, mas com uma solução anti-séptica, como o álcool de 70°. Para isso, recomenda-se a imersão das bisnagas em álcool, pelo menos durante 24 horas.

A Farmacopeia Portuguesa V estipula a este respeito que as pomadas oftálmicas sejam acondicionadas em pequenas bisnagas, providas de cânula ou com aplicador anexo, contendo no máximo 5 g de preparação.

Considerados os dois processos fundamentais de preparação das pomadas oftálmicas, passamos a dar exemplos de pomadas obtidas por dissolução em água dos fármacos e incorporação subsequente nos excipientes (Tabela CCXI).

Entre as pomadas obtidas por porfirização dos fármacos com os excipientes figura a de óxido amarelo de mercúrio, que a F.P. (1946) prepara do seguinte modo:

Óxido amarelo de mercúrio.....	2 g
Parafina líquida.....	5 g
Suarda.....	15 g
Vaselina puríssima.....	78 g

Porfirize o óxido com a parafina; junte, a pouco e pouco, a suarda e por fim a vaselina, de modo a obter um produto homogéneo.

Tabela CCXI. Exemplos de pomadas oftálmicas contendo fármacos hidrossolúveis

<i>Pomada</i>	<i>Princípios activos</i>	<i>Excipientes</i>	<i>Preparação</i>
Atropina	Sulfato de atropina 1 g	Lanolina 10 g Vaselina puríssima 80 g Parafina líquida 10 g	Dissolver o sulfato em 2 ml de água e incor- porar a solução no exci- piente (preparado por fusão).
Hioscina ou escopolamina	Bromidrato de escopo- lamina 0,25 g	Idem	Idem
Sulfacetamida	Sulfacetamida sódica 6 g	Vaselina hidrófila 94 g	Dissolver a sulfacetamina em 6 ml de água e incor- porar no excipiente.
Hidrocortisona com neomi- cina	Acetato de hidrocorti- sona 1 g Sulfato de neomicina 0,5 g Cloreto de benzalcónio 0,02 Cloridrato de fenacaína 1 g	Idem	Dissolver a neomicina e o benzalcónio em 2 ml de água; triturar o acetato micronizado, e incorporar no excipiente que já deve conter a fenacaína.

Esta pomada pode preparar-se de forma mais correcta e eficaz pelo processo indi-  
cado no Suplemento àquela F.P.:

Cloreto de mercúrio .....	2,52 g
Solução de hidróxido de sódio .....	3,8 g
Álcool cetílico.....	0,8 g
Suarda.....	2 g
Vaselina puríssima .....	80,2 g

Dissolva o cloreto, com o auxílio do calor, em 150 ml de água; deixe arrefecer. Dilua, em cápsula tarada, a solução do hidróxido com 100 ml de água e junte, a pouco e pouco, agitando, a solução de cloreto, em temperatura que não exceda 15°C; mante-  
nha ao abrigo da luz, durante 1 hora, agitando frequentes vezes. Deixe depositar o pre-  
cipitado, decante o líquido sobrenadante; lave o precipitado, usando 200 a 250 ml de  
água de cada vez, até que as águas de lavagem sejam neutras e isentas de cloretos.  
Elimine, a pouco e pouco, a última porção de água de lavagem até que o resíduo pese  
17 g. Funda a calor brando o álcool cetílico e a suarda; deixe arrefecer e junte ao resí-  
duo; incorpore a vaselina.

A pomada assim obtida fica mais homogénea do que a anterior. Por outro lado, a qualidade do óxido de mercúrio é superior, dado que não contém impurezas, como pode acontecer com o óxido de mercúrio comercial (álcalis, oxicloreto, etc.).

Em qualquer das fórmulas salientamos a presença da lanolina que, além da acção emoliente, tem interesse neste caso, pois o óxido de mercúrio, reagindo com o cloreto de sódio do líquido lacrimal, pode produzir álcalis e cloreto de mercúrio, ambos cáusticos. A lanolina, pelos seus ácidos gordos, neutraliza a alcalinidade e origina sabões de mercúrio, melhor tolerados do que o sublimado.

A *pomada ocular de penicilina* é preparada por porfirização de penicilina G com o excipiente, constituído por lanolina + vaselina + parafina líquida (10:80:10). Embora a penicilina G (sal potássico ou sódico) seja solúvel em água, não se recorre ao processo de dissolução neste veículo, dada a sua instabilidade em meio aquoso (hidrólise).

As pomadas oftálmicas podem considerar-se medicamentos de acção lenta e prolongada. Efectivamente, mantêm o fármaco em contacto demorado com o saco conjuntival, pois são preparadas com excipientes gordurosos que dificilmente se misturam com as lágrimas. Mesmo com excipientes emulsivos de A/O, uma vez que o fármaco se encontra na fase aquosa, carecem de algum tempo de contacto com o líquido lacrimal para que possam desempenhar a sua acção.

#### 12.1.1.8. Incompatibilidades

Segundo VAN ARKEL, sempre que se fala de incompatibilidades em farmácia trata-se de reacções provocadas por substâncias que, associadas numa mesma forma farmacêutica, sofrem modificações imprevistas e desvantajosas, indesejáveis do ponto de vista técnico, e desfavoráveis quanto à acção pretendida pelo médico.

Estas modificações não se devem, unicamente, às reacções entre os vários fármacos, mas podem ocorrer, e esse é o caso mais geral, por reacções entre os princípios activos, os excipientes e adjuvantes, entre os excipientes e adjuvantes, ou, finalmente, por influência de certos constituintes dos recipientes sobre as preparações que acondicionam.

Com frequência, as incompatibilidades são detectadas por simples observação visual das preparações (aparecimento de colorações, formação de grumos, ruptura das emulsões), mas há casos em que se traduzem em fenómenos mais subtis, como a perda ou a diminuição da actividade dos fármacos.

Há situações em que os princípios activos, em presença de determinados excipientes, não são difundidos com facilidade, outras ainda em que os conservantes perdem o seu poder anti-séptico, por se terem complexado com os veículos ou com os fármacos.

A propósito de cada excipiente, considerámos, nos capítulos anteriores, as incompatibilidades que mais correntemente surgem durante a preparação ou a armazenagem das pomadas. Parece-nos de interesse sistematizar, nesta altura, o que a literatura actual

menção a esse respeito, procurando citar exemplos de incompatibilidades entre os excipientes, fármacos e adjuvantes.

Os *hidrocarbonetos saturados* (vaselinas e parafinas), sendo corpos apolares e inertes em relação à maioria dos fármacos, não criam dificuldades de monta na tecnologia das pomadas. Entre as incompatibilidades mais vulgares, assinalamos a separação de fases com o bálsamo do Peru (o que se evita adicionando uma quantidade de óleo de ricino igual à de bálsamo, ou juntando um tensioactivo lipófilo, como os Spans) e o aparecimento de cor acastanhada quando se lhes incorpora o fenol, o que se deve aos resíduos peroxídicos existentes nos hidrocarbonetos.

A *suarda* é incompatível com as essências, sais de prata, mercúrio e chumbo e com a glicerina. A presença de peróxidos leva a rejeitá-la na obtenção de pomadas de penicilina e de neomicina (perda de 8% ou 20% de actividade, conforme é anidra ou hidratada, ao fim de 8 dias).

Para BARR e GUTH a lanolina impede a acção anti-séptica de vários fármacos (ácido bórico, sulfatiazol, fenol).

A *pomada de álcoois da lã* (álcoois da lã, vaselina, parafina sólida e parafina líquida, na proporção de 6:10:24:60), quando hidratada com peso igual de água (emulsão A/O), é incompatível com várias substâncias, como os alcatrões, o enxofre, o calomelanos, o fenol e o salicilato de metilo. Segundo CLARK e KITCHEN, esta alteração pode atenuar-se desde que os álcoois da lã se encontrem isentos de produtos de oxidação.

A *vaselina hidrófila* (vaselina colesterinada) é compatível com numerosos fármacos, mas há ruptura das emulsões aquosas (A/O) a que pode dar origem, quando se lhe associa a cânfora.

Os *sabões alcalinos*, que apresentam numerosas incompatibilidades a que já fizemos referência, não permitem a adição de resorcina ou de ácido salicílico, que se tornam corados. Do mesmo modo, não é aconselhável, por ser difícil, a incorporação de essência de terebintina ou de clorofórmio numa diadermina.

Os *ésteres dos polietilenoglicóis*, como os Myrjs, podem favorecer o desenvolvimento de fungos e de *Pseudomonas aeruginosa*, microrganismos que produzem esterases, hidrolisantes dos ésteres esteáricos. Nestas condições, a pomada-emulsão pode desfazer-se, pois o agente emulsivo foi destruído.

De modo semelhante são destruídos os Spans e Tweens pela acção das esterases de *P. aeruginosa*.

Os emulgentes sulfurados, como o sulfato de laurilo e sódio, são incompatíveis com produtos catiónicos. Aquele sal destrói, rapidamente, a bacitracina, e, mais lentamente, o sulfato de neomicina.

A *pomada hidrófila*, quando adicionada de  $KI_3$  ( $\pm 4\%$ ), apresenta uma ligeira separação da fase aquosa ao fim de 24 horas de repouso.

Os *polietilenoglicóis* formam complexos, que foram estudados por HIGUCHI, com o iodo, os fenóis, o nipagin e o nipazol. Entretanto, a complexação dos parabenos é infe-

rior à do fenol. Com as sulfamidas contendo radicais sulfatiourea, os PEG produzem libertação de  $H_2S$  e com as restantes sulfamidas originam colorações diversas.

Trata-se de fenómenos de redução, devidos a aldeídos existentes nos PEG, os quais se minimizam quando essas impurezas estão ausentes. Desta forma se explica, também, a incompatibilidade dos polietilenoglicóis com os oxidantes, como a cloramina a 0,1 g por grama de pomada (10 % de cloro activo são consumidos imediatamente; ao fim de 24 horas há uma destruição de 20%, só depois se estabilizando o processo).

A *metilcelulose* é incompatível com os fenóis (fenol, resorcina e clorocresol) e origina complexos com o nipagin. Este último facto verifica-se, também, em geleias de carboximetilcelulose, o que tem impedido de utilizar os parabenos como conservantes. Relembremos, por último, que a carboximetilcelulose é incompatível com os compostos catiónicos.

Numa tentativa de resumir, num quadro, as mais importantes incompatibilidades dos excipientes das pomadas com os diversos fármacos, apresentamos a Tabela CCXII, baseada num trabalho de OSLET.

Tabela CCXII. Incompatibilidades de alguns excipientes de pomadas

<i>Fármaco</i>	<i>Pomadas de álcoois da lã (A/O)</i>	<i>Pomada emulsiva (O/A)</i>	<i>Pomada hidrófila com tensioactivo não iónico</i>	<i>Pomada de PEG</i>
<i>Antibióticos</i>				
Penicilina	(+++)	(+++)	(+++)	—
Cloranfenicol	+++	+++	+++	+++
Tirotricina	+++	++	—	+++
Sulfato de neomicina	+++	—	?	+++
Bacitracina	(+++)	—	(+++)	—
<i>Esteróides</i>				
Hidrocortisona	+++	(++)	+++	(++)
Prednisolona	+++	(++)	+++	(++)
<i>Fenóis</i>				
Resorcina	++	+++	—	(+)
Pirogalhol	++	+++	—	—
Fenol	++	+++	—	—
Ác. salicílico	++	++	—	++
<i>Sulfamidas</i>				
Sulfatiazol	(+++)	+++	+++	coloração
Sulfatiourea	+++	+++	—	—
Sulfisomidina	+++	+++	?	coloração

Tabela CCXII. (Continuação)

<i>Fármaco</i>	<i>Pomadas de álcoois da lã (A/O)</i>	<i>Pomada emulsiva (O/A)</i>	<i>Pomada hidrófila com tensioactivo não iónico</i>	<i>Pomada de PEG</i>
<i>Alcatrões</i>				
Alcátrão mineral	—	+++	++	+
Coaltar saponinado	—	+	+	++
Ictiol	—	+	+	++
<i>Compostos metálicos</i>				
ZnO	+++	+++	+++	+++
TiO <sub>2</sub>	+++	+++	+++	+++
ClHgNH <sub>2</sub>	+++	+++	++	++
HgO, vermelho	+++	+++	++	coloração
AgNO <sub>3</sub>	+++	+++	—	—
<i>Anestésicos locais</i>				
Anestesia	+++	+++	+	+++
Novocaína, HCl	+++	+	(+)	+++
Cocaína, HCl	+++	+	(+)	+++
<i>Anti-sépticos</i>				
Hexaclorofeno	+++	+++	+	+++
Tripaflavina	+++	+	++	?
Rivanol	+++	—	++	coloração
Iodo e iodetos	+++	++	+	—
<i>Diversos</i>				
Ác. bórico	+++	++	+++	+++
Ác. undecilénico	+++	++	+++	+++
Ác. tânico	+++	++	—	—
Enxofre	++	++	++	+++
Cânfora	++	++	++	++

+++ O princípio activo, nas concentrações habituais, é compatível.

++ Boa compatibilidade, nas concentrações habituais

+ Só é compatível em pequena concentração.

— Incompatível.

( ) Diminuição parcial da actividade do princípio activo.

É particularmente curioso o que sucede com o metil e propilparabeno em relação a um considerável número de substâncias que se empregam, correntemente, em muitas pomadas. Com efeito, estes conservantes podem ser fixados por várias macromoléculas numa apreciável extensão. A Tabela CCXIII dá ideia do grau de ligação entre os parabenos e uma série de macromoléculas.

Tabela CCXIII. Grau de fixação dos metil e propilparabenos por várias macromoléculas.

<i>Macromolécula (2 %)</i>	<i>Metilparabeno livre %</i>	<i>Propilparabeno livre %</i>
Gelatina	92	89
Metilcelulose	91	87
Carbowax 4000	84	81
PVP	78	64
Myrj 52	55	16
Polissorbato 20	43	14
Polissorbato 80	43	10

Segundo E. BERKLEY — Am. Perf. Aromat., 73, 33, (1959)

É, portanto, de admitir que em pomadas contendo aqueles conservantes o efeito bacteriostático e fungistático fique largamente comprometido desde que se encontre presente qualquer das macromoléculas assinaladas. Por este facto, os dois produtos citados são, muitas vezes, substituídos pelo ácido sórbico.

#### 12.1.1.9. Acondicionamento e conservação das pomadas

O acondicionamento e a conservação das pomadas não podem considerar-se isoladamente, pois, em larga medida, a estabilidade das preparações depende da sua forma de acondicionamento.

Vimos já, a propósito dos excipientes, que muitos destes veículos tendem a oxidar-se, a hidrolisar-se ou a perder água por evaporação. Vimos, ainda, que muitas pomadas, como os cremes de óleo em água e as pomadas-geleias, são facilmente invadidas por microrganismos (bactérias e fungos), responsáveis por numerosas alterações, designadamente a perda do equilíbrio físico do sistema. A ruptura das emulsões e a modificação da consistência de uma pomada são algumas das consequências mais frequentemente observadas. Compreende-se, assim, que na indústria farmacêutica seja conveniente manter em repouso, por alguns dias, as pomadas, depois da preparação, só posteriormente se acondicionando de forma definitiva.

Este “amadurecimento” das preparações tem a vantagem de poderem ser detectadas, precocemente, as mais flagrantes alterações, muito em especial aquelas que se traduzem por uma modificação do equilíbrio físico da pomada. Assim, as pomadas, depois de homogeneizadas, são conservadas em recipientes de média capacidade, construídos em cobre, alumínio ou aço (cujas paredes internas são revestidas por lacas de resinas plásticas), ou, ainda, em aço inoxidável (aço cromo-molibdénio), solução que consideramos preferível, do ponto de vista técnico, mas que tem o inconveniente do seu elevado preço.

Procede-se, então, ao acondicionamento, para o que se podem utilizar *boiões* (vidro, porcelana, materiais plásticos) ou *tubos de material plástico*, ou de *metal*.

O uso dos boiões está em franco declínio, pois, embora se prestem ao acondicionamento automático, apresentam sérios inconvenientes: obrigatoriedade da colocação da sua tampa, individualmente, adaptada à mão, o que não permite ultrapassar uma cadência semi-industrial; presença de ar entre a superfície da pomada e a da tampa; falta de estanquidade, o que favorece os fenómenos de alteração. Por outro lado, compreende-se que não é de advogar o uso de boiões para acondicionar pomadas de fase aquosa externa, dada a grande superfície de exposição que apresentam. Pela mesma razão, não servem para acondicionar pomadas contendo fármacos ou excipientes eminentemente oxidáveis ou redutíveis. O óxido amarelo de mercúrio, por exemplo, seria facilmente reduzido pela acção da luz, enegrecendo a pomada se esta estivesse acondicionada em boiões.

Alguns materiais plásticos podem ceder constituintes dotados de certa toxicidade, outros, como a baquelite, libertam amoníaco (que reagiria com o HgO, resorcina, ácido salicílico, etc.), e todos estes factos têm levado a limitar o emprego dos boiões.

Entretanto, compreende-se que na pequena oficina de Farmácia se continuem a empregar boiões como forma de acondicionamento das pomadas, já que o seu enchimento é muito simples e que o recipiente é recuperável. Em certos casos, mesmo, achamos legítimo o emprego destes recipientes na indústria, como acontece quando a pomada é dispensada em quantidades elevadas e se destina a ser aplicada em grandes superfícies do corpo (cold-creams, diaderminas, etc.).

O acondicionamento em tubos (bisnagas), é, sem dúvida, a forma mais racional de dispensar a maioria das pomadas, sendo este o processo a que quase sempre se recorre quando se trabalha em escala industrial.

Os *tubos de estanho*, que são inertes quimicamente, são dotados de elevada plasticidade, mas pouco acessíveis do ponto de vista económico. Como substitutos mais baratos empregam-se, às vezes, os tubos de chumbo estanhado que, ao contrário dos anteriores, já não mostram uma inércia química tão grande (numerosos sais podem reagir com os seus componentes metálicos). Por este facto, algumas das farmacopeias vigentes rejeitam o emprego dos tubos de chumbo estanhado, ordenando a Ph. Helv. uma pesquisa de chumbo (ensaio limite sobre um fragmento do tubo pesando 0,1 g, que é tratado por HNO<sub>3</sub>, pesquisando-se o chumbo com iodeto de potássio; a quantidade de Pb tolerada é inferior a 1% do peso total).

Os tubos de chumbo estanhado têm a vantagem de não serem elásticos, o que permite uma evacuação de pomada proporcional à pressão manual exercida.

Os *tubos de alumínio* são leves, baratos e apresentam relativa inércia química quando revestidos, internamente, por vernizes (resinas polivinílicas) endurecidos pelo calor, ou por silicones. Este revestimento pode aplicar-se, também, aos tubos de chumbo estanhado e, até, a bisnagas de zinco.

A presença dos vernizes atenua ou elimina as possíveis reacções entre os constituintes das pomadas e o metal de que são feitas as bisnagas. Importa, para isso, que o revestimento não apresente quaisquer falhas, isto é, soluções de continuidade.

Na prática podem fazer-se ensaios para verificar a boa distribuição do verniz, como os que foram preconizados por NILON, em 1942:

*Ensaio químico:* humedece-se o interior do tubo, que, para o efeito, se secciona longitudinalmente, com uma solução de cloreto mercúrico a 10 por cento, observando-se o eventual aparecimento de cristais brancos nos pontos não protegidos;

*Ensaio físico:* aplica-se um circuito galvanométrico no interior do tubo, verificando-se se há passagem de corrente.

Utilizando uma técnica semelhante à descrita para o ensaio químico, pode fazer-se a apreciação da qualidade do revestimento de estanho nos tubos de chumbo estanhado. Para isso trata-se a parede interna dos tubos em ensaio por uma solução acética de iodeto de potássio, rejeitando-se a amostra sempre que se observem pontos de cor amarela, indicativos da presença de chumbo.

Os *tubos de plástico* têm tido, ultimamente, grande aceitação, já que o seu preço é acessível, são leves e têm uma elasticidade que lhes permite expulsar mesmo os cremes muito fluidos. Em regra, são fabricados em polietileno, embora a permeabilidade deste material não seja aconselhável para pomadas que contenham cetonas, essências, álcoois, terpenos e água.

Os tubos metálicos com revestimento interno de vernizes, ou os de polietileno, podem esterilizar-se por intermédio do óxido de etileno ou por tratamento com radiações ionizantes. As tampas das bisnagas, quando constituídas por resinas plásticas derivadas da ureia, além de serem esterilizáveis pelos processos anteriores, são susceptíveis de aquecimento a 120°C, na autoclave.

O enchimento dos tubos pode fazer-se manual ou mecanicamente, principiando-se, sempre, pelo seu fecho na extremidade afilada (tampa de rosca metálica ou de plástico, contendo um vedante de cortiça, de polietileno, de cloreto de polivinilo, etc.). A operação de carga é executada pela abertura mais larga, correspondente ao fundo do tubo.

No processo manual introduz-se a massa de pomada desejada numa espécie de cartucho de papel vegetal, a que se deu a forma de um cilindro, cujo diâmetro e altura sejam levemente inferiores aos do tubo. Por expressão desse cartucho no tubo, conse-

gue-se o enchimento, tornando-se, em certos casos, necessário aquecer previamente a pomada.

O enchimento mecânico é efectuado por máquinas de rendimento variável (400 a 6000 tubos por hora), a que é vulgar dar-se a designação de *entubadoras*. Fundamentalmente, são constituídas por um recipiente metálico, susceptível de aquecimento e de agitação, no qual é lançada a pomada. Em virtude do próprio peso, ou impulsionada por um pistão, esta é obrigada a sair por uma espécie de funil, passando a encher os tubos. Um sistema muito simples, do tipo das seringas, permite dosear a quantidade exacta de pomada para cada tubo. As Figs. 376, 377 e 378 mostram tipos de entubadoras.

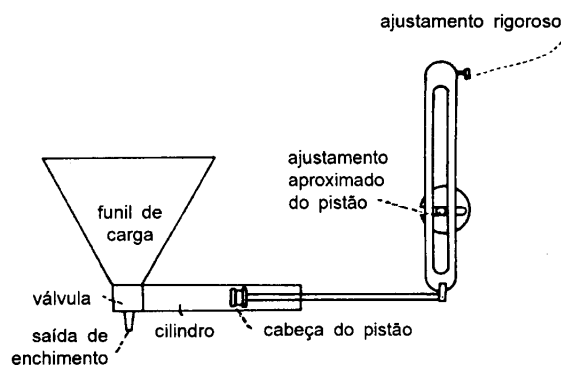


Fig. 376. Entubadora semi-automática (esquema)

A máquina representada baseia-se no processo de enchimento volumétrico e recorre ao princípio do cilindro-pistão

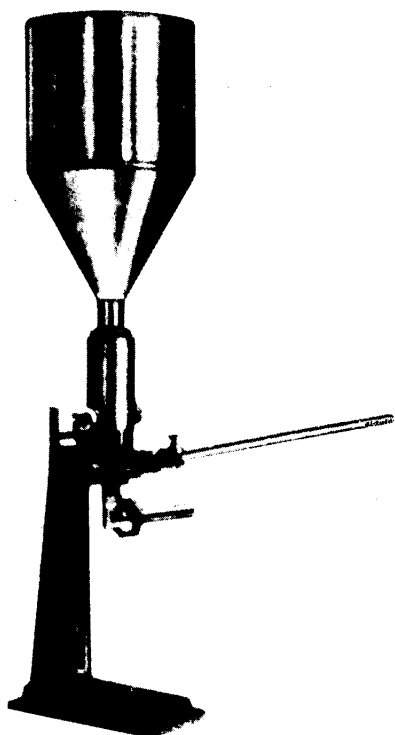


Fig. 377. Entubadora semi-automática (conjunto)

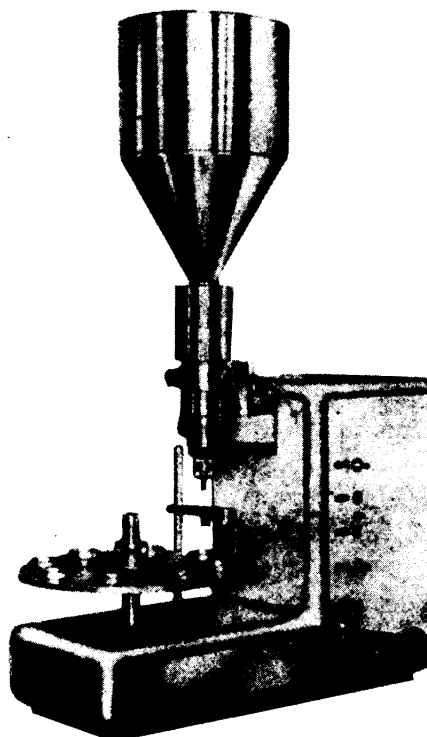


Fig. 378. Entubadora automática rotativa

$$\text{R}-\overset{\text{H}}{\underset{|}{\text{C}}}=\overset{\text{H}}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{R}' \xrightarrow{\text{O}_2} \text{R}-\overset{\text{H}}{\underset{|}{\text{C}}}-\overset{\text{H}}{\underset{\text{O}}{\underset{|}{\text{C}}}}-\text{R}' \longrightarrow \text{R}-\overset{\text{H}}{\underset{|}{\text{C}}}-\overset{\text{H}}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{R}'$$

Como se compreende, a oxidação exalta-se sempre que a massa da pomada contenha apreciável quantidade de ar, o que acontece quando aquela foi demasiadamente batida em máquinas dotadas de alta velocidade de agitação.

A absorção ou a perda de água de uma pomada é, também, um fenómeno que deve procurar evitar-se, quer conservando-a em recipientes estanques, quer, no segundo caso, adicionando-lhe compostos humectantes.

Em face do que se expôs, compreende-se a obrigatoriedade de serem executados ensaios de controlo, a que, seguidamente, faremos referência.

## BIBLIOGRAFIA

*Livros e artigos de carácter geral*

- BANKER, G. e RHODES, C. — *Modern Pharmaceutics*, Marcel Dekker, 1979, New York, USA.
- BARRY, B. — *Dermatological Formulations*, Marcel Dekker, 1984, New York, USA.
- DENOËL, A. — *Ob. cit.*
- FONSECA, A. e PRISTA, L. — *Manual de Terapêutica Dermatológica e Cosmetologia*, Rocca, 1984, São Paulo, Brasil.
- GUICHARD, C. — *Technologie Pharmaceutique*, Ed. Flammarion, Paris, 1967.
- HARRY, R. — *Cosmetologia Moderna*, trad. Ed. Reverté, S. A., Barcelona, 1954.
- NAVARRE, MAISON G. — *The chemistry and manufacture of cosmetics*, Ed. Nostrand Comp., New York, 1962.
- PRISTA, L. — “Algumas considerações sobre pomadas” in *Tecnologia Farmacêutica*, Sociedade Farmacêutica Lusitana, Lisboa, 1963.
- PRISTA, L. e FONSECA, A. — *Trab. Soc. Dermatol. e Venerol.*, **11**, 111, 1970.
- PRISTA, L., GUEDES, M. F. e VILAR, E. — *Dermofarmácia e Cosmética*, Ed. ANF., I vol. (1992), II vol. (1995).

*Artigos de carácter especializado*

- AHSAN, S. e BLAUG, S. — *Drug Standards*, **28**, 95, 1960.
- ANCONA, A. — *Boll. Chim. Farm.*, **97**, 401, 1958.
- ANSEL, H. e CABRE, G. — *J. Pharm. Sci.*, **59**, 478, 1970.
- AXELROD, S. — *Ind. Eng. Chem.*, **9**, 1123, 1917.
- BARNETT, G. — *Drug and Cosmetic Ind.*, **83**, 292, 1957.
- BARR, M. e GUTH, E. — *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **44**, 275, 1955.
- BÉGUIN, J. — *Praescriptiones magistrales*, Soc. Suisse de Pharmacie, 2.<sup>a</sup> Ed., 1957.
- BLAUG, S. *et al.* — *Drug Standards*, **25**, 137, 1957; *idem*, **28**, 95, 1960; *J. Pharm. Sci.*, **50**, 441, 1961.
- BLAUG, S. e EBERSMAN, D. — *J. Pharm. Sci.*, **53**, 35, 1964.
- BRAECKMAN, P. — *J. Pharm. Belg.*, **45**, 137, 1963.
- BÜCHI, J. — *Pharm. Acta Helv.*, **25**, 137, 1950.
- CASPARIS, P. e MEYER, E. — *Pharm. Acta Helv.*, **10**, 163, 1935.
- CAVATORTA, L., ROMANIELLO, E. e ALLIERI, R. — *Boll. Chim. Farm.*, **107**, 721, 1968.
- CHANDRANONDNAIWIT, W. e SOMMERS, E. — *J. Pharm. Sci.*, **55**, 1221, 1966.
- CLARK, W. — *Am. J. Med. Sci.*, **212**, 523, 1946.
- CLARK, E. e KITCHEN, G. — *J. Pharm. Pharmacol.*, **12**, 227, 1960.
- CRANE, J. — *Chem. Eng. News*, **24**, 1233, 1946.
- CYR, G., SCAUEN, D., CHRISTIAN, J. e LEE, C. — *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **38**, 615, 1949 e **38**, 618, 1949.
- FAULI, T. — *Circular Farmaceutica*, **21**, 147, 1963.
- FAYAND, A. e RIVERA, S. — *Ind. Parfum.*, **8**, 379, 1953.
- FUMANERI, E. — *Boll. Chim. Farm.*, **100**, 257, 1961.
- FIERO, G. *et al.* — *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **29**, 18, 187, 458, 502, 1940; **30**, 145, 1941; **32**, 157, 1943.
- FOSTER, W. — *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **40**, 123, 1951.
- GANÇBERG, A. — *J. Pharm. Belg.*, **45**, 321, 1963.
- GREEN — *Medicamenta*, **11**, 224, 1959.

- GEMMELL, D. e MORRISON, J. — *J. Pharm. Pharmacol.*, **9**, 641, 1957.
- GOLDSTEIN, S. — *J. Am. Pharm. Assoc., Pract., Ed.*, **13**, 550 e 710, 1952.
- GONZALES, M. e ISEQUILLA, Z. — *Rev. Farm. (Buenos Aires)*, **106**, 161, 1964.
- GUTTMAN, D. e HIGUCHI, T. — *J. Am. Pharm. Assoc., Sci., Ed.*, **44**, 669, 1955.
- HAENNI, T. e LACH, J. — *J. Am. Pharm. Assoc., Sci., Ed.*, **43**, 92, 1960.
- JACOB, S. *et al.* — *Current Therap. Res.*, **6**, 193, 1964.
- JONES, E. e LEWICKI, B. — *J. Am. Pharm. Assoc., Sci., Ed.*, **40**, 509, 1951.
- JORDAN, J. — *J. Phys. Colloid. Chem.*, **53**, 294, 1949.
- LEVIN, R. — *The Pharmacy of silicones*, Ed. The Chemist and Druggist, London, 1958.
- LEE, J. e NOBLES, N. — *J. Am. Pharm. Assoc., Sci., Ed.*, **48**, 92, 1956.
- LEVY, G. — *J. Pharm. Sci.*, **51**, 947, 1962.
- MENCZEL, E. e MEL, S. — *Drug Standards*, **28**, 40, 1960.
- MEZEI, M. e SAGER, R. — *J. Pharm. Sci.*, **57**, 1604, 1968.
- MIRIMANOFF, A. e KANAWATI, E. — *Schw. Apoth. Ztg.*, **91**, 765, 1953.
- MUNZEL, K. — *Pharm. Acta Helv.*, **28**, 320, 1953.
- MUNZEL, K. e FULLER, F. — *Boll. Soc. Ital. Farm. Ospital.*, **3**, 175, 1957.
- NADKARNI, M., MEYERS, D. e ZOPF, L. — *Arch. Dermat. Syph.*, **64**, 294, 1951.
- OLIVER, J. e SUÑÉ, J. — *Ars Pharm.*, **7**, 111 e 215, 1966.
- OSLET, J. — *J. Pharm. Belg.*, **45**, 121, 1963.
- PATEL, K., BANKER, G. e DEKAY, G. — *J. Pharm. Sci.*, **50**, 294, 1961.
- PERRONCITO, G. — *Boll. Chim. Farm.*, **92**, 37, 1953.
- PLEIN, J. e PLEIN, E. — *J. Am. Pharm. Assoc., Sci., Ed.*, **42**, 79, 1953 e **46**, 705, 1957.
- PRICE, J. e OSBORNE, W. — *J. Am. Pharm. Assoc., Pract. Ed.*, **19**, 680, 1958.
- PROUT, W. e HARRIS, R. — *J. Am. Pharm. Assoc., Pract., Ed.*, **2**, 432, 1941.
- PROUT, W. e HARRIS, R. — *J. Am. Pharm. Assoc., Sci., Ed.*, **29**, 372, 1940.
- SALISBURY, R. — *J. Am. Pharm. Assoc., Sci., Ed.*, **43**, 117, 1954.
- SANDELL, E. — *Farmaceutisk Revy*, **55**, 311, 1956.
- STEINBERG, G. — *Chemist Analyst*, **48**, 20, 1959.
- STOLAR, M., ROSSI, G. e BARR, M. — *J. Am. Pharm. Assoc., Sci., Ed.*, **49**, 144, 1960.
- TRABUCCHI, E. — *Ind. Parfum.*, **8**, 380, 1953.
- TRUHAUT, R. — *J. Pharm. Belg.*, **40**, 167, 1958.
- VALDEZ, C., ISAACSON, E. e GOSGRAVE, F. — *J. Pharm. Sci.*, **57**, 2093, 1968.
- VAN ARKEL, C. — *Ann. Pharm. Franç.*, **18**, 73, 1960.
- WAY, K. e BANKER, G. — *J. Pharm. Sci.*, **55**, 1215, 1966.

### 12.1.1.10. Verificação das pomadas

São extremamente diversificados os ensaios que podem executar-se sobre uma pomada, abrangendo o emprego de técnicas físicas, físico-químicas, químicas e biológicas. Assim, desde a apreciação dos caracteres organolépticos à identificação e dosagem dos princípios activos, há um sem número de verificações a fazer para cada tipo de pomada. Para lembrarmos apenas alguns dos pontos mais importantes do *controlo da forma* citamos a determinação da consistência (dureza, espalmabilidade, plasticidade, viscosidade), do pH, do poder de absorção de água, da tensão interfacial, da facilidade de cedência medicamentosa, da esterilidade, etc. É claro que nem todas estas verificações são obrigatórias ou possíveis de executar em todas as pomadas e, de um modo geral, as farmacopeias apenas se preocupam com o controlo da fórmula, mandando identificar e dosear os fármacos presentes. Todavia, na indústria, muitos dos ensaios acima referidos constituem trabalho de rotina, pois cada laboratório deve preparar os seus produtos de uma forma estável, idênticos de lote para lote.

Os *caracteres organolépticos* constituem o indicativo mais acessível para se avaliar a qualidade de uma pomada e para detectar alterações. De facto, o simples exame visual pode dar uma ideia, por vezes perfeita, da homogeneidade de uma pomada. Esta pode apreciar-se, com mais rigor, ao microscópio, permitindo a determinação do tamanho das partículas dispersas. A F. P. descreve um ensaio fácil de executar para apreciação das dimensões dessas partículas.

A cor e o aroma constituem, do mesmo modo, dois índices seguros para elucidar quanto ao estado de conservação da pomada: uma mudança de cor, um cheiro diferente, mais acentuado ou menos pronunciado, são indícios de que houve alteração.

Mas se a apreciação dos caracteres organolépticos sintetiza, em regra, o controlo que se pode fazer numa pequena oficina de farmácia, a indústria farmacêutica é compelida, pelas circunstâncias atrás referidas, a executar um ensaio muito mais completo.

#### 12.1.1.10.1. Avaliação do pH

A determinação do pH não é executada, sistematicamente, em todas as pomadas que contenham água. O seu conhecimento pode, no entanto, constituir um índice extremamente importante, não só para o farmacêutico como para o dermatologista. Como sabemos, cada pomada deve apresentar pH compatível com a região do corpo onde se aplica e, assim, as pomadas para administração na mucosa nasal devem ter um pH entre 6-7,6, as de uso ocular entre 7,4-8 e as de emprego vaginal entre 3,5-5 (a mucosa vaginal pode apresentar oscilações de pH consoante a altura do ciclo ovário ou a idade da paciente).

Vimos, também, que em certas pomadas se torna útil a inclusão de sais tampões, que ajustem o pH a valores menos sujeitos às flutuações acidentais. Ora, compreende-se que esta prática possa ser desejável em cremes O/A e A/O, especialmente nos primeiros, cujo aumento de acidez (hidrólise enzimática, por exemplo) pode acarretar a ruptura da emulsão.

A determinação do pH é executada numa fase aquosa obtida pela técnica de FIEDLER, que consiste no seguinte: fundir 5-10 g de pomada, a b.m., num copo; juntar 30 ml de água neutra, aquecida a 70°C, e agitar; deixar separar as fases; filtrar a fase aquosa por papel molhado em água neutra (intumescimento das fibras e diminuição consequente do poro), deixar arrefecer e avaliar o pH.

A determinação do pH da fase aquosa pode ser executada por potenciometria, com indicadores corados (BRP, por exemplo), com papel indicador, etc., sendo, porém, mais rigoroso o primeiro processo citado.

Quando se trate de um creme O/A, que possa absorver água, basta adicionar-se-lhe água neutra, agitar ligeiramente e proceder à determinação potenciométrica, mergulhando o eléctrodo de vidro na fase aquosa. Esta técnica não serve para os cremes de tipo contrário, onde o eléctrodo ficaria recoberto por uma película gorda.

Em casos mais raros, como refere HAVEMEYER, pode depositar-se uma gota de um indicador de pH sobre a pomada, observando-se a viragem. Aquela autora recomenda o uso do azul de bromotimol, que é amarelo a pH 5,5, vira, depois, para verde-azulado e, finalmente, para azul, a pH 7,2.

Pode servir para o efeito o indicador BRP (azul de bromotimol + vermelho de metilo + fenolftaleína) que proporciona uma gama maior de cores e permite determinar o pH com mais exactidão.

#### 12.1.1.10.2. Determinação da consistência

Por *reologia* entende-se o capítulo da Física que estuda as condições de fluidez e de deformação da matéria, as quais se acham condicionadas por numerosos factores. Desde 1929, data em que a palavra reologia apareceu pela primeira vez, até hoje, múltiplos e variados aparelhos têm sido produzidos para a execução de ensaios que envolvam a determinação de características complexas das substâncias, como a viscosidade, a consistência, a plasticidade, a elasticidade, etc.

As propriedades referidas e outras de que adiante falaremos, têm especial interesse na tecnologia e na aplicação das pomadas. Não se trata, propriamente, de propriedades independentes umas das outras mas, pelo contrário, estas características estão intimamente ligadas entre si. Assim, por exemplo, a *consistência* não é uma propriedade fácil de definir, dependendo de vários factores e podendo apreciar-se pela viscosidade, pela plasticidade, etc.

Nenhuma espécie de forma farmacêutica reflecte tão intensamente os efeitos da importância da consistência como as pomadas. De facto, a sua consistência está ligada à elegância apresentada pelas preparações e afecta, directamente, a facilidade com que a pomada se remove do tubo ou do boião em que se acondiciona, bem como a facilidade com que se espalha e com que adere à zona de aplicação. Por outro lado, a consistência influi, ainda, no grau de cedência do fármaco e, consequentemente, na sua absorção cutânea.

Por *consistência* poderemos entender, embora exprimindo-nos em termos pouco precisos, a propriedade apresentada pelos corpos de resistirem às deformações permanentes que uma dada carga tende a provocar-lhes. No caso dos corpos fluidos (gases ou líquidos newtonianos) esta resistência à deformação depende da *viscosidade* do fluido, grandeza física definida e exactamente mensurável.

Se considerarmos o extremo oposto destas condições, teremos os corpos sólidos, cuja resistência à deformação só pode avaliar-se pela grandeza empírica a que chamamos *dureza*.

Como caso intermediário entre os dois exemplos citados são de considerar os *líquidos não-newtonianos* (ver vol. I, pág. 690) e os corpos *semi-sólidos*, como as pomadas. A consistência dos materiais deste tipo deriva da soma e da interferência recíproca de diversos factores, como as forças de adesão e de coesão, elasticidade, viscosidade, tixotropia, estrutura micelar, etc. Sendo difícil, senão impossível, determinar a grandeza destes factores e as influências recíprocas exercidas, resta-nos a certeza de que a *consistência* constitui a sua resultante.

As circunstâncias citadas têm levado a aceitar que a determinação da consistência, se bem que extremamente importante na prática, não leva ao conhecimento de uma propriedade física, exactamente mensurável, o que equivale a dizer que a consistência não se exprime em unidades bem definidas. É antes referida a índices arbitrários e avaliada por métodos empíricos.

Como adiante veremos, esta noção, ainda divulgada, já não corresponde, inteiramente, ao conceito actual, pois é hoje possível exprimir a consistência em unidades com significado físico perfeitamente definido.

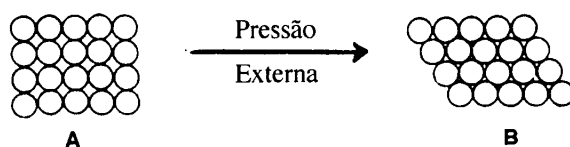
#### 12.1.1.10.2.1. Determinação da consistência por viscosimetria

Uma vez que existem estreitas relações entre a consistência e a viscosidade é natural que a medição desta oriente quanto ao valor daquela.

As substâncias consideradas como corpos *semi-sólidos* apresentam uma estrutura semelhante à das dispersões coloidais, sendo constituídas por partículas sólidas, dispersas numa fase líquida muito viscosa. São verdadeiros geles e por isso não é de estranhar a divisão das pomadas em geles de vária ordem, proposta por MÜNZEL. Sendo assim, é aceitável que, tanto para as dispersões coloidais como para os corpos semi-sólidos, se

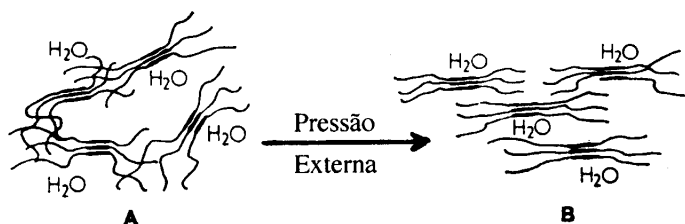
possa determinar a *viscosidade aparente*, característica que, portanto, pode elucidar em relação à consistência das pomadas.

Os líquidos não newtonianos e os corpos semi-sólidos podem classificar-se quanto às suas propriedades reológicas em três grupos fundamentais, estabelecidos de acordo com o tipo de escoamento que apresentem quando submetidos a uma determinada força externa: *plásticos*, *pseudo-plásticos* e *dilatantes*. As Figs. 379, 380 e 381 permitem compreender as modificações operadas na estrutura dos corpos semi-sólidos por efeito de uma pressão actuante. A Fig. 229 (vol. I, pág. 690) representa, graficamente, as curvas de escoamento de várias substâncias.



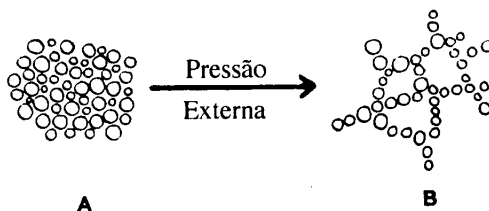
**Fig. 379.** Produto com comportamento não-newtoniano

- A — Quando em repouso, as partículas dispersas encontram-se agrupadas, o que se deve às forças de floculação  
B — As partículas deslocam-se, entre si, quando submetidas a uma pressão externa



**Fig. 380.** Material pseudo-plástico

- A — Quando em repouso, as partículas dispersas dispõem-se num arranjo casual, entrelaçadas e ligadas com as moléculas da fase externa. Os polímeros, como a CMC, dispõem-se, habitualmente, deste modo  
B — Quando submetidas a uma pressão, as partículas alinham-se, estreitando as distâncias entre si e diminuindo entre elas a quantidade de líquido constituinte da fase externa. Nestas circunstâncias, a viscosidade do sistema diminui, proporcionalmente, com o aumento da pressão



**Fig. 381.** Material com comportamento dilatante

- A — Quando em repouso, as partículas formam um sedimento agregado  
B — Sob a acção de uma força externa, as partículas expandem-se, resultando num aumento de resistência ao escoamento

Os escoamentos do tipo plástico, pseudo-plástico e dilatante estão muitas vezes associados a um género de estrutura interna a que se dá o nome de *tixotropia*. Este termo (mudança pelo toque) foi dado para designar a propriedade que certos materiais apresentam de modificar a sua estrutura interna por agitação, retomando-a por repouso, e foi definido por FREUNDLICH, em 1935, como uma transformação isotérmica, reversível, de *sole-gele*.

As substâncias, como as argilas, os hidrocolóides e certas pastas viscosas apresentam tixotropia mais ou menos marcada (grau de tixotropia), a qual se deve à estrutura geliforme e desaparece por agitação.

O grau de tixotropia corresponde à área existente entre as curvas ascendente e descendente, obtidas para velocidades de escoamento em função da pressão exercida. É um dos métodos mais convincentes e acessíveis para se exprimir o valor da tixotropia, bastando avaliar o comportamento do material, medido em velocidade de escoamento (tanto maior quanto menor for a viscosidade), a valores diversos de pressão.

Para a sua determinação, o material em estudo é colocado num viscosímetro rotativo e submetido a pressões cada vez mais fortes, até que se obtenha o que se chama o ponto superior da curva (Fig. 382).

Passa, então, a diminuir-se a pressão, importando agora os valores das velocidades de escoamento obtidos a pressões sucessivamente menores, cujo conjunto permite determinar a curva decrescente. A área entre as duas curvas representa o grau de tixotropia.

Na prática, opera-se, algumas vezes, avaliando a evolução da viscosidade aparente no decorrer do tempo e conservando constante a velocidade de escoamento durante toda a determinação.

Muitos cremes farmacêuticos apresentam comportamento pseudo-plástico ou plástico, consoante os seus componentes e a sua concentração. Assim, HEINRICH e CLEMENTS, que citamos através de MARTIN, BANKER e CHUN, mostraram que diversas emulsões cosméticas tinham escoamento do tipo pseudo-plástico e que as emulsões mais concentradas (como alguns cremes) se comportavam como materiais plásticos. A maioria das emulsões que exibem escoamento plástico são tixotrópicas e apresentam elevado valor de cedência. Algumas emulsões pseudo-plásticas exibem, igualmente, certo grau de tixotropia. Estes factores são de interesse, se considerarmos que a pomada deve sair facilmente do tubo que a acondiciona e espalhar-se com facilidade na região onde é aplicada. Ora, os produtos tixotrópicos tornam-se mais fluidos quando submetidos a uma pressão externa e, por isso, é de desejar a sua inclusão nas pomadas.

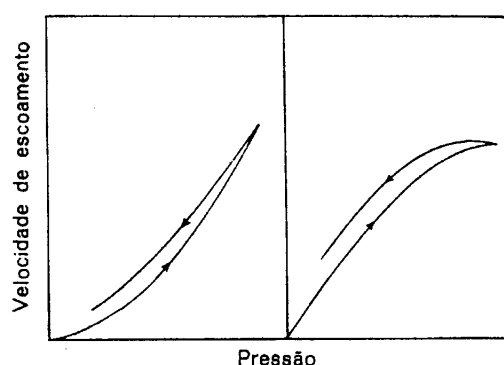


Fig. 382. Reograma de um material pseudo-plástico e dilatante mostrando tixotropia

Uma análise rápida dos diversos tipos de pomadas mostra-nos que, na generalidade, apresentam comportamento reológico com tixotropia: *plástico* (pomadas com vaselinas, parafinas, ceras, argilas, anidrido silícico), *pseudo-plástico* (pomadas com metilcelulose, carboximetilcelulose, carbopol, alginatos). Algumas pastas muito viscosas mostram escoamento do tipo *dilatante*, enquanto que as menos consistentes são verdadeiros materiais *pseudo-plásticos*.

Alguns destes produtos, como as pomadas preparadas com base em hidrocarbonetos, acusam variações pronunciadas na viscosidade aparente quando submetidos a oscilações térmicas. Outros, pelo contrário, como os cremes, são pouco influenciados pelo aquecimento, mas os de O/A tornam-se mais consistentes quando se evapora a fase externa.

KOSTENBAUDER e MARTIN estudaram os diversos factores que afectam a viscosidade das preparações semi-sólidas, como o calor e a agitação. Verificaram que outras variáveis influenciam a consistência final dos produtos, destacando-se os seguintes pontos mais importantes:

- 1.º — A adição de ceras a uma base de pomadas contendo hidrocarbonetos (vaselina, parafina, etc.) aumenta a tixotropia e o valor de cedência, como ainda, a viscosidade plástica;
- 2.º — A adição de pequenas quantidades de pós (10%) a uma base de pomadas com vaselina-óleo mineral apresenta efeitos pronunciados sobre a tixotropia, valor de cedência e viscosidade plástica, que se elevam;
- 3.º — A adição de água a um excipiente absorvente, como a vaselina hidrófila, provoca uma diminuição do grau de tixotropia, do valor de cedência e da viscosidade plástica;
- 4.º — Os cremes que foram agitados durante o arrefecimento ficam mais moles do que os que não foram submetidos à agitação. Este último processo origina, frequentemente, cremes tão duros que se não podem utilizar. O próprio acto de acondicionamento (tipo de enchimento, agitação, calor, etc.) pode influir nas propriedades reológicas dos cremes.

Os autores citados classificam as pomadas, quanto às suas propriedades reológicas, em três grandes grupos:

- 1.º *Grupo* — Pomadas oftálmicas cuja consistência é pequena, pois, como já vimos, devem apresentar-se muito moles.
- 2.º *Grupo* — Pomadas vulgares, como a de ácido bórico, que são moles e suficientemente untuosas para que permaneçam aderentes ao local de aplicação.
- 3.º *Grupo* — Pomadas de tipo protector, como a pasta de óxido de zinco, que deve apresentar-se dura e aderir a locais de aplicação húmidos, como áreas ulceradas.

Na Tabela CCXIV indicam-se as características reológicas (valores de cedência e viscosidade plástica) das pomadas dos grupos n.º 1 e n.º 2.

**Tabela CCXIV.** Valores de cedência e viscosidade plástica de pomadas

	<i>Valor de cedência (dine. cm<sup>2</sup>)</i>	<i>Viscosidade plástica (poise)</i>
Grupo n.º 1	2000-2500	14-18
Grupo n.º 2	5000-12000	20-26

Por seu turno, DELONCA, DOLIQUE e BARDET (1967) procederam à medição planimétrica do grau de tixotropia apresentado pela vaselina, lanolina, PEG 600 e PEG 1500. Os resultados obtidos permitem classificar estes excipientes por ordem de tixotropia, como pode ver-se na Tabela CCXV.

**Tabela CCXV.** Grau de tixotropia, expresso em superfície, apresentado por vários excipientes

<i>Excipiente</i>	<i>Grau de tixotropia (superfície em cm<sup>2</sup>)</i>
PEG 600 (POEG 600)	3
PEG 1500 (POEG 1500 S)	5,4
Vaselina	7,2
Lanolina	14

A análise desta tabela permite verificar, sem sombra de dúvida, que a lanolina é mais fortemente tixotrópica que a vaselina e esta mais que o PEG 1500. Entretanto, o grau de tixotropia do PEG 600 é tão diminuto que se pode pôr em dúvida o seu carácter tixotrópico.

PRISTA *et al.* determinaram, também, as características reológicas de vários excipientes contendo lanolina. A Tabela CCXVI reproduz os valores das viscosidades e tixotropias dessas preparações.

BOYLAN, empregando um viscosímetro *Ferranti-Shirley* (ver este volume pág. 1333), pôde determinar, para vários tipos de pomadas (sistemas plásticos e pseudo-plásticos), os reogramas correspondentes, a diversas temperaturas (20-35°C). Ensaiou

Tabela CCXVI. Viscosidades e tixotropias de excipientes contendo lanolina

Bases (g)		Viscosidade (cPo)		Tixotropia (área em cm <sup>2</sup> )	
		24°C	37°C	24°C	37°C
Lanolina.....	70	272 000-(189 200) *	7080-(4420)		
Água destilada .....	30	168 800-(132 200)	4700-(3700)	—	—
		— (73 360)	3312-(3124)		
Lanolina.....	75	222 400-(133 200)	6000-(4600)		
Água destilada .....	25	137 000-(96 000)	4500-(3800)	—	—
		— (64 400)	3280-(3180)		
Lanolina.....	65	105 200-(62 800)	2200-(1460)		
Água destilada .....	20	63 400-(43 600)	1540-(1190)	28,5	0,64
Azeite.....	15	34 320-(28 640)	1160-(1028)		
		21 760 —	960 —		
Lanolina.....	70	136 800-(76 000)	2640-(1880)		
Água destilada .....	20	79 400-(54 000)	1960-(1600)	37,8	0,46
Azeite.....	10	44 640-(36 240)	1528-(1420)		
		27 880 —	1372 —		
Lanolina.....	65	98 800-(57 200)	2360-(1800)		
Água destilada .....	20	61 400-(43 200)	1710-(1510)	20,5	0,49
Parafina líquida.....	15	36 720-(31 680)	1400-(1280)		
		25 080 —	1196 —		
Lanolina.....	62	216 800-(84 000)	1260-(900)		
Água destilada .....	20	114 000-(60 000)	900-(750)	74,2	0,28
Azeite.....	15	52 400-(39 200)	680-(640)		
Álcool estearílico.....	3	32 280 —	570 —		

\* Os números entre parêntesis referem-se às curvas descendentes.

Segundo L. NOGUEIRA PRISTA, R. RAMOS MORGADO, A. LOUREIRO PINHO e E. AZEDO — «Características reológicas de pomadas: aspectos gerais do problema», trabalho apresentado ao Congresso Luso-Espanhol para o Progresso das Ciências, Lisboa, 1970.

a *pomada branca* (vaselina 95% e cera branca 5%), a pasta de Lassar (vaselina 50% + + amido 25% + óxido de zinco 25%), um creme de O/A, uma pomada-geleia (contendo derivados da celulose, polissorbato, água, glicóis, etc.), uma pomada gorda de ácido bórico (vaselina, cera, parafina líquida), etc. Pôde observar que todas as fórmulas

ensaiadas apresentavam tixotropia e que, a 25°C, a consistência relativa poderia seriar-se da seguinte forma: creme, pomada branca, pomada-geleia, pomada de ácido bórico e pasta de Lassar. Efectivamente, considerada a pressão exercida (dine. cm<sup>-2</sup>), 100 r.p.m., os valores de deflexão da curva ascendente são os que constam da Tabela CCXVII.

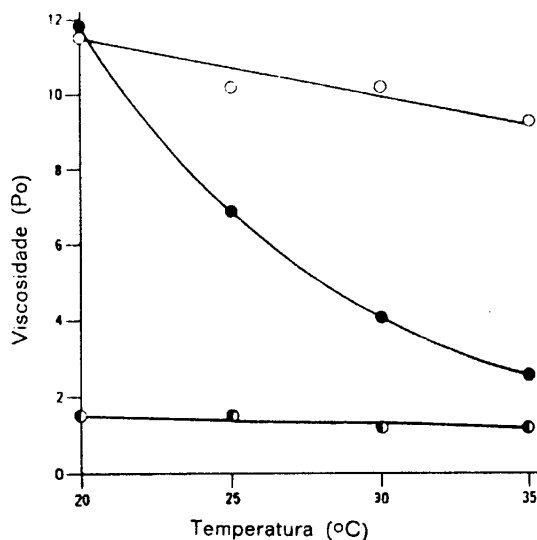
**Tabela CCXVII.** Reograma de várias pomadas — valores de deflexão da curva ascendente (dine. cm<sup>-2</sup>)

	25°C (100 r.p.m.)	35°C (100 r.p.m.)
Creme	1 500	1 335
Pomada branca	8 935	2 400
Pomada-geleia	12 500	10 000
Pomada de ác. bórico	12 665	3 465
Pasta de Lassar	21 335	13 065

A análise da referida tabela mostra, ainda, que algumas das preparações são fortemente influenciadas no seu comportamento reológico pela temperatura (Pomada de ácido bórico, Pomada branca e Pasta de Lassar), enquanto que outras, como a pomada-geleia com base em derivados da celulose e o creme, não acusam praticamente alteração no seu comportamento.

O facto referido tem especial interesse, pois, de um modo geral, para pomadas cujo excipiente é constituído por hidrocarbonetos pode esperar-se que a sua viscosidade se reduza por um factor 0,5 por cada 5°C de subida térmica. A Fig. 383 mostra, comparativamente, as relações entre a viscosidade (poise) e a temperatura (°C) de uma pomada propriamente dita, um creme e uma pomada-geleia.

MORGADO *et al.*, estudando o cold-cream da Farmacopeia Portuguesa IV, observaram as variações de viscosidade dessa preparação em função do tempo e da temperatura de armazenagem (Tabela CCXVIII e Figs. 384 e 385).



**Fig. 383.** Efeito da temperatura na viscosidade

- — pomada-geleia
- — pomada propriamente dita
- ◐ — creme

**Tabela CCXVIII.** Comportamento reológico do «Cold-cream» da F.P. IV durante a armazenagem às temperaturas de 24°C e 37°C ( $\pm 0,5^\circ$ )

<i>Temperatura de armazenagem = 24°C (<math>\pm 0,5^\circ</math>)</i>			<i>Temperatura de armazenagem = 37°C (<math>\pm 0,5^\circ</math>)</i>		
<i>Tempo de armazenagem</i>	<i>r.p.m.</i>	<i>Viscosidade (cPo)</i>	<i>Tempo de armazenagem</i>	<i>r.p.m.</i>	<i>Viscosidade (cPo)</i>
1 dia	10 20 50 100 50 20 10	88 000 45 000 21 200 12 600 17 200 29 000 42 000	1 dia	10	54 000
				20	23 000
				50	9 600
				100	5 600
				50	7 600
				20	12 000
				10	18 000
				10	50 000
				20	21 000
				50	8 800
2 dias	10 20 50 100 50 20 10	102 000 51 000 23 000 14 000 20 000 34 000 50 000	2 dias	100	5 200
				50	7 600
				20	13 000
				10	20 000
				10	78 000
				20	38 000
				50	14 400
				100	7 400
				50	10 000
				20	17 000
3 dias	10 20 50 100 50 20 10	110 000 53 000 24 000 14 000 19 600 34 000 52 000	3 dias	10	28 000
				10	90 000
				20	45 000
				50	17 200
				100	9 000
				50	13 200
				20	25 000
				10	44 000
				10	66 000
				20	39 000
4 dias	10 20 50 100 50 20 10	104 000 48 000 18 800 10 200 16 000 29 000 48 000	5 dias	50	14 400
				100	7 000
				50	10 400
				20	22 000
				10	38 000
				10	7 000
				50	10 400
				20	22 000
				10	38 000
				10	38 000

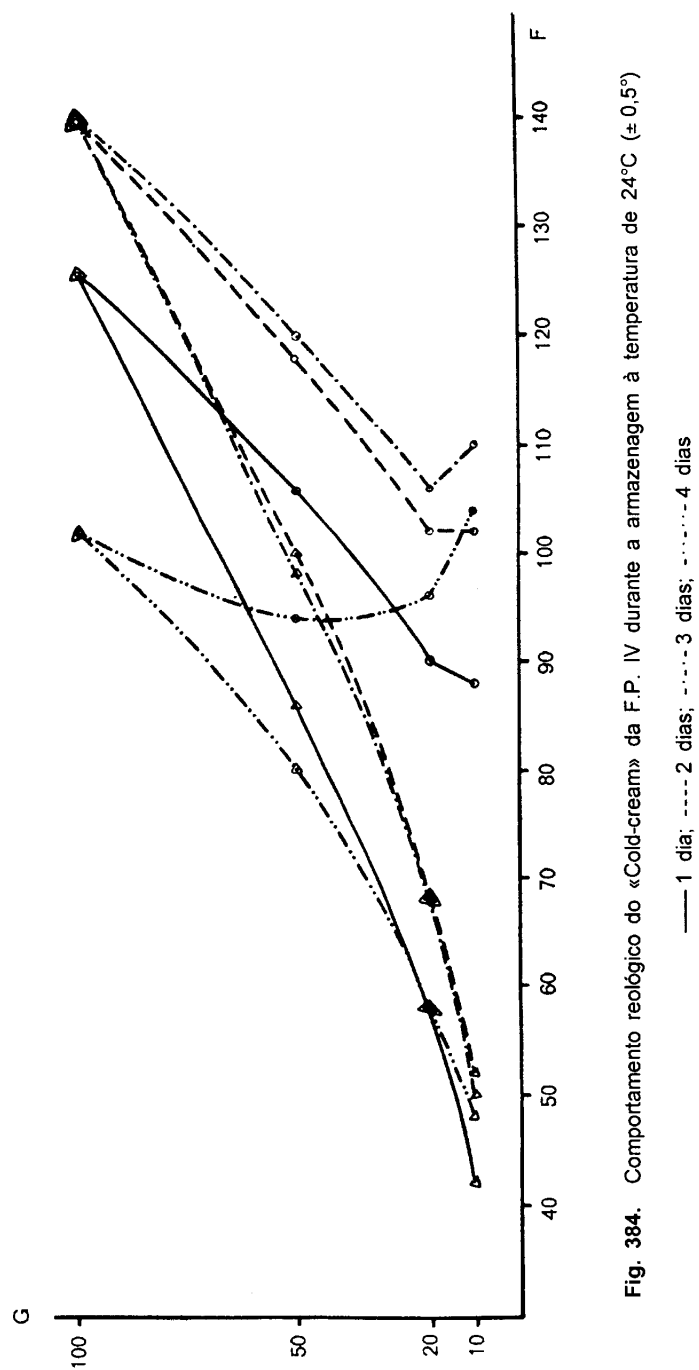


Fig. 384. Comportamento reológico do «Cold-cream» da F.P. IV durante a armazenagem à temperatura de  $24^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 0,5^{\circ}$ )

— 1 dia; ---- 2 dias; - · - · - 3 dias; · · · · · 4 dias

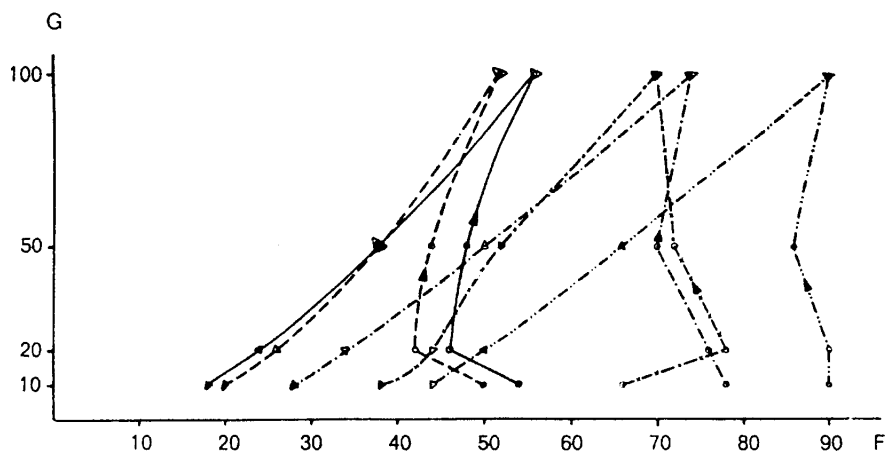


Fig. 385. Comportamento reológico do «Cold-cream» da F.P. IV durante a armazenagem à temperatura de 37°C ( $\pm 0,5^\circ$ )

— 1 dia; ---- 2 dias; - · - · - 3 dias; · · · · · 5 dias; - x - x - 6 dias

#### 12.1.1.10.2.1.1. Aparelhagem

A viscosidade aparente determina-se por intermédio de *viscosímetros rotativos* que constam, essencialmente, de um recipiente onde se introduz a pomada e de um elemento que nela mergulha, sendo fundamental que o espaço anular, que fica entre ambos, seja suficientemente pequeno, de modo a que a camada de pomada se torne laminar. Estes viscosímetros são de dois modelos principais: de *recipiente móvel* e de *recipiente fixo* (com elemento submerso móvel), que são os mais utilizados.

Entre os viscosímetros de elemento móvel e recipiente fixo citamos o de *Rotovisko* e o de *Brookfield* (Brookfield Engineering Laboratories Incorporated, Stoughton, Massachusetts, USA).

O estudo destes aparelhos é referido por MARTIN, BANKER e CHUN, encontrando-se na literatura uma boa revisão de conjunto da autoria de SUÑÉ e CEREZO.

A Fig. 386 representa um esquema do viscosímetro de Brookfield. Existem dois modelos deste aparelho, designados por *RV* e *LV*. O modelo *RV* tem 7 agulhas numeradas de 1 a 7, as quais apresentam, na sua parte inferior, discos de diverso diâmetro, excepto a agulha n.º 7, que é constituída apenas por uma simples haste. A escolha da agulha a utilizar no ensaio é condicionada pela maior ou menor viscosidade do sistema em estudo, sendo empregadas agulhas com discos de maior diâmetro para líquidos pouco viscosos e agulhas com discos menores, ou sem disco, para sistemas sólidos muito viscosos. Tal facto está relacionado com a velocidade de rotação a que se pretende trabalhar, por forma a serem possíveis as leituras na escala do aparelho.

Todas as agulhas têm na haste uma referência que serve para limitar a sua penetração no interior do sistema em estudo. A superfície deste deve coincidir com esse sinal de referência, de modo a permitir que o ensaio decorra nas melhores condições. Além desta precaução, deverá haver o cuidado de nivelar o aparelho antes do ensaio, mantendo-o sempre nessa posição durante o decurso do mesmo.

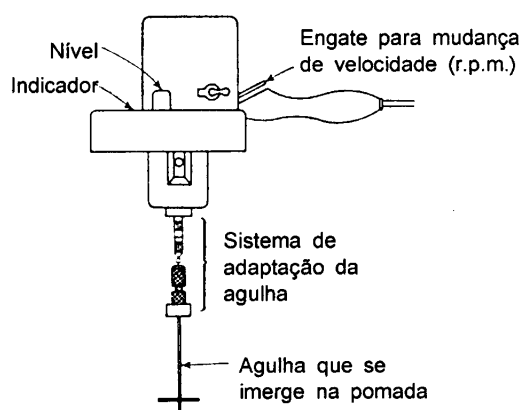


Fig. 386. Viscosímetro rotativo de Brookfield (esquema)

O aparelho permite o uso de 4 velocidades, isto é, 10, 20, 50 e 100 rotações por minuto. Possui uma série de agulhas, cuja escolha depende da consistência do meio. A agulha escolhida deve mergulhar totalmente na pomada em ensaio, e os números lidos no indicador, a dado número de rotações, permitem, mediante cálculo, a conversão em valores de viscosidade.

Estes aparelhos permitem determinar a viscosidade de um sistema a diferentes velocidades de rotação, as quais, em certas categorias do modelo *RV*, podem variar desde 0,5 r.p.m. até 100 r.p.m. Permitem, ainda, proceder ao estudo do comportamento reológico do material em ensaio, para o que apenas se torna necessário construir o correspondente reograma.

A determinação da viscosidade do sistema obriga ao conhecimento de duas grandezas, designadas por *velocidade de corte* e *tensão cortante*. A velocidade de corte equivale à grandeza a que chamámos, anteriormente, *velocidade de escoamento* (ver volume I, pág. 690), sendo denominada *rate of shear* em inglês. A tensão cortante, por seu turno, corresponde à grandeza a que demos o nome de *pressão*, quando estudámos a reologia das Suspensões (ver volume I, pág. 690), sendo designada na literatura inglesa por *shearing stress*.

Existe uma relação entre a velocidade de corte, a viscosidade e a tensão cortante, a qual se exprime pela seguinte igualdade:

$$F = G \eta$$

em que  $F$  é a tensão cortante,  $G$  a velocidade de corte e  $\eta$  a viscosidade em centipoise. Ora, o valor de  $G$  é, como se compreende, a velocidade de rotação utilizada, sendo  $\eta$  calculado por intermédio de uma tabela que acompanha o viscosímetro, da qual se reproduzem os valores dos factores de correcção correspondentes à agulha n.º 6.

<i>r.p.m.</i>	<i>Factores que correspondem à velocidade do ensaio</i>
0,5	20 M *
1	10 M
2	5 M
2,5	4 M
4	25 M
5	2 M
10	1 M
20	500
50	200
100	100

\* M = 1000

Exemplifiquemos o modo de calcular a viscosidade, admitindo que se trabalhou, com a agulha n.º 6, a uma velocidade de 10 r.p.m., obtendo-se, por hipótese, a leitura de 7,5 na escala do aparelho. Procurando na tabela qual o factor correspondente a 10 r.p.m. verificamos ser de 1 M, e como  $M = 1000$ , bastará multiplicar esse valor por 7,5 para obter a viscosidade expressa em centipoise, a qual será igual a 7500 cPo. Se, porém, pretendessemos traçar o reograma do sistema, tornava-se necessário proceder à determinação da viscosidade a diferentes velocidades de rotação. Ora, o viscosímetro descrito (modelo RV) permite a utilização de pelo menos quatro velocidades diferentes, designadamente 10, 20, 50 e 100 r.p.m. Assim, era apenas necessário determinar as viscosidades do sistema em ensaio a cada uma das velocidades mencionadas, principiando-se a operação pela rotação mais baixa, aumentando-a depois, progressivamente, até ao valor máximo, após o que se procedia inversamente, isto é, diminuindo a velocidade para 50, 20 e 10 r.p.m. É aconselhável que as leituras se façam a intervalos regulares, deixando-as espaçadas de 1 minuto, por exemplo, pois assim haverá tempo para que estabilize o sistema em ensaio.

A construção do reograma torna-se, portanto, muito fácil, pois bastará inscrever em ordenadas os valores de  $G$  (velocidade de rotação) e em abcissas os valores de  $F$ , obtidos multiplicando  $G$  pelas viscosidades em centipoise.

Operando consoante foi indicando obtêm-se reogramas de materiais não-newtonianos, que apresentam o aspecto das curvas que reproduzimos nas Figs. 382, 384, 385 (ver volume I, pág. 690).

Com efeito, bastaria substituir nas mencionadas curvas os valores das velocidades de escoamento por valores de  $G$  (r.p.m.) e os da pressão por valores de  $F (= G \eta)$  para termos um traçado do comportamento reológico de um material, obtido por meio de um viscosímetro rotativo.

Ligeiramente diferente dos modelos citados é o viscosímetro de *Ferranti-Shirley*, conhecido também por viscosímetro de cone e placa.

A pomada ou o excipiente em análise é colocado sobre a placa, que se faz subir até que contacte com o cone. O cone (parte móvel do aparelho) é posto em movimento mediante um motor de velocidade regulável e a pomada, que se encontra entre o cone rotativo e a placa estacionária, é pressionada.

As revoluções do cone por minuto (equivalente à velocidade de escoamento ou, em idioma inglês, *rate of shear* = velocidade de corte) podem aumentar-se ou diminuir-se, controlando a velocidade do motor. A pressão exercida pelo cone sobre o meio viscoso, neste caso o produto de uma força tangencial pelo raio da peça giratória (*shearing stress* = tensão cortante), é apreciada por um dinamómetro electromecânico.

A velocidade giratória do cone pode regular-se manualmente e os valores da pressão exercida a cada velocidade são lidos imediatamente.

A viscosidade plástica  $\eta$  dos corpos semi-sólidos pode determinar-se aplicando a seguinte equação:

$$\eta = C \frac{T - Tf}{v}$$

em que  $T$  é a leitura a  $v$  r.p.m. e  $Tf$  é a pressão (*shearing stress*) a que a parte linear, extrapolada, da curva cruza o eixo das abcissas. O valor de  $C$  corresponde a uma constante do aparelho (constante do cone).

O valor de cedência  $f$  pode deduzir-se da seguinte expressão:

$$f = C \times Tf$$

Para a apreciação da reologia de sistemas semi-sólidos é conveniente utilizar um cone truncado, cuja constante é dependente do seu ângulo, da velocidade angular, do raio, etc.

#### 12.1.1.10.2.2. Determinação da consistência por penetrometria

As provas de penetração tendem a exprimir a consistência das pomadas em função da penetração nelas exercida por um corpo rígido, de forma e massa determinadas, a uma temperatura estabelecida. Aos instrumentos utilizados dá-se o nome de *penetrómetros*.

O sistema mais simples e económico para realizar esta determinação consiste no emprego de uma vareta graduada, de peso e dimensões conhecidos, que é colocada em posição vertical sobre a superfície horizontal da pomada, tendo a sua extremidade inferior a uma distância determinada, e que se deixa cair sobre aquela. A profundidade de penetração da vareta na pomada dá uma ideia da consistência que esta apresenta. Este

processo, que foi utilizado por CZETSCH e SCHMIDT (1930) e mais tarde modificado por KISSLING e OTERO (1946), é pouco rigoroso para produtos farmacêuticos.

Outros penetrómetros têm sido empregados, como os de bola, os de agulha e os de coroa cilíndrica, mas são sem dúvida os de cone que merecem mais atenção, pois melhores serviços têm prestado.

Até há relativamente pouco tempo o aparelho mais utilizado era o de MAHLER, porquanto era economicamente acessível e de manejo fácil.

Segundo MAHLER, a consistência de uma pomada é determinada pelo diâmetro da cavidade que nela produz um cone de madeira, com ponta metálica, por acção do seu próprio peso. O cone, cujo ângulo é de 90°, está munido de uma haste, pesando o conjunto 45 gramas, mas podendo admitir, eventualmente, sobrecargas de massa adequada. A haste, que segura o cone, corre entre duas guias distanciadas de 12 cm, tendo anexa uma escala graduada, colocada paralelamente (Fig. 387).

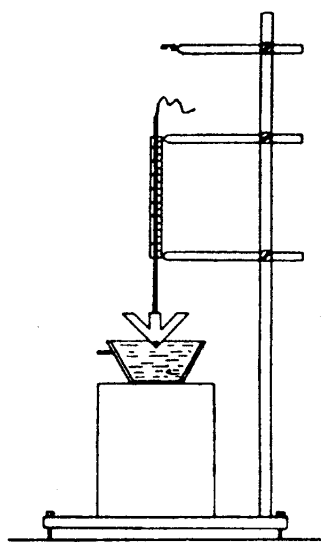


Fig. 387. Penetrómetro de MAHLER

Segundo uma escala empírica, estabelecida por MAHLER, a água tem uma consistência de 0, a vaselina de 70, o cold-cream duro de 200, etc., considerando-se como 2000 o limite acima do qual as pomadas não podem sair dos tubos em que se encontram acondicionadas.

A Tabela CCXIX indica a consistência comparada de vários produtos.

Tabela CCXIX. Consistência de vários produtos

<i>Produto</i>	<i>Consistência</i>
Água	0
Creme fluido	20
Cold-cream mole	50
Diaderminas (base em etanolaminas)	60-65
Vaselina filante	70
Cold-cream duro	200
Diaderminas (base em estearato de amónia)	300-400
Baton labial	15 000-35 000

Muitos outros sistemas para determinar a consistência por meio de penetrômetros têm sido postos em prática. Alguns recorrem à determinação da profundidade atingida pelo cone em tempos determinados, como na técnica proposta por VELON: um cone de  $90^\circ$  e com o peso de 150 gramas é deixado cair na superfície da pomada, determinando-se a penetração, expressa em décimos de milímetro, obtida ao fim de 15 segundos.

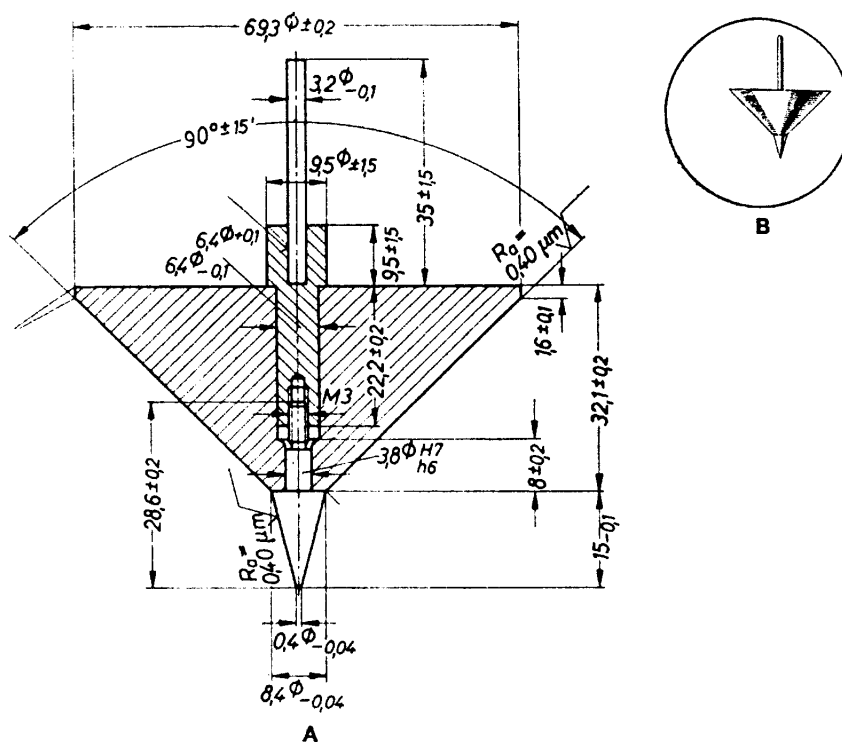


Fig. 388. Cone do penetrômetro ASTM

A — Esquema com dimensões  
B — Aspecto geral

RICHARDSON propôs, também, o emprego de um cone que foi adoptado, em 1925, pela A.S.T.M. (American Society for Testing Materials) e mais tarde oficializado na Farmacopeia Norte-Americana. Os ensaios com este aparelho são executados a  $25^\circ\text{C}$ , durante 5 segundos, e os valores de penetração exprimem-se em décimos de milímetro. O cone é duplo ( $90^\circ$  e  $30^\circ$ ) e pesa 150 gramas, encontrando-se representado na Fig. 388. Por seu turno, a Fig. 389 reproduz o penetrômetro ASTM (Fotografia e esquema).

Para trabalhar com este aparelho coloca-se o vértice do cone menor em contacto com a superfície da pomada, que foi aplanada. Deixa-se então cair no seio da pomada, durante 5 segundos, apreciando-se a penetração, em décimos de milímetro, num quadrante do aparelho dividido em 360° (cada grau corresponde a  $\frac{1}{10}$  mm).

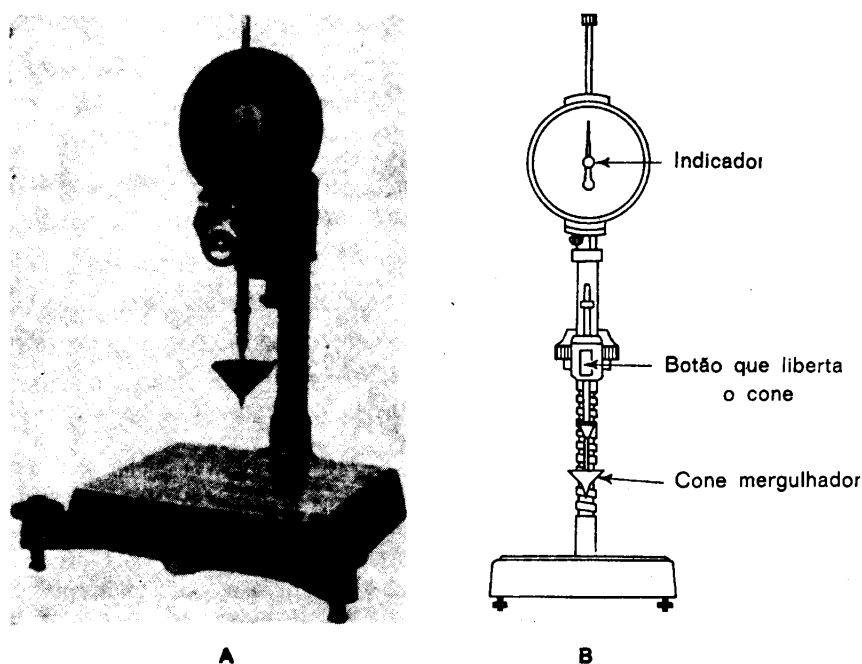


Fig. 389. Penetrómetro ASTM

A — Aspecto geral  
B — Esquema

Semelhante ao penetrómetro ASTM é o aparelho oficializado em Portugal pela Farmacopeia Portuguesa V e descrito no texto «Determinação da consistência por penetrometria». O dispositivo é constituído por um suporte e um cone móvel, compreendendo o suporte uma haste vertical para o apoio e condução do cone, uma base horizontal ou placa-suporte, um dispositivo que permite assegurar a verticalidade do cone, outro que permite verificar a horizontalidade da placa-suporte e ainda um outro que permite travar ou libertar o cone. O suporte deve ainda apresentar uma escala, graduada em décimos de milímetro, que indica a profundidade de penetração.

O recipiente onde se coloca a amostra é cilíndrico e apresenta dimensões padronizadas. Segundo a F.P. V é possível utilizar dois tipos de cones de móveis, com forma-

tos semelhantes ao preconizado pela ASTM mas com massas diferentes. Ambos são cones duplos, mas o de maiores dimensões tem uma massa de 102,5 g, ao passo que o mais pequeno, denominado micromóvel, pesa apenas 7,0 g. Na Fig. 390 apresentamos as características destes dois dispositivos.

O ensaio é executado por uma técnica semelhante à indicada anteriormente para o penetrómetro ASTM, mantendo as amostras e o cone móvel a  $25 \pm 0,5^\circ\text{C}$  e libertando este último durante 5 s. Os resultados exprimem-se em profundidade de penetração e correspondem, pelo menos, à média de três determinações.

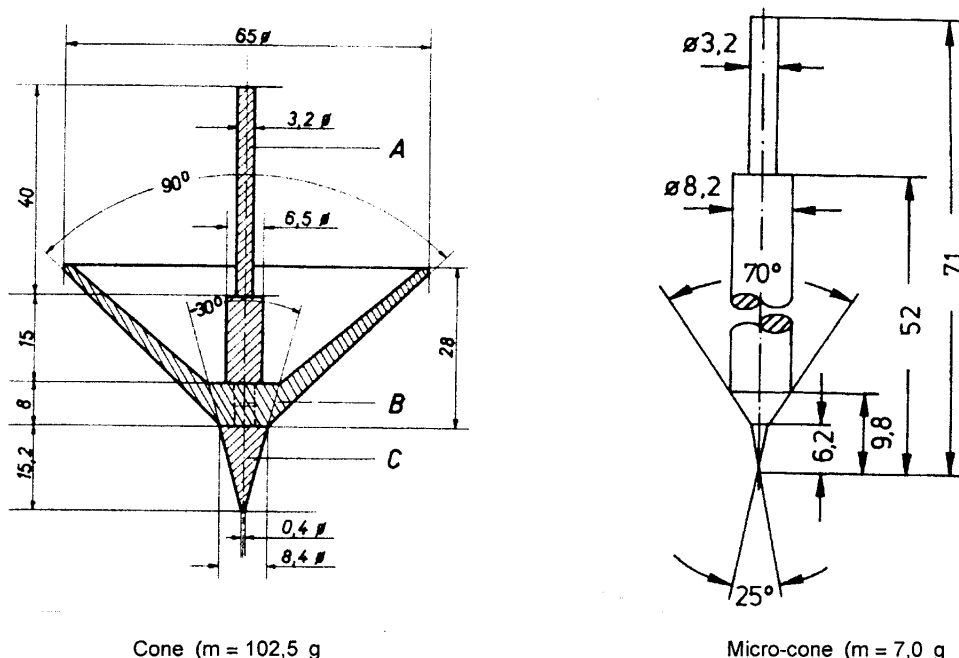


Fig. 390.

As amostras podem ser preparadas por três processos diferentes, correspondendo o primeiro ao simples enchimento de três recipientes apropriados. Esta operação deve ser realizada com precaução, evitando a formação de bolhas de ar e nivelando, se for necessário, para se obter uma superfície plana. Salvo indicação em contrário, as amostras devem ser conservadas a  $25 \pm 0,5^\circ\text{C}$ . No segundo processo, as três amostras a analisar são mantidas também a  $25 \pm 0,5^\circ\text{C}$  durante 24 h e submetidas a uma tensão de corte apropriada durante 5 min. Logo em seguida, procede-se ao enchimento dos três recipientes, evitando também a incorporação de ar e nivelando de modo a obter uma superfície plana.

Finalmente, no terceiro processo procede-se à fusão das três amostras, utilizando-se o material fundido para encher completamente os três recipientes, sem incorporar ar. À semelhança do que acontecia no primeiro processo, os três recipientes já cheios são conservados a  $25 \pm 0,5^\circ\text{C}$  durante as 24 h que precedem a determinação.

A profundidade de penetração exprime-se em décimos de milímetro e a determinação corresponde à média aritmética de 3 resultados. Se algum deles se afastar da média mais de 3 por cento, deve repetir-se o ensaio e exprimir o resultado indicando a média das 6 determinações e o desvio padrão relativo.

Numerosos investigadores têm trabalhado com os penetrómetros ASTM, sendo a lista de publicações efectuada, no domínio das pomadas e seus excipientes, referida por SUNÉ e CEREZO e por BARRY.

A Tabela CCXX indica os valores da viscosidade, tixotropia e penetrometria (penetrómetro ASTM) de vários cremes O/A, segundo PRISTA e colaboradores.

Segundo VELON, embora o método da penetrometria tenha interesse prático, a determinação isolada do grau de profundidade atingida por um cone numa pomada ou excipiente não é suficientemente elucidativa. Assim, VELON propôs o emprego de uma equação empírica, exprimindo a penetração em função do tempo, cujos parâmetros dependiam da consistência da pomada ou do excipiente em exame:

$$h = a \log t + b$$

em que, para qualquer tipo de corpo rígido penetrador, a variação da profundidade  $h$  atingida é função do tempo  $t$ , sendo  $a$  o coeficiente angular e  $b$  o valor da penetração ao fim de 1 segundo.

Aplicando este princípio, DELONCA e colaboradores (1965) puderam demonstrar que a relação proposta por VELON se verificava na prática para qualquer penetrómetro de *forma cónica*, independentemente da sua massa. Provou-se, pois, que o *valor da penetração era uma função linear do logaritmo do tempo*:

$$h = f(\log t)$$

As Figs. 391 e 392 mostram a validade da referida relação para vários excipientes (penetrómetro cónico ASTM) e para o mesmo excipiente, utilizando dois penetrómetros cónicos diferentes (ASTM e MAHLER).

O coeficiente  $b$  da relação de Velon dá ideia da consistência da pomada, aumentando à medida que aquela diminui. O coeficiente angular  $a$  não varia, praticamente, com a consistência, podendo o seu valor servir para diferenciar duas pomadas que apresentem idêntica grandeza  $b$ .

Tabela CCXX. Características reológicas de cremes O/A \*

	Bases (g)	r.p.m.	Viscosidade (cPo) 24°C	Penetrometria (mm) 24°C	Tixotropia (área em cm <sup>2</sup> ) 24°C
Base de Gibson	Sulfato de laurilo	10	66 400-(41 600)	22,7	16,1
	e sódio.....	1	20		
	Álcool cetílico.....	16	50		
	Vaselina.....	40	100		
	Água destilada.....	43			
Base Hidrófila H.U.C.	Sulfato de laurilo	10	81 600-(41 200)	23,9	55,0
	e sódio.....	1,5	20		
	Álcool cetílico.....	6,4	50		
	Álcool estearílico.....	6,4	100		
	Vaselina.....	14,3			
	Parafina líquida.....	21,4			
	Água destilada.....	50			
Pomada Hidrófila F.P. IV	Sulfato de laurilo	10	34 400-(33 600)	40,6	Praticamente não apresenta tixotropia
	e sódio.....	1	20		
	Álcool cetílico.....	9	50		
	Vaselina.....	5	100		
	Parafina líquida.....	10			
	Glicerina.....	10			
	Água destilada.....	65			
Bornibase	Sulfato de laurilo	10	25 600-(16 000)	32,1	12,0
	e sódio.....	1	20		
	Álcool estearílico.....	12	50		
	Vaselina.....	18	100		
	Parafina líquida.....	8			
	Sorbitol.....	5			
	Água destilada.....	56			
Base de Beeler	Sulfato de laurilo	10	69 600-(54 000)	29,6	14,5
	e sódio.....	1	20		
	Álcool cetílico.....	15	50		
	Cera branca.....	1	100		
	Propilenoglicol.....	10			
	Água destilada.....	72			
Base Hidrófila U.S.P.	Sulfato de laurilo	10	73 200-(54 800)	21,3	14,7
	e sódio.....	1	20		
	Álcool estearílico.....	25	50		
	Vaselina.....	25	100		
	Propilenoglicol.....	12			
	Água destilada.....	37			

Segundo L. NOGUEIRA PRISTA, R. RAMOS MORGADO, A. LOUREIRO PINHO e E. AZEDO — *Ob. cit.*

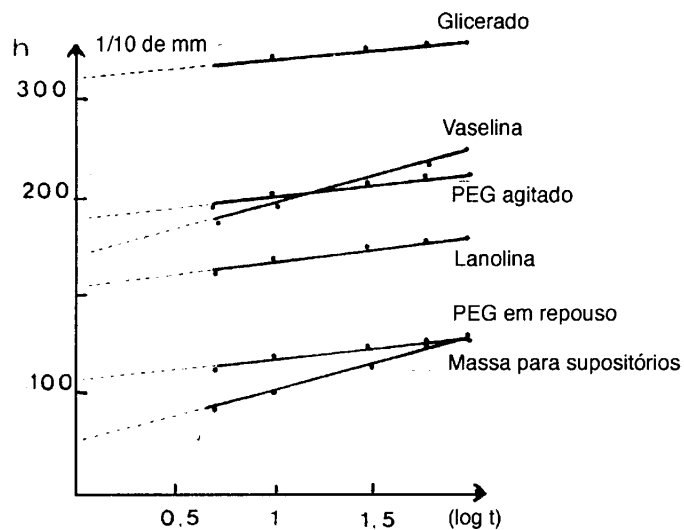


Fig. 391. Relação linear entre penetração, em décimos de milímetro ( $h$ ), e  $\log t$ . Cone ASTM. Excipientes vários

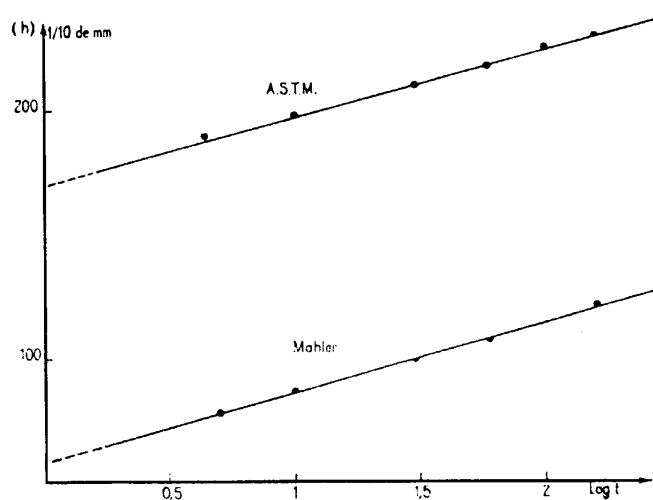


Fig. 392. Relação linear entre penetração, em décimos de milímetro ( $h$ ), e  $\log t$ . Cones ASTM e MAHLER. Vaselina

Na Tabela CCXXI indicam-se os valores de  $b$  para diversos produtos (excipientes e pomadas), dispondo-se esses materiais por ordem crescente de consistência. Do exame dessa Tabela ressaltam alguns aspectos que nos parecem curiosos. Em primeiro lugar observamos que o processo de obtenção do glicerado comum influencia a consistência da fórmula, sendo mais consistentes aqueles que foram preparados a temperatura mais

Tabela CCXXI. Consistência de excipientes e pomadas (ordem crescente) \*

<i>Produto</i>	<i>Valor de b (expresso em décimas de milímetro)</i>
Glicerado de amido obtido a 100-110°C	287-288
» » » » a 120°C	272
» » » » a 130°C	260
Polietilenoglicol 1500 (agitado)	188
Vaselina	169
Vaselina + 10% de ZnO	162
Vaselina + 20% de ZnO	158
Lanolina	154
Vaselina + 30% de ZnO	153
Vaselina + 40% de ZnO	147
Glicerina gelatinada	108
Polietilenoglicol (em repouso)	76

\* Adaptado de DELONCA *et al.* — Ann. Pharm. Franç. **23**, 558-59 (1965).

alta. A adição de pós à vaselina incrementa, como era de esperar, a sua consistência. O PEG 1500 pode apresentar-se muito ou pouco consistente, tudo dependendo de se encontrar em repouso ou de ser agitado antes da prova de penetrometria. Anotemos, finalmente, que à medida que aumenta em 10% a quantidade de óxido de zinco adicionado à vaselina diminui de 4 a 6 unidades o valor de *b*. Tal circunstância revela, claramente, as relações lineares entre a consistência e a percentagem de ZnO adicionado, podendo admitir-se a possibilidade de dosear os princípios activos das *pastas* pela simples determinação da sua consistência.

DELONCA *et al.* (1966), prosseguindo no estudo da relação de VELON, procuraram dar uma definição de consistência com significado físico real. Segundo aqueles investigadores, a consistência é a *força que se opõe, no seio de um fluido, ao avanço de um objecto móvel com 1 cm<sup>2</sup> de secção num plano perpendicular ao seu eixo de deslocamento, sendo animado de uma velocidade constante de 1 cm por segundo*. Nestas circunstâncias, a consistência exprime-se, não em unidades empíricas, mas em dine por centímetro quadrado (dine. cm<sup>-2</sup>).

A fórmula proposta para esta determinação é a seguinte:

$$\text{Consistência} = \frac{\text{Pa}}{\text{K S V}^\infty}$$

em que  $Pa$  é o peso aparente do objecto móvel (penetrómetro cilíndrico<sup>1</sup>, cónico ou cilindro-cónico),  $S$  é a superfície da secção obtida num plano que corta perpendicularmente o eixo de deslocação daquele,  $K$  é um factor dependente da forma do penetrómetro e  $V_{\infty}$  é a velocidade limite, a qual corresponde ao deslocamento do corpo, em movimento uniforme, e só é alcançada quando o peso do corpo igualar a resistência oposta pelo meio onde mergulha.

Uma vez que  $Pa$ ,  $S$  e  $K$  são facilmente determinados, tudo se cifra em avaliar a velocidade limite ( $V_{\infty}$ ), para o que basta conhecer o tempo levado pelo cone a percorrer um espaço que corresponde à penetração por ele efectuada ( $h$ ).

A Tabela CCXXII indica os valores de penetração, obtidos a diversos tempos por DELONCA *et al.*, utilizando a vaselina como meio e penetrómetros de forma cilindro-cónica de ângulos de vértice de 45°, 60°, 90° e 180°, pesando 26 g e tendo uma sobrecarga de 100 g. Em todos os casos o valor de  $S$  era de 1,51 cm<sup>2</sup>.

Tabela CCXXII. Relação entre penetração e tempos \*

Tempos (t em segundos)	Penetrações $h$ , em décimos de milímetro (cilindros-cones de ângulo de vértice $A$ )			
	$A = 45^{\circ}$	$A = 60^{\circ}$	$A = 90^{\circ}$	$A = 180^{\circ}$
5	130	88,5	42,5	8,5
10	145	101	52	10,5
30	182	137,5	68	14
60	219	168,5	98	19
100	254	197	129,5	44
200	315,5	245	175,5	62
300	360	287	213,5	87
400	393,5	313	247	110,5
500	423,5	341	275,5	132
600	450	366	300,5	152,5
700		390	323	169
800		413,5	345,5	182,5
900		435,5	366	196
1000			385	209
1100			404	222
1200			422	235
Velocidade limite $V_{\infty}$ cm/seg.	$30.10^{-4}$	$24.10^{-4}$	$19.10^{-4}$	$12,5.10^{-4}$

\* Adaptado de DELONCA *et al.* — Ann. Pharm. Franç. 24, 644 (1966).

<sup>1</sup> Os penetrómetros cilíndricos só podem usar-se com produtos pouco consistentes, como a vaselina.

A Fig. 393 representa as curvas de penetração obtidas para cada cilindro-cone de ângulos de vértice  $A$ , na vaselina. A partir das curvas foi calculada a velocidade limite, como se refere anteriormente. Avaliada a velocidade limite resta-nos, para poder determinar a consistência, saber qual o valor de  $K$  (factor forma). A literatura da especialidade refere as características geométricas dos obstáculos cilíndricos e cónicos, encontrando-se para um ângulo de  $180^\circ$  (cilindros) o valor de  $K = 1,05$ .

Como, por outro lado, os valores de  $K$  são inversamente proporcionais às velocidades limites, é fácil proceder à sua determinação:

$$\frac{V_\infty}{V'_\infty} = \frac{K'}{K}$$

Foram assim calculados os valores de  $K$  para cada penetrómetro de ângulo de vértice utilizado na experiência. Acontece ainda que o valor de  $K$  é proporcional ao seno do semi-ângulo do vértice, encontrando-se referidos esses valores na Tabela CCXXIII.

Das considerações feitas sobressai o facto de que os valores da consistência (dine.  $\text{cm}^{-2}$ ) avaliados pelo processo mencionado só são reproduzíveis trabalhando-se com o mesmo penetrómetro e sendo idêntica a relação Pa/S. Nessas circunstâncias, DELONCA e colaboradores determinaram que a consistência da vaselina, lanolina e PEG 1500 (repouso) era, respectivamente, de 20 000, 80 000 e 400 000 dine.  $\text{cm}^{-2}$ .

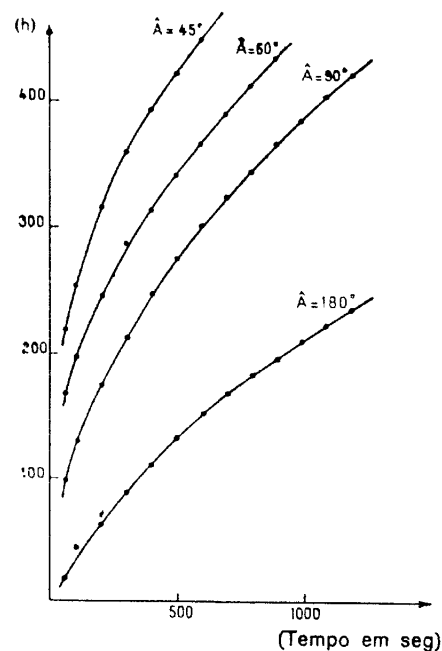


Fig. 393. Curvas de penetração obtidas com diversos penetrómetros em vaselina

Tabela CCXXIII. Relação entre ângulos de vértice dos penetrómetros, velocidades limites e valor de  $K$  \*

Ângulos de Vértice ( $A$ )	$\text{Sen } \frac{A}{2}$	$V_\infty$	$K$
$180^\circ$	1	$12,5 \times 10^{-4}$	1,05
$90^\circ$	0,70	$19 \times 10^{-4}$	0,66
$60^\circ$	0,50	$24 \times 10^{-4}$	0,54
$45^\circ$	0,38	$30 \times 10^{-4}$	0,44
$30^\circ$	0,26	$50 \times 10^{-4}$	0,26

\* Adaptado de DELONCA *et al.* — Ann. Pharm. Franç. 24, 645 (1966).

A determinação do valor de  $V_{\infty}$  por um processo gráfico pode efectuar-se marcando num sistema de eixos coordenados os valores de tempo (abscissas) e das respectivas penetrações (ordenadas). Na Fig. 394 apresenta-se um gráfico desse tipo.

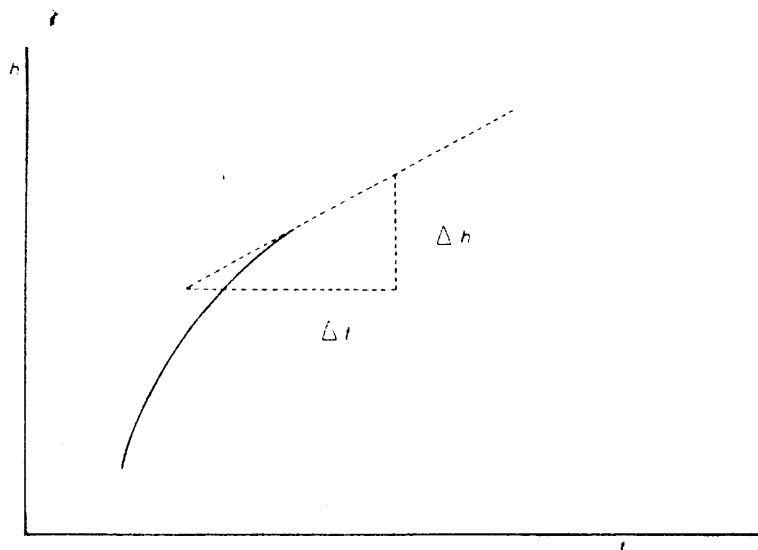


Fig. 394. Determinação gráfica da velocidade limite

Como é visível, verifica-se que, com o aumento do valor temporal, a curva tende para uma recta. Tal facto significa que o móvel passa a deslocar-se no meio em estudo com um movimento uniforme. Para essa zona rectilínea da curva será, naturalmente,  $h = Vt$ . Daqui a possibilidade de, por intermédio de um método de cociente de acréscimos, podermos determinar a velocidade limite. Concretamente, será  $V = \frac{\Delta h}{\Delta t}$ .

Na prática basta-nos prolongar a parte recta da curva, medir directamente  $\Delta h$  e o valor de  $\Delta t$  respectivo e estabelecer o cociente.

Desde que  $h$  se exprima em centímetros e  $t$  em segundos, a velocidade limite virá referida em *cm. seg<sup>-1</sup>*.

#### 12.1.1.10.2.3. Determinação da consistência por espalmabilidade

A determinação da viscosidade e da penetrabilidade podem orientar um técnico quanto à qualidade da pomada que preparou. Entretanto, os dois ensaios citados são mais frequentemente usados em excipientes ou nas fases de controlo durante a produção das pomadas. A apreciação da consistência nos produtos acabados é mais correntemente feita por outras técnicas, entre as quais a que designamos por *espalmabilidade*.

Queremos designar, com esta palavra, não só a capacidade de espalmar ou de tornar plana a superfície duma pomada, quando submetida a determinada força, mas ainda a facilidade com que ela se espalha e se estende mediante uma tracção. É por isso que, correntemente, também se designa esta verificação por ensaio de *extensibilidade*.

As técnicas seguidas para determinar a espalmabilidade ou extensibilidade de uma pomada procuram reproduzir, laboratorialmente, as condições de esforço tangencial que são necessárias para a aplicar na pele. Trata-se, portanto, de medir a resistência ao movimento relativo entre dois planos paralelos, um constituído pela superfície cutânea e outro pela camada da preparação sobre ela aplicada. Há, pois, nesta prova, vários factores intervenientes, como a viscosidade, a consistência e a untuosidade, o que obriga a exprimir os resultados em unidades empíricas, de acordo com o aparelho utilizado.

Um dos ensaios de espalmabilidade mais fáceis de realizar emprega um instrumento que foi proposto por MUTIMER e colaboradores. Esta investigadora idealizou um sistema constituído por dois vidros laminares que se colocam sobrepostos em posição horizontal, entre os quais se introduz uma certa quantidade de pomada em estudo.

Prensa-se a pomada (para extrair o ar e para que se disponha em camada uniforme) colocando sobre o vidro superior um peso de 1 kg, durante 5 minutos. O vidro inferior é fixo, mas o superior é susceptível de se deslocar, segundo uma linha paralela, quando puxado por um fio que passa numa roldana, o qual pode suspender massas capazes de vencer o peso e a aderência do vidro à pomada. A Fig. 395 auxilia a compreensão do que escrevemos.

Os autores do método estabeleceram que o fio fosse solicitado por uma massa de 80 g, determinando o tempo necessário para que os dois vidros se separassem totalmente um do outro.

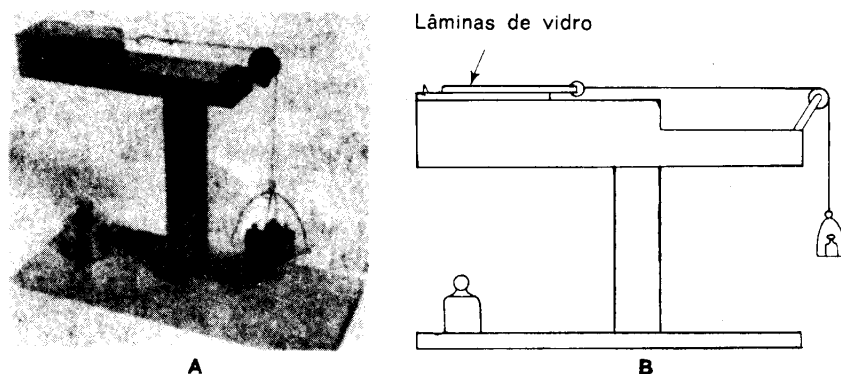


Fig. 395. Aparelho de MUTIMER

A — Aspecto geral  
B — Esquema

A Tabela CCXXIV indica, em segundos, o tempo necessário para a separação dos dois vidros quando entre eles se encontram vários excipientes de pomadas.

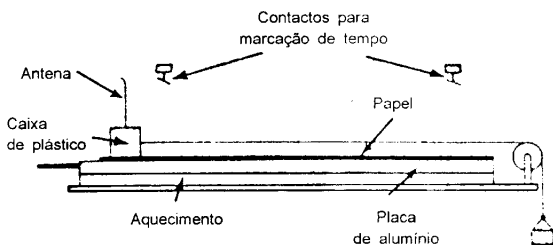
**Tabela CCXXIV.** Determinação da espalmabilidade pelo aparelho de MUTIMER.  
Massa de 80 g como força de tracção \*

<i>Produtos</i>	<i>Tempo em segundos</i>
Plastibase	3,2
Plastibase hidrófila	5,3
Vaselina branca (U.S.P.)	11
Vaselina colesterinada	11,1
Lanolina	> 180

\* Segundo MUTIMER *et al.* — J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed., **45**, 216 (1956).

Para avaliar a espalmabilidade, HAVEMEYER preconizou o emprego de um aparelho um pouco mais complicado que o precedente, cujo esquema reproduzimos (Fig. 396).

A pomada é colocada numa caixita de plástico, tendo no fundo uma fenda muito estreita. A caixa é susceptível de se deslocar ao longo de um sistema constituído por uma placa de chumbo ou de alumínio, que está aquecida a temperatura constante. Entre a placa de chumbo e a caixa de plástico é colocada uma folha de papel especial. A caixa é submetida à tracção por pesos colocados na extremidade de um fio a ela ligado e tem na sua parte superior uma espécie de antena, a qual, em certo momento, faz accionar um sinal eléctrico que inicia a contagem do



**Fig. 396.** Aparelho de HAVEMEYER (esquema)

tempo. Percorrido um determinado espaço, a antena acciona um segundo sinal que marcará o fim do ensaio.

Uma vez que é fixo o espaço a percorrer, haverá apenas duas variáveis — tempo e pesos, o que permite construir, para cada pomada ou excipiente, curvas relacionando o peso necessário para a deslocação e o tempo em que ela se realizou (Fig. 397).

HAVEMEYER pôde observar, ainda, que a consistência apresentada pelas preparações se modificava com o tempo de armazenagem. Este facto é frequentemente verificado na prática e pode dever-se à alteração dos constituintes.

Assim, a viscosidade e a consistência das preparações podem aumentar, devido a terem rançado por auto-oxidação os seus componentes insaturados, por se ter evaporado

a fase aquosa ou, até, por haver cristalizações de alguns dos constituintes no seio dos outros. O cold-cream da F.P. IV torna-se mais duro ao fim de algum tempo de preparado. Entretanto, voltando a ser homogeneizado, pode retomar a consistência inicial. SUÑÉ publicou um interessante estudo sobre a variação da consistência de ceratos. Os próprios excipientes simples, como os PEG, sofrem aumento de consistência com o repouso, pois, segundo MEYERS e NADKARNI, cindem-se em várias fracções, por cristalização fraccionada, durante o arrefecimento após fusão. Esta alteração pode evitar-se, na prática, procurando agitá-los até completo arrefecimento.

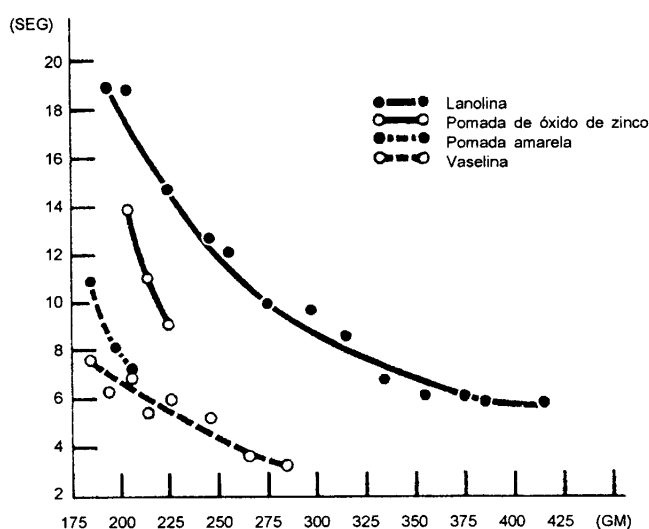


Fig. 397. Curvas de tempo em função do peso (preparações ensaiadas após 24 horas de repouso)

Segundo HAVEMEYER, R. — J. Am. Pharm. Assoc., Sci., Ed. 45, 122 (1956)

Sob o nome de determinação da extensibilidade, DEL POZO e SUÑÉ avaliaram a consistência das pomadas por uma técnica bastante diferente. O processo, proposto anteriormente aos de MUTIMER e de HAVEMEYER, baseia-se na medida do aumento da superfície de determinada quantidade de pomada quando se submete, progressivamente, a pressões crescentes (50, 100, 200 e 500 g), a intervalos de tempo iguais (1 minuto).

Por este método torna-se possível representar a extensibilidade sobre um eixo de coordenadas, tomando em abcissas os pesos empregados (em grama) e em ordenadas os valores das áreas (em milímetro quadrado).

É assim aceitável definir-se uma grandeza característica da consistência de cada pomada, a dada temperatura, a qual foi designada por *índice de extensibilidade* (Ie). Como, frequentemente, a área da pomada não é circular, mas antes elíptica, esse índice, segundo SUÑÉ (1963) é «o valor da área média que determina a pomada em ensaios

paralelos com 200 gramas de peso», definição que se afasta um pouco das inicialmente consideradas, em que se admitia a determinação da área do círculo ou da elipse para todos os casos.

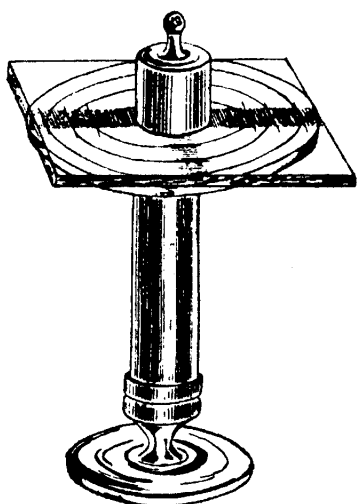


Fig. 398. Determinação da extensibilidade, segundo DEL POZO e SUÑE

Para efectuar a avaliação da extensibilidade principia-se por encher com a pomada um tubo cilíndrico oco de 15 mm de diâmetro (pode servir um micróto mo manual cuja platina superior tenha 6 cm de diâmetro), ficando a pomada acima do plano da platina sob a forma de um cilindro cuja altura é de 3 mm.

Sobre a platina do micróto mo colocam-se uma lâmina de vidro e pesos, medindo-se a área da pomada que escorre pelo extremo oposto ao fim de 1 minuto. Se os pesos forem colocados por ordem crescente haverá aumento da área, o que permite estabelecer as respectivas curvas entre a extensibilidade ( $\text{mm}^2$ ) e os pesos (g). A Fig. 398 auxilia a compreensão do que se disse.

A Fig. 399 representa o comportamento de várias pomadas em relação à sua extensibilidade. Observe-se que a linha de partida foi obtida com o peso de uma placa de vidro.

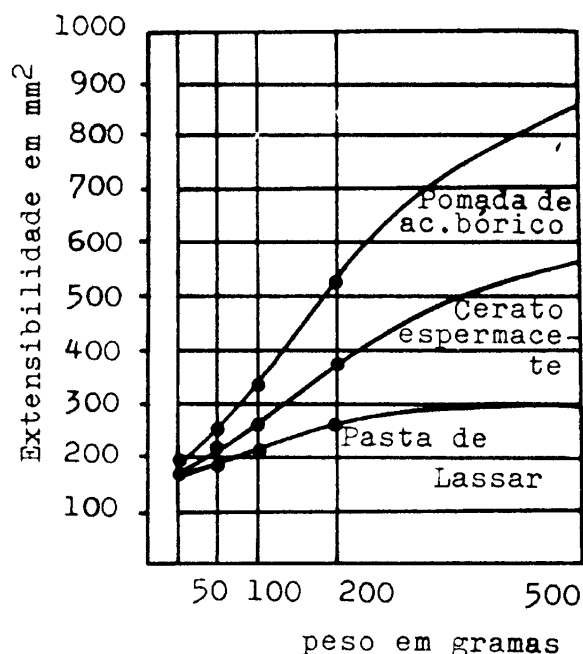


Fig. 399. Extensibilidade de várias pomadas (ácido bórico, cerato de espermacete, pasta de Lassar), quando submetidas à pressão exercida por massas crescentes segundo J. SUÑE — *Medicamenta*, 15, 184 (1956)

A determinação da extensibilidade, segundo este método, pode aplicar-se a todas as pomadas, independentemente do seu sistema físico-químico, sendo, no entanto, aconselhável para os cremes, designadamente para os O/A.

#### 12.1.1.10.2.4. Determinação da consistência por plasticidade

Por *plasticidade* entenderemos a palavra no seu significado habitual, isto é, a capacidade de se tornar plástico.

Os ensaios propostos para avaliar esta característica baseiam-se, em regra, na apreciação da facilidade de saída da pomada do tubo onde se acha acondicionada. É por isso que o método é, também, conhecido por processo de *extrusão*. Efectivamente, o tubo de pomada, aberto num dos extremos, é submetido a uma pressão até que determinada quantidade de pomada saia do tubo.

Estes processos apresentam as suas vantagens, pois permitem apreciar a consistência do produto acabado, já acondicionado. Isto é particularmente importante nos materiais tixotrópicos, em que o tratamento anterior à determinação da consistência influencia os valores desta. O método citado permite, pois, comparar várias pomadas, considerando a técnica de enchimento seguida, a armazenagem em várias condições, a saída a diferentes pressões, etc.

É lógico que uma pomada não deva ser tão mole que logo que se retire a tampa do tubo que a acondiciona escorra sem necessitar de pressão, e não deva ser tão dura que careça de um esforço considerável para sair.

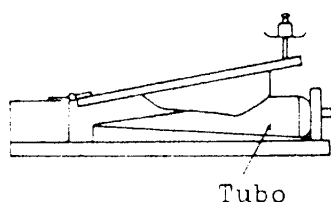


Fig. 401. Aparelho de FIERO para avaliar a «extrusão» de uma pomada do tubo que a acondiciona

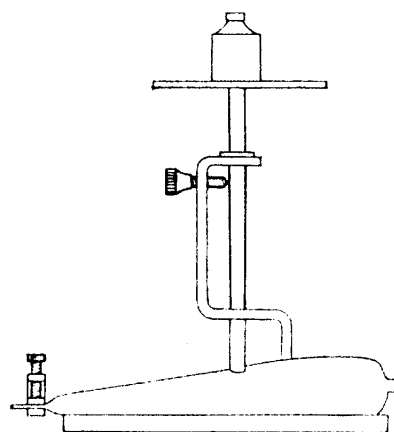


Fig. 400. Aparelho de MUTIMER para avaliar a «extrusão» de uma pomada do tubo que a acondiciona

MUTIMER *et al.* empregaram o aparelho representado na Fig. 400 para avaliar esta característica das pomadas, estabelecendo que a plasticidade fosse expressa pelo peso necessário para que, em 10 segundos, saísse uma facção de pomada com 0,5 cm de comprimento. Como se compreende, o valor deste ensaio é apenas comparativo para um mesmo tipo de tubos, pois que a saída da pomada dependerá de muitas variáveis (formato, tamanho e composição do tubo, dimensões do orifício de saída, temperatura do ensaio, etc.).

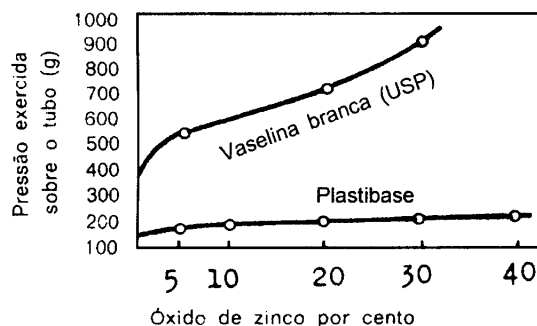


Fig. 402. Efeito da adição de óxido de zinco à plastibase e à vaselina na consistência da pomada

Segundo MUTIMER *et al.* — J. Amer. Pharm. Assoc. Sci., Ed. 45, 217 (1956)

FIERO sugeriu, anteriormente, um aparelho deste tipo em que a superfície de actuação da força era bastante maior. A Fig. 401 representa, em esquema, o aparelho de FIERO.

Segundo MUTIMER e colaboradores a plastibase é, por exemplo, menos consistente do que a vaselina, e a adição de ZnO a estes excipientes faz elevar aquela propriedade menos substancialmente no primeiro caso do que no segundo (Fig. 402).

### 12.1.1.10.3. Determinação da tensão interfacial em cremes

A apreciação da tensão interfacial de vários emulgentes foi anteriormente referida (ver pág. 608), usando-se com frequência o tensiómetro de LECOMTE DE NOÛY. A mesma determinação pode ser executada em cremes de O/A ou A/O, o que tem sido objecto de estudo por parte de GSTIRNER e BLESS.

Estes investigadores mostraram que para que um creme fosse estável pelo menos durante um ano era necessário que a tensão interfacial estivesse compreendida entre 8,3 e 9,5 dine. cm<sup>-1</sup>, a 50°C. Valores mais elevados do que estes encontravam-se em pomadas instáveis. Os valores da tensão interfacial e superficial diferem entre si para altas concentrações de emulgentes, diminuindo a primeira e elevando-se a segunda.

Na Tabela CCXXV indicam-se as tensões interfaciais de várias misturas de excipientes.

Tabela CCXXV. Tensões interfaciais de vários excipientes complexos (dine. cm<sup>-1</sup>)

<i>Emulgente</i>	<i>Proporção relativa</i>	<i>Tensão interfacial a 50°C</i>
Monostearato de pentaeritrito + Tween 60	6 3	10,7
Span 80 + monoleato de pentaeritrito	4 5	7,9
Álcool cetostearílico + Sulfato de laurilo e sódio	9 1	10,8
Span 40 + Tween 40	4 5	8,9
Álcool cetostearílico + Tween 60	9 1	12,1

O exame da Tabela CCXXV mostra, entre outras coisas, que é mais eficaz a associação do sulfato de laurilo e sódio ao álcool cetostearílico do que a do polissor-bato 60.

#### 12.1.1.10.4. Determinação do índice de água

Como já anteriormente vimos, a determinação do índice de água pode apresentar muito interesse como característica de excipientes absorventes (A/O). Esta prova consiste em verificar qual a maior quantidade de água que pode ser incorporada em 100 g de excipiente ou de pomada, de forma relativamente estável, a 20°C. A técnica operatória pode dividir-se, por isso, em duas partes principais: 1.º incorporação da água; 2.º determinação do teor da água fixada.

A incorporação pode efectuar-se a quente ou a frio, em regra operando sobre 10 g de produto. O *processo a quente* consiste em incorporar, no excipiente ou pomada fundidos, a água aquecida à mesma temperatura e adicionada, a pouco e pouco, com agitação. Numa variante deste método funde-se a pomada, passa-se para um almofariz aquecido à mesma temperatura e ajunta-se a água à temperatura ambiente, até que não possa ser mais absorvida (técnica inicial de CASPARIS e MEYER).

A *técnica a frio*, proposta por GSTIRNER, pode descrever-se assim: sobre o excipiente ou pomada colocado num almofariz vai-se incorporando a água, por trituração, tendo o cuidado de não juntar nova porção enquanto a anterior não tiver sido absorvida. Este método talvez ofereça menos causas de erro do que os anteriores, desde que se observem os cuidados citados e se termine a operação quando o excipiente ou pomada começa a ficar plástico e a agarrar-se ao pilão do almofariz. Em qualquer dos casos a pomada com a água incorporada deve ser colocada na geleira (1 a 6 horas de repouso).

A avaliação da quantidade de água pode ser levada a cabo por destilação azeotrópica, por secagem na estufa a 100-105°C, pelo processo de KARL-FISHER, etc., compreendendo-se que para o mesmo material variará o índice de água conforme a incorporação tenha sido feita a quente ou a frio.

Para determinar, rapidamente, mas de forma aproximada, o índice de água pode medir-se com uma bureta a quantidade de água que se incorporou por qualquer das técnicas mencionadas.

SUÑÉ fez um interessante estudo comparativo das técnicas de incorporação a frio e a quente, determinando os respectivos índices de água. Na Tabela CCXXVI indicamos, para vários excipientes compostos, os valores encontrados por aquele autor segundo as técnicas a frio ou a quente e o clássico processo de CASPARIS e MEYER.

Pelo exame desta tabela verifica-se que a determinação do índice de água é um ensaio delicado, extremamente variável nos seus resultados consoante a técnica seguida. Assim se explica a falta de concordância dos valores citados na literatura para os mesmos excipientes.

Tabela CCXXVI. Índices de água de vários excipientes

	Excipiente				
	<i>Unguentum album</i> (U.S.P. XIV)	<i>Lanolina + Vaseline</i> (10:19)	<i>Unguentum cetylicum</i> (Ph. Helv. V)	<i>Unguentum alcoholicum lanae</i> (B. Ph. 1953)	<i>Petrolatum hydrophylicum</i> (U.S.P. XIV)
H <sub>2</sub> O (Casparis)	10	50	90	275	50
H <sub>2</sub> O (frio)	20	90	150	400	65
H <sub>2</sub> O (quente)	40	80	80	250	100

Extraído de J. SUÑÉ — Gal. Acta, 8, 173 (1955).

Também FUMANERI fez um estudo bastante completo do índice de água de diversos excipientes. A Fig. 403 representa, graficamente, a absorção de água incorporada numa mistura de 20 g de vaselina com 1 g de um dos seguintes tensioactivos: Span 20, Span 60, Span 80, Tween 40, Tween 80, Lobi 10 e Lobi 45.

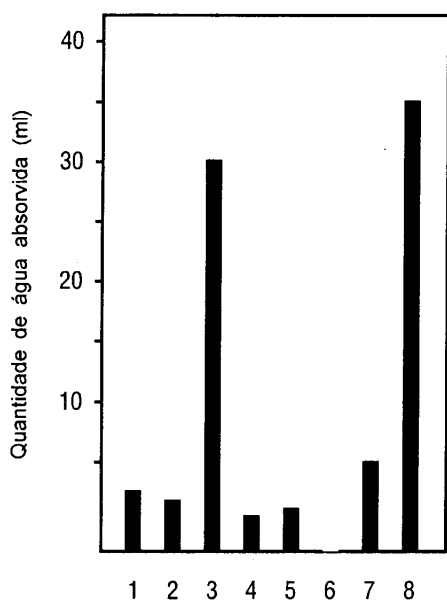


Fig. 403. Quantidades de água (ml) absorvidas por uma mistura de 20 g de vaselina com 1 g de tensioactivo: (1-Span 20; 2-Span 60; 3-Span 80; 4-Tween 40; 5-Tween 60; 6-Tween 80; 7-Lobi 10; 8-Lobi 45)

Mais recentemente, SUÑÉ e CASTILLO fizeram uma revisão exaustiva dos métodos de apreciação do índice de água, que determinaram para a vaselina associada a alguns emulgentes.

Na Tabela CCXXVII indicam-se os índices de água das diversas associações, mencionando-se a percentagem mais adequada de emulgente a adicionar à vaselina.

Para finalizar este subcapítulo queremos fazer referência a uma outra determinação. Trata-se da avaliação da quantidade de água perdida por evaporação de um creme, especialmente do tipo O/A. Como se compreende, a quantidade de água evaporada depende da humidade, da temperatura, da corrente de ar circulante e da superfície de exposição do creme, o que obriga a padronizar estes factores, de modo a poderem comparar-se resultados.

LESSHAFFT e DEKAY procuraram estabelecer condições bem determinadas para estudarem a taxa de evaporação da água dos cremes e, assim, operaram em recipiente fechado com

Tabela CCXXVII. Índices de água de associações de vaselina com alguns emulgentes

<i>Vaselina com:</i>	<i>Concentração óptima do emulgente (%)</i>	<i>I<sub>H<sub>2</sub>O</sub></i> <i>(aproximado) *</i>	<i>I<sub>H<sub>2</sub>O</sub></i>
Lanolina	20	244	228
Álcool cetílico	5	75	79
Monostearato de glicerilo	10	32	30

\* Por determinação directa do volume de água lançado de uma bureta sobre o excipiente.

humidade relativa controlada (32%), à temperatura de  $39 \pm 1^\circ\text{C}$ . Os cremes encontravam-se acondicionados em boiões abertos, tendo a mesma capacidade. Destes problemas o mais difícil de resolver é, sem dúvida, a obtenção de um grau de humidade constante. Entretanto, isso pode conseguir-se utilizando estufas de humidade controlada, ou na falta delas, uma solução saturada de  $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  em contacto com um excesso do sal sólido. Esta solução produz uma humidade relativa de 32 por cento, num recipiente fechado e mantido entre  $30^\circ\text{C}$  e  $40^\circ\text{C}$ <sup>1</sup>. A perda de água, em função do tempo, é avaliada por diferença de peso.

MORGADO e AZEDO determinaram as variações do conteúdo hídrico de cold-creams preparados segundo as Farmacopeias Portuguesa IV e Norte-Americana, quando conservados a  $24^\circ\text{C}$  e a  $37^\circ\text{C}$ .

As Figs. 404, 405, 406 e 407 mostram, graficamente, as aludidas variações.

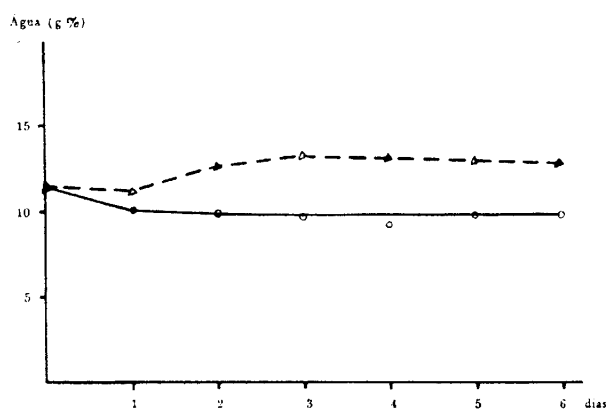


Fig. 404. Quantidades de água existentes no «Cold-cream» da F.P. IV conservado à temperatura de  $24^\circ\text{C}$

--- Atmosfera saturada de humidade — Atmosfera normal

<sup>1</sup> E. WASHBURN — «International Critical Tables», vol. I, McGraw-Hill Book Co., Inc., New York, 1962, pág. 67.

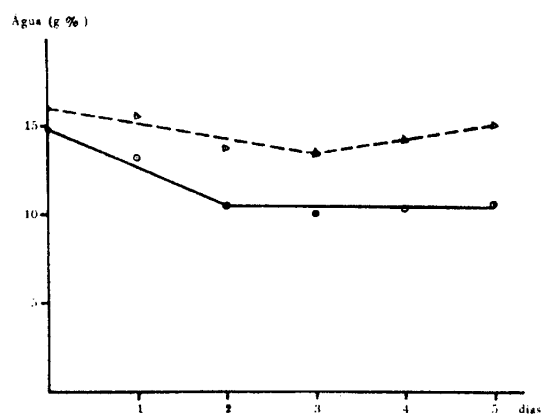


Fig. 405. Quantidades de água existentes no «Cold-cream» da F.P. IV conservado à temperatura de 37°C

--- Atmosfera saturada de humidade — Atmosfera normal

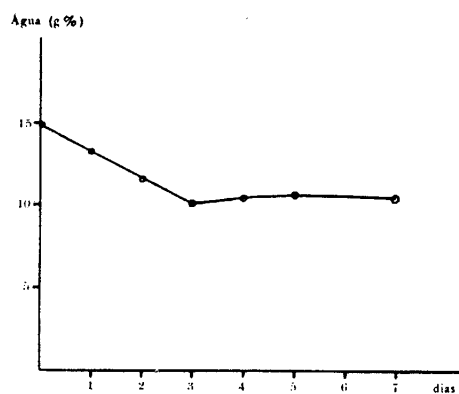


Fig. 406. Quantidades de água existentes no «Cold-cream» da U.S.P. conservado à temperatura de 24°C

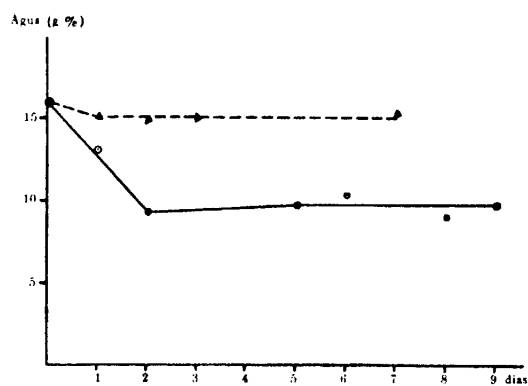


Fig. 407. Quantidades de água existentes no «Cold-cream» da U.S.P. conservado à temperatura de 37°C

— Atmosfera normal --- Atmosfera saturada de humidade

#### 12.1.1.10.5. Ensaios de tolerância local

Em certa medida é possível avaliar a qualidade de um excipiente no que diz respeito à sua tolerância pela pele. Vimos já que alguns tensioactivos, como o sulfato de laurilo e sódio, são irritantes cutâneos e também referimos que produtos, como a vaselina, podem ser mal tolerados.

Embora os ensaios que, habitualmente, se pratiquem para apreciar a inocuidade dos excipientes sejam do foro biológico e, portanto, saiam do âmbito deste livro, entendemos dever fazer-lhes uma breve referência.

##### 12.1.1.10.5.1. Ensaio da acantose

A acantose é uma proliferação anormal do corpo mucoso da epiderme, que se expande, não por descamação da camada córnea, como na hiperqueratose, mas por engrossamento das suas células. Esta alteração aparece em diversas doenças de pele, como alguns eczemas, podendo provocar-se artificialmente, no cobaio, pela aplicação de pomadas preparadas com vaselina e 1% de crisarobina (queratoplástico).

Entre os excipientes habitualmente utilizados, a vaselina filante e a parafina provocam acantose forte; a vaselina amarela, a lanolina e a banha só originam ligeira acantose e os polietilenoglicóis e os silicones, praticamente, não a produzem.

Para verificar se um dado excipiente pode provocar acantose procede-se à aplicação do mesmo, durante 10 dias, num dos flancos de um cobaio. O outro flanco serve para um ensaio em branco, que consiste apenas em massajar o animal. Ao fim do tempo previsto para o ensaio, sacrifica-se o cobaio e fazem-se cortes histológicos da pele dos dois flancos, procedendo-se ao seu estudo comparativo.

##### 12.1.1.10.5.2. Outros ensaios

LAPIÈRE sugere um outro ensaio para avaliar a tolerância local das pomadas. Em ratinhos, a que o pêlo foi rapado, procede-se à aplicação da pomada em estudo e do seu excipiente (ensaio testemunha). Ao fim de um certo número de aplicações, prolongadas por vários dias, sacrificam-se os animais e os fragmentos de pele tratada são incluídos em parafina, executando-se cortes histológicos. Estes são fixados pelo Zenker-formol (cortes de 5  $\mu$ m) ou pelo formol salgado (cortes de 20  $\mu$ m). Coram-se os lipídeos pelo vermelho escarlate e medem-se as modificações de volume das glândulas sebáceas, o tamanho das suas células e o número de mitoses.

#### 12.1.1.10.6. Ensaios de cedência e difusão

A apreciação da cedência dos fármacos pelos excipientes, o que de certo modo representa a sua facilidade de difusão, tem sido efectuada por processos *in vivo* e *in vitro*.

##### 12.1.1.10.6.1. Ensaios *in vivo*

Os métodos de estudo actuais servem-se muitas vezes da execução de cortes histológicos em animais de experiência, a diferentes profundidades da pele, procurando-se, assim, localizar os princípios activos da pomada com a qual o animal foi untado, ou determinar a presença do excipiente utilizado. A vaselina, por exemplo, é pesquisada pelo aumento da taxa do insaponificável no corte em estudo; a lanolina pelo acréscimo do colesterol que lhe conferiu; no que diz respeito às gorduras, utilizam-se glicerídeos marcados, resultantes da sua hidrogenação pelo deutério, etc.

Outras vezes administram-se elementos marcados também com isótopos radioactivos. Assim, o estudo da absorção do iodeto de sódio pôde ser conduzido por CYR *et al.* em algumas dezenas de excipientes, empregando NaI com o isótopo 131 do iodo. A pesquisa da absorção foi confirmada pela detecção daquele elemento nas tiróides dos animais de experiência. Outras vezes é o carbono 14 que se utiliza como isótopo de marcação, recebendo-se o CO<sub>2</sub> libertado pela respiração dos animais em hidróxido de bário. Obtém-se assim carbonato de bário radioactivo, que pode servir como elemento de confirmação de uma absorção geral. Também PLEIN e colaboradores estudaram a penetração do mercúrio doce através da pele recorrendo ao <sup>203</sup>Hg.

Outras vezes aprecia-se a taxa de absorção sanguínea dos princípios activos (ácido salicílico, sulfamidas, etc.) ou a taxa de eliminação urinária desses mesmos princípios (KI, ácido salicílico, etc.). Nestes últimos ensaios nem sempre é aconselhável ou prudente recorrer a animais de experiência, já que frequentemente os resultados com eles obtidos não são concordantes com o que se passa no homem. É, por isso, hoje mais utilizada a experimentação clínica.

##### 12.1.1.10.6.2. Ensaios *in vitro*

Os ensaios de cedência, *in vitro*, não reflectem necessariamente a actividade das pomadas *in vivo*, o que significa que este tipo de controlo apresenta numerosas limitações.

São várias as técnicas seguidas para a apreciação da cedência de fármacos mediante ensaios *in vitro*. Entre elas citamos as que recorrem à diálise, à extracção e à

difusão em placas de gelose. Os dois primeiros tipos de ensaio foram estudados e criticados por MUTIMER e colaboradores.

Os processos mais empregados (embora com maior número de limitações do que os antecedentes) são os que recorrem à determinação de zonas de difusão (zonas de inibição), sobre gelose em caixas de Petri, e são especialmente aplicados a sulfamidas e antibióticos. Coloca-se cerca de 1 g de pomada no centro de uma caixa de Petri contendo meio nutritivo semeado com um agente microbiano, como o estafilococo dourado ou o bacilo subtilis. Depois de incubação a 37°C aprecia-se o poder de difusão da pomada, medindo a zona de inibição obtida. Pode ainda empregar-se um processo colorimétrico proposto por HARTMAN e LA ROCA para estudar a difusão dos princípios activos de supositórios, o qual foi aplicado ao estudo da difusão das pomadas por SPITTLE e HARTMAN.

As células de difusão têm sido, também, bem aceites para se estudar a cedência das pomadas *in vitro*. Utilizam, em regra, uma solução móvel que funciona como receptor e que corresponde ao sangue, e uma fase fixa que funciona como dador e que representa o medicamento aplicado na pele. A porção dadora pode ser fechada para o meio ambiente ou encontrar-se aberta para o exterior.

Na Fig. 408, retirada de *Dermatological Formulations*, dá-se uma ideia da constituição das células de difusão. LEON e FAULI, trabalhando com pele de porco liofilizada e utilizando uma câmara de difusão circular, recolheram, em soro fisiológico, o fentiazac cedido por cremes e geles. Também GAUDY *et al.* empregaram uma célula de difusão preconizada para a Farmacopeia Francesa cuja membrana semi-sintética possui uma face hidrófila e outra lipófila.

Há, como dissemos, variados tipos de *células de difusão* que, habitualmente, são classificadas em 3 modelos: tipo horizontal (Fig. 409-A, I e II), tipo vertical (Fig. 409-A, III, IV e V) e tipo transferência de solução por bombagem (Fig. 409-A, VI e VII).

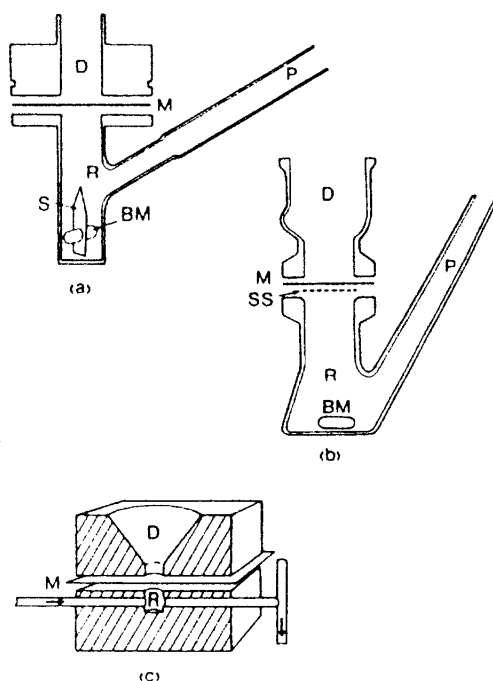


Fig. 408. Células de difusão para simulação das condições in vivo.

BRIAN BARRY — *Dermatological Formulations*, Marcel Dekker, 1983, pág. 246

a) – Teflon e vidro; b) – célula de vidro com suporte de aço para a membrana de pele (M); c) – célula de aço proporcionando o fluxo receptor; D) – compartimento dador; R) – compartimento receptor; P) – amostra; BM) – agitador magnético; S) – diafragma de polietileno; SS) – suporte

Entre os sistemas de *tipo horizontal* são de salientar a célula de GHANNAM e CHIEN (Fig. 409-B) e a célula de VALIA e CHIEN.

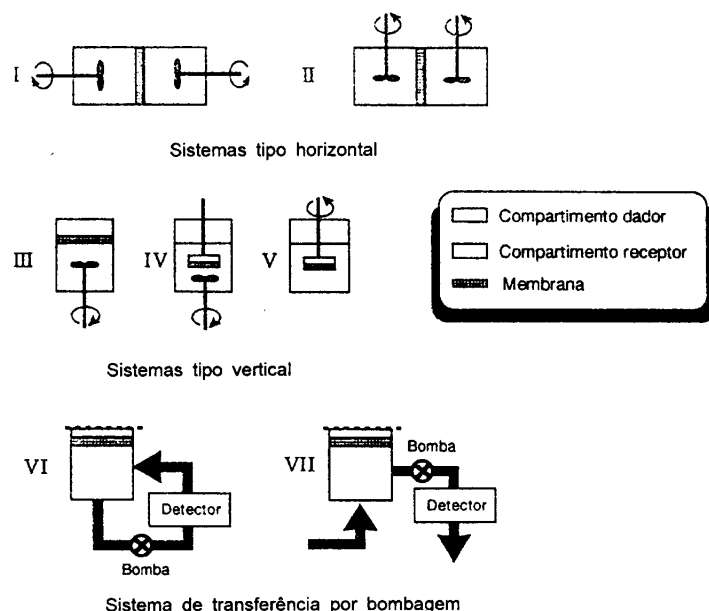


Fig. 409-A.

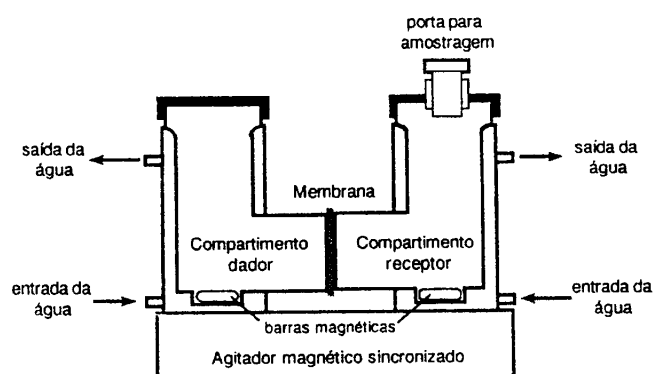


Fig. 409-B. Célula de GHANNAM e CHIEN

Quanto aos sistemas de *tipo vertical*, que, sem dúvida, são os mais empregados, há que citar a célula de difusão de FRANZ (Fig. 409-D) e a de KESHARY-CHIEN (Fig. 409-E), que já corresponde a um aperfeiçoamento da anteriormente referida, pois proporciona uma melhor mistura dos componentes em estudo. Ambas permitem o controle dos sistemas de libertação transdémica (SLT) que estudaremos mais adiante.

A aparelhagem para estudar a dissolução de formas sólidas da F.P. V permite a utilização de uma outra célula de difusão em que um disco que contém a membrana roda

a velocidade pré-determinada no meio de cedência. A membrana utilizada, que se destina a simular a pele, apresenta duas camadas, uma hidrófila e outra lipófila (ver *Preparações de libertação transdérmica*).

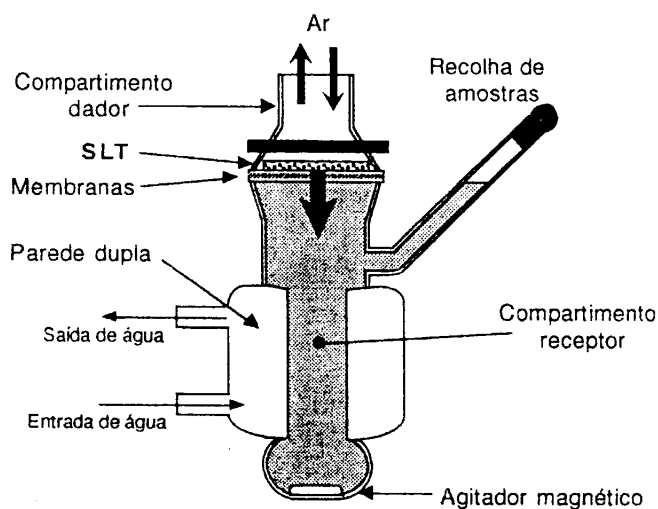


Fig. 409-D. Célula de difusão de FRANZ

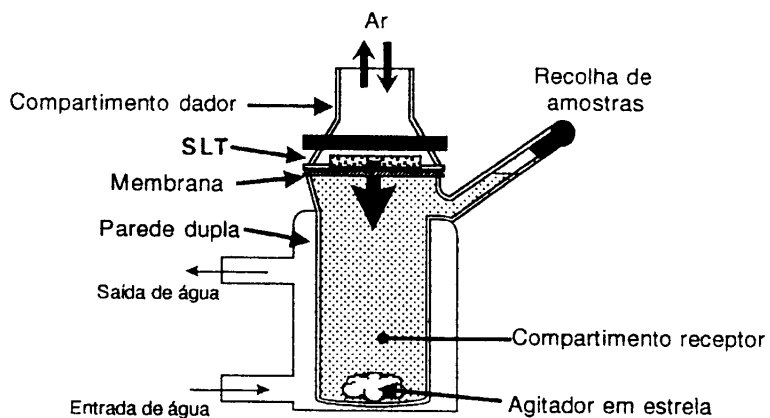


Fig. 409-E. Célula de difusão de KESHARY-CHIEN

De um modo geral, os excipientes gordos com baixo EHL quase não cedem os seus princípios, o que, porém, não se verifica com pomadas de eritromicina. Os excipientes emulsionáveis do tipo O/A e os carbowaxes libertam-nos com muita facilidade.

Estes métodos, que têm a vantagem de ser fáceis de executar, estão muito longe de ser rigorosos, já que só de modo muito aproximado se pode comparar a gelose ou membranas sintéticas à complexidade do tecido cutâneo.

### 12.1.1.10.7. Provas de esterilidade

Estes ensaios devem praticar-se, pelo menos, quando se trabalha em escala industrial na produção de pomadas oftálmicas. Isto não quer dizer que as pomadas oftálmicas não devessem ser controladas mesmo quando a sua produção é feita na pequena oficina, mas nesses casos é impraticável o ensaio por antieconómico e demasiado moroso quando se trata de fórmulas magistrais prescritas individualmente e destinadas a serem usadas de imediato.

A apreciação da esterilidade é feita por três processos fundamentais:

1.º — Semeando a pomada, directamente, em placas de gelose que se incubam a temperatura conveniente (32 a 37°C), segundo a técnica desenvolvida por LEHRFELD e DONNELLY.

2.º — Extraíndo os microrganismos da pomada, por agitação com água, e procedendo à sementeira da fase aquosa, para o que se pode recorrer às técnicas preconizadas por WYK e por BOWMAN.

3.º — Por dissolução da pomada num dissolvente estéril adequado, e filtração subsequente por filtro esterilizante, do tipo Millipore, por exemplo, segundo a técnica proposta por SOKOLSKI e CHIDESTER.

O primeiro processo citado, se bem que seja o mais fácil de executar, não dá garantias, visto que os microrganismos podem não proliferar naquelas condições, dado que se encontram englobados em meios de difícil difusão, como a vaselina, o que poderá impedir o seu contacto com o meio de cultura.

O método da extracção já é mais aconselhável desde que se siga uma técnica semelhante à que passamos a descrever: os tubos contendo a pomada em exame imergem-se em solução de cloreto de benzalcónio a 1:1000, durante 1 hora, operação que se destina a esterilizá-los externamente. Operando com os cuidados necessários a um exame bacteriológico, lança-se o conteúdo do tubo num balão esterilizado e aquece-se a 45°C, para fundir a pomada. Adiciona-se água estéril em quantidade suficiente para produzir a dispersão da fase gorda e agita-se energicamente, durante 1 hora. Ao fim desse tempo retiram-se três porções de água de 1 ml cada, usando-se pipetas esterilizadas, e semeiam-se em placas de Petri, contendo meio de gelose-sangue. Procede-se à incubação a 37°C, durante 24 horas. A contagem das colónias obtidas indica o número de microrganismos existentes em 1 ml de água. Expressam-se os resultados em relação a 1 g de pomada.

Na prática, desde que se tenha operado com relativo cuidado ao preparar a pomada, o número de microrganismos por g de preparação é inferior a 50. Acentuemos, porém, que é difícil obter pomadas perfeitamente estéreis.

WYK, num ensaio que abrangeu algumas dezenas de pomadas oftálmicas, detectou 85% de inquinações e BOWMAN, empregando a mesma técnica, referiu 10% de contaminações.

Como se compreende, esta técnica de verificação da esterilização é extremamente delicada, dependendo os resultados obtidos da eficácia da extracção aquosa. Por estas razões tem tido boa aceitação o processo de filtração através de filtros Millipore (membranas HA de 0,45  $\mu$ m de diâmetro de poro). A técnica a utilizar consiste no seguinte: dissolve-se, a 47°C, a pomada em exame (cerca de 1 grama) em cerca de 100 ml de miristato de isopropilo, previamente esterilizado, por aquecimento a 150°C, durante duas horas; filtra-se esta solução sobre o filtro Millipore HA, fazendo-a passar, previamente, por pré-filtro adequado (tanto o filtro Millipore como o pré-filtro devem ter sido humedecidos com meio nutritivo Difco, adicionado de 1% de polissorbato 80, estéreis); após a filtração da solução de miristato, lava-se o filtro com o meio nutritivo e remove-se, assepticamente, colocando-o a incubar numa caixa de Petri que contém meio de cultura (a 32-35°C, durante 24 a 48 horas).

A Fig. 410 representa a aparelhagem necessária para a filtração da pomada.

Se a pomada contiver um anti-séptico ou antibióticos deve proceder-se à sua inactivação, pelo que a lavagem do filtro será executada com meio nutritivo contendo inactivadores, adicionados, também, ao meio de cultura. Assim, para a penicilina associam-se 200 unidades de penicilinase por ml; para as sulfamidas 100 mcg de ácido *p*-aminobenzóico por ml; para a neomicina 3% de cloreto de sódio, nos dois meios, e 0,1% de ácido ascórbico no meio de cultura.

Segundo BÜHLMANN *et al.* todas as pomadas destinadas a uso nasal, auricular ou a serem aplicadas sobre feridas devem apresentar menos de 100 microrganismos por g; além disso, nenhum desses microrganismos poderá ser pseudomonas, estafilococo ou uma enterobactériacea. A pesquisa deve efectuar-se sobre 10 g de um homogeneizado obtido a partir do conteúdo de, pelo menos, 3 embalagens.

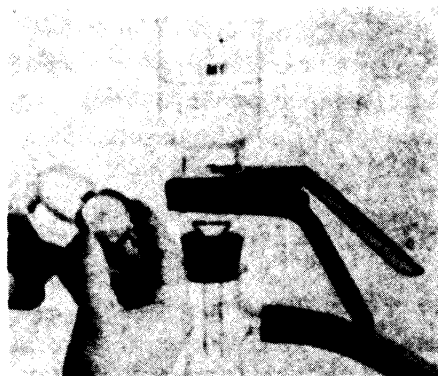


Fig. 410. Aparelhagem necessária para a filtração de uma pomada para controlo bacteriológico

#### 12.1.1.10.8. Identificação e dosagem dos princípios activos

A identificação e a dosagem dos princípios activos incorporados numa pomada são efectuadas na indústria recorrendo-se a técnicas específicas para cada caso. Efectivamente, dada a variedade de fármacos que se empregam e a multiplicidade de excipien-

tes a que se pode recorrer, o analista de hoje depara, por vezes, com complicados problemas no ensaio de uma pomada.

Essa complexidade aumenta sempre que na mesma pomada existem vários excipientes lipo ou hidrossolúveis. O método adoptado consiste no fraccionamento por uma série de solventes, que podem ser o éter de petróleo, éter sulfúrico, clorofórmio, metanol, álcool de diversas graduações e água destilada. Separam-se assim os constituintes lipófilos, intentando-se, seguidamente, a separação dos componentes de cada um desses grupos. Deste modo, a vaselina, parafina e esteróis são avaliados no insaponificável, enquanto que os componentes constituídos por ésteres são decompostos por saponificação.

Muitas vezes as substâncias activas são solúveis nos excipientes gordos, o que complica mais ainda o problema, visto que se «desengordurarmos» a pomada incorremos na perda dos constituintes lipossolúveis. Isto pode acontecer com hormonas esteróides, vitaminas lipossolúveis, sulfamidas, cânfora, etc.

Este trabalho analítico, que, pode dizer-se, terá de diferir de pomada para pomada, é simplificado, com frequência, recorrendo aos processos de complexometria e de titulação em meio anidro. PRISTA e colaboradores trabalharam neste domínio, tendo publicado algumas notas a tal respeito.

#### 12.1.1.11. Formulário das Pomadas

Neste subcapítulo iremos indicar algumas fórmulas de pomadas, procurando exemplificar o que anteriormente foi dito.

##### I

Fenol líquido.....	2,2 g
Vaselina .....	98 g

Esta pomada (*vaselina fénica* ou *pomada fénica*) é preparada, segundo a F.P. IV, por incorporação do fenol líquido na vaselina. Tal procedimento não nos parece aconselhável, dada a ionização do fenol no fenol líquido e o facto do anião  $C_6H_5O^-$  ser cáustico. Julgamos mais acertado proceder como manda a maioria das farmacopeias, por dissolução (fusão) do fenol cristalizado na vaselina fundida, ou, até, dissolvendo o fenol num cossolvente (éter), que depois se elimina por aquecimento.

A pomada de fenol é empregada como anti-séptica.

## II

Iodeto de potássio .....	10 g
Tiossulfato de potássio.....	0,2 g
Água destilada .....	10 g
Banha.....	80 g

A pomada cuja fórmula se indica (*pomada de iodeto de potássio*), embora apresentando 10% de água na sua composição, não constitui um creme, mas antes uma pomada propriamente dita.

Para a preparar dissolve-se o iodeto e o tiossulfato na água, incorporando-se a solução na banha. Fundamentalmente, há formação de uma pseudo-emulsão de A/O. O tiossulfato destina-se a evitar a perda de iodo, que, eventualmente, se forme por decomposição do iodeto.

## III

Mentol .....	10 g
Salicilato de metilo .....	15 g
Lanolina.....	75 g

Conhecida por *pomada de mentol com salicilato de metilo*, esta fórmula é considerada equivalente ao *bálsamo de Bengué*. Usada como anti-reumatismal, é preparada por dissolução do mentol no salicilato e incorporação na suarda.

## IV

Mercúrio .....	30 g
Banha benzoïnada.....	35 g
Lanolina.....	35 g

Esta histórica pomada é designada por *unguento napolitano*, *pomada mercurial* e *unguento cinzento*, tendo sido empregada como parasiticida, anti-sifilítica e para combater os oxiuros (depois de convenientemente diluída).

Pode considerar-se como uma emulsão de mercúrio na banha, graças à acção emulgente exercida pela lanolina. Nestas circunstâncias, o primeiro cuidado a ter é a divisão do mercúrio em partículas muito pequenas, de tal forma que a estabilidade do sistema

seja perfeita. Esta divisão é efectuada por trituração com os excipientes, passando o mercúrio vivo a *mercúrio extinto*. A extinção é levada a cabo em almofariz, ajuntando ao mercúrio parte do excipiente fundido e triturando até ao desaparecimento de glóbulos metálicos.

A F.P. IV descreve assim a técnica de preparação: «Funda a banha e a suarda a calor brando, coe, deixe arrefecer; triture a terça parte desta mistura com o mercúrio em gral de pedra até que se não distingam com a lente glóbulos metálicos; ajunte o resto da mistura».

Sendo extremamente demorada a trituração até que o mercúrio fique suficientemente dividido (partículas menores do que 20  $\mu\text{m}$ ), o que obriga a um trabalho exaustivo, se manual, e a um considerável dispêndio de tempo (segundo WIELLEN, são necessárias 9 horas de trituração para dividir o mercúrio em partículas de 3  $\mu\text{m}$ ), têm sido propostos numerosos métodos tendentes a acelerarem o processo. Assim, preconizaram-se vários agentes capazes de provocar a extinção do mercúrio: lanolina (devido aos esteróis que contém), colesterol dissolvido em éter ou em clorofórmio, bálsamo do Peru, mel, ácido oleico (o qual reagindo com parte do mercúrio origina sabões, que auxiliam a extinção), benjoim, etc.

Considerando a pomada como uma emulsão, parece, *a priori*, que qualquer emulgente A/O pode auxiliar o processo da divisão do mercúrio. Compreende-se, assim, que o N.F. (1955) utilize o *oleato de mercúrio* associado à lanolina como agente para extinguir o metal<sup>1</sup>. Do mesmo modo se explica que G. DU BAN tenha obtido bons resultados empregando a lanolina associada aos Spans (50 g de lanolina + 20 g de Span 40 ou 60) e ao Myrj 45 (50 g de lanolina + 20 g de Span 60 + 3 g de Myrj 45). Refere o autor do processo que a presença deste Myrj (lembramos que, ao contrário da maioria destes produtos, é solúvel nos óleos e tem fraco EHL) origina uma pomada mercurial com óptimo aspecto.

A pomada mercurial tem sido ainda preparada recorrendo ao mercúrio coloidal, método proposto por BROADY e JORDAN, em 1927, à associação de um sabão mole e, até, à adição de água oxigenada (transformação de parte do mercúrio em óxido, que reage, depois, com os ácidos gordos do excipiente para dar sabões de mercúrio).

Anotemos, por último, que a pomada mercurial é empregada em fricções, por vezes prolongadas por muitos dias, o que advoga o emprego de banha protegida com antioxidantes (banha benzoinada, por exemplo).

Algumas pomadas mercuriais contêm 50% de mercúrio, outras 25% e mesmo 1,5%. Quando utilizada para combater os oxiuros, recomenda-se a diluição da pomada mercurial em glicerado de amido.

---

<sup>1</sup> Na pequena oficina preferia-se, muitas vezes, a banha rançosa, que continha ácido oleico livre, pois que a extinção do mercúrio era assim mais fácil (formação de oleato de mercúrio).

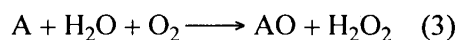
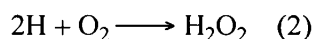
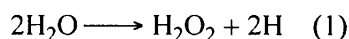
## V

Óxido de zinco .....	10 g
Vaselina .....	90 g

Trata-se de uma *pomada de óxido de zinco* para cuja preparação se deve utilizar o óxido extremamente dividido (pó fino). A obtenção de uma fórmula muito homogênea, sem grumos, é, por vezes, difícil porque o óxido de zinco tende a carbonatar-se quando exposto ao ar.

Deve fundir-se parte do excipiente (vaselina, segundo a F.P. IV, ou a mistura em partes iguais de vaselina com lanolina), incorporando-lhe o óxido, em almofariz ou em pedra-mármore. Na indústria esta pomada deve laminar-se.

O óxido de zinco, em presença de água e de oxigénio, origina, por catálise, a formação fotoquímica de peróxido de hidrogénio, o que foi posto em evidência por LOZADA e GUTH. Esta produção é originada pelas radiações de 470 nm de comprimento de onda, processando-se segundo o esquema:



em que *A* é um estabilizador orgânico (no caso da pomada conter lanolina o efeito estabilizante é exercido pelo colesterol). As reacções (2) e (3) são exotérmicas e o calor produzido pode activar a reacção (1).

Como se compreende, a produção de peróxido de hidrogénio é de temer nos excipientes que contêm água (como algumas pomadas em que se associa o ZnO aos PEG), sendo minimizada em presença da suarda à custa da alteração oxidativa dos constituintes daquela.

A pomada de óxido de zinco é utilizada como adstringente no tratamento de várias dermatoses. Igual emprego tem a pasta de *óxido de zinco com amido*, reservada para aplicar em zonas de pele em que haja secreções, pois apresenta maior poder adstringente porque se formam zincatos, dotados de mais elevada potência coagulante.

## VI

Prata coloidal .....	15 g
Água destilada .....	10 g
Suarda .....	35 g
Banha .....	40 g

Esta preparação — *pomada de prata coloidal* — que constitui um poderoso anti-séptico e adstringente cutâneo (usada, por exemplo, em casos de furunculose), é preparada por incorporação de solução coloidal de prata nos excipientes.

Deve lançar-se a prata sobre a água contida num almofariz de vidro. Quando o colóide se embebeu completamente (pode agitar-se, com cuidado, de quando em quando) ajunta-se a suarda e a banha, misturando, até homogeneização.

## VII

Nitrofurazona.....	0,2 g
Ácido ascórbico .....	0,2 g
Polietilenoglicol 300.....	50 g
Polietilenoglicol 1540.....	50 g

Aquece-se o PEG 1540 em mistura com o PEG 300 e agita-se bem. Numa parte deste excipiente incorpora-se a nitrofurazona e o ácido. Ajunta-se esta mistura ao restante excipiente e, aquecendo a b.m., agita-se até completa homogeneização, continuando a agitar até arrefecimento.

O princípio activo, anti-séptico poderoso, é protegido da oxidação pelo ácido ascórbico.

## VIII

Anti-histamínico .....	1-2 g
Polietilenoglicol 1500.....q.b.p.	100 g

Como o polietilenoglicol 1500 é uma mistura em partes iguais de PEG 300 e PEG 1540, o excipiente é preparado como se referiu em VII. Os anti-histamínicos empregam-se, habitualmente, sob a forma de sais hidrossolúveis, como o cloridrato de difenidramina (Benadryl), pelo que devem dissolver-se numa pequena quantidade de água, só depois se incorporando nos polietilenoglicóis.

## IX

Anestésico local.....	5-10 g
Polietilenoglicol 1500.....q.b.p.	100 g

Este tipo de pomada pode preparar-se como referimos em VIII. Se o anestésico for a benzocaína (que é pouco solúvel em água), procede-se à sua incorporação nos PEG, como mencionámos em VII.

## X

Sulfanilamida .....	2,5 g
Sulfatiazol.....	2,5 g
Estearato de trietanolamina.....	3 g
Lanolina.....	4 g
Óleo de bacalhau.....	14 g
Água destilada .....	25 g
Nipagin .....	0,05 g
Solução de galhato de propilo.....	V gotas

Trata-se de um creme de óleo em água, do tipo das diaderminas, em que a fase gorda (lanolina + óleo de bacalhau) é emulsionada à custa do estearato de trietanolamina. Esta substância pode utilizar-se directamente ou preparar-se no momento de emprego, *in loco*, como foi referido anteriormente. Dada a fácil oxidação do óleo e das vitaminas A e D<sub>2</sub> que este contém, torna-se necessário empregar um antioxidante, como o galhato de propilo. Sendo muito pequena a quantidade a utilizar desta substância, recorre-se a uma solução-mãe, cuja fórmula foi descrita atrás.

O *p*-hidroxibenzoato de metilo (Nipagin) tem como função evitar o desenvolvimento de bolores no creme. Sendo diminuta a sua quantidade, pode partir-se de uma solução-mãe a 0,2 por cento da substância em água destilada. Essa solução é preparada à ebulição.

O creme sulfamídico pode obter-se do seguinte modo: fundir a b.m., a cerca de 50°C, a mistura do estearato com a lanolina e o óleo. Adicionar a água contendo o Nipagin, à mesma temperatura. Agitar e adicionar as sulfamidas, bem pulverizadas, e a solução de galhato, continuando a homogeneização até arrefecimento.

Pode acelerar-se a preparação arrefecendo a massa em banho de água fria, mas é preciso manter a agitação durante todo o processo, a fim de evitar que o estearato cristalice durante este arrefecimento.

O creme mencionado é empregado como anti-séptico e cicatrizante de feridas e queimaduras.

## XI

Bálsamo do Peru.....	10 g
Benzocaína.....	30 g
Subazotato de bismuto.....	100 g
Acetato de axeroftol .....	200 000 U.I.
Calciferol.....	1 000 000 U.I.
Vaselina.....q.b.p	1 000 g

Esta *pomada de bálsamo do Peru composta* é usada como antipruriginosa, queratoplástica e cicatrizante. O bálsamo do Peru tende a separar-se da vaselina e por isso torna-se necessário misturá-lo, previamente, em igual peso de óleo de rícino. A quantidade de acetato de axeroftol correspondente a 200 000 U.I. (vitamina A) é de cerca de 68 mg e a de calciferol (vitamina D<sub>2</sub>) equivalente a 1 000 000 U.I. é, aproximadamente, de 0,025 g. Dado que estes compostos se oxidam facilmente, deve ser incluído na preparação um antioxidante (solução de galhato de propilo, XX gotas).

Mistura-se o bálsamo com 10 g de óleo de rícino e incorporam-se as vitaminas A e D<sub>2</sub> e, seguidamente, a benzocaína e o subazotato. Ajunta-se a vaselina e, depois de bem misturada, a massa é adicionada da solução de galhato de propilo e homogeneizada.

Esta preparação, apesar de protegida, sofre alterações oxidativas, recomendando-se que se empregue um excesso de vitaminas A e D<sub>2</sub> respectivamente de 20 e de 10 por cento. Nestas condições tem uma validade de, aproximadamente, 1 ano.

## XII

Efedrina .....	0,5 g
Ácido bórico .....	3 g
Mentol .....	0,5 g
Essência de Niauli.....	5 g
Cânfora .....	1 g
Vaselina .....	45 g
Suarda.....	45 g

A *pomada de efedrina composta* é utilizada como tópico nasal (anti-séptico e vasoconstritor).

Para a preparar principia-se por triturar a efedrina com o ácido; dissolve-se a cânfora e o mentol na essência e ajunta-se esta solução à suarda e vaselina; incorpora-se, seguidamente, a mistura dos pós.

## XIII

Efedrina .....	1 g
Carbopol 934 .....	1 g
Eucaliptol .....	0,1 ml
Salicilato de metilo .....	0,01 ml
Álcool.....	2 g
Água destilada .....	96 g

Trata-se de uma *pomada-geleia* semelhante à anterior (XII) na sua acção terapêutica, mas não gordurosa. A fórmula citada é baseada numa outra que foi sugerida por SASKI.

Num almofariz, ou, preferentemente, num agitador mecânico, lançar a água e sobre ela o Carbopol, agitando até completa dispersão. Deixar a mistura em repouso até que o ar seja eliminado e proceder à incorporação do eucaliptol e do salicilato de metilo. Dissolver a efedrina no álcool e adicionar, lentamente, esta solução ao gele, agitando constantemente.

A efedrina, que é o principal agente terapêutico (vasoconstritor) contido nesta medicação nasal, actua, secundariamente, como neutralizante do Carbopol, circunstância que favorece o aumento da viscosidade do gele.

A pomada-geleia obtida apresenta-se translúcida, com pH 6,7 (que com o tempo pode baixar até 6,5) e pode esterilizar-se por autoclavagem a 120°C, durante 15 minutos.

## XIV

Xilol.....	2,5 g
Ácido bórico .....	5 g
Parafina líquida.....	12,5 g
Vaselina filante .....	30 g

É uma pomada parasiticida (antipedicular) que se prepara por incorporação a frio do xilol e do ácido bórico na mistura da vaselina com a parafina.

## XV

Bentonite .....	5,75 g
Água de cal .....	14 g
Calamina.....	12 g
Polietilenoglicol 400.....	12 g
Extracto fluido de malvas .....	3,25 g
Extracto fluido de bardana.....	2 g
Cânfora .....	0,5 g
Fenol.....	0,5 g

Esta pomada-geleia é empregada como refrescante, nos pruridos, eritemas e urticária. O fenol actua como conservante. Dilui-se a bentonite e a calamina na água de cal, usando-se um almofariz ou um agitador mecânico. Adicionam-se os extractos, o PEG, o fenol e a cânfora, depois de misturados. Homogeneiza-se.

Este gele tende a separar-se, originando duas fases no fim de algum tempo de armazenagem, pelo que se recomenda a agitação antes do emprego.

## XVI

Óxido de titânio .....	40 g
Estearato de magnésio .....	10 g
Óxido de ferro .....	2 g
Vaselina .....	30 g
Arlacel C .....	10 g
Água destilada .....	8 g

A preparação citada, que tem sido considerada como um creme protector solar, corresponde mais exactamente a uma pseudo-emulsão de A/O. Os óxidos de titânio e de ferro actuam por criarem uma película opaca à superfície da pele, a qual funciona reflectindo as radiações luminosas fortemente caloríferas. O Arlacel C (sesquiolato de sorbitano) e o estearato de magnésio são agentes emulsivos de A/O.

## XVII

Ácido esteárico .....	8,5 g
Monostearato de polietilenoglicol 400.....	4,3 g
Lanolina.....	1 g
Hidróxido de potássio .....	0,5 g
Propilenoglicol .....	5 g
Hidroxietylcelulose .....	15 g
Terpineol.....	0,1 g
Água destilada .....	65,2 g

Este creme O/A, do tipo diadermina, destina-se a proteger a pele da acção das gorduras, óleos, pós, vernizes e solventes orgânicos e, também, dos compostos hidrossolúveis irritantes.

A água, ao evaporar-se, deixa sobre a pele uma película flexível, que a protege das acções exteriores. Este creme deve aplicar-se sem esfregar, a fim de evitar a sua penetração cutânea.

## XVIII

Silicone fluido (1000 centistoke).....	40 g
Sulfato de laurilo e sódio.....	1 g
Álcool cetílico .....	15 g
Metilparabeno.....	0,25 g
Propilparabeno .....	0,15 g
Água destilada .....	43 g

É, como o anterior, um creme de protecção, agora especificamente empregado como hidro-repelente.

Dissolvem-se os parabenos e o sulfato de laurilo e sódio em água quente (75°C) e adiciona-se à solução, a pouco e pouco, agitando sempre, a mistura, obtida por fusão, do álcool cetílico com o silicone, aquecida à mesma temperatura.

NAEVE *et al.* propuseram a substituição dos cremes protectores siliconados por cremes com base em ácido esteárico.

## XIX

Sulfanilamida .....	1 g
Vermelho escarlate.....	0,2 g
Óleo de bacalhau.....	4 g
Vaselina puríssima.....	12,8 g

Trata-se de uma pomada oftálmica, antimicrobiana e cicatrizante. A sua preparação deve fazer-se por técnica asséptica, tendo o cuidado de esterilizar, previamente, a vaselina (por aquecimento a 150°C, duas horas), o óleo de bacalhau (por aquecimento a 110°C, meia hora), e os fármacos (autoclavação com os cuidados referidos a propósito dos pós).

A sulfanilamida e o vermelho escarlate são porfirizados com o óleo, incorporando-se, depois, a vaselina.

## BIBLIOGRAFIA

- BAN, G. — *Boll. Chim. Farm.*, **103**, 522, 1964.  
 BOWMANN, F. e HOLDOWSKY, S. — *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **48**, 95, 1959.  
 BOYLAN, J. — *J. Pharm. Sci.*, **55**, 710, 1966.  
 BÜHLMANN, X. *et al.* — *Amer. J. Pharm.* **144**, 165, 1972.  
 CYR, G., SCAUEN, D., CHRISTIAN, J. e LEE, C. — *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **38**, 615 e 618, 1949.  
 DELONCA, H., DOLIQUE, R. e BARDET, L. — *Ann. Pharm. Franç.*, **23**, 558, 1965; **24**, 644, 1966 e **25**, 225, 1967.  
 FIERO, S. — *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **29**, 18, 1950.  
 FUMANERI, A. — *Boll. Chim. Farm.*, **103**, 681, 1964.  
 GANDY, D., LASSIGARDIE, F., JACOB, M. e PUECH, A. — *S.T.P. Pharma*, **4**, (1), 31, 1988.  
 GSTIRNER, E. e BLESS, A. — *Arch. Pharm.*, **297**, 689, 1964.  
 HAVEMEYER, R. — *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **45**, 121, 1956.  
 KOSTENBAUDER, H. e MARTIN, A. — *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **48**, 401, 1954.  
 LEHRFELD, L. e DONNELLY, E. — *Arch. Ophthalmol.*, **40**, 39, 1948.  
 LEON, M. J. e FAULI, C. — *Boll. Chim. Farm.*, **123**, 505, 1984 e **123**, 512, 1984.  
 LESSHAFFT, C. e DEKAY, H. — *Drug Standards*, **25**, 51, 1957.  
 LOZADA, A. e GUTH, E. — *Drug Standards*, **28**, 73, 1960.

- MARTIN, A., BANKER, G. e CHUN, A. — «Advances in Phamaceutical Sciences», Academic Press, London, 1964.
- MORGADO, R. e AZEDO, E. — *An. Fac. Farm. Porto*, **31**, 51, 1971.
- MUTIMER, M., RIFFKIN, G., HILL, J., GLICKMAN, E. e CYR, G. — *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **45**, 212, 1956.
- NAEVE, N., DROMMOND, F. e JONES, T. — *Drug Standards*, **28**, 143, 1960.
- POZO, A. e SUÑÉ, J. — *Gal. Acta*, **8**, 7, 1955.
- PRISTA, L., MORGADO, R., PINHO, A. e AZEDO, E. — «Características reológicas de pomadas: aspectos gerais do problema», trabalho apresentado ao Congresso Luso-Espanhol para o progresso das ciências, Lisboa, 1970.
- SASKI, W. — *Drug Standards*, **28**, 79, 1960.
- SOKOLSKI, W. e CHILDESTER, C. — *J. Pharm. Sci.*, **53**, 103, 1964.
- SPITTLE, R. e HARTMAN, C. — *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **49**, 325, 1960.
- SUÑÉ, J. — *Gal. Acta.*, **8**, 173 e 191, 1955.
- SUÑÉ, J. — *Medicamenta*, **15**, 184, 1956.
- SUÑÉ, J. e CASTILLO, A. — *Ars Pharm.*, **9**, 153 e 309, 1968.
- SUÑÉ, J. e CEREZO, A. — *Ars Pharm.*, **8**, 281, 1967.
- WYK e GRANSTON, A. — *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **47**, 193, 1958.

## 12.1.2. LINIMENTOS

### 12.1.2.1. Generalidades

Por *linimentos* entendemos as preparações farmacêuticas líquidas contendo, geralmente, óleos ou álcoois, que se destinam à aplicação cutânea por fricção. Estes medicamentos distinguem-se, portanto, das loções pelo seu modo de administração e das pomadas pela diferente consistência.

É também este o conceito inscrito na monografia «Linimentos» da Farmacopeia Portuguesa V, que refere também que são soluções, emulsões ou suspensões destinadas à aplicação local por fricção na pele não lesada, e que podem conter conservantes, antioxidantes e outras substâncias adjuvantes, como estabilizantes, espessantes e substâncias emulsionantes.

O termo *linimento* parece provir da palavra *litus*, derivada do verbo latino *linere*, que significa espalhar, untar, friccionar. No primeiro século antes da nossa era CELSUS AULUS e PLÍNIO referem, pela primeira vez, a palavra *litus* ou *linamentum*, a qual caiu em desuso, segundo parece, só voltando à linguagem farmacêutica no princípio de 1600. Efectivamente, JEAN DE RENOU inclui um pequeno capítulo intitulado «De linimento, seu litu», no livro *Institutionum Pharmaceuticarum, Libri Quinque*, Paris, 1608, onde define linimento como uma preparação cuja consistência está compreendida entre a das pomadas e a dos óleos. Por seu turno, SCHRÖDER, na sua *Pharmacopeia Medico-Physica (Chymica)*, publicada em Franqueforte, em 1641, afirma que, na prática, linimento e pomada são frequentemente confundidos.

Mais recentemente, BAUMÉ, nos seus *Éléments de Pharmacie (théorique et pratique)*, Paris, 1784, diz que os linimentos devem apresentar uma consistência intermediária entre os óleos e a banha.

Pode dizer-se, contudo, que o carácter líquido que hoje caracteriza os linimentos correspondeu a um desejo e a uma necessidade que só nos últimos 80 anos recebeu aceitação. É assim que, ainda em 1910, CARVALHO DA FONSECA escrevia: os linimentos «são medicamentos de consistência análoga à das pomadas, ou líquidos, destinados a untar e a friccionar a pele».

Actualmente, os linimentos continuam a ser inscritos em algumas farmacopeias. São ainda usados entre nós, recebendo muitas vezes a designação popular de *fricções* ou de *embrocações*, se bem que este último termo se deva reservar para aqueles linimentos que ou não possuem princípios activos ou constituem emulsões, as quais contêm ovo como emulgente.

Os linimentos destinam-se a desempenhar uma função emoliente ou lenitiva, a ser revulsivos ou, ainda, a veicular fármacos que devam penetrar mais profundamente na epiderme (sedativos, anestésicos, etc.). Este condicionalismo de acção tem levado a que se confunda muitas vezes linimento com *lenimento*, erro que assenta na semelhança ortográfica das palavras, já que *lenimento* deriva do latim *linimem* (= lenitivo, alívio).

### 12.1.2.2. Tipos de linimentos

De uma maneira geral, podemos dividi-los em dois grandes grupos: *linimentos oleosos* e *linimentos saponosos*, conforme contêm óleos ou sabões na sua composição. A presença destes produtos torna-os untuosos, o que facilita a massagem da pele. Na maioria das vezes correspondem a emulsões de A/O ou de O/A, estabilizadas pela presença de sabões alcalino-terrosos ou sabões alcalinos. Não raramente são adicionados de produtos sedativos, como o láudano, o clorofórmio ou o bálsamo tranquilo, que os tornam calmantes, exaltando-se a sua acção emoliente.

### 12.1.2.3. Preparação

Os linimentos oficiais são óleos medicamentosos ou emulsões saponosas, cuja preparação foi descrita nos respectivos capítulos.

#### *Linimentos oleosos*

A F.P. IV, apenas inscreve um linimento oleoso, a que dá o nome de *óleo próprio* ou *linimento de espermacete*. A sua preparação consiste em dissolver, a 60-80°C, 10 g de espermacete em 90 g de óleo de amendoim. É usado em fricções, para combater as entorses, câibras, reumatismo, etc.

#### *Linimentos saponosos*

A F.P. IV inscreve 3 linimentos saponosos: o *óleo-calcário*, o *amoniacal canforado* e o *opodeldoque*.

O linimento óleo-calcário, também designado por *linimento calcário* e por *sabão calcário*, corresponde a uma verdadeira emulsão de água de cal em óleo de amendoim, obtida à custa dos sabões de cálcio formados *in loco*. A sua preparação pode fazer-se por agitação directa do óleo de amendoim com igual peso de solução de hidróxido de cálcio. Como, por vezes, é pequena a quantidade de ácidos livres no óleo de amendoim, pode melhorar-se a estabilidade da fórmula adicionando-lhe cerca de 1% de ácido oleico, como foi descrito em outro ponto deste livro.

WHITE e SKAUN propuseram o ursolato de cálcio como estabilizante da emulsão óleo-calcária.

A adição de 5% de suarda reforça o poder emulsivo do sabão no linimento óleo-calcário da F.P. IV.

É importante lembrar que, embora o linimento óleo-calcário possa ser utilizado como veículo para alguns fármacos, é incompatível com os sais alcalinos e com determinados compostos, como o sulfoictiolato de amónio (ictiol). A incompatibilidade pode, no entanto, ser torneada por adição de óxidos alcalino-terrosos (1-2% de CaO, ZnO, MgO).

O linimento óleo-calcário, que foi estudado pormenorizadamente por SCHMID, utiliza-se no tratamento de queimaduras, só ou associado ao láudano, gomenol ou essência de eucalipto.

O *linimento amoniacal canforado* (linimento volátil canforado ou sabão amoniacal canforado) é uma preparação constituída pela mistura de 80 g de óleo canforado com 20 g de amónia.

Numa análise superficial, pode pensar-se que esta preparação corresponde a uma emulsão de O/A, já que a amónia reage com os ácidos livres do azeite do óleo canforado. Efectivamente, forma-se um sabão alcalino mas, dada a desproporção entre a fase aquosa e oleosa, a emulsão resultante é de A/O. O sabão de amónio (principalmente oleato de amónio) apenas ajusta o valor do EHL da emulsão, a qual não é invertida, porquanto é muito pequena a quantidade de água presente. Uma boa preparação deste tipo carece de cerca de 2,4 g de ácidos livres, expressos em ácido oleico, por cada 80 g de óleo canforado. É por isso que alguns recomendam adicionar 1% de ácido oleico à preparação.

A quase totalidade da amónia fica no estado livre, conferindo propriedades rubefacientes ao linimento, que se emprega como anti-reumático e antinevrálgico.

O *opodeldoque* (linimentum opodeldoch)<sup>1</sup> é também um linimento que vem inscrito na F.P. IV, cuja fórmula é a seguinte:

Sabão animal .....	8 g
Cânfora .....	8 g
Amónia .....	4 g
Essência de alfazema .....	0,5 g
Álcool de 85° .....	79 g

Trata-se de uma solução alcoólica em que a cânfora e a amónia desempenham funções rubefacientes. A presença do sabão explica-se pelas propriedades lubrificantes que confere à fórmula, a qual se aplica por fricção.

---

<sup>1</sup> Segundo WOOTTON (Chronicles of Pharmacy), o termo opodeldoque deriva da união de algumas sílabas das palavras *opoponax* (goma-resina), *bdellium* e *aristolochia* (serpentaria), que eram componentes das primitivas preparações. Tudo leva a crer que estes medicamentos tiveram a sua origem na Grã-Bretanha.

Este linimento pode usar-se directamente ou servir de veículo para alguns fármacos. Para o preparar deve principiar-se por dissolver a cânfora e o sabão no álcool, à fervura, o que implica o emprego de um balão adaptado a um refrigerante de refluxo, ou, pelo menos, a um tubo de vidro comprido (refrigerante de ar). A solução obtida deve filtrar-se ainda quente, dissolvendo-se, então, as essências.

O linimento de opodeldoque da nossa Farmacopeia IV apresenta-se como uma geleia incolor, ou ligeiramente opalescente, que funde facilmente à temperatura do corpo. A diferente consistência desta fórmula em relação à dos restantes linimentos levou a comissão da F.P. a não a incluir no capítulo dos linimentos. Entretanto, não vemos razão para a estudar separadamente, até porque na maioria das farmacopeias o opodeldoque é obtido com *sabão vegetal*, apresentando-se, por isso, como um *líquido* e correspondendo, assim, à definição geral de linimento.

O N.F. inscreveu uma fórmula semelhante, a que chama *linimento de sabão com cânfora*, e que prepara com 4,5% de cânfora, 12% de sabão vegetal potássico e 62-65% de álcool. Por sua vez, a Farmacopeia Belga mencionava uma preparação que se apresenta como um líquido amarelo pálido, que se vai tornando esverdeado com o tempo. Este linimento corresponde à seguinte composição:

Espírito de sabão.....	70 g
Álcool canforado .....	25 g
Amónia.....	3 g
Essência de alecrim.....	1,5 g
Timol .....	0,5 g

O *espírito de sabão* da Farmacopeia Belga é preparado de acordo com a fórmula que passamos a transcrever:

Sabão medicinal (sabão vegetal sódico) .....	16,5 g
Água .....	3,6 g
Álcool de 60° .....	79,5 g
Essência de alfazema .....	0,5 g

Em razão de conter do sabão vegetal, o opodeldoque fica líquido, o que está de acordo com a definição geral de linimento. A preparação citada é semelhante à nossa, mas é menos rica em cânfora (2,5%), já que o álcool canforado é preparado a 10 por cento. Algumas farmacopeias permitem a substituição parcial do álcool etílico por álcool metílico industrial (19 volumes de álcool etílico a 95% com 1 volume de álcool metílico comercial).

Entre nós as *embrocações* não são officinais, correspondendo, no entanto, a fórmulas que se utilizam em larga medida em medicina popular. Algumas farmacopeias

inscrevem embrocações, como a de *terebintina composta*, que foi oficial em Espanha e na Argentina. A Farmacopeia Chilena menciona, com o título de *linimento de terebintina composto*, uma embrocação semelhante às anteriores.

Na Tabela CCXXVIII indicamos a composição das três preparações referidas.

**Tabela CCXXVIII.** Embrocações de terebintina composta

<i>Componentes</i>	<i>F. Arg.</i>	<i>F. Chil.</i>	<i>F. Esp.</i>
Essência de terebintina	500 ml	360 ml	300 ml
Ácido acético	80 ml	100 g	50 g
Goma adraganta em pó	—	—	5 g
Ovos (em número de)	2	2	4
Água — q.b.p.	1000 g	1000 g	1000 g

As embrocações citadas preparam-se do seguinte modo: bater as claras de ovo com cerca de 400 g de água e, então, adicionar o ácido acético; à parte, misturar em almofariz as gemas com a goma adraganta e com 100 g da solução albuminosa; agitar até homogeneização e incorporar, alternadamente, a essência de terebintina e o resto da água albuminosa ácida; à mistura obtida adicionar água q.b.p. 1000 g, agitando, com frequência, durante 1 hora.

#### 12.1.2.4. **Acondicionamento, conservação e ensaio**

Os linimentos, que muitas vezes são de preparação extemporânea, devem acondicionar-se em frascos, de preferência com cores pouco usuais (azul, verde, etc.), a fim de que seja chamada a atenção do doente para o facto de serem medicamentos de uso externo. Pela mesma razão, serão sempre rotulados com a indicação de *uso externo*.

Os linimentos constituídos por suspensões ou emulsões devem ter a indicação de *agitar antes de usar*.

O ensaio dos linimentos é, afinal, o ensaio das soluções, emulsões ou suspensões, dependendo da forma como sejam dispensados.

Segundo a F.P. IV, não devem conter álcool metílico industrial nem álcool desnatado (mistura de acetona, álcool metílico, benzeno pesado da hulha e corante), cuja pesquisa se executa, após destilação, identificando o metanol ou a acetona.

## BIBLIOGRAFIA

- NAVIS, H. — *Bentley's Text-book of Pharmaceutics*, Bailliere, Tindal and Cox, London, 1956.
- POZO, A. e IRIARTE, G. — *Enciclopedia Farmacéutica*, Ed. Científico-Médica, Barcelona, 1963, tomo II.
- SCHMID, D. — *Pharm. Acta Helv.*, **27**, 92, 1952.
- WHITE, A. e SKAUEN, D. — *J. Am. Pharm. Assoc., Prat. Ed.*, **14**, 301, 1953.

### 12.1.3. LOÇÕES

#### 12.1.3.1. Definição e generalidades

Por *loção* (do latim, *lotio* — acto de lavar) entendem-se as preparações líquidas aquosas que se aplicam externamente, *sem fricção*. Embora nesta definição estejam compreendidos os colírios aquosos e outras formas que se aplicam nas mucosas, é habitual, entre nós, considerar como *loções* apenas os preparados para aplicação na pele.

As loções são soluções verdadeiras, soluções coloidais, emulsões ou suspensões, consoante a solubilidade dos fármacos que contêm ou a acção medicamentosa que delas se espera. Entretanto, pode dizer-se que se empregam em maior número as loções-emulsão ou suspensão. De facto, o desenvolvimento da moderna dermatologia veio exigir que estas preparações apresentassem carácter cosmético, o que é mais fácil de conseguir sob a forma de suspensão e, principalmente, de emulsão.

Este tipo de forma farmacêutica tem, por isso, adquirido bastante interesse, especialmente nos países anglo-saxónicos, substituindo muitas vezes as pomadas e os cremes, já que tem sobre eles a vantagem de ser mais facilmente aplicada e removida da pele e das roupas. Assim, as loções tornam-se menos irritantes para a superfície cutânea do que as pomadas, permitem a aplicação numa área extensa da pele e a sua administração apenas deixa sobre esta uma fina película de princípios medicamentosos, juntos ou não aos excipientes. A película formada, após a evaporação da água, pode apresentar uma concentração de fármacos muito superior à que se consegue com algumas pomadas, o que explica serem várias loções mais activas do que as pomadas correspondentes.

Normalmente, as loções destinam-se à administração de fármacos anti-sépticos ou germicidas, usados no tratamento de doenças da pele, ou para exercerem uma acção refrescante e sedativa nas irritações cutâneas.

Não vêm inscritas com esta designação na F.P. IV nem na V, mas são officinais em França, nos Estados Unidos da América do Norte, etc. Todavia, a Farmacopeia Portuguesa V contém uma monografia genérica respeitante a *Líquidos para aplicação cutânea* e na qual se refere que as designações «loção» ou «linimento» são, por vezes, utilizadas para este tipo de preparações, definindo-as como fórmulas líquidas ou semi-sólidas destinadas a aplicação local na pele, nas feridas cutâneas, nas fâneras e/ou nos cabelos, sem fazer qualquer referência à aplicação sem fricção, o que se afasta do conceito inicialmente exposto por nós.

#### 12.1.3.2. Preparação

Como veículos para a preparação de loções há que mencionar, em primeiro lugar, a água purificada. A ela pode ser associado o álcool em pequena quantidade e a glicerina, os PEG, o sorbitol ou o propilenoglicol, substâncias que permitem uma mais

fácil aderência da loção à pele e podem incrementar a plasticidade da película que se forma. O álcool pode usar-se como cossolvente ou para auxiliar a evaporação da água.

Se a loção é correspondente a uma *solução* a técnica para a obter é muito simples, bastando dissolver os constituintes activos na fase aquosa, eventualmente adicionada do humectante. Pode ainda recorrer-se ao álcool como cossolvente, procedendo-se à dissolução dos princípios activos e juntando, depois, esta solução à água.

Já para a preparação de loções-suspensões ou de loções-emulsões a técnica complica-se um pouco, porquanto teremos de incluir nas fórmulas agentes suspensores, emulgentes, estabilizantes, conservantes, etc.

Um veículo ideal para loções dos tipos citados deve possuir, segundo CASADIO, o maior número possível dos requisitos que passamos a enunciar:

- 1.º — Propriedades físicas atraentes;
- 2.º — Consistência adequada para que possa fluir livremente dos recipientes, sem prévia agitação, o que leva a preferir materiais não tixotrópicos, e viscosidade apropriada para que não haja deposição dos fármacos suspensos ou emulsionados;
- 3.º — Ausência de cheiro;
- 4.º — Boas propriedades emolientes, sem comunicar sensação de untuosidade;
- 5.º — Deve secar rapidamente, quando aplicado, mas não deve ter propriedades desidratantes;
- 6.º — Ligeiramente ácido ou neutro, não deve provocar sensibilizações ou alergias;
- 7.º — Deve ser económico e de fácil preparação;
- 8.º — Deve mostrar-se compatível com a maioria dos fármacos de uso dermatológico.

Os veículos utilizados para *suspensões* contêm, em geral, metilcelulose, carboximetilcelulose, alginatos, bentonite ou gomas, que desempenham a função de agentes suspensores. A carboximetilcelulose e a metilcelulose utilizam-se em percentagens variáveis, consoante a respectiva viscosidade.

Entre as gomas, consideramos preferível a adraganta, que se utiliza em concentrações de 0,5-2,75 por cento. O alginato de sódio emprega-se a 0,75-1 por cento (alta viscosidade) ou 1,5-3 por cento (baixa viscosidade). A bentonite tem sido usada em concentrações de 2 a 6,5 por cento, podendo ser substituída, com vantagem, pela hectorite ou pelo Veegum. Na Tabela CCXXIX indicam-se, segundo MASCARDO e BARR, as quantidades daquelas argilas necessárias para preparar várias loções-suspensão.

Na preparação das suspensões podem usar-se molhantes, como os polissorbatos, os ésteres dos polietilenoglicóis, etc. O estearato de polioxilo 40 (Myrj 52) emprega-se, com essa finalidade, numa concentração de 2 por cento.

**Tabela CCXXIX.** Concentrações de bentonite e de hectorite necessárias para suspender vários fármacos \*

<i>Fármaco</i>	<i>Concentração do fármaco (%)</i>	<i>Concentração da hectorite (%)</i>	<i>Concentração da bentonite (%)</i>
Óxido de zinco	5-15	2-2,5	2,5-3
Enxofre coloidal	5-10	2	3-3,5
Calamina	8	2-2,5	3-3,5
Óxido de zinco com calamina	8	2-2,5	2,5-3
Cal preparada	5-10	2-2,5	3

\* Segundo L. MASCARDO e M. BARR — Drug Stand., 23, 205 (1955).

As *loções-emulsão* são do tipo O/A, podendo a fase oleosa conter parafina líquida, óleos vegetais, álcoois cetílico ou estearílico, ceras, lanolina, etc.

Como emulgentes empregam-se o sulfato de laurilo e sódio, os polissorbatos, os Myrj, etc. Os derivados hidrodispersíveis da lanolina também se utilizam, não propriamente pelas propriedades estabilizantes que apresentam mas pela acção emoliente que conferem aos medicamentos.

Em algumas loções podem incluir-se substâncias anti-sépticas, não só como conservantes (emulsões de O/A, suspensões e soluções onde se desenvolvam, facilmente, microrganismos) mas, também, para desempenharem um efeito desinfectante. No primeiro caso, são particularmente usados os parabenos e outros conservantes que indicámos a propósito dos cremes. No segundo caso, tem-se recorrido ao hexaclorofeno (0,5-3%), em especial em loções para a higiene dos recém-nascidos. SERKANI e GAYLARD obtiveram bons resultados com o seu emprego, já que o *G-II* é activo sobre os estafilococos e estreptococos existentes, habitualmente, na pele <sup>1</sup>.

### 12.1.3.3. Ensaio das loções

Tratando-se de formas farmacêuticas que são soluções, suspensões ou emulsões, os ensaios a executar para a sua verificação são os que foram referidos nos capítulos respectivos.

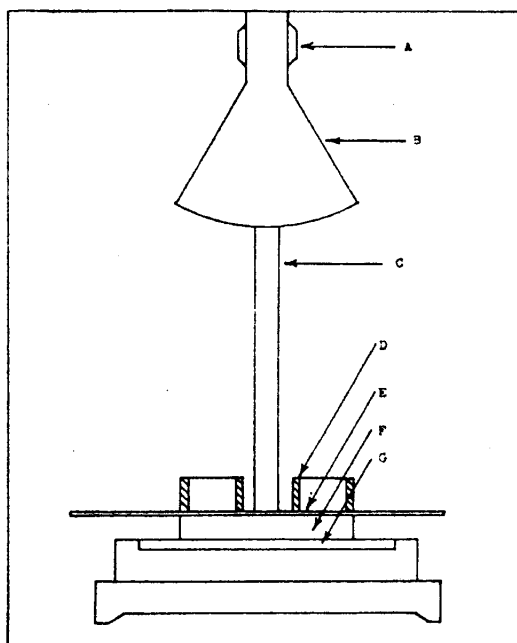
<sup>1</sup> Ultimamente tem-se chamado a atenção para a toxicidade do *hexaclorofeno*, que pode ser absorvido quando aplicado na pele ou nas mucosas. Entretanto, ALDER *et al.* verificaram que a aplicação de pós ou soluções ricos naquele anti-séptico, em crianças na primeira semana de vida, originava níveis sanguíneos inferiores às doses tóxicas, observando, também, que todo o *hexaclorofeno* absorvido era rapidamente eliminado.

Neste ponto apenas faremos referência ao controlo das loções empregadas como protectores solares, já que é larguíssima a difusão dessas preparações.

Como dissemos em outra altura, as queimaduras solares resultam da exposição da pele às radiações de comprimento de onda compreendido entre 280 e 315 nm, com um máximo de actividade em 296,7 nm, situando-se as radiações bronzeadoras em maiores comprimentos de onda (340 a 365 nm).

O emprego de agentes opacificantes para evitar as queimaduras (óxido de titânio, sulfitos de cálcio e de zinco), a que primitivamente se recorria, caiu em desuso, na medida em que aqueles produtos foram substituídos por substâncias que deixam passar as radiações bronzeadoras mas retêm as radiações queimantes. Nestas circunstâncias, tem-se desenvolvido não só o estudo destes produtos mas também o dos veículos onde se incorporam e o dos métodos de apreciação da eficácia das preparações.

PARKE e SPERANDIO sugeriram, para estudar a eficiência das loções anti-solares, um dispositivo que se acha esquematicamente representado na Fig. 411.



**Fig. 411.** Diagrama representando a instalação necessária para estudar o comportamento de várias loções em relação à luz ultravioleta

A — gancho do suporte de uma lâmpada de iluminação que emite alta percentagem de radiações ultravioletas (B); C — suporte; D — vaso de pyrex, onde é depositada a loção; E — membrana de celofane; F — filtro vermelho que elimina as radiações de comprimento de onda menor do que 230 nm e maior do que 430 nm; G — película fotográfica

A análise do esquema apresentado permite compreender o método operatório. De facto, a luz emitida pela lâmpada passa através da loção em estudo e é filtrada pelo filtro vermelho, que só deixa passar as radiações ultravioletas, as quais vão sensibilizar a película fotográfica.

Empregando este processo, os seus autores conseguiram estabelecer os índices de eficácia de várias substâncias para eliminarem as radiações queimantes. Mostraram, também, que os silicones, embora desprovidos de acção por si próprios, funcionavam como potencializadores do efeito anti-solar.

Recentemente, CUMPELIK referiu um processo espectrofotométrico para avaliar a eficácia das substâncias utilizadas como absorventes das radiações queimantes.

Entre os compostos absorventes das radiações provocadoras de queimaduras podemos citar o ácido *p*-aminobenzóico, o salicilato de mentilo, o aldeído cinâmico, a 7-dimetilamino-4-metilcumarina e o 1-naftol-8-sulfonato de sódio, geralmente em concentrações de 10 por cento.

Uma fórmula aconselhável de excipiente para estas loções é a seguinte:

Silicone fluido, 1000 cSt.....	5	ml
Parafina líquida.....	15	ml
Álcool cetílico .....	1,5	ml
Cera branca.....	0,3	g
Lanolina.....	1	g
Myrj 52 .....	4	g
Polissorbato 80 .....	6	ml
Span 80 .....	4	ml
Metilparabeno.....	0,1	g
Água purificada .....	100	ml

#### 12.1.3.4. Formulário das loções

Dada a circunstância de as loções serem soluções, emulsões ou suspensões, foram estudadas nos capítulos respectivos várias fórmulas destes preparados. Por essa razão apenas daremos, neste subcapítulo, um reduzido número de exemplos de loções, procurando comentar, como em casos análogos, a sua preparação e emprego.

	I	<i>U.S.P.</i>	<i>B.Ph.</i>
Benzoato de benzilo.....		250 ml	250 g
Trietanolamina .....		5 g	—
Ácido oleico .....		20 g	—
Cera emulsiva .....		—	20 g
Água purificada .....		1000 ml	1000 ml

As fórmulas citadas são emulsões de óleo em água em que o benzoato de benzilo faz parte da fase gorda. Muito semelhante é a preparação que referimos na pág. 665, vol. I.

Segundo a U.S.P., a emulsão é obtida à custa do oleato de trietanolamina, formado *in loco*; a B. Ph. recorre à cera emulsiva (*emulsifying wax*), que é constituída por 90 partes de álcool cetostearílico com 10 de sulfato de laurilo e sódio, tendo incorporadas 4 partes de água. A preparação da loção segundo a U.S.P. decorre nos moldes habituais, tantas vezes referidos, mas a loção da B. Ph. é obtida por técnica um pouco diferente: funde-se a cera e incorpora-se-lhe o benzoato de benzilo, misturando bem; a mistura é, então, lançada, a pouco e pouco, sobre a água aquecida à mesma temperatura, procurando homogeneizar-se por agitação intensa.

A loção de benzoato de benzilo é empregada como parasiticida e anti-escabiótica.

## II

	U.S.P.	B.Ph.
Calamina.....	80 g	150 g
Óxido de zinco.....	80 g	50 g
Bentonite.....	—	30 g
Magma de bentonite.....	250 ml	—
Citrato de sódio.....	—	5 g
Fenol líquido.....	—	5 ml
Glicerina.....	20 ml	50 ml
Água purificada.....q.b.p.	—	1000 ml
Solução de hidróxido de cálcio.....q.b.p.	1000 ml	—

Esta preparação, denominada *loção de calamina*, tem tido enorme emprego como adstringente suave e protector, em doenças inflamatórias da pele.

Em qualquer das fórmulas citadas verificamos que o agente suspensor é a bentonite, que se utiliza na U.S.P. a 50 g por mil, sob a forma de *magma* (ver vol. I, pág. 722).

A calamina (óxido de zinco com cerca de 0,5% de óxido de ferro) e o óxido de zinco são os pós a suspender, que devem encontrar-se muito divididos. A presença do citrato de sódio explica-se pelas suas funções sequestradoras e tamponantes. Na fórmula da B. Ph. inscreve-se o fenol líquido, que só é incluído numa outra preparação da U.S.P., denominada *loção de calamina fenolada* ou de *calamina composta*.

São numerosos os trabalhos efectuados sobre a estabilidade das loções de calamina, podendo dizer-se que desde o seu aparecimento no N.F. V (1926) até hoje se têm tentado melhorar as preparações pela utilização de novos agentes suspensores. Entretanto, é curioso assinalar que, depois de preconizada a bentonite no N.F. VII, as tentativas para a substituir por outros suspensores têm-se malogrado. Assim sucedeu, por exemplo, com a modificação adoptada pela U.S.P. XIV, consistindo no uso de PEG 400 associado ao PEG 4000, os quais se verificou, mais tarde, serem incompatíveis com o fenol.

Entre os trabalhos que nos parece trouxeram alguma contribuição realmente válida no sentido de se melhorar a estabilidade desta preparação, citámos o de MASCARDO e BARR, que propuseram a hectorite, e referenciamos agora aqueles que se preocuparam com o potencial zeta das suspensões. Assim, foi sugerida a adição de citrato de sódio por AMSTRONG e FENTON, tendo KOH e HOPPONEN preconizado, posteriormente, o emprego de tartaratos ácidos de sódio, potássio ou amónio. Estes autores recomendam a substituição parcial do citrato por tartarato ácido de sódio e de toda a bentonite por Veegum:

Calamina.....	80	g
Óxido de zinco.....	80	g
Veegum.....	10	g
Citrato de sódio.....	2,5	g
Bitartarato de sódio.....	10	g
Diocilsulfossuccinato de sódio.....	0,3	g
Span 20.....	1	g
Água purificada q.b.p. ....	1000	ml

### III

Enxofre precipitado .....	6	g
Solução alcoólica de cânfora .....	10	g
Álcool de 90° .....	10	g
Goma adraganta, em pó fino.....	1,5	g
Água purificada .....q.b.p. ....	100	ml

Esta loção pode preparar-se como se segue: misturar o enxofre com a goma e adicionar-lhes, triturando sempre, cerca de 60 ml de água; diluir a solução alcoólica de cânfora com o álcool e adicionar esta solução à suspensão aquosa de enxofre; agitar e completar com água o volume de 100 ml.

## IV

Sulfato de cobre .....	10 g
Sulfato de zinco .....	14 g
Solução aquosa de cânfora.....	10 g
Água purificada .....	q.b.p. 1000 ml

Esta loção é equivalente à solução de sulfatos de zinco e de cobre, composta, da F.P. IV. Trata-se de uma preparação que também é conhecida por água de Dalibour, sendo muito empregada na Grã-Bretanha como adstringente e refrescante.

## V

Ácido fênico .....	1 g
Ácido salicílico .....	1 g
Ácido tartárico .....	1 g
Álcool de 80° .....	q.b.p. 100 g

Esta loção é conhecida por *loção triácida*, sendo empregada nos pruridos de origem patológica e essencial.

Corresponde a uma verdadeira solução em álcool, mas anotemos que o álcool de 80° tem apreciável quantidade de água.

Em muitos pruridos cutâneos são, frequentemente, empregadas loções contendo anestésicos locais (0,5-1%), como o cloridrato de dimetisoquina (Quinisocaína), as quais podem constituir soluções aquosas, mas vulgarmente são dispensadas sob a forma de emulsões O/A.

#### 12.1.3.5. Acondicionamento e conservação

As loções devem ser dispensadas em frascos de vidro ou de matéria plástica, podendo, eventualmente, ser fornecidas em recipientes pressurizados que contenham um propelente.

Todas as loções deverão levar um rótulo indicativo de *uso externo*, estipulando as autoridades de saúde britânicas que os frascos empregados tenham um formato tal que permita distingui-los, pelo tacto, dos frascos destinados a acondicionar medicações líquidas para administração interna.

Os recipientes contendo loções-suspensões devem apresentar o rótulo *agite antes de usar*.

## BIBLIOGRAFIA

- ALDER, V., BURMAN, D., CORNER, B. e GILI ESPIE, W. — *Lancet*, **2**, 384, 1972.
- ARMSTRONG, J., e FENION, A. — *Pharm. J.* **173**, 8, 1 954.
- CASADIO, S. — *Tecnologia Farmacêutica*, ob. cit.
- CUMPELIK, B. — *J. Soc. Cosmet. Chem.*, **23**, 333, 1972.
- KOH, Y. e HOPPONEN, R. — *Drug Stand.*, **27**, 21, 1959.
- MASCARDO, L. e BARR, M. — *Drug Stand.*, **23**, 205, 1955.
- PARKE, R. e SPERANDIO, G. — *Drug Stand.*, **27**, 9, 1959.
- SERKANI, I. e GAYLARD, C. — *Lancet*, **2**, 866, 1967.

### 12.1.4. SABÕES

Sabões<sup>1</sup> são sais de ácidos gordos, empregando-se em farmácia não só os de vários cатиões metálicos, como também os de diversas aminas (etanolaminas, morfina, etc.).

Utilizam-se como excipientes pilulares, emulgentes (linimentos e emulsões várias), desinfectantes, como bases de massas emplásticas e, também, com fins medicinais (sabões medicamentosos).

Os sabões que mais vulgarmente se empregam são os alcalinos (sódicos e potássicos), obtidos a partir de gorduras animais (sabão animal) ou vegetais (sabões vegetais), ou resultantes da neutralização directa dos ácidos gordos. Consoante o seu modo de preparação, podem distinguir-se 3 tipos fundamentais de sabões alcalinos:

- 1.º — Sabões preparados a frio ou a quente, por saponificação das gorduras por intermédio dos álcalis, sem que se proceda à rejeição da glicerina formada (sabões moles);
- 2.º — Sabões preparados como os anteriores, mas tendo-se adicionado água salgada à massa saponificada, para separar o sabão e eliminar a glicerina (sabões duros);
- 3.º — Sabões obtidos por neutralização directa dos ácidos gordos (eventualmente preparados por hidrólise das gorduras por meio de vapor de água, em presença de catalisadores) com álcalis.

A F.P. IV inscreve 3 tipos de sabões: *sabão animal*, *sabão mole* e *sabão vegetal*. O *sabão animal* é um sabão duro, sem glicerina, que se obtém por saponificação das gorduras animais por intermédio do hidróxido de sódio. A sua preparação pode conseguir-se saponificando, a quente, uma mistura de 50 g de sebo com 100 g de água por meio de 25 g de lixívia de soda ( $d = 1,31$ ). Efectuada a saponificação precipita-se o sabão por adição de 10 g de cloreto de sódio.

---

<sup>1</sup> Embora se saiba que os povos primitivos se serviam de lixívias de cinzas para a lavagem da roupa, a primeira notícia do uso do sabão aparece na *Historia Naturalis* de Plínio, o Velho. De acordo com este, os romanos aprenderam a preparar sabões com os germanos, que empregavam gorduras e cinzas nessa manipulação. Tal facto parece confirmar-se, uma vez que a palavra *sapo* (sabão), usada pelos latinos, deriva do termo *sepe*, que em língua germânica tem o mesmo significado.

Só foi, porém, no século XIX que o químico francês CHEVREUL publicou os primeiros relatos científicos sobre a formação de sabões.

Actualmente aparecem no mercado com a designação de *sabões* produtos que podem não conter sais de ácidos gordos, mas apenas misturas de vários compostos (alquilsulfatos, álcoois gordos sulfatados, éteres alquílicos contendo PEG, detergentes não iónicos e anfotéricos, etc., etc.). Esta nova modalidade de pseudo-sabões é muito empregada em Cosmética e Dermofarmácia.

Este sabão é relativamente pouco solúvel em água fria, pois a sua solução a 5% feita a quente, origina, por arrefecimento, uma massa branca, gelatiniforme. A F.P. IV estabelece-lhe um limite de *álcalis livres* (0,15 ml de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  N/20 por 1 grama de sabão) e não permite a existência de gorduras por saponificar.

O *sabão mole*, designado, também, por *sabão verde* ou *sabão de potassa*, obtém-se por reacção do hidróxido de potássio com óleos vegetais adequados (óleo de linhaça, óleo de coco, azeite), com excepção do óleo de amendoim ou de palma. Na sua preparação não se deve rejeitar a glicerina formada, a qual lhe confere a consistência característica, podendo, até, segundo algumas farmacopeias, ser-lhe adicionado um suplemento daquela substância.

Na Tabela CCXXX indicamos a composição dos sabões moles inscritos em edições antigas das Farmacopeias Portuguesa, Espanhola e Norte-Americana.

**Tabela CCXXX.** Sabões moles de antigas edições das Farmacopeias Portuguesa, Espanhola e Norte-Americana

<i>Componentes</i>	<i>F.P.</i>	<i>F. Esp.</i>	<i>U.S.P.</i>
Azeite	500 g	—	—
Hidróxido de potássio	115 g	280 g *	91,7
Álcool	100 g	70 g	—
Água destilada ou purificada q.b.p.	1000 g	1000 g	1000 g
Glicerina	—	—	59 ml
Óleo de linhaça	—	500 g	—
Óleo vegetal adequado	—	—	380 g
Ácido oleico	—	—	20 g

\* Emprega uma solução de hidróxido de potássio, cuja densidade é de 1,35.

A preparação do sabão mole pode conduzir-se deste modo: Dissolver o hidróxido em cerca de 300 g de água; ajuntar o álcool e o óleo e aquecer a b.m., agitando até saponificação; antes do arrefecimento completar o peso com água, agitando sempre para homogeneizar.

A fórmula da U.S.P. obriga à dissolução prévia do ácido oleico no óleo e da glicerina na água. Seguidamente, procede-se como indicámos anteriormente, tendo o cuidado de aquecer a b.m., a 80°C.

O sabão mole apresenta-se como uma massa mole, untuosa, branco-esverdeada ou amarelo-esverdeada, transparente ou translúcida. Aquecido a 100°C, até peso constante, não deve perder mais de 40% (F. Esp.) ou 52% (U.S.P.) do seu peso (excesso de água).

O *sabão vegetal*, conhecido, também, por *sabão amigdalino* ou *sabão medicinal*, é preparado por saponificação do óleo de amêndoas pelo hidróxido de sódio. Trata-se de um sabão *duro*, branco ou levemente amarelado, que é solúvel na água e no álcool, cuja solução só é ligeiramente alcalina ao tornasol. Ao contrário do sabão animal, as suas soluções aquosas a 5% não originam massas gelatiniformes por arrefecimento.

Outras farmacopeias empregam para a obtenção do sabão vegetal o óleo de nozes e até o azeite.

Segundo a F.P. IV, o sabão amigdalino é o único que deve empregar-se para fórmulas de uso interno, como as pílulas, devendo fornecer-se sempre que se peça simplesmente *sabão*.

A Farmacopeia Espanhola (1954) propõe a fórmula e técnica de preparação que passamos a descrever:

Óleo de amêndoas .....	1000 g
Solução de hidróxido de sódio, a 30% .....	500 g
Álcool .....	300 g
Água destilada .....	3800 g
Cloreto de sódio .....	250 g
Carbonato de sódio .....	50 g

Aquecer, a b.a., o óleo, a solução alcalina e o álcool, agitando, até que uma pequena parte da massa formada seja completamente solúvel em água; adicionar, então, 3000 g de água destilada e agitar até dissolução do sabão; sem deixar de agitar, adicionar o cloreto e o carbonato de sódio, previamente dissolvidos em 800 g de água destilada; agitar e deixar arrefecer; recolher o sabão que sobrenada, espremê-lo num pano e lavá-lo com água destilada por duas ou três vezes; fundir o sabão a b.a. e ajuntar-lhe um peso de água igual ao seu; verter a massa em moldes, deixar esfriar e secar ao ar.

A Farmacopeia Portuguesa IV, embora não indique o modo de preparação do sabão amigdalino, estipula que não deve apresentar mais de 20% de água (ensaio de secagem na estufa a 100°C, por 3 horas).

Os *sabões medicamentosos* têm um emprego assaz limitado e preparam-se por incorporação de drogas várias num excipiente que, em regra, é constituído por um sabão duro, neutro e, menos vezes, por um sabão mole ou por uma solução saponosa (sabão líquido).

Os excipientes devem ser compatíveis com os princípios medicamentosos, que não deverão ser metais alcalino-terrosos nem agentes catiónicos.

Entre os sabões medicamentosos mais correntes lembramos os seguintes: de ácido salicílico (3-5%); de ictiol (10%), com alcatrão (5-10%) ou com cânfora (5%); de fenol (5%), com sublimado (1%), com cresol (2,5%) ou com resorcina (5%).

Os *sabões líquidos* preparam-se por dissolução do sabão mole em água, sendo vulgar o emprego de concentrações a 36%. Os sabões cirúrgicos obtêm-se por diluição dos sabões líquidos, por exemplo, a 1/5.

Entre os sabões líquidos<sup>1</sup> são de citar os sabões anti-sépticos mercuriais (obtidos por dupla decomposição entre o sabão amigdalino e o nitrato mercúrico) e os de hexaclorofeno. A U.S.P. inscreve um sabão de hexaclorofeno que é preparado por adição desta substância ao sabão mole dissolvido a 10-13% em água. A quantidade de hexaclorofeno habitual é de 250 mg por 100 g de solução.

A U.S.P. chama a atenção para se não incluírem na fórmula detergentes não-iônicos em quantidade superior a 8%, pois diminuem o poder bacteriostático do hexaclorofeno<sup>2</sup>.

Recentemente, foi criticado por ST. DENNIS o emprego de anti-sépticos em sabões de uso corrente, pois aqueles produtos podem provocar fotossensibilizações cutâneas.

Normalmente, a preparação dos sabões é efectuada na indústria, sendo vulgar a adição de substâncias que lhe aumentem o peso ou que lhe favoreçam o poder detergente e a própria consistência. Assim, há quem adicione silicato de sódio, albuminas, gelatinas, gomas, sabões de colofónia, sabões de trietanolamina, saponinas, álcoois gordos superiores, etc.

Outras vezes, os sabões contêm agentes branqueadores, como persais (perboratos e persulfatos).

A F.P. IV manda, por isso, proceder à pesquisa de vários produtos que considera como impurezas dos sabões (substâncias insolúveis no álcool, sabões de colofónia, metais diversos).

## BIBLIOGRAFIA

- LYMAN, R. e SPROWLS, J. — *American Pharmacy*, Lippincott Co. Philadelphia, 1955.  
 MARTIN, E. et al. — *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publ., Easton, 1965.  
 POZO, A. e IRIARTE, G. — *Enciclopedia Farmacéutica*, Ed. Científico-Médica, Barcelona, 1963, tomo II.  
 PRISTA, L. N., BAHIA, M. F. G. e VILAR, E. — *Dermofarmácia e Cosmética*, II volume, ed. ANF, 1995.  
 ST. DENNIS, C. — *Amer. J. Hosp. Pharm.*, **29**, 856, 1972.

---

<sup>1</sup> Depois de 1980 surgiu a versão de sabões líquidos a que os anglo-saxónicos deram a designação de *soft soap/liquid soap*. Não se trata, porém, de verdadeiros sabões (= sais de ácidos gordos), mas de misturas de detergentes, convenientemente adicionadas de produtos emolientes, anti-sépticos e aromatizantes, em muitos casos coradas e estabilizadas com antioxidantes, quelantes, tampões, etc. Estão muito em uso em Dermofarmácia e Cosmética.

<sup>2</sup> Ver nota da pág. 1381.

### 12.1.5. EMLASTROS

#### 12.1.5.1. Definição e generalidades

Por *emplastos* entendem-se as formas farmacêuticas destinadas ao uso externo, com consistência firme, que se não liquefazem a 37°C mas que se tornam moles, formando massas plásticas, flexíveis e adesivas.

Empregam-se com fim de protecção ou como excipientes de princípios activos que podem desempenhar as suas funções no interior da pele.

A palavra *emplastro* ou *emplasto* (forma que corresponde ao termo oficial em Espanha e nos países de língua espanhola) deriva do grego *emplastron*, composta pelo prefixo *en* (dentro) e *plassó* (eu unto).

Tal como os ceratos, os emplastos são formas farmacêuticas muito antigas, aparecendo referências ao seu uso no livro *De Medicina*, escrito por CELSUS no primeiro século antes da nossa era.

A composição dos emplastos não se tem modificado substancialmente desde esses tempos até hoje, pois, tal como agora, essas preparações continham compostos de chumbo, cera, azeite, gorduras semi-sólidas e água. Um dos casos mais curiosos é o do emplastro conhecido por *Diaquilão*, que era preparado com litargírio (168 g), azeite (250 ml) e igual quantidade de água do mar, a qual era fervida e, depois, adicionada de uma pequena quantidade de cera. Na realidade, o emplastro equivalente, inscrito em algumas farmacopeias que poderemos considerar da nossa época, como a B. Ph. de 1932, só difere daquele por ser preparado com água destilada e por não conter cera na sua composição.

Com a utilização da borracha começaram a aparecer outros tipos de emplastos (1900-1920), em que o material emplástico ou adesivo era associado ao caucho. Em boa verdade, já em 1870 SEABURY e JOHNSON propuseram o emprego da borracha nos emplastos, porquanto garantia a absoluta e tenaz aderência da preparação à pele. Um pouco mais tarde, BEIERSDORF e UNNA prepararam emplastos com resinas estendidas sobre gutta-percha (*guttaplast*) ou sobre tela (*paraplast*). Posteriormente, foi associado o óxido de zinco às massas adesivas porque lhes diminuía a acidez conferida pelos ácidos resínicos.

Em 1942, foram introduzidos os emplastos aplicados sobre tela perfurada, que apresentam vantagens apreciáveis sobre os anteriores.

Nos nossos dias são correntes os emplastos contendo resinas vinílicas, plastificantes e outros aditivos que melhoram o aspecto e a conservação das fórmulas.

#### 12.1.5.2. Tipos de emplastos

Os emplastos diferem das pomadas e dos ceratos, principalmente, pela finalidade terapêutica a que se destinam. De facto, são empregados pela sua adesividade e por funcionarem como verdadeiros «suportes», susceptíveis de imobilizar uma dada área da

pele, ao passo que as pomadas protectoras e os ceratos apenas impedem a irritação cutânea por influência dos exsudados, pela acção traumatizante da roupa, etc.

Embora os emplastos sejam, principalmente, empregados pela sua acção mecânica para immobilizarem uma dada região do corpo, podem utilizar-se na veiculação de agentes medicinais que são absorvidos. Nestas circunstâncias, poderemos considerar, quanto à sua finalidade terapêutica, 3 tipos de emplastos:

- 1.º — *Emplastos epidérmicos* — os que têm acção immobilizadora, protectora, ou que são anti-sépticos, queratolíticos, ou revulsivos (emplastos adesivos, emplastos de ácido salicílico, de mostarda, de cantáridas, etc.);
- 2.º — *Emplastos endodérmicos* — os que se destinam a provocar um efeito endodérmico, tal como sedativo, anódino, estimulante, adstringente (emplastos de beladona, de chumbo<sup>1</sup>, de ceras e resinas, etc.);
- 3.º — *Emplastos diadérmicos* — os que se destinam a originar uma acção sistémica.

Quanto à *forma de apresentação* dos emplastos, e atendendo a que podem ser dispensados em magdaleões ou estendidos em camada delgada e homogénea sobre pano, pelica e tafetá, ou, ainda, em fitas de tela, de linho ou de algodão, dividimo-los em 2 grupos:

- 1.º — *Emplastos propriamente ditos* — os que se apresentam em cilindros (magdaleões), podendo a massa adesiva estar ligada a materiais elásticos, como o cauchu.
- 2.º — *Esparadrapos* — preparações constituídas por tecidos espessos de algodão, pelica, papel, oleado, etc., recobertos numa das suas faces por uma camada delgada, homogénea e adesiva de material emplástico.

Chamam-se *adesivos* quando a matéria emplástica se depositou em *fitas* de gaze, tela, linho, algodão, etc.

Recebem o nome de *tafetás* quando o suporte é constituído por *seda*, como sucede no *esparadrapo de ictiocola* (tafetá inglês).

#### 12.1.5.2.1. Emplastos propriamente ditos

Na preparação de um emplastro é de fundamental importância a massa emplástica ou massa adesiva. Como já vimos, as primitivas preparações, para que aderissem à pele, teriam de ser aquecidas a fim de que o emplastro se tornasse suficientemente mole, per-

<sup>1</sup> Actualmente não se utilizam os emplastos contendo chumbo, devido à toxicidade deste metal. Compreende-se o seu emprego anterior dada a óptima acção anti-inflamatória do chumbo (adstringente).

mitindo ser espalhado e fixando-se então. Mais tarde surgiram as preparações contendo caucho e resinas, as quais não necessitam de aquecimento prévio, denominando-se *auto-adesivos*, pois basta aplicá-las directamente sobre a pele para que a ela adiram fortemente.

Na F.P. IV inscrevem-se dois tipos de emplastos: *resinosos*, cuja massa emplástica contém resinas (pez louro, pez de Borgonha) e ceras, e *plúmbicos*<sup>1</sup>, em que existe um sabão de chumbo (principalmente oleato de chumbo), associado ou não a produtos resinosos (pez louro, terebintina, gálbano) e a ceras.

As massas emplásticas modernas são um pouco mais complexas do que as que a F.P. IV menciona, podendo distinguir-se os seguintes constituintes fundamentais:

1.º — *Material elástico* — borracha, resinas polivinílicas, polímeros acrílicos (acrilatos de etilo e de butilo), polímeros poli-isobutilénicos, etc. As resinas sintéticas do tipo polivinílico são muito melhor toleradas do que a borracha e permanecem na pele mesmo em presença de humidade e sob calor intenso.

2.º — *Antioxidantes* — são substâncias que evitam o envelhecimento da borracha, cuja estrutura isoprénica é facilmente oxidável. De facto, à medida que vai sendo oxidada, a borracha torna-se dura e perde elasticidade. A luz, os metais pesados (cobre, ferro e manganésio) e o calor são os agentes que promovem a oxidação, tornando-se necessária a adição de antioxidantes e de sequestradores (fenil-β-naftilamina, pirogalhol, etc.).

3.º — *Emolientes* — compostos com propriedades anti-inflamatórias, como a lanolina, os álcoois cetílico e estearílico, as ceras, etc.

4.º — *Material adesivo* — este material é constituído por resinas naturais ou produtos resinosos e por ésteres do ácido abiético. Entre os primeiros citamos o pez de Borgonha, a colofónia, a resina de Dâmara, a terebintina de Veneza, a sandaraca, o bálsamo do Peru, o pez resina, etc. Estas resinas oxidam-se facilmente, produzindo peróxidos que contribuem para o envelhecimento do caucho. Entre os seus inconvenientes poderemos mencionar a irritação cutânea provocada pelos ácidos resínicos que contêm, o que obriga ao emprego de óxido de zinco, como neutralizante. Por estes factos procura-se hoje substituir as resinas naturais pelos ésteres do ácido abiético, que já não apresentam a acidez característica da colofónia (pez louro) e têm composição constante, ao contrário daquela.

5.º — *Absorventes* — trata-se de produtos absorventes das secreções cutâneas, por vezes neutralizantes de ácidos resínicos, como os óxidos de zinco e de titânio, o caulino, o carbonato básico de zinco, o pó de lírio ou o talco.

Como já dissemos, as massas emplásticas podem conter ou não diversos fármacos de *acção local* (ácido salicílico, fenol, ictiol, iodofórmio, etc.) ou de *acção mais pro-*

<sup>1</sup> Ver nota da página anterior.

*funda* (beladona, sabões de chumbo, que não se devem usar, sabões de ferro, anti-inflamatórios, etc.).

As substâncias medicamentosas são, frequentemente, incorporadas na borracha, por intermédio do benzeno, durante a operação em que aquela se mistura com as resinas. Em regra, o caucho é previamente misturado com os antioxidantes, emolientes e absorventes e, numa empastadora, é adicionado de benzeno ou de outro dissolvente, até que produza uma pasta homogénea. São então juntas as resinas fundidas, continuando-se a agitar até homogeneização. Após repouso de 32 a 36 horas, a massa está pronta para ser utilizada directamente ou para se espalhar em camada regular sobre tecidos, formando-se, assim, os respectivos esparadrapos.

## 12.1.5.2.2. Esparadrapos

### 12.1.5.2.2.1. Definição e história

Os esparadrapos correspondem à forma de aplicação dos emplastros e por isso alguns lhes chamam «emplastros distendidos». São, essencialmente, bocados de tecidos espessos, de natureza, forma e dimensões variadas, recobertos numa das suas faces por uma delgada camada de material adesivo emplástico. Dada a circunstância de que a camada de material emplástico deve ser homogénea e toda da mesma espessura, compreende-se que a sua preparação seja executada, de preferência, na indústria, onde se disporá de maquinaria adequada. Efectivamente, os esparadrapos devem ser preparados com tecidos dotados de grande resistência à tracção e a massa emplástica deve ser repartida uniformemente, originando uma superfície lisa e homogénea que não terá grumos. A massa deve ser suficientemente consistente para que se não desprenda do tecido, e adesiva, para que se fixe fortemente à pele. Por outro lado, importa que seja flexível, para que o esparadrappo possa dobrar-se em diferentes sentidos, sem que se quebre.

Será difícil, senão impossível, estabelecer a origem desta preparação, admitindo-se que é bastante remota, pois achados arqueológicos em Pompeia revelam o seu uso frequente entre os romanos. Também no México foram encontrados instrumentos utilizados pelos aztecas para espalharem os emplastros em folhas, cascas flexíveis e peles de animais, antes de os aplicarem no corpo (Fig. 412).

O termo *esparadrappo* aparece pela primeira vez na obra *Chirurgica*, da autoria de GIOVANNI DA VIGO, publicada em 1514. A palavra pode considerar-se derivada do latim *spasma* (pó da cura) e do francês *drap* (pano), razão por que também se escreveu *espasmadrappo*<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Segundo EDUARDO DE FARIA — Dicionário da Língua Portuguesa, 1853 — a palavra provém dos termos *spargere* (espalhar, *lat.*) e *drap* (pano, *francês*).

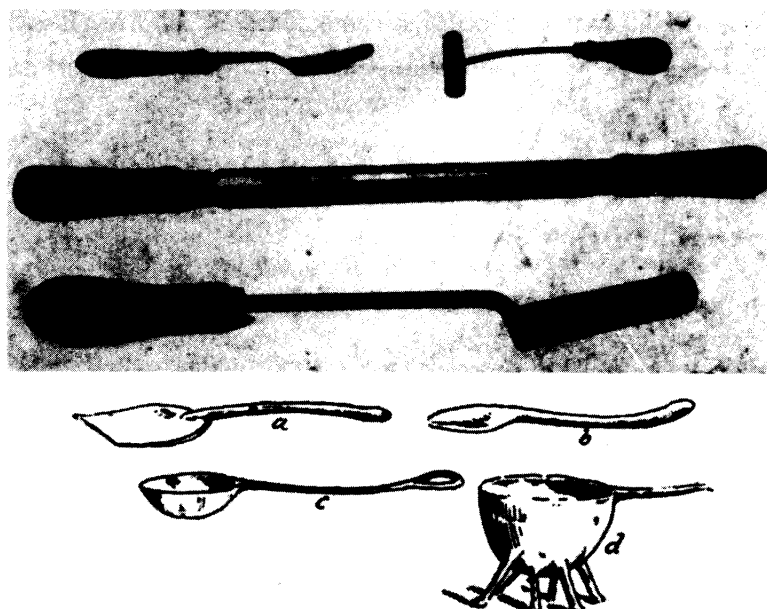


Fig. 412. Antigos instrumentos para espalhar emplastos

a, b, c — encontrados em Pompeia  
d — achado arqueológico azteca

São numerosas as farmacopeias (dispensatórios) que inscreveram esta forma farmacêutica (Pharmacopeia Augustana, 1564; Pharmacopeia Londinensis, 1621; etc.), que também foi usada nos séculos XVII e XVIII como artigo de embelezamento das damas. Tudo leva a crer que esta moda nasceu no reinado de Carlos I de Inglaterra, falando-se, mesmo, em esparadrapos da corte (Fig. 413).



Fig. 413. «Esparadrapos da Corte» usados pelas damas como sinais de beleza

De então para cá a grande renovação havida nos esparadrapos foi principiada em 1833, quando DESCHAMPS DE AALLOON recomendou um esparadrapo contendo gelatina como material adesivo. Posteriormente, HORACE DAY e WILLIAM SHECUT, em 1845, patentearam a preparação de esparadrapos contendo borracha da Índia, e, em 1852, BENJAMIN NICKELS propôs o emprego dos emplastos fixados em tecidos elásticos. A preparação dos adesivos em escala menos restrita deve-se, porém, aos esforços de SEABURY e JOHNSON (1870).

A Farmacopeia Portuguesa V inscreve os esparadrapos (*emplastra adhaesiva*) dizendo que «são artigos não medicamentosos destinados a fixar material de penso sobre a pele». Claramente que nesta definição não se consideram os pensos instantâneos, nem os esparadrapos medicamentosos.

Os esparadrapos podem apresentar-se sob a forma de fitas enroladas num dispositivo metálico ou de outro material adequado, como folhas de dimensões variadas cuja superfície adesiva é recoberta por uma película protectora, facilmente destacável.

#### 12.1.5.2.2. Preparação

A preparação dos esparadrapos comporta duas operações fundamentais: a *obtenção da massa emplástica*, adicionada ou não de agentes medicamentosos, e a *distribuição dessa massa nos tecidos* que lhe servem de suporte.

A primeira operação corresponde à preparação de um emplastro propriamente dito, tendo sido referida anteriormente. Como as fórmulas que então citámos, e que vêm inscritas na F.P. IV, não são suficientemente representativas dos esparadrapos que, actualmente, são produzidos em escala industrial, passamos a dar exemplos de algumas preparações mais modernas.

Assim, usa-se, correntemente, uma matéria emplástica contendo caucho, cuja fórmula pode ser uma das que se indicam na Tabela CCXXXI.

O modo de preparar estas massas emplásticas consiste em dissolver a borracha no dissolvente escolhido (benzina do petróleo, éter, benzol) até que se obtenha uma massa homogénea, mais ou menos fluida, consoante os casos. À parte, são fundidos os corpos gordos ou resinosos e o emplastro comum, a que recorre a Farmacopeia Belga. Quando possível, coa-se a mistura fundida por gaze ou musselina, incorporando-se, então, a solução de caucho. A essência de terebintina e o bálsamo de copaíba, utilizados pela Farmacopeia Belga, devem ser adicionados à mistura resinosa depois desta se encontrar fundida.

Dada a circunstância de algumas massas com base em borracha poderem provocar sensibilizações alérgicas, as quais parecem ser devidas aos terpenos, pode substituir-se a borracha natural por elastómetros sintéticos, de estrutura diferente. Aos esparadrapos preparados com estes elastómeros dá-se o nome de *esparadrapos hipoalérgicos*, já que reduzem as intolerâncias locais para apenas 2:10 000.

Preparada a massa esta é, seguidamente, estendida sobre o tecido apropriado para suporte, mediante o uso de aparelhos ditos *esparadrapeiros*. Estes funcionam baseados

Tabela CCXXXI. Fórmulas de massa emplástica com base em borracha

<i>Componentes</i>	<i>F. Espanhola (1954)</i>	<i>F. Belga IV</i>	<i>F. URSS * (1952)</i>
Resina de Dâmara	230 g	—	—
Parafina líquida	90 g	—	—
Cera branca	360 g	50 g	48 g
Lanolina	270 g	—	224 g
Cauchu	50 g	250 g	224 g
Emplastro comum	—	350 g	—
Colofônia	—	200 g	224 g
Bálsamo de copaíba	—	100 g	—
Essência de terebintina	—	50 g	—
Benzina de petróleo	700 g	—	—
Benzol	—	—	1020 g
Éter	—	1500 g	—

\* Contém ainda 244 g de óxido de zinco; emprega cera amarela.

no princípio da laminação, que consiste em espalmar a massa entre dois cilindros sobrepostos, entre os quais corre a tela que irá servir de suporte. A distância entre os cilindros é susceptível de se regular (em alguns aparelhos até ao centésimo de milímetro), compreendendo-se que é, assim, fácil conseguir-se uma camada homogênea de massa emplástica com a espessura desejada.

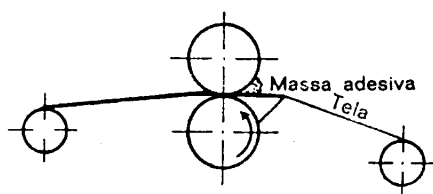


Fig. 414. Distribuição da massa por laminação

A distribuição da massa na tela é facilitada diminuindo-se a sua consistência, quer recorrendo a dissolventes, quer aquecendo-a a temperaturas próximas da de fusão. No primeiro processo (Fig. 414) a tela é, posteriormente, submetida à secagem num túnel arejado e aquecido. Assim, à entrada do túnel a temperatura é de cerca de 70°C, mas à medida que a tela vai avançando o ar vai arrefecendo até 25-30°C na sua parte final. Este ar é aspirado por maquinaria própria,

e com ele são removidos os vapores do dissolvente utilizado na distribuição da massa, o que permite a recuperação daquele.

Quando a massa é tornada menos consistente, por aquecimento, recorre-se a aparelhos do tipo das calandras, como o que se encontra representado na Fig. 415.

Na oficina de farmácia pode proceder-se à distribuição da massa emplástica sobre o tecido recorrendo a espátulas (frias ou quentes, consoante a consistência da massa) ou empregando uma régua. Estes métodos são pouco precisos e a espessura da massa raras vezes é regular.

A Fig. 416 representa um esparadrapeiro antigo.

Os tecidos que se empregam como suporte podem apresentar-se perfurados ou não perfurados (papel, tecidos diversos e até matéria plástica), sendo *elásticos* ou *não elásticos*.

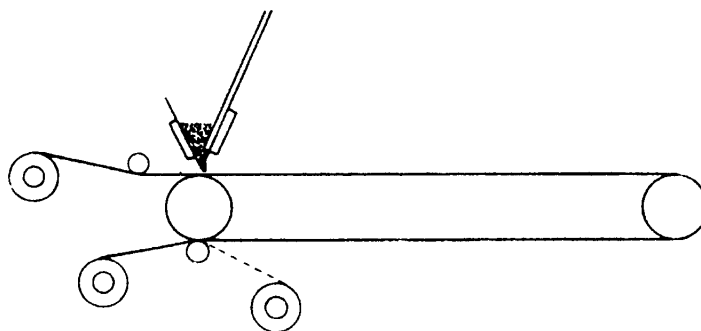


Fig. 415. Espécie de calandra para distribuição da massa a quente em telas

Podem ser corados, inextensíveis, extensíveis ou elásticos, impermeáveis à água mas permeáveis ao vapor de água ou permeáveis à água, ao vapor de água e ao ar.

Os *esparadrapos porosos* (perfurados)<sup>1</sup> são bastante úteis, pois que as perfurações, além de facilitarem a remoção do esparadrapo da pele, permitem uma melhor respiração cutânea. O seu emprego é, especialmente, recomendável quando o esparadrapo apresente grandes dimensões (20 cm x 30 cm, por exemplo), mas não se aconselha quando aquele se destine ao tratamento de úlceras crônicas, pois, nesse caso interessa o efeito absorvente da compressão firme, combinada com o calor e a humidade.

De um modo geral, estes adesivos são melhor tolerados do que os não porosos, pois os seus orifícios permitem a evaporação do suor, responsável por um pH cutâneo que favorece o desenvolvimento microbiano.

Entre os esparadrapos que mais vulgarmente se utilizaram são de citar o de *diaquilão*<sup>2</sup> *gomado* que, além da acção mecânica e protectora que exerce, serve para fixar

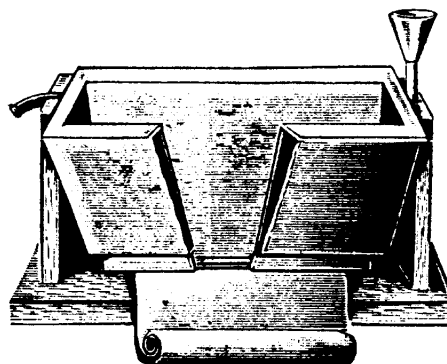


Fig. 416. Esparadrapeiro antigo

<sup>1</sup> Segundo parece, já no século XVI se empregaram esparadrapos porosos, pois há notícias de que o médico de Henrique VIII, Sir William Britts, mandara preparar esparadrapos que apresentassem pequenos orifícios.

<sup>2</sup> Diaquilão (do gr. *Diàchylos*, que significa impregnado de sucos) era o nome dado a um emplastro de chumbo, caído recentemente em desuso devido à toxicidade do metal. Primitivamente era preparado com sucos de plantas

certos pensos e para a preparação de esparadrapos medicamentosos (ácido salicílico a 10%, extracto de beladona, extracto de ópio, etc.).

Segundo o N.F. XI, o esparadrapo de beladona deve conter por cada 100 cm<sup>2</sup> não menos de 2,5 g de massa emplástica com extracto de raiz de beladona. Por seu turno, a massa emplástica terá de ter um conteúdo de alcalóides totais da beladona compreendido entre 0,25 e 0,30 por cento.

Na U.S.P. XVI inscreve-se o esparadrapo de ácido salicílico, esclarecendo-se que se possa usar como suporte da massa emplástica o papel, o algodão ou outro tecido adequado.

Os esparadrapos, que podem ser fornecidos em fitas, são também muito frequentemente dispensados em outras formas mais adequadas à região do corpo em que se devem aplicar (escudetes). A Fig. 417 mostra diversos formatos de esparadrapos.

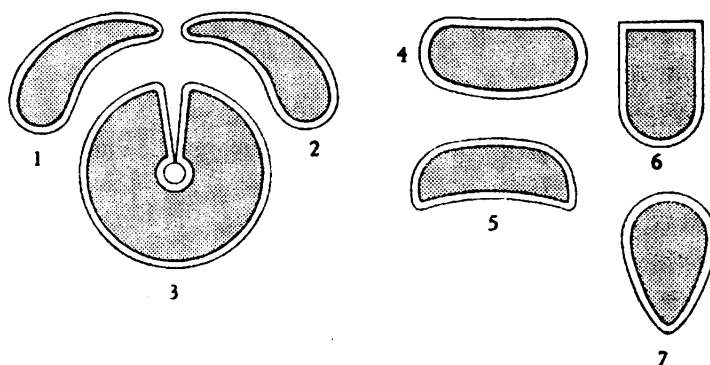


Fig. 417. Formatos de esparadrapos para aplicação em várias zonas do corpo

1 — orelha esquerda; 2 — orelha direita; 3 — seio; 4 — costas ou rins;  
5 — zona torácica lateral; 6 — ombro; 7 — tórax frontal

A preparação destes esparadrapos de formas e dimensões variadas é feita por meio de moldes que se colocam sobre o tecido, tendo o cuidado de calcular as dimensões, de modo a deixar margens que se cobrem com tiras de papel.

Deita-se a massa emplástica no espaço não coberto pelo papel e estende-se com uma espátula fria ou aquecida a temperatura moderada.

Os *esparadrapos adesivos* têm muito mais largo emprego do que os anteriores. Inscritos em várias farmacopeias, são obtidos com massas emplásticas que, em regra, contêm borracha na sua composição. Normalmente, são preparados com caucho, resinas e um absorvente, como o óxido de zinco, o pó de lírio ou o talco. Qualquer das fórmulas mencionadas na Tabela CCXXXI pode servir para a preparação da massa emplástica. Relembremos, entretanto, que a nossa preparação oficial de 1946 não possui borracha ou absorventes, sendo constituída pela associação do emplastro comum com colofónia e terebintina de pinheiro (*emplastro adesivo*).

Há essencialmente 4 tipos de esparadrapos adesivos, que se apresentam comercialmente com dimensões muito diferentes:

- a) esparadrapos com tecido *não elástico*, perfurado ou não perfurado (1,25-2-5-10 e 18 cm de largura e 1 e 5 m de comprimento);
- b) esparadrapos com tecido *elástico*, perfurado ou não perfurado (1,25-2-3-6-8-10-15 e 20 cm de largura por 1-2,5 ou 5 m de comprimento);
- c) esparadrapos com suporte de *material plástico* (1,25 e 2 cm de largura por 1 e 5 m de comprimento);
- d) esparadrapos *hipoalérgicos* com tecido rígido ou elástico (5 e 18 cm de largura por 1-2,5 e 5 m de comprimento).

A superfície perfurada de um esparadrapo poroso deve ser superior a 6 por cento da superfície total.

Deve haver uma relação entre o peso da massa emplástica depositada e o peso do suporte onde se espalha. O peso destas grandezas (massa emplástica e tecido) são referidos ao metro quadrado de esparadrapo. A Tabela CCXXXII indica os valores normais de massa emplástica e de tecido (g) por m<sup>2</sup>.

Tabela CCXXXII. Pesos de massa emplástica e tecido (g) por m<sup>2</sup> de esparadrapo

	<i>Tecido</i>	<i>Massa</i>
Esparadrapos com tecido não elástico	> 85	> 100
Esparadrapos com tecido elástico	> 200	> 260

Em alguns adesivos pode fixar-se uma gaze que contenha substâncias anti-sépticas (mercurocromo, sulfamidas, penicilina, etc.), devendo estes esparadrapos serem estéreis.

A esterilização dos esparadrapos tem-se conseguido por vários processos, designadamente pelo calor, método pouco recomendável dada a natureza termoplástica dos adesivos e a susceptibilidade de oxidação da borracha a altas temperaturas. Pelas razões apontadas, tem-se recorrido à esterilização pelos gases, como o óxido de etileno, e pelas radiações beta ou gama. Em regra, o efeito esterilizante por alta energia de radiação é conseguido com aceleradores de Van der Graaf (electrões acelerados com energias de 2 MeV) e por intermédio do cobalto 60, que liberta raios  $\gamma$  com energias da ordem de 1,3 MeV<sup>1</sup>.

Os *tafetás* que, como dissemos, eram preparados por deposição de uma massa emplástica sobre seda, destinavam-se a serem empregados como protectores de feridas

<sup>1</sup> MeV = mega electrão Volte

pequenas ou superficiais. A massa emplástica constituinte tinha como base a gelatina, que podia adicionar-se de glicerina. Actualmente, têm sido substituídos pelos *colólios* e por aerossóis de material plástico, como os que citámos anteriormente (vol. I, pág. 772).

A F.P. IV inscreve um único tafetá, a que chama *esparadrapo de gelatina* ou *tafetá inglês*. A fórmula deste tafetá está descrita na Tabela CCXXXIII, em que se compara a nossa preparação com a da Farmacopeia Espanhola (1954).

Segundo a F.P. IV, a gelatina é cortada e macerada em água por 24 horas. Ao fim desse tempo junta-se o álcool e aquece-se a b.a., em vaso tapado, até dissolução; coa-se, ainda quente, por gaze e estende-se com um pincel, em camadas sucessivas, sobre tecido apropriado (tafetá de seda).

Os tafetás aplicam-se depois de molhados com água fervida.

Tabela CCXXXIII. Composição do esparadrapo de gelatina

<i>Componentes</i>	<i>F.P. IV</i>	<i>F. Esp. (1954)</i>
Gelatina de peixe (ictiocola)	6	10
Água destilada	47	120
Álcool de 65°	47	—
Álcool de 95°	—	12
Tintura alcoólica de benjoim	—	0,4
Bálsamo do Peru	—	0,1
Glicerina	—	1

#### 12.1.5.2.2.3. Conservação

Os esparadrapos devem ser acondicionados em tubos ou caixas de metal ou de plástico, bem fechados e conservados em lugar fresco.

Os esparadrapos adesivos conservam-se bem, durante vários anos, ao abrigo do calor e da luz, que lhes são prejudiciais.

Os tafetás, que se apresentam em tiras ou com outra forma, devem ser guardados em tubos metálicos, ao abrigo do calor e da humidade.

#### 12.1.5.3. Ensaio dos emplastos

Sob esta rubrica, ocupar-nos-emos, em especial, do controlo dos esparadrapos adesivos. Este pode incidir na apreciação das características do adesivo, como a facilidade com que se desenrola das bobinas em que é apresentado, determinação das suas dimensões, superfície de perfuração, extensibilidade, peso de massa emplástica e peso de tecido por metro quadrado, caracteres químicos (dosagem de caucho, óxido de zinco), etc.

#### 12.1.5.3.1. Uniformidade dos esparadrapos

Um esparadrapo adesivo deve apresentar as seguintes características de uniformidade: o seu comprimento e a sua largura não poderão ser, respectivamente, menores que 98% e 1,6 mm do que os declarados no rótulo (U.S.P.); a massa emplástica não deve apresentar grãos e deve ser homogênea; a sua espessura não ultrapassará 1 mm; o adesivo deve desenrolar-se facilmente, sem demasiado atrito, notando-se que se encontrava homogeneamente acamado e que cada círculo de fita estava em perfeita justaposição sobre a porção de fita interior.

#### 12.1.5.3.2. Aderência ou adesividade dos esparadrapos

A massa emplástica deve encontrar-se tão firmemente aderente à superfície do tecido que lhe serve de suporte que, ao desenrolar-se o adesivo, não se observem quaisquer grânulos ou películas de massa aderentes à face não colável da fita.

Fixando o esparadrapo na superfície de uma garrafa cilíndrica de vidro que contenha água a 37°C e sendo esta temperatura mantida na estufa por 3 dias, aquele deve poder destacar-se sem que deixe resíduos de massa emplástica no vidro. Este ensaio permite avaliar o comportamento do esparadrapo quando aplicado na pele, onde não deixará quaisquer porções de massa adesiva ao ser retirado.

Colado na superfície pregueada da mão, ao fim de 3 horas de movimentos normais deve permanecer aderente, sem se ter deslocado e sem que as suas extremidades se soltem.

Mediante os ensaios mais rigorosos que passaremos a descrever fica-se habilitado a saber o comportamento de um esparadrapo adesivo quanto à aderência da sua massa emplástica e quanto à resistência do tecido que lhe serve de suporte.

A U.S.P. manda proceder de acordo com a seguinte técnica: cortar um fragmento de adesivo tendo 2,54 cm de largura por 15 cm de comprimento; colar numa placa de baquelite, bem limpa, uma porção do fragmento correspondente a 2,54 cm de largura por 5,08 cm de comprimento, deixando soltos os 9,32 cm restantes; fixar, firmemente, o esparadrapo à baquelite utilizando um cilindro de 850 g, que passará sobre ele por duas vezes, à velocidade de 30 cm por minuto, e a 37°C; aplicar uma força de tracção, paralela à placa de baquelite, na porção de esparadrapo que não está colada.

Nas condições referidas, o esparadrapo deve resistir, sem ruptura, a uma carga de tracção de 18 kg (valor médio de 10 ensaios).

Outro ensaio, semelhante a este, é preconizado pelos Serviços de Saúde Militares Belgas (Farmácia Central do Exército): sobre uma placa de vidro resistente e bem lavada com éter, colar, a partir do bordo, uma faixa de adesivo de 2,5 cm de largura e 5 cm de comprimento, deixando livre uma porção de adesivo (20 cm) cuja extremidade

se aperta numa maxila ligada a um dinamómetro. Verificar se o esparadrapo está bem fixado e, então, exercer sobre a faixa livre uma tracção controlada pelo dinamómetro. Não deve observar-se descolamento antes de ruptura, que só é tolerada para forças superiores a 15 kg (este ensaio deve ser realizado pelo menos 2 vezes sobre o mesmo esparadrapo, em zonas diferentes da faixa). Para as bandas de 1 cm de largura o coeficiente de tracção é, pelo menos, de 6 kg.

Na U.S.P. manda-se determinar a resistência à tensão operando sobre a fita adesiva, previamente desenrolada e mantida por 4 horas numa atmosfera de  $62 \pm 2$  por cento de humidade relativa, a  $21 \pm 1^\circ\text{C}$ . A fita é fixada pelas duas extremidades, correspondentes ao seu comprimento, num dinamómetro pendular e, posteriormente, esticada, de modo gradual, por meio de um sistema de massas aferidas, até à ruptura. A resistência à tensão é expressa em unidades de massa (kg, libras, etc.) em função da largura da fita. Assim, um esparadrapo adesivo de 2,54 cm de largura só deve romper quando submetido a uma carga de 20,41 kg (45 libras).

A Farmacopeia Portuguesa V inscreve ensaios de *Adesividade* e de *Carga mínima de ruptura* para esparadrapos, os quais, por metodologia semelhante, revelam o comportamento destes produtos. Dispensamo-nos da descrição do processo, pois facilmente pode ser apreciado na Parte 2, Tomo II, daquele nosso código. Este último ensaio não é aplicado aos esparadrapos formados por películas de material plástico.

#### 12.1.5.3.3. Elasticidade

A elasticidade é outra propriedade que deve determinar-se num esparadrapo, o qual, para o efeito, é fixado num dinamómetro por uma extremidade, sendo a outra presa a um dispositivo móvel que procede ao estiramento no sentido da extensibilidade do esparadrapo. Claramente que este ensaio só deve aplicar-se aos esparadrapos que são anunciados como esparadrapos elásticos.

Também quando os esparadrapos são declarados extensíveis deve proceder-se à execução do *ensaio de extensibilidade*.

A Farmacopeia Portuguesa V descreve os ensaios de elasticidade e extensibilidade a efectuar.

#### 12.1.5.3.4. Impermeabilidade à água

A Farmacopeia Portuguesa V descreve com pormenor esta verificação de alguns esparadrapos. Um esparadrapo impermeável à água não deve permitir, durante 5 minutos, a passagem de água através da sua superfície não adesiva. A água deve ter uma pressão equivalente a 500 mm.

#### 12.1.5.3.5. Permeabilidade ao vapor de água

Quando é declarado permeável ao vapor de água, um esparadrapo deve apresentar uma permeabilidade de, pelo menos, 500 g/m<sup>2</sup>/dia, determinada em aparelho que a Farmacopeia Portuguesa V descreve minuciosamente.

#### 12.1.5.3.6. Determinação do peso do suporte e da massa emplástica

Para realizar este ensaio parte-se de 100 cm<sup>2</sup> de esparadrapo, que se pesam (*p gramas*) e se tratam por éter, até extracção total da massa emplástica; a solução etérea é evaporada e pesado o seu resíduo (*p' gramas*); o tecido de onde se retirou a massa emplástica é seco por intermédio do éter e pesado (*p'' gramas*). Os resultados obtidos por este processo são referidos ao metro quadrado de esparadrapo, devendo  $100 p^2$  ser igual ou maior que 100 g ou 260 g, respectivamente, para esparadrapos feitos com tecidos *não elásticos* ou *elásticos*. O peso de tecido ( $100 p''$ ) deve ser igual ou superior a 85 g ou 200 g, respectivamente, para esparadrapos feitos com tecidos não elásticos ou elásticos.

#### 12.1.5.3.7. Envelhecimento artificial

Vimos já que os adesivos mantêm as suas qualidades de elasticidade e de adesividade durante vários anos, desde que sejam conservados em lugar fresco, ao abrigo da luz e da humidade.

Um ensaio muito simples de realizar e que serve de prognóstico quanto à conservação de um adesivo consiste em o expor, durante 3-4 horas, à acção das radiações ultravioleta produzidas por uma lâmpada adequada. Um bom esparadrapo pode secar, mas não deve tornar-se pegajoso.

### BIBLIOGRAFIA

- CASADIO, S. — *Ob. cit.*  
 DENOËL, A. — *Ob. cit.*  
 GUICHARD, C. — *Techonologie Pharmaceutique*, Ed. Médicales Flammarion, Paris, 1967.  
 GRIFFENHAGEN, G. — «The lost art of plaster spreading», in *Amer. Prof. Pharm.*, **23**, 139, 1957.  
 JENKINS, G., FRANCKE, D., BRECHT, E. e SPERANDIO, G. — *Ob. cit.*  
 SPROWLS, J. — *Ob. cit.*  
*Sterilisation of surgical materials* (simposium), The Pharmaceutical Press, London, 1961.

### 12.1.6. CATAPLASMAS

*Cataplasmas* são formas farmacêuticas constituídas por massas húmidas e moles de materiais sólidos, que se destinam à aplicação cutânea, para reduzir as inflamações ou para desempenhar uma acção revulsiva.

O termo cataplasma deriva do latim — *cataplasma* — que, por seu tumo, tem origem na palavra grega *Kataplassô* (eu unto). Tal raiz etimológica aproxima as cataplasmas dos emplastros, o que tem levado alguns autores a considerarem-nas como uma variedade daqueles.

Trata-se de formas farmacêuticas muito antigas, de que nos chegaram as primeiras descrições no livro *De Medicina*, da autoria de CELSUS<sup>1</sup>, que as referia sob o nome de *Malagma*. Nessa época as cataplasmas utilizavam-se, em regra, quentes e, usualmente, eram empregadas para eliminar matérias purulentas, recebendo, então, a designação de *epispásticas* (do grego *epi* + *spao*, eu puxo), que se dá às substâncias que produzem a formação de vesículas na pele (vesicantes). As cataplasmas epispásticas tomavam a nome dos respectivos autores e, assim, falou-se em cataplasmas de LYSIAS, de ANDREAS, etc.

Nos nossos dias as cataplasmas têm pouco interesse como medicamentos preparados pelo farmacêutico, mas continuam a usar-se as cataplasmas de preparação caseira, como a de linhaça, de mostarda, etc.

Na obtenção de uma cataplasma há a considerar os sólidos que se usam sob a forma de pó e que se dispersam em água para aplicação. Essas substâncias são empregadas, em regra, pela sua capacidade absorvente (argilas coloidais, fécula, etc.), emoliente (mucilagens, gorduras) ou revulsiva (mostarda).

Entre as mais usadas figuram as *cataplasmas de linhaça* (obtidas com sementes de linho recém-trituradas ou com farinha de linhaça recente), a *cataplasma de mostarda* (preparada com farinha de mostarda), a *cataplasma de caulino* e a de *fécula*.

As cataplasmas simples, como a de linhaça, de fécula e, até, a de caulino, podem empregar-se como veículos de produtos medicamentosos calmantes (láudano, anti-inflamatórios) ou anti-sépticos (salicilato de metilo, ácido bórico, timol, etc.).

Para preparar uma cataplasma procede-se à diluição do pó em água ou num infuso, decocto, vinho ou leite, e coloca-se depois a mistura obtida entre duas faces de um pano ou de uma gaze. Se a cataplasma se destina a ser aplicada a quente, para manter o seu calor é conveniente embrulhá-la, ainda, numa flanela.

A diversa natureza dos veículos para as cataplasmas e a possibilidade de se encontrarem contaminadas com microrganismos leva a empregá-las nos tegumentos intactos, só em casos especiais (materiais estéreis) se podendo utilizar numa pele lesada.

---

<sup>1</sup> CELSUS CORNELIUS AULUS, médico e erudito romano, contemporâneo do imperador Augusto. O seu principal livro, *De arte medica*, devido à correcção literária com que se achava escrito, grangeou-lhe tal prestígio que foi denominado o Cícero da medicina.

### *Cataplasma de linhaça (F.P. IV)*

Diluir 200 g de farinha de linhaça em 800 ml de água e agitar; aquecer, a fogo brando, até à consistência de pasta mole.

A cataplasma obtida é envolvida, bem quente, num pano fino e aplicada sobre a pele, no local desejado, protegendo-se exteriormente a perda de calor com uma flanela. Deixa-se aplicada até arrefecimento.

Esta preparação é um emoliente, que actua não só pelo óleo presente na farinha como pelo calor e humidade.

### *Cataplasma de mostarda*

Diluem-se 70 gramas de farinha de linhaça em 250 ml de água fervente; deixa-se arrefecer até 40°C e adicionam-se 70 g de farinha de mostarda molhada com água morna (40°C).

Nesta preparação, o principal cuidado é evitar a destruição da *mirosina* pelo calor, já que este enzima é necessário para a hidrólise do sinigrosido, que origina alil-senevol, o qual é o princípio rubefaciente.

### *Cataplasma de caulino*

A este tipo de cataplasmas dá-se o nome de *antiflogistinas*. Uma boa fórmula para a preparação de uma cataplasma de caulino é a inscrita no N.F. IX:

Caulino .....	565	g
Ácido bórico, em pó fino .....	45	g
Timol .....	0,5	g
Salicilato de metilo .....	2	ml
Essência de hortelã-pimenta .....	0,5	ml
Glicerina .....	387	g

Misturar o caulino com o ácido bórico e incorporar, a pouco e pouco, a glicerina aquecida; deixar arrefecer e juntar o timol e a essência dissolvidos no salicilato de metilo; homogeneizar.

Na preparação desta antiflogistina é conveniente utilizar o caulino seco a 150°C, por duas horas, na estufa. Tal procedimento esteriliza também o caulino, o que é aconselhável, até porque, em razão da sua origem, pode conter esporos de bacilo do tétano.

O aquecimento da glicerina deve fazer-se a 120°C, por uma hora, na estufa, e tem por fim desidratá-la.

Esta cataplasma, que contém substâncias anti-sépticas e anti-reumáticas, é um excelente anti-inflamatório.

Deve ser conservada em recipientes bem fechados, a fim de que seja evitada a sua hidratação.

Ao lado das cataplasmas que descrevemos, e que correspondem ao medicamento clássico, há as chamadas *cataplasmas instantâneas*, constituídas por porções de tecido ou de algodão hidrófilo impregnadas de produtos mucilaginosos (farinha de linhaça, gelose, etc.). Para as utilizar basta cortá-las no tamanho desejado e inergi-las em água quente, durante alguns minutos. Elimina-se o excesso de água por expressão e aplicam-se na zona corpórea indicada, recobrimo-se com um tecido impermeável.

São fornecidas em sacos de plástico ou de papel impermeabilizado.

#### BIBLIOGRAFIA

- DAVIS, H. — Bentley's Text Book of Pharmaceutics, Bailliere, Tindal and Cox. London, 1936.  
DENOËL, A. — Cours de Pharmacie Pratique, *ob. cit.*

### 12.1.7. SINAPISMOS

Os sinapismos ou *papéis sinapizados* são preparações que poderemos considerar como esparadrapos de mostarda, sendo extremamente semelhantes na sua acção às cataplasmas desta droga.

Segundo a F.P. IV, são constituídos por folhas de papel, sem cola, uniformemente revestidas numa das faces de farinha de mostarda desengordurada e aderente por intermédio de substância aglutinante apropriada.

Para preparar papéis sinapizados (*chartae sinapis*) deve partir-se de uma farinha de mostarda, desengordurada por lixiviação, por intermédio de sulfureto de carbono ou do éter de petróleo. Esta operação torna-se necessária pois a gordura, rançando com facilidade, alteraria a composição do sinapismo, até porque o princípio activo da mostarda ( $S = C = N - CH_2 - CH = CH_2$ ) é destruído por oxidação.

A farinha, desengordurada e bem seca (30-40°C), é tamizada sobre uma folha de papel, sem cola, à qual se fixou, previamente, uma camada de borracha. Esta camada aglutinante pode conseguir-se por dissolução de 5 g de borracha em 100 g de uma mistura de éter de petróleo com sulfureto de carbono, em partes iguais. A solução assim preparada é pincelada sobre o papel, deixando-se evaporar, depois, os dissolventes da borracha.

Depois de tamizada a farinha sobre a camada de borracha aderente ao papel, passa-se por cima do sinapismo um cilindro que obrigue a mostarda a fixar-se mais facilmente. Seca-se, então, a 30-40°C (não mais, pois destruíria-se a mirosina) e corta-se o papel em rectângulos de 8 cm × 12 cm ou de 6 cm × 10 cm.

Segundo a nossa anterior Farmacopeia, a distribuição da farinha de mostarda deve ser tal que 100 cm<sup>2</sup> de sinapismo contenha 2,5 g de farinha, o que equivale a 0,02 g de isossulfocianato de alilo.

Para aplicar os sinapismos basta mergulhá-los em água tépida e fixá-los na zona da pele a tratar (revulsivo).

Devem conservar-se ao abrigo da luz (alteração do isossulfocianato) e da humidade.

## 12.1.8. PREPARAÇÕES TRANSDÉRMICAS

### 12.1.8.1. Introdução

Sob esta designação geral pretendemos tratar de medicamentos que, aplicados na pele, libertam substâncias activas com uma velocidade controlada, as quais devem atravessar todo o tegumento, atingindo a circulação geral. Podemos considerar estes medicamentos como os descendentes dos emplastos diadérmicos ou, mais correctamente, de esparadrapos com acção diadérmica.

Na última década têm sido exploradas novas formas farmacêuticas, a que se tem dado a designação geral de *Novos Sistemas Terapêuticos*, sendo a pele uma das vias de administração desses preparados. Fármacos coronariodilatadores, como a trinitrina e dinisossorbido, anti-hipertensivos como a clonidina, antieméticos, como a escopolamina, têm sido empregados, sob esta forma, sendo as cinéticas de libertação de primeira ordem, de ordem zero ou, até, havendo situações em que a quantidade cedida é proporcional à raiz quadrada do tempo. As referidas medicações, cedidas de uma membrana, dispostas em matrizes ou em micro-reservatórios, são aplicadas como um adesivo na pele, constituindo verdadeiros esparadrapos que vão libertando os fármacos que assim passam a barreira cutânea e acabam por ser absorvidos para a circulação geral, sendo então distribuídos pelos tecidos para os quais têm afinidade e onde devem actuar.

No esquema apresentado na Fig. 418 mostram-se as relações entre as concentrações plasmáticas obtidas após uma medicação convencional e uma preparação transdérmica equivalente.

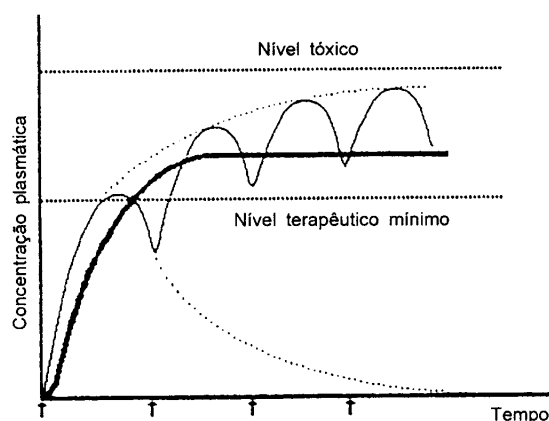


Fig. 418. Relação esquemática entre concentrações de fármacos no plasma sanguíneo com uma:

- terapêutica convencional (linha a fino —)
- Sistema de Libertação Transdérmica – SLT (linha a grosso —)

(as setas indicam os tempos referentes à administração do fármaco na terapêutica convencional. O SLT é aplicado no tempo zero)

Extraída de PAULO COSTA *et al.* (ob. cit)

### 12.1.8.2. Generalidades

Até há muito pouco tempo a via de administração cutânea era quase exclusivamente utilizada para a medicação tópica, falando-se em acções epidérmicas (efeito superficial), endodérmicas (efeito no seio da pele) e diadérmicas (sempre que se atingia o corpo papilar e se provocava absorção accidental ou propositada). Apenas os chamados emplastos de acção diadérmica e raríssimas pomadas, como a mercurial, que se usou em séculos anteriores para o tratamento da sífilis, constituíam excepções que procuravam fugir a um efeito meramente superficial ou localizado.

Depois de 1950, e especialmente nos Estados Unidos da América do Norte, principiaram a executar-se tentativas do recurso à via cutânea para se conseguir absorção de vários fármacos. Entretanto, só na década de 70 esses ensaios começaram a sistematizar-se mediante o desenvolvimento da tecnologia dos polímeros. Assim, nos anos 80-90 passa a considerar-se, com extrema atenção e esperança fundamentada, a via cutânea como alternativa válida a outras vias de absorção de medicamentos. Passou a falar-se de libertação transdérmica e de sistemas TDD (transdermal drug delivery), já que as suas vantagens na terapêutica eram muito consideráveis: 1) evitar a agressão gastrointestinal de vários fármacos (pH e enzimas); 2) promover a absorção controlada de alguns fármacos em doses terapêuticas adequadas; 3) aumentar a adesão do doente à medicação; 4) evitar o efeito de primeira passagem hepática; 5) tornar possível a utilização prática de fármacos com semividas biológicas muito curtas; 6) permitir o emprego de fármacos com muito apertado índice terapêutico; 7) controlar o nível plasmático subsequente ao uso de fármacos muito potentes; 8) interromper prontamente a medicação, caso se manifestassem efeitos tóxicos.

Se estas vantagens são importantes são, também, de considerar as limitações ou desvantagens que esta nova via de administração apresenta: 1) impossibilidade prática de administração de fármacos cuja eficácia requeira alta concentração plasmática; 2) os sistemas estudados para a aderência das preparações nem sempre funcionam bem em todos os tipos de pele; 3) o fármaco ou a medicação podem ser irritantes ou sensibilizantes cutâneos; 4) o acto de retirar a preparação da pele é, em regra, desconfortável; 5) os sistemas raras vezes são economicamente acessíveis; 6) sendo a pele uma verdadeira barreira ao meio externo é frequente a necessidade de recorrer a promotores de absorção, nem sempre totalmente inócuos, os quais sobrecarregam o medicamento.

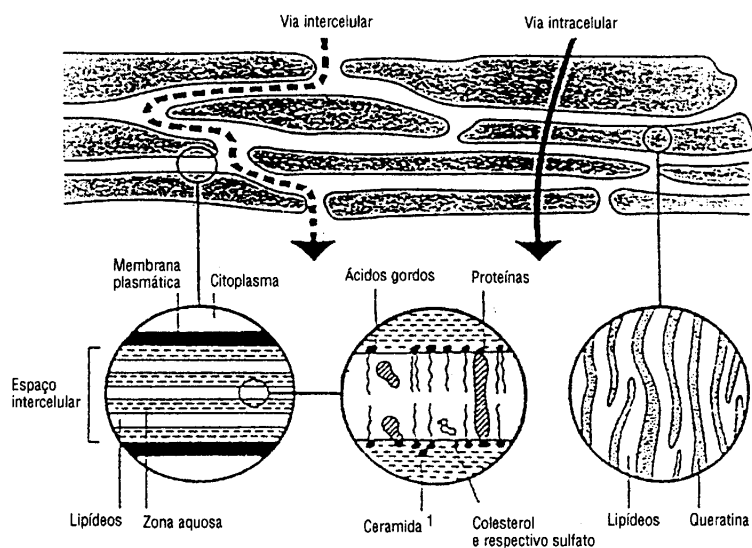
A fim de compreendermos totalmente os passos em que se baseia a libertação transdérmica, relembremos alguns pontos fundamentais que fomos estudando ao longo do curso de Tecnologia Farmacêutica. Assim, a pele constitui uma barreira para o exterior do corpo, o que se deve à camada de queratinização ou seja ao estrato córneo. Para que qualquer tipo de medicação possa permear essa barreira impõem-se passagens através das células do epitélio, ou entre essas mesmas células, ou, finalmente, passagens

anexiais (pêlos, glândulas sebáceas e sudoríparas). Teremos, assim, travessias intracelulares, intercelulares e anexiais.

Todas estas vias são importantes e complementam-se, tanto quanto possível. Quando anteriormente falámos na passagem transepidérmica queríamos referir-nos, portanto, à travessia *através das células* da epiderme (via intracelular) ou *através dos espaços entre essas mesmas células* (via intercelular). Ora, para se franquearem as paredes celulares há que considerar a sua constituição, lembrando, a propósito, que essa barreira é constituída por corneócitos ricos em queratina. Sendo esta última hidrófila, é de esperar que a via *intracelular* constitua uma boa porta de entrada para compostos polares.

As células ligam-se umas às outras por uma espécie de cimento, particularmente rico em lípideos dispostos em bicamadas. Assim sendo, a via *intercelular* representa um bom acesso para as substâncias com características apolares. Pena é que a sua superfície seja muito pequena, já que não significa mais do que 1 por cento da totalidade.

As Figs. 419 e 420 mostram esquematicamente a penetração por via intra e intercelular.



**Fig. 419.** Esquema representativo de penetrações cutâneas por via intercelular e por via intracelular

Nos círculos indicam-se alguns dos componentes do cimento existente entre as células ou das próprias células, os quais têm influência no processo de penetração dos fármacos

<sup>1</sup> A ceramida é um dos componentes que intervêm na biossíntese das esfingomielinas. Quimicamente é a *N*-acilesfingosina.

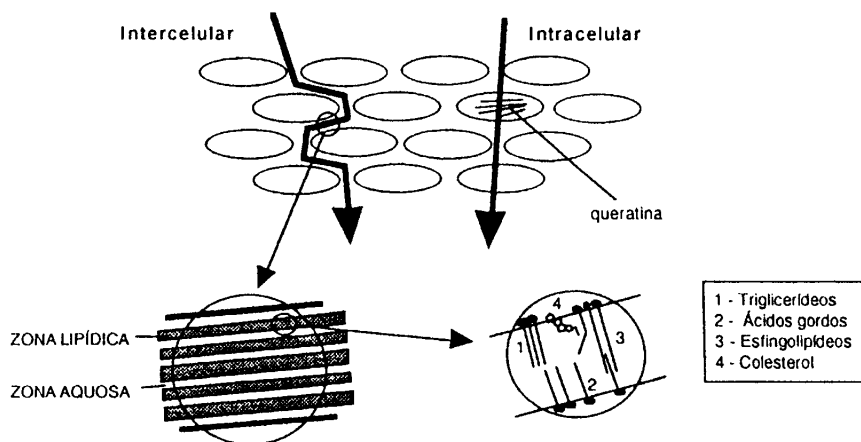


Fig. 420. Esquema representativo de penetrações cutâneas por via intercelular e por via intracelular

Adaptado de DURANDEAU *et al.* (ob. cit.)

Finalmente, a *via anexial* permite a penetração através dos folículos pilosos, glândulas sebáceas e glândulas sudoríparas. Está provado que os compostos com elevado coeficiente de partilha lipídeos/água escolhem preferencialmente esta via, que permite, ainda, a permeação de iões e moléculas de elevada massa. Além disso, a penetração é bastante mais rápida do que a transepidérmica (intra ou intercelular), em que há sempre um considerável tempo de latência entre a administração e a absorção. O único senão desta via é o facto de apresentar uma superfície extremamente reduzida (0,1% da área total da pele).

Há, portanto, três caminhos para a penetração do fármaco e a sua eleição será ditada pelas respectivas propriedades físico-químicas, como pKa, dimensão molecular, estabilidade, possibilidade de fazer ligações com componentes epidérmicos, coeficiente de partilha lipídeos/água, etc. Claro que as formas não dissociadas dos fármacos têm maior apetência para a permeação, sendo ainda de considerar a integridade e espessura do estrato córneo, a densidade das glândulas sebáceas e folículos pilosos na zona de aplicação, o grau de hidratação da pele, o metabolismo celular cutâneo e efeitos característicos do ou dos veículos empregues.

É, ainda, de lembrar que, como em casos análogos, importa para a absorção do fármaco que este passe facilmente de um sistema de maior potencial termodinâmico para um de mais baixo potencial termodinâmico, que é concretizado pelo tecido cutâneo. A travessia do fármaco através da epiderme até atingir a derme e a rede capilar é, primordialmente, dependente do coeficiente de partilha do fármaco, que terá de apresentar maior lipossolubilidade e alguma hidrossolubilidade. Por este facto, as formas indissociadas dos fármacos são as mais aptas para a penetração, acontecendo que o pH pode condicionar a facilidade de percurso, já que pode permitir ou não a ionização dos ácidos e bases fracas (a pH baixo os ácidos não se dissociam e a pH tendente para a

alcalinidade as bases fracas não são ionizáveis). Quando o coeficiente de partilha é adequado, processa-se a entrada do fármaco, que atingirá o corpo papilar, passando para a microcirculação e depois para a circulação geral, o que decorre por difusão passiva.

Naturalmente que o potencial termodinâmico atingido no medicamento está intimamente relacionado com a actividade termodinâmica e depende, entre outros factores, da concentração do fármaco ou, mais correctamente, da *concentração activa*, isto é, a concentração real multiplicada pelo coeficiente de actividade do fármaco no respectivo veículo.

Um fármaco *dissolvido* num dado veículo apresenta mais baixo potencial termodinâmico do que *suspensão* ou *emulsionado* nesse mesmo veículo. Com efeito, e do ponto de vista termodinâmico, as soluções, ao contrário das suspensões e emulsões, são sistemas estáveis e lembremos que a instabilidade física dos sistemas produz mais elevados potenciais termodinâmicos.

A luz, o oxigénio e a microflora da pele podem provocar alterações medicamentosas várias, como acontece com os ésteres dos esteróides e com os derivados nitrados vasodilatadores (trinitrina, di-nitroisossorbido, tetranitrato de pentaeritrito, etc). Sendo os sistemas transdérmicos aplicados durante vários dias na mesma região cutânea é de prever que possam ocorrer alterações deste tipo, modificando a flora local, causando maceração e sensibilização e até interferindo com o bom funcionamento das glândulas sudoríparas.

Quando se dá a travessia ao longo da epiderme é de esperar que haja ligações entre o fármaco e compostos biológicos cutâneos, acontecendo que aquele fique parcialmente armazenado em certos locais do percurso. Formam-se, assim, verdadeiros *reservatórios* que podem funcionar durante dias ou semanas. No entanto, o fármaco livre vai progredindo na sua travessia, mediante o seu coeficiente de partilha, nas camadas subjacentes aos corneócitos, muito mais ricas em água do que o estrato córneo. Essa progressão obedece, em regra, às leis da difusão de FICK.

Não podemos esquecer, contudo, que a pele viva é uma verdadeira fábrica/armazém de enzimas que apresenta cerca de 80-90% da eficácia hepática no que se refere às reacções hidrolíticas, oxidativas, redutoras ou de conjugação. O metabolismo cutâneo pode, por conseguinte, alterar ou modificar a progressão dos fármacos até ao tecido venoso. Numas vezes activam-se pró-fármacos, que são convertidos em metabolitos activos, e em outras ocorre a sua degradação. O futuro nos trará certamente o uso de inibidores enzimáticos para proteger alguns princípios activos.

Certos fármacos podem ocasionar de *per se* sensibilização cutânea, como acontece com a clonidina transdérmica. O mesmo sucede com muitos promotores de absorção, materiais adesivos, componentes de veículos, produtos oclusivos usados para aumentar a grau de hidratação cutânea, etc.

Por outro lado, referimos já que certos fármacos (hidrocortisona, acetónidos da fluocinolona e da triancinolona, griseofulvina, ácido fusídico, hexaclorofeno, etc., etc.)

se acumulam na camada córnea da pele, constituindo verdadeiros reservatórios epidérmicos<sup>1</sup>. Tal situação ocorre com frequência quando o medicamento actua como um penso oclusivo ou quando contém promotores de absorção. Ora, se o penso for retirado ou o promotor se difundiu, aumenta a concentração do fármaco no reservatório epidérmico, podendo formar-se soluções saturadas de fármacos, com posterior precipitação. Como norma, parte do precipitado combina-se com a queratina, enquanto que a restante se vai difundindo lentamente para as camadas subjacentes. Assim, e em função do tempo, observa-se a formação de um equilíbrio dinâmico em que o reservatório vai cedendo fármaco em quantidade equivalente à que está a ser difundida. Numa comparação simplista poderemos dizer que se equilibram aqui velocidades de libertação com velocidades de absorção, tal como sucede com formas orais ou injectáveis de acção prolongada (caso concreto da penicilina-benzatina parentérica). Este efeito de reservatório contraria parcialmente uma das vantagens que apontámos para esta medicação e que consistia em se poder evitar a toxicidade por simples remoção do medicamento. De facto, na maioria dos casos, haverá sempre fármaco no reservatório epidérmico, ao qual não temos acesso... e que, portanto, não poderemos remover.

#### 12.1.8.3. Factores que influenciam a absorção transdérmica

Muitos são os factores que têm influência na absorção percutânea, designadamente o coeficiente de partilha lipídeos-água apresentado pelo fármaco.

Substâncias com coeficientes de partilha maiores que 1 têm, em regra, boas condições de penetração, que melhoram se o seu peso molar for inferior a 1000 e o seu ponto de fusão pouco elevado. Os veículos com fraca viscosidade favorecem a penetração.

O coeficiente de difusão dos fármacos é muito importante para que se observe absorção, já que há todo um trajecto a percorrer desde o exterior da camada córnea até à passagem à circulação, o qual se efectua preferentemente por difusão passiva. O coeficiente de difusão está relacionado com o coeficiente de partilha entre a substância activa e a camada córnea e é inversamente proporcional à massa molecular.

Relembrando a 1.<sup>a</sup> lei de FICK, diremos que a velocidade de difusão (V) é directamente proporcional ao coeficiente de difusão do fármaco no veículo (K), ao coeficiente de partilha entre a membrana e o meio que contém a substância a difundir ( $P_c$ ), à superfície da membrana (S) e à diferença de concentração da substância nos dois lados daquela e inversamente proporcional à espessura membranar (dx):

$$V = K \times P_c \times S \times \frac{dC}{dx}$$

---

<sup>1</sup> Admite-se, nesses casos, que haja ligações entre grupos polares do fármaco, como os hidroxilos, e a queratina hidratada dos corneócitos.

Por seu turno, o coeficiente de difusão ( $K$ ) varia exponencialmente com a temperatura, de acordo com a equação de ARRHENIUS:

$$\ln k = \ln k_0 - \frac{\Delta H_a}{R T}$$

em que  $K_0$  é a difusibilidade a uma temperatura infinita,  $\Delta H_a$  é a energia de activação,  $R$  a constante dos gases perfeitos e  $T$  a temperatura absoluta.

A difusão em soluções de não electrólitos requer à volta de 5 Kcal.mol<sup>-1</sup>, enquanto que para se processar no seio de polímeros são em regra necessárias energias de activação de 15-20 Kcal.mol<sup>-1</sup>.

Outro tratamento adequado para o cálculo do coeficiente de difusão baseia-se na equação de EINSTEIN-STOKES e pode traduzir-se assim:

$$K = \frac{R T}{6 \pi r \eta N}$$

em que  $\pi$  é igual a 3,14,  $r$  é o raio das partículas a difundir,  $\eta$  é a viscosidade do meio e  $N$  o número de Avogadro.

Por aqui se vê que a difusão de sólidos suspensos é mais fácil para produtos muito divididos (pequeno raio) num meio pouco viscoso.

A concentração do fármaco no local de absorção ( $C$ ) é função da velocidade de dissolução daquele ( $V_1$ ) e esta pode expressar-se de acordo com a lei de NOYES-WHITNEY:

$$V_1 = (C_s - C) \times \frac{S_1 K_1}{h} V_1$$

em que  $C_s$  representa a solubilidade do fármaco na camada de difusão cuja espessura é  $h$ , sendo  $S_1$  a superfície ocupada pelas partículas a dissolver e  $K_1$  o coeficiente de difusão no meio.

Situações há em que as leis de FICK não podem ser aplicadas, como acontece sempre que o fármaco a administrar tem maior afinidade para o veículo que o transporta do que para o tecido cutâneo. Assim, a sua libertação é forçosamente lenta, sendo a quantidade que penetra através da pele ( $Q$ ) proporcional à raiz quadrada do tempo (equação de HIGUCHI):  $\sqrt{t}$ .

Em emulsões muito estáveis e viscosas pode observar-se este fenómeno, que também se pode conseguir com membranas controladoras da velocidade de libertação. Entretanto, este processo de difusão/libertação não é desejável, já que o óptimo se consegue quando a quantidade libertada é constante (cinéticas de ordem zero).

Outros factores influentes na absorção são a idade do paciente, a deslipidação da pele, os veículos utilizados e o grau de hidratação cutânea.

### 12.1.8.3.1. Factores biológicos

Até aqui temos considerado a pele normal, íntegra e sã, numa idade ideal média. Quando se utilizam medicamentos de libertação transdérmica pode não se encontrar essa situação, mas deparar-se com a ocorrência de doenças cutâneas ou sistémicas que podem influir em todo o processo de absorção. A hereditariedade, idade do paciente e até o sexo são variáveis biológicas condicionantes, às quais se podem adicionar outras, de ordem externa, como a temperatura e humidade, a dieta, a medicação simultânea, etc.

Vimos já que a remoção dos lípidos cutâneos afecta a penetrabilidade dos fármacos que, em regra, é aumentada. A psoríase e a ictiose são duas doenças dermatológicas em que se exacerba a penetração cutânea devido à desorganização do estrato córneo. A diabetes exalta a difusão dos medicamentos aplicados na pele. Por outro lado, sempre que a temperatura ambiente seja superior à temperatura corpórea aumenta o fluxo sanguíneo, o que facilita a absorção transcutânea. Quando se eleva a humidade relativa ambiental também se eleva a penetrabilidade cutânea, sucedendo o inverso se for baixa aquela humidade.

A pele das crianças é mais permeável que a dos adultos, apresentando a dos velhos menor permeabilidade.

A maioria dos vasodilatadores periféricos aumenta a absorção através da pele, o que foi verificado, por exemplo, com a tolazolina (vasodilatador) associada à lidocaína (anestésico local). Pelo contrário, e como já citámos a propósito da via parentérica subcutânea, os vasoconstritores diminuem a velocidade de absorção.

Há, portanto, numerosíssimos factores que podem influenciar a absorção transdérmica. DELFIM DOS SANTOS, na sua Dissertação de Doutoramento, cita-os em pormenor e procura explicar a larga casuística encontrada na literatura. Recomendamos o estudo daquela obra ao leitor interessado, já que se trata de uma revisão de conjunto extremamente completa e criteriosa.

### 12.1.8.3.2. Veículos e grau de hidratação cutânea

O estrato córneo íntegro não apresenta um correcto equilíbrio lipídico na sua superfície, que contém, ainda, substâncias hidrossolúveis, água e queratinas. A água, que actua principalmente como agente plastificante e amolecedor, é em grande parte responsável pela flexibilidade do tecido e aparece em quantidades que variam entre 10 a 20% do total. Uma vez que a pele deslipidada com éter ou clorofórmio tem acentuada tendência a perder água, aceita-se que a barreira à sua eliminação seja constituída por lípidos, designadamente ácidos gordos, como o oleico, linoleico e linolénico, esfingomielinas e colesterol. Admite-se a existência de um «factor humectante natural» que manteria elevado o teor de água subjacente aos corneócitos e que, entre outras substâncias, seria constituído por 7% de ureia, 40% de aminoácidos, 12% de iões minerais e 12% de ácidos pirrolidono-carboxílicos.

Parte da água presente na pele encontra-se livre, existindo a restante sob a forma de coacervatos. A água livre representaria o trajecto ideal para os compostos polares progredirem até à derme, enquanto que os coacervatos, que permitem a formação de verdadeiras estruturas físicas, proporcionariam uma via para os produtos menos hidrófilos. Por outro lado, a água dos coacervatos é mais dificilmente evaporada do que a água livre, mas os coacervatos são destruídos pela ureia, por exemplo, a 10-20%.

De um modo geral, a hidratação da pele, que pode conseguir-se quer por lavagem, quer com pensos oclusivos que impeçam a perspiração, facilita a penetração das substâncias medicamentosas no tecido.

Em regra, a penetração através do estrato córneo aumenta se se elevar a solubilidade daquele estrato no veículo ou se o coeficiente de difusão do fármaco aumentar à medida da hidratação. Sendo a barreira queratinizada da pele difícil de franquear, o fluxo medicamentoso de admissão é pequeno para que se dê a passagem transcutânea. Ora, há certas substâncias que promovem o aumento do fluxo, por vezes de forma espectacular, a que se dá a designação de promotores de absorção cutânea. A água é o primeiro e o mais inofensivo destes promotores.

#### 12.1.8.3.3. Promotores de absorção cutânea

Um promotor de absorção deve ser inócuo e atóxico, facilmente metabolizável e apresentar um efeito reversível.

Entre os promotores podem citar-se dissolventes alcoólicos, que também funcionam como veículos, designadamente: etanol, etilenoglicol e seus derivados, propilenoglicol (PG), hexilenoglicol, polietilenoglicóis (PEG), etc.

Certos tensioactivos aniónicos, não iónicos ou mesmo anfotéricos têm também sido empregados como promotores de absorção cutânea: polissorbato, laurilsulfatos, sais biliare, taurodi-hidrofusidatos, etc. Podem actuar abaixo ou acima da sua concentração micelar crítica.

Outro grupo bastante utilizado é constituído pelos chamados solventes apróticos, que podem funcionar como bons veículos e promotores de absorção: dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA) e dimetilsulfóxido (DMSO). Quando em concentração elevada, necessária para o efeito promotor, são irritantes, como o DMSO, cuja metabolização origina produtos de cheiro desagradável. Neste particular considera-se como promissor o decilmetilsulfóxido, menos irritante e com metabolitos de cheiro menos desagradável.

A azona ou laurocapramo e seus derivados têm sido extremamente bem aceites, até em cosmética, nos quais, em lugar do radical laurilo, se têm incluído radicais geranilo e farnesilo.

Alguns dissolventes polares, como o propilenoglicol, mostram sinergia de acção com a azona.

Da mesma forma se têm utilizado, como veículos/solventes, vários compostos apolares: álcool láurico, ácido oleico, miristato de isopropilo e óleos de silicone.

A ureia é um excelente promotor natural e os seus derivados cíclicos, facilmente metabolizáveis pelas esterases cutâneas, são compostos muito promissores.

Sendo o ácido pirrolidono-carboxílico um dos constituintes do factor humectante natural, têm-se empregado derivados da pirrolidona como promotores de absorção cutânea: 2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidona e derivados substituídos em 1 e 4. Pena é que estas substâncias provoquem irritação e dor.

Vários compostos amidados são ainda usados como promotores, designadamente a lauramida do hexametileno, o crotamiton e a *N,N*-dietiltoluamida.

Por último, o dioxolano tem servido de modelo para a obtenção de derivados com actividade promotora de absorção cutânea. O SEPA ou 2-nonil-1,3-dioxolano é exemplo do que citámos.

A Fig. 421 indica a estrutura química de vários promotores.

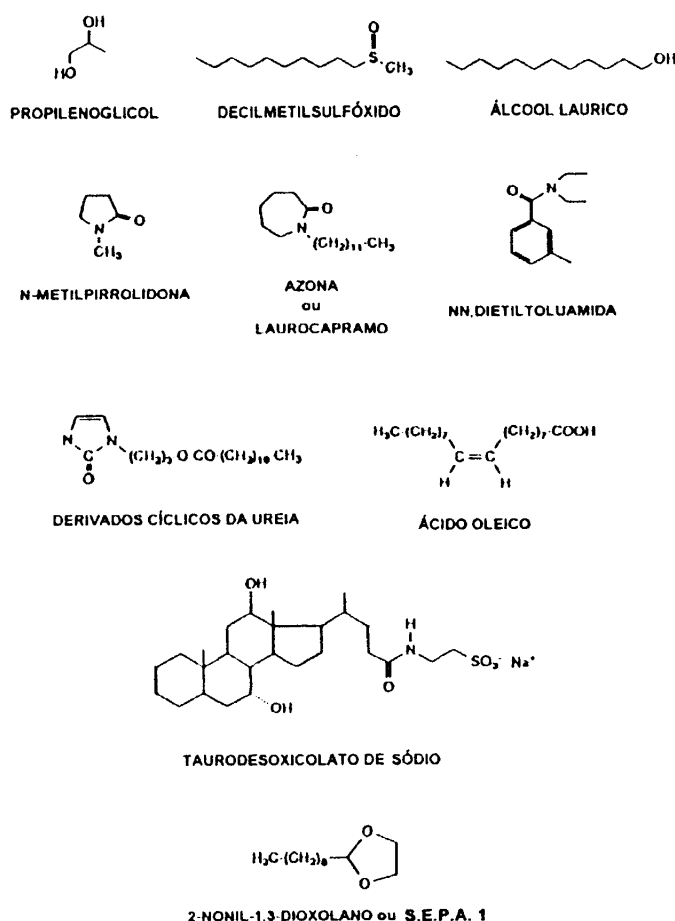


Fig. 421. Alguns promotores de absorção cutânea

Segundo uma imagem de DURENDEAU *et al.*, podemos considerar que a barreira cutânea é comparável a um muro, cujos tijolos são os corneócitos ricos em queratina e em que a argamassa é constituída por lipídeos dispostos em bicamadas. Nesta hipótese e de acordo com o seu conteúdo polar ou apolar, o fármaco seguirá um trajecto intra ou extracelular.

A presença de ácidos gordos saturados nas bicamadas aumenta o ponto de fusão, enquanto que os ácidos insaturados o diminuem. O colesterol eleva a rigidez do conjunto.

Por analogia com os resultados de análise entálpica diferencial, pode estabelecer-se que a água se insere na hélice tripla da queratina, modificando a estrutura das camadas lipídicas (ataque às cabeças polares das moléculas). Desta forma actuam os promotores hidrófilos. Os promotores apolares fluidificam a porção lipídica, diminuindo a rigidez da barreira. Já os ácidos biliares, e possivelmente os tensioactivos em geral, actuariam criando canais hidrófilos nas bicamadas lipídicas. Um dos seus defeitos é a tendência que evidenciam para formar micelas<sup>1</sup>. As Figs. 422 e 423 mostram o modo de acção dos promotores polares e apolares.

Para terminar este pequeno subcapítulo queremos fazer referência ao emprego actual de meios físicos com o fim de melhorar a penetração medicamentosa cutânea. Entre esses processos cita-se o recurso aos ultrassons e à iontoforese. Este último permite a permeação de moléculas ionizadas pela influência da corrente eléctrica e tem sido explorado a nível experimental para a penetração cutânea de peptídeos e proteínas (Fig. 424).

Pelo que se disse observa-se que o uso dos promotores provoca alterações na barreira cutânea. Em regra essas alterações são passageiras e a epiderme recompõe-se

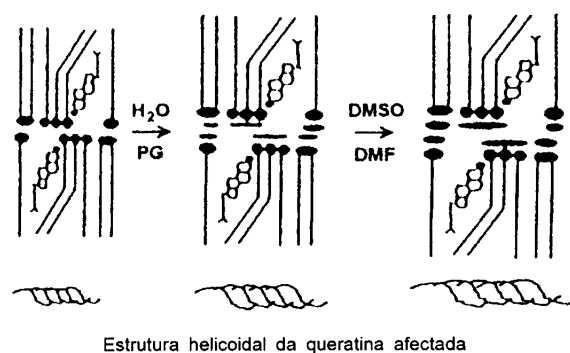


Fig. 422. Modo de acção dos promotores polares

<sup>1</sup> De certo modo, a formação de micelas, que se processa quando o tensioactivo atingir a concentração micelar crítica, pode trazer vantagens porquanto as micelas, englobando moléculas do fármaco, podem auxiliar o seu transporte. Entretanto, para que o fármaco actue é necessário que se liberte, posteriormente, das micelas, o que nem sempre se realiza com a velocidade desejada, ou pode mesmo não chegar a acontecer.

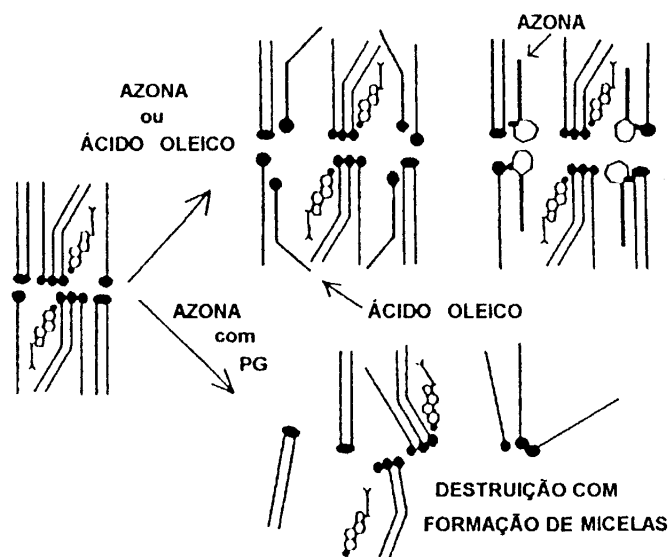


Fig. 423. Modo de acção dos promotores apolares

naturalmente. Casos há, porém, em que os efeitos são irreversíveis e isso não deve observar-se em nenhuma circunstância. Por outro lado, na epiderme há quatro tipos de células diferenciadas estrutural e funcionalmente (células epiteliais propriamente ditas, melanócitos, células de Merkel e células de Langerhans). As células de Langerhans aparecem nos estratos intermediários da epiderme, junto dos corneócitos, e representam cerca de 3% da população epidérmica. São verdadeiros macrófagos dotados de propriedades imunitárias e encarregados de levar os antígenos aos linfócitos. Desempenham papel importante na alergia de contacto desenvolvida perante uma dada molécula tera-

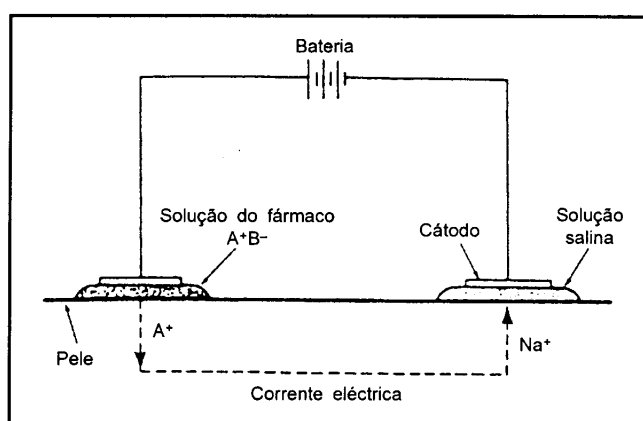


Fig. 424. Diagrama esquemático da aparelhagem de iontoforese

Adaptado de VASAN RANADE (ob. cit.)

pêutica. Tem-se verificado que algumas destas moléculas, inicialmente bem suportadas por via geral, quando administradas por via cutânea são recebidas pelas células de Langerhans, o que pode ocasionar uma intolerância futura, não só na pele, mas também a nível geral. Tal facto constitui um perigo para algumas medicações transdérmicas.

#### 12.1.8.4. Formulário

Os sistemas de libertação medicamentosos transdérmicos são habitualmente designados por *TDD* ou por *patche* em linguagem anglo-saxónica. A sigla corresponde, como anteriormente já dissemos a «transdermal drug delivery»; o nome «patche» provém, meramente, de significar esparadrapo ou emplastro em idioma inglês. Como também acentuámos, podemos considerar certas preparações transdérmicas como dignos descendentes dos antigos emplastros diadérmicos. Em português estas preparações têm sido representadas pela sigla SLT que significa Sistemas de Libertação Transdérmica.

Para a preparação deste tipo de medicamentos carece-se de um suporte ou plataforma, onde é incluído o fármaco, dissolvido ou disperso, plataforma essa que deve aderir a uma dada zona da pele.

Temos, pois, a considerar um material que suporta o fármaco e que pode ser constituído por excipientes gordurosos ou gelificados, ou por estruturas rígidas e inertes de resinas plásticas, com maiores ou menores sofisticações, que permitem ou não a perspiração cutânea. No último caso as plataformas actuam como pensos oclusivos.

Teremos ainda que eleger um veículo adequado, que não diminua o potencial termodinâmico do fármaco, permitindo o chamado efeito *push* (empurrar). Este veículo pode ter já de si propriedades promotoras de absorção ou pode, também, ser adicionado de outros promotores (lipófilos ou hidrófilos ou em mistura) que irão desempenhar funções de *pull* (puxar). Desta forma criam-se as condições óptimas para a penetração pelo processo *push-pull*. A relação entre a penetração total e a penetração devida ao *push* é designado por *factor de promoção*, que traduz o incremento de abertura da barreira cutânea à permeação.

Teremos, finalmente, que eleger um material adesivo que permita a aderência da plataforma à pele e que não provoque irritação ou sensibilização. Frequentemente há, ainda, que recorrer a diversos adjuvantes (antioxidantes, anti-hidrolíticos, conservantes, tamponantes, etc.), que se juntam ao fármaco ou ao próprio material adesivo.

##### 12.1.8.4.1. Suportes ou plataformas

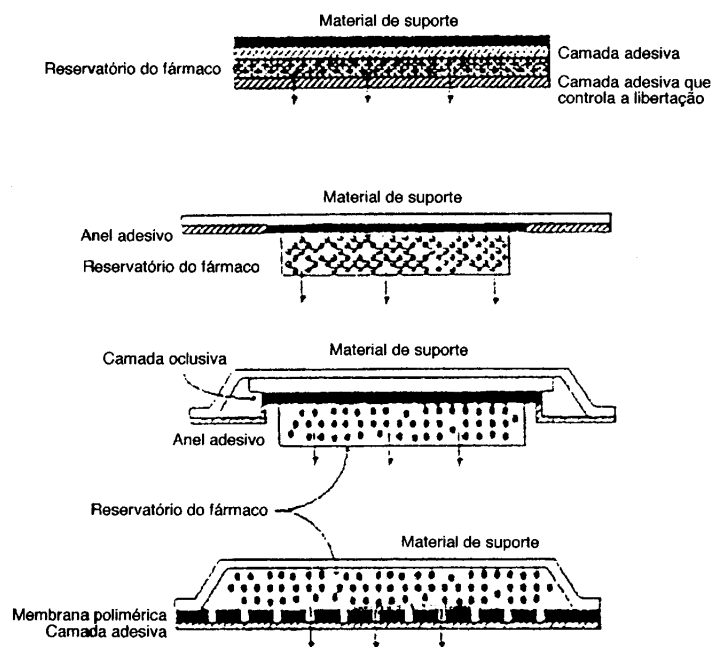
Podemos distinguir dois tipos fundamentais de suportes: os *semi-sólidos*, que correspondem aos excipientes adesivos das pomadas tradicionais com acção diadérmica ou aos geles diadérmicos que se podem espalhar comodamente na pele, e os suportes *sólidos*, que lançam o medicamento numa zona cutânea limitada.

Deixando de parte, nesta abordagem, as plataformas semi-sólidas, que são tratadas em pormenor por DELFIM DOS SANTOS (*ob. cit.*), mais estudadas a propósito das pomadas e geles, vamos circunscrever-nos apenas aos suportes sólidos. Podem ser constituídos por matrizes e por membranas (naturais e sintéticas), porosas (películas poliméricas microporosas) ou não porosas (películas de polietileno, polivinilo e de outros polímeros empregados no acondicionamento de vários materiais). As matrizes propiciam a difusão do fármaco, a qual pode ainda ser regulada por membranas moderadoras do débito.

No comércio aparecem quatro tipos de preparações TDD:

1. Liberação transdérmica controlada por membrana  
— de que é exemplo o *Transderm-Nitro*.
2. Liberação transdérmica controlada por difusão por um adesivo  
— de que é exemplo o *Deponit*.
3. Liberação transdérmica a partir de uma matriz  
— de que são exemplos o *Nitro-Dur* e o *Verapamil transdérmico*.
4. Liberação transdérmica a partir de um microrreservatório  
— de que é exemplo o *Nitro-Disk*.

A Fig. 425 mostra, esquematicamente, os 4 citados modelos TDD.



**Fig. 425.** Representação esquemática de alguns modelos de sistemas de liberação transdérmicas (SLT ou TDD)

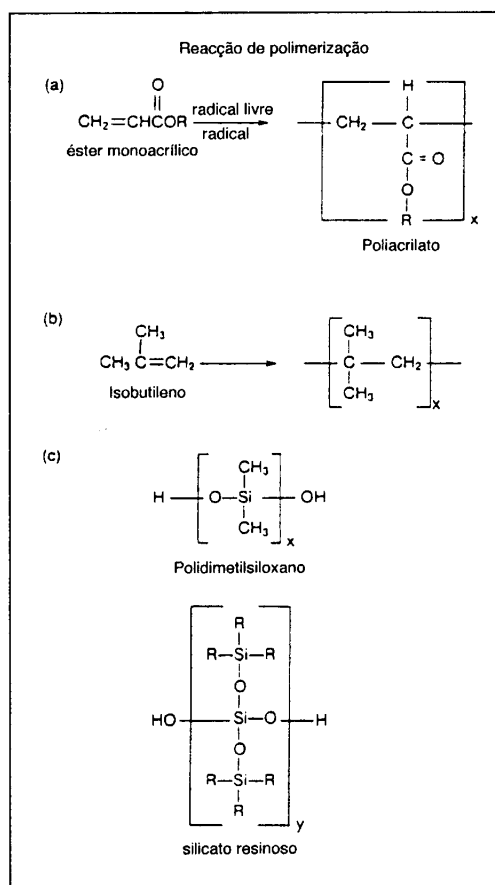
Adaptado de PAULO COSTA *et al.* (*ob. cit.*)

### 12.1.8.4.2. Veículos

Têm-se usado dispersões em lactose e silicone fluido, geles de glicerina com álcool polivinílico, polímeros hidromiscíveis do tipo PVP, água, polietilenoglicóis, etc.

### 12.1.8.4.3. Adesivos

Um dos pontos que carece de atenção é a escolha do adesivo que prende o sistema à pele e que deve ser facilmente removível. Borracha sintética, poliacrilatos e silicones são alguns dos materiais mais utilizados e que se descrevem na preparação de Esparadrapos (Fig. 426).



**Fig. 426.** Estruturas químicas de diversos materiais utilizados como adesivos (derivados acrílicos, derivados do isobutileno, polidimetilsiloxanos e silicatos resinosos)

R = hidrogénio ou radicais etilo, butilo ou etil-hexilo

Extraído de W. PFISTER e D. HSHIEH (ob. cit., 1991)

É de lembrar que alguns adesivos devem ser oclusivos (vinilo, películas de poliésteres, polietileno), enquanto que outros devem deixar sair facilmente a água e os gases (películas porosas).

#### 12.1.8.4.4. Fármacos

Para serem utilizados em sistemas TDD os fármacos devem ter algumas propriedades físico-químicas que permitam a penetração na barreira cutânea. Não devem ser irritantes e têm de apresentar elevada potência farmacológica. Em regra, somente as substâncias pouco polares, não ionizadas, com capacidade de formar pontes de hidrogénio, anfífilas e de pequena massa molecular ( $< 1000$ ) são adequadas para administração transdérmica. No comércio encontram-se já diversas preparações deste tipo (Tabela CCXXXIV).

**Tabela CCXXXIV.** Lista de várias preparações transdérmicas comercializadas

<i>Sistemas de Libertação Transdérmica</i>		
<i>Nome comercial</i>	<i>Firma produtora</i>	<i>Fármaco</i>
Transderm-Scop®	Ciba	Escopolamina
Deponit®	Pharma-Schwartz/Lohman	Nitroglicerina
Nitradisc®	Searle	Nitroglicerina
Nitro-Dur®	Key	Nitroglicerina
Nitroderm TTS®	Ciba	Nitroglicerina
Plastranit®	Jaba	Nitroglicerina
Catapres-TTS®	Boehringer Ingelheim	Clonidina
Frاندol®	Toalys, Yamanouchi	Dinitrato de isossorbido
Nicotinel TTS®	Ciba	Nicotina
Estraderm TTS®	Ciba	Estradiol
Trans-ver-Sal™	Minnetonka-Medica	Ácido salicílico
Trans-Plantar™	Minnetonka-Medica	Ácido salicílico

Extraído de PAULO COSTA *et al.*, (ob. cit.)

Seguidamente passamos a estudar várias preparações TDD que se difundem através de membranas, de matrizes ou de microrreservatórios.

### 12.1.8.5. Difusão através de membranas

Nestas preparações existe um reservatório contendo o fármaco, que pode apresentar-se em partículas sólidas, numa dispersão de partículas sólidas num líquido ou num sólido, ou numa solução concentrada, dispersa em meio líquido ou sólido. A membrana que regula a libertação do fármaco é de natureza polimérica, microporosa ou semi-permeável. A velocidade de cedência é de ordem zero, sendo por isso constante a quantidade de fármaco libertado no mesmo intervalo de tempo.

Nas preparações que contêm trinitrina, como o *Transderm-nitro*, o fármaco está misturado com lactose e esta mistura encontra-se dispersa em polidimetilsiloxano (silicone fluido). A membrana é feita de copolímeros de etileno-acetato de vinilo. Aplica-se como um adesivo na pele, permitindo uma libertação de cerca de 0,5 mg/cm<sup>2</sup>/dia.

Do mesmo género é o *Transderm Scop*, que cede escopolamina durante 72 horas. A Fig. 427 mostra esquematicamente a constituição de um destes sistemas.

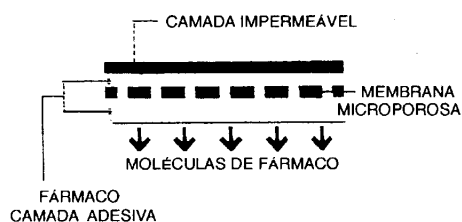


Fig. 427. Sistema da membrana para libertação de clonidina (Catapress – TTS)

### 12.1.8.6. Difusão por matrizes

Trata-se de um sistema em que o fármaco é libertado a partir de uma matriz hidrófila (gele de glicerina com álcool polivinílico, por exemplo) ou lipófila (elastómero de silicone, por exemplo). O fármaco, finamente dividido, é disperso na matriz hidrófila ou lipófila. A velocidade de cedência não é constante, podendo ser definida pela seguinte equação:

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{C_o \times S \times D}{2t}$$

em que  $dQ$  é a quantidade libertada no tempo  $dt$ , sendo  $C_o$  a sua concentração inicial,  $S$  a sua solubilidade e  $D$  o coeficiente de difusão.

A trinitrina e o dinitroisossorbido são bons exemplos de fármacos componentes de medicamentos para este tipo de administração transdérmica (TDD = transdermal drug delivery).

As Figs. 428 e 429 são esquemas de preparações deste tipo.

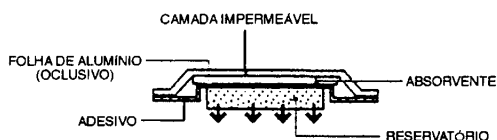


Fig. 428.

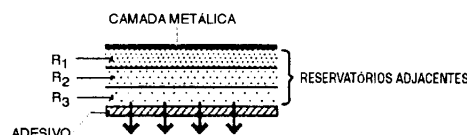


Fig. 429.

#### 12.1.8.7. Difusão a partir de micro-reservatórios

Nestas preparações que, à semelhança das anteriores, se aplicam como um adesivo na superfície cutânea, existe um reservatório onde se acumulam partículas sólidas do fármaco em dispersão numa solução aquosa de polímero hidromiscível.

Assim, existe um micro-reservatório do fármaco, sendo por sua vez este conjunto incluído numa matriz polimérica.

Nalguns casos a estrutura descrita está revestida com um polímero que auxilia a regulação da cedência.

Uma suspensão de trinitrina em lactose dissolvida em água com 40% de polietilenoglicol incluída numa matriz de silicone constitui o medicamento conhecido por *Nitradisco*. Tal preparado proporciona uma velocidade de cedência em que a quantidade de fármaco é proporcional a  $\sqrt{t}$ .

A Fig. 430 representa um sistema de micro-reservatório.

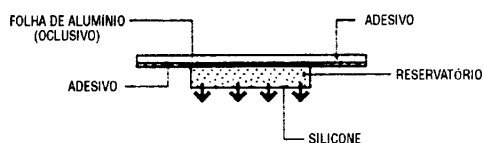


Fig. 430. Sistema de micro-reservatório

#### 12.1.8.8. Controlo das preparações transdérmicas

Os sistemas de libertação transdérmica (SLT) são preparações que carecem de enorme cuidado no que respeita ao seu controlo. Para eles exigem-se os ensaios que citámos a propósito da verificação das pomadas e testes que assegurem que a libertação

e difusão dos princípios activos que veiculem se processam de acordo com o pretendido.

Nestes últimos 15 anos, em que os SLT se têm vindo a afirmar como preparações alternativas à medicação convencional, os investigadores multiplicaram os seus esforços a fim de conseguir métodos *in vitro* que reproduzam de uma forma muito aproximada o que se passa no ser vivo. Esses métodos recorrem hoje às chamadas células de difusão a que já nos referimos quando estudámos as pomadas (Ver pág. 1357). Tem-se assim descrito nova e mais exacta aparelhagem, de que destacamos as células de FRANZ e de KESHARY-CHIEN. Contudo, a maioria destes equipamentos é complicada e dispendiosa, pelo que damos a nossa preferência à célula desenvolvida por JHAWAR-LORDI, a qual aproveita um aparelho idêntico ao citado pela F.P. V para estudar a dissolução de formas orais sólidas (ver Comprimidos, vol. I, pág. 449). Na haste rotativa do mencionado aparelho de dissolução insere-se a célula de difusão que contém membranas epidérmicas artificiais, pele de porco, pele de rato ou, até, pele de cadáver humano.

Na Fig. 431 representa-se a célula de difusão livre e aplicada no aparelho de JHAWAR-LORDI.

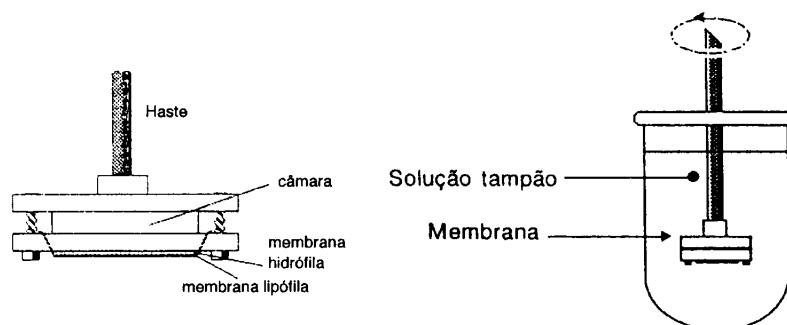


Fig. 431. Aparelho de JHAWAR-LORDI, mostrando separadamente e acoplada a célula de difusão

Trabalha-se mais facilmente com membranas epidérmicas artificiais, como as fornecidas pela firma Sartorius. Estas têm uma porção *hidrófila* e uma *lipófila*, que é preparada no momento à custa de um componente lipídico N, não identificado pelo fabricante, o qual deverá ir impregnar um septo filtrante (RS), também fornecido pela firma.

Imediatamente após preparação da membrana lipófila, esta é aplicada concentricamente na hidrófila e pressionada até aderir àquela (Fig. 432).

A amostra em estudo deverá contactar directamente com a parte hidrófila da membrana dupla.

Pode trabalhar-se com 1 litro de solução receptora (por exemplo, tampão de fosfato de pH 7,0), agitando a 100 rpm. A intervalos de tempo regulares deve retirar-se um volume de líquido receptor, adequado ao doseamento do fármaco que foi cedido, compensando-se esse volume com igual quantidade de líquido receptor novo.

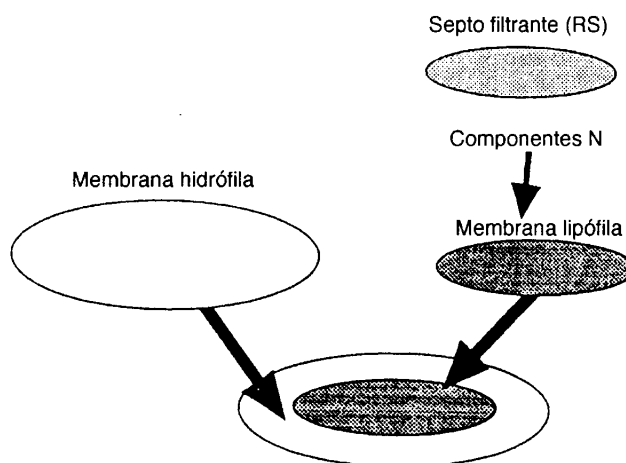


Fig. 432. Aplicação das membranas artificiais

Extraído de DELFIM SANTOS (*ob. cit.*)

Muitas outras células de difusão têm sido propostas, como a utilização do aparelho com pá rotativa ou com cesto rotativo, que se usam para estudar a velocidade de dissolução de formas orais sólidas.

PAULO COSTA (*ob. cit.*) faz uma pormenorizada revisão dos sistemas possíveis de trabalho, para quem remetemos o leitor interessado neste género de determinações.

## BIBLIOGRAFIA

### *Livros e artigos de carácter geral*

- CHIEN, Y. W. (ed) — *Transdermal controlled Medications*, Marcel Dekker, Inc., New York, 1987.  
 CHIEN, Y. W. — *Drugs of Today*, **23**, 31, 1987.  
 COSTA, O., FERREIRA, D. C. e SOUSA LOBO, J. M. — «Sistemas de libertação transdérmica», *Rev. Port. Farm.*, **43**, 19, 1993.  
 PRISTA, L. N. — *Farmácia Portuguesa*, **11**, 14, 1988.  
 PRISTA, L. N., BAHIA, M. F., VILAR, E. — *Dermofarmácia e Cosmética*, Vol. I, Ed. ANF, Lisboa, 1992 e Vol. II, Ed. ANF, Lisboa, 1995.  
 RANADE, V. V. — *Drug delivery systems*, **6**. Transdermal Drug delivery, *J. Clin. Pharmacol.*, **31**, 401, 1991.

*Artigos especializados*

- CHIEN, Y. W., SIDDIQUI, O., SHI, M., LOLA WONGS, P. e LIU, J. — «Direct current iontophoretic transdermal delivery of peptide and protein drugs», *J. Pharm. Sci.*, **78**, 376, 1989.
- COSTA, P. J. C. — «Ensaio de dissolução em sistemas de libertação transdérmica», dissertação apresentada a concurso de Provas de Aptidão Pedagógica e Capacidade Científica, Universidade do Porto, 1994.
- DURANDEAU, C., GUÉROULT, P., FAWAZ, F. e AUMONIER, O. — *An. Pharm. Franç.*, **50** (2), 70, 1992.
- PFISTER, W. R. e HSIEH, D. S. — «Permeation enhancers compatible with transdermal drug delivery systems», *Pharm. Technol. Int.*, Fevereiro, 1991.

## 12.2. PREPARAÇÕES PARA USO AURICULAR

### 12.2.1. INTRODUÇÃO

As preparações para uso auricular, conhecidas por *Auristillae*, incluem na sua composição compostos que variam desde o ácido acético, a antibióticos, sulfonamidas, anestésicos locais, fungicidas, peróxidos, etc. Trata-se de preparações destinadas a serem instiladas no canal auditivo para tratamento de otites externas e médias ou para lavagem auricular.

Estudaremos neste ponto estas preparações, já que elas se aplicam no conduto auditivo cuja superfície é constituída por pele.

A Farmacopeia Portuguesa V inclui uma monografia geral sobre *preparações para uso auricular*, na qual inclui não só as preparações líquidas, como também as pomadas e os pós, as quais se destinam a serem «instiladas, pulverizadas, insufladas ou aplicadas no conduto auditivo ou à lavagem auricular». Determina a referida Farmacopeia que tais preparações, quando para uso num ouvido lesado, nomeadamente em caso de perfuração do tímpano, devem ser «estéreis, isentas de conservantes antimicrobianos e acondicionadas em recipientes para dose única». Nos outros casos, e mesmo acondicionadas em recipientes para dose única, devem conter um conservante antimicrobiano apropriado, em concentração conveniente, ressalvando-se a circunstância de a própria preparação possuir propriedades antimicrobianas em que, como é óbvio, se dispensa a adição de qualquer adjuvante deste tipo.

### 12.2.2. PREPARAÇÃO

Com muita frequência o dissolvente utilizado nas soluções auriculares é a glicerina, o propilenoglicol e os óleos (azeite, amêndoas doces, etc.) e, menos vezes, os álcoois etílico e isopropílico. Entretanto, outros dissolventes são, também, empregados, como o 1,3-butanodiol, o polioxietilenoglicol 400 e o hexilenoglicol, proposto por BARR e TICE.

Entre os atributos que os solventes devem apresentar figura a adesividade ao canal auditivo, a qual se consegue com líquidos viscosos, de entre os quais citamos a glicerina e os óleos, e menos o propilenoglicol. Na Tabela CCXXXV indicam-se as viscosidades e as densidades médias de alguns veículos auriculares.

O pH ótimo para estas preparações deve situar-se entre 5 e 7,8 segundo as observações de FABRICANT e PERLSTEIN, que admitem ser esse o pH da superfície cutânea que reveste o canal auditivo. É evidente que, por razões de estabilidade dos fármacos ou da sua eficácia farmacológica, nem sempre é possível o citado ajustamento, mas considera-se perniciosa para o doente uma medicação alcalina, que não é fisiológica e predispõe o terreno para a propagação das infecções. Com efeito, sempre que o pH auri-

**Tabela CCXXXV.** Viscosidade e densidades de veículos utilizados na preparação de soluções auriculares

<i>Veículo</i>	<i>Viscosidade (cPo, 20°C)</i>	<i>Densidade (20°C)</i>
Água	1	1
Álcool etílico	1,72	0,798 (15°C)
Álcool isopropílico	pouco viscoso	0,784-0,785
Azeite	76-84	0,910-0,913
Glicerina (93%)	400	1,233
Glicerina (84%)	130	1,213 (15°C)
Óleo de algodão	65	0,915-0,920
Óleo de amêndoas	80	0,910-0,915
Óleo de amendoim	75	0,911-0,915
Óleo de gergelim	68	0,915-0,920
Polietilenoglicol 400	120	1,110-1,113
Propilenoglicol	62	1,036

cular muda de ácido para alcalino tanto as bactérias como os fungos se desenvolvem mais facilmente, o que explica que alguns medicamentos com idêntica composição farmacológica mas diferente pH possam não ser igualmente eficazes.

O seu processo de preparação é o habitual para todas as soluções, recorrendo-se aos artifícios comuns para dissolver ou estabilizar certos fármacos. Assim, por exemplo, o anestésico local benzocaína (aminobenzoato de etilo) é pouco solúvel na glicerina anidra e, por isso, se recorre à antipirina, como complexante, que o dissolve. A proporção usual é de 0,1 g de benzocaína para 0,4 g de antipirina e 10 ml de glicerina anidra. A sulfacetamida é dissolvida à custa da ureia, que também é um anti-séptico. Tal poder dissolvente é conhecido há largos anos, podendo considerar-se como regra geral para todas as sulfonamidas, de acordo com uma patente austríaca publicada no *Bol. Chim. Farm.*, **95**, 134, 1956. Esta propriedade, que é comum à urotropina, talvez se possa explicar pela facilidade com que a ureia origina eutéticos quando misturada com substâncias aminadas.

Em outros casos há necessidade de recorrer ao uso de estabilizantes que impeçam decomposições, colorações, etc. A sulfacetamida sódica representa um exemplo de produto facilmente oxidável com aparecimento de coloração nas suas soluções. Tal fenómeno pode evitar-se adicionando-lhe 0,1% de metabissulfito (m/V) e 0,01% de EDTA (m/V). A combinação do peróxido de hidrogénio com a ureia (Hyperol, Perhydrit, Perhydrol-ureia), que é formada por 63,84% de ureia com 36,16% de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, carece de um estabilizante para impedir a decomposição do peróxido de hidrogénio em meio anidro. Correntemente, usa-se a 8-hidroxiquinoleína na proporção de uma parte do complexante metálico para quarenta partes de Perhydrol-ureia.

Com o fenol, que tantas vezes se utiliza como desinfectante do ouvido médio, deve tomar-se o cuidado de evitar a sua dissociação, que o torna cáustico, fazendo-se a sua preparação em meio anidro. Assim, é recomendável usar ácido fénico cristalizado, que se dissolve em glicerina anidra, tal como mencionámos a propósito do *Glicério de Fenol*.

O ácido salicílico, que é bacteriostático e fungicida, é, também, empregado em gotas auriculares numa concentração que oscila entre 0,8 e 2%. Como apresenta boas características de solubilidade no etanol, a Farmacopeia Austríaca manda que seja dissolvido em álcool de cerca de 50°, obtido por mistura de 50 ml de etanol e água destilada q.b.p. 100 ml. Entretanto, achamos preferível, pela sua adesividade, a preparação obtida por dissolução de 0,8 g de ácido salicílico em glicerina (53 ml) e álcool (q.b.p. 100 ml). É ainda de lembrar, neste ponto, que o ácido salicílico até uma concentração de 2% se comporta como queratoplástico e, a partir de 2%, é queratolítico.

Usam-se, com certa frequência, gotas auriculares constituídas pela solução de três antibióticos bactericidas, a bacitracina (10 000 unidades), o sulfato de neomicina (50 mg) e o sulfato de polimixina B (100 000 unidades) em propilenoglicol (10 ml). Uma vez que se trata de produtos bastante instáveis, com especial incidência para a bacitracina, que se oxida, esta solução deve preparar-se no momento do emprego, conservando-se à temperatura de 8°C, ao abrigo da luz. O seu prazo de validade não deve ser superior a 8 dias.

JONES aconselha a instilação de soluções de ácido acético por via auricular, após natação. Como é evidente, trata-se de uma técnica preventiva da otite externa, em que se procura acidificar o meio, impedindo a proliferação bacteriana favorecida pela alcalinidade. Segundo CHADWICK, estas soluções devem preparar-se em álcool isopropílico a 85% e conterão 5% de ácido acético (33% V/V de  $\text{CH}_3\text{COOH}$ ). Também MALIK *et al.* (1975) sugeriram a utilização de ácido acético no tratamento da otite média supurativa crónica.

Os óleos são utilizados popularmente, depois de aquecidos, para instilar no ouvido e facilitar a remoção do cerúmen. Entretanto, empregam-se como veículos, sendo tradicional, pelo menos entre nós, o recurso ao óleo de amêndoas. O próprio azeite e outros óleos vegetais, como o de amendoim, girassol, algodão e gergelim, podem servir como dissolventes de vários compostos, designadamente da resorcina, que se tem utilizado a 1% em solução no azeite, para o tratamento de otomicoses.

Para remover o cerúmen têm sido propostas várias preparações, quer baseadas na potencial capacidade de saponificação do material (carbonato de sódio, por exemplo), quer na libertação de oxigénio que auxiliaria a destacar a cera do conduto auditivo, além de exercer uma acção germicida e desodorizante.

As soluções auriculares deveriam ser estéreis, mas é hábito considerarem-se de obtenção semi-asséptica, aceitando-se as que apresentam uma contaminação menor do que 100 microrganismos por mililitro, dos quais nenhum pode ser *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staph. aureus*.

Frequentemente, e quando a substância activa não seja anti-séptica, incluem-se conservantes antimicrobianos nas soluções de uso auricular.

Utilizam-se raramente preparações estéreis e sem conservante, acondicionadas em recipientes com doses unitárias. Tais medicamentos usam-se antes de intervenções cirúrgicas e nos casos em que haja perfuração do tímpano.

O volume da solução dispensada em recipientes multidose oscila entre 10 e 25 ml e o seu acondicionamento deve fazer-se em frascos conta-gotas, em regra corados, muitas vezes de material plástico (polietileno, por exemplo) e, com menos frequência, de vidro. Naturalmente que tanto o plástico como o vidro devem satisfazer às especificações habituais para estes materiais quando se destinam a colírios ou injectáveis.

Em muitas circunstâncias é aconselhável, após aplicação das gotas, tamponar o canal auditivo com uma pequena porção de algodão hidrófilo.

### 12.2.3. FORMULÁRIO DAS PREPARAÇÕES PARA USO AURICULAR

#### I

Aminobenzoato de etilo (Benzocaína).....	0,1 g
Antipirina.....	0,4 g
Glicerina anidra, q.b.p.....	10 ml

Deve dissolver-se a benzocaína na glicerina, à custa do efeito complexante da antipirina, dispensando-se a solução em frascos conta-gotas. Tal preparação é analgésica.

#### II

Cloranfenicol.....	1 g (5 ou 10 g)
Tiomersal.....	0,1 g
Veículo adequado, q.b.p .....	100 ml

Esta preparação, que pode expedir-se em frascos conta-gotas de 10 ml, destina-se a combater as infecções fúngicas do ouvido. Como veículo utilizou-se, inicialmente, o propilenoglicol, mas este álcool induz a hidrólise do antibiótico, produzindo um éster com o ácido dicloroacético libertado, razão por que tem sido substituído por outros álcoois menos reactivos que, igualmente, dissolvem o cloranfenicol: polietilenoglicol 400 e 1,3-butanodiol.

Com frequência as preparações auriculares do antibiótico são mais concentradas do que 1%, sendo vulgares teores de 5 e de 10%.

O tiomersal, também denominado timerosal ou mertiolato, é um anti-séptico que completa o efeito do cloranfenicol, pois possui actividade fungistática.

### III

Sulfacetamida .....	5 g
Ureia .....	10 g
Clorobutanol .....	3 g
Glicerina .....	100 g

O clorobutanol incluído na preparação tem acção anti-séptica (coadjuvada pela própria ureia) e acção anestésica local. A sulfacetamida é parcialmente solúvel na glicerina, aumentando a sua solubilidade em presença da ureia.

### IV

Sulfato de Aerosporin (polimixina B).....	1 mg (equivale a cerca de 100 000 unidades)
Propilenoglicol (com 1% de ácido acético) q.b.p.	10 ml

Trata-se de uma solução ácida que se instila no ouvido, tamponando-se com algodão, que deve ser mantido pelo menos durante 24 horas.

### V

Cloridrato de oxitetraciclina (Terramicina).....	50 mg
Sulfato de polimixina B .....	10 mg
Benzocaína .....	500 mg
Bissulfito de sódio.....	20 mg
Veículo para solução extemporânea, q.b.p.....	10 ml

A mistura dos pós citados é, essencialmente, bactericida pela polimixina e bacteriostática pela terramicina. Tem certo poder anestésico local, propriedade que se deve à benzocaína, e é protegida da acção deletéria do oxigénio (fragilidade da oxitetraciclina) pelo bissulfito de sódio. Como as soluções são bastante instáveis, a junção do veículo só deve fazer-se no momento do emprego, sugerindo-se, com bons resultados, uma mistura de água com propilenoglicol (1:9). A solução final, quando mantida à temperatura ambiente (25°C), é estável por 4 dias.

## VI

Nistatina ..... 1 000 000 de unidades

Dissolver no momento do emprego em 10 ml de água destilada.

Sendo a nistatina um antibiótico antifúngico tetraénico é facilmente oxidada, o que obriga à preparação extemporânea. Após preparação da solução, esta mantém-se sem degradação notória durante 7 dias, à temperatura ambiente.

## VII

Sulfato de magnésio.....	10 g
Água destilada .....	40 ml
Glicerina .....	q.b.p 100 ml

Esta solução, que é preparada dissolvendo-se o sulfato de magnésio na água e completando o volume com glicerina, exhibe os efeitos osmóticos do sal, os quais são aconselháveis em certas condições de inflamação local auricular.

## VIII

Resorcina .....	0,3 g
Azeite.....	q.b.p. 30 ml

Trata-se de uma solução simples de resorcina em meio oleoso, dotada de certa viscosidade (76-84 cPo) a qual, como atrás dissemos, é usada no tratamento das micoses auriculares.

Algumas vezes, as soluções de resorcina são preparadas em meio hidroalcoólico, dissolvendo-se o metadifenol em álcool e completando-se o volume com água. A quantidade de etanol oscila entre 70-75% do volume total e a resorcina é usada a 0,8-1%. A fim de evitar a coloração que pode aparecer nas suas soluções e que é devida à presença de vestígios de metais pesados, pode adicionar-se 10 mg de EDTA.

## IX

Bicarbonato de sódio .....	5 g
Glicerina .....	30 ml
Água destilada .....	q.b.p 100 ml

Estas gotas devem ser preparadas recentemente, dissolvendo-se o bicarbonato na maior parte da água, previamente fervida e resfriada, juntando a glicerina e completando o volume com a água restante. O seu pH deve ser inferior ou igual a 8,6, tendo-se fervido a água para evitar a carbonatação do bicarbonato. A solução em epígrafe é utilizada para amolecer o cerúmen e auxiliar a sua remoção. A quantidade de glicerina pode elevar-se até 50 ml, o que, naturalmente, torna a solução mais viscosa.

#### BIBLIOGRAFIA

- BARR, M. e TICE, L. — *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **46**, 445, 1975.  
Bentley's — Textbook of Pharmaceutics, 8.<sup>a</sup> Ed. Baillière-Tindall, London, 1972.  
CHADWICK, D. — *Practitioner*, **209**, 460, 1972.  
JENKINS, G., FRANCKE, D., BRECHT, E. e SPERANDIO, G. — The Art of Compounding, McGraw Hill, New York, 1957.  
JONES, E. — *Laryngoscope*, St. Louis, **81**, 731, 1971.  
MALIK, M. *et al.* — *J. Lar. Otol.*, **29**, 837, 1975.  
MARTINDALE — The Extra Pharmacopeia, 27.<sup>a</sup> Ed., The Pharmaceutical Press London, 1977.



# ÍNDICE

---

9.	FORMAS FARMACÊUTICAS OBTIDAS POR DISPERSÃO MOLECULAR: SOLUÇÕES.....	787
9.1.	Generalidades.....	787
9.2.	Modos de exprimir a solubilidade.....	788
9.3.	Modos de exprimir a concentração das soluções.....	789
9.4.	Soluções ideais e soluções reais.....	793
9.5.	Interações solvente-soluto.....	795
9.5.1.	Solventes polares.....	796
9.5.2.	Solventes não polares.....	798
9.5.3.	Solventes semi-polares.....	798
9.6.	Tipos de soluções.....	798
9.6.1.	Soluções simples.....	798
9.6.1.1.	Soluções de gases em líquidos.....	799
9.6.1.2.	Soluções de líquidos em líquidos.....	800
9.6.1.2.1.	Sistemas completamente miscíveis.....	800
9.6.1.2.2.	Sistemas parcialmente miscíveis.....	800
9.6.1.2.3.	Influência de substâncias estranhas.....	802
9.6.1.3.	Soluções de sólidos em líquidos.....	803
9.6.1.3.1.	Soluções ideais.....	803
9.6.1.3.2.	Soluções não ideais.....	804
9.6.1.3.2.1.	Fenómenos térmicos ocorridos durante a dissolução.....	808
9.6.1.3.2.2.	Dissolução de sais na água.....	808
9.6.1.3.3.	Outros factores que influenciam a solubilidade dos sólidos.....	810
9.6.1.3.3.1.	Sistemas completamente miscíveis.....	810
9.6.1.3.3.2.	Estado físico e grau de solvatação.....	810
9.6.1.3.3.3.	Estado de divisão e agitação.....	812
9.6.1.3.3.4.	Constante dieléctrica do solvente.....	813
9.6.1.3.3.5.	pH e solubilidade dos electrólitos fracos.....	819
9.7.	Solventes utilizados.....	821
9.7.1.	Água.....	822
9.7.1.1.	Qualidades de água.....	823
9.7.1.1.1.	Água potável.....	823
9.7.1.1.2.	Água purificada.....	824
9.7.1.1.3.	Água para preparações injectáveis.....	824

9.7.1.2.	Técnicas de purificação da água.....	825
9.7.1.2.1.	Destilação.....	825
9.7.1.2.1.1.	Aparelhos de vidro.....	826
9.7.1.2.1.2.	Aparelhos de metal.....	828
9.7.1.2.1.3.	Destilação por termocompressão.....	829
9.7.1.2.2.	Desionização.....	831
9.7.1.2.3.	Electrosmose.....	835
9.7.1.2.4.	Osmose inversa.....	836
9.7.1.3.	Avaliação das características da água.....	837
9.7.1.3.1.	Determinação das substâncias sólidas em solução.....	837
9.7.1.3.2.	pH.....	838
9.7.1.3.3.	Pesquisa de metais.....	838
9.7.1.3.4.	Conservação da água purificada.....	839
9.7.2.	Solventes não aquosos.....	840
9.7.2.1.	Acetona.....	840
9.7.2.2.	Álcoois.....	841
9.7.2.2.1.	Álcool benzílico.....	841
9.7.2.2.2.	Álcool etílico.....	841
9.7.2.2.3.	Álcool isopropílico.....	843
9.7.2.2.4.	Etilenoglicol.....	843
9.7.2.2.5.	Propilenoglicol.....	844
9.7.2.2.6.	Glicerina.....	844
9.7.2.2.7.	Sorbitol.....	845
9.7.2.3.	Álcoois-éteres.....	845
9.7.2.3.1.	Dietilenoglicol.....	845
9.7.2.3.2.	Poli(etilenoglicóis).....	845
9.7.2.3.3.	Carbitóis.....	847
9.7.2.3.4.	Cellosolve.....	847
9.7.2.4.	Clorofórmio.....	847
9.7.2.5.	Éter do petróleo.....	848
9.7.2.6.	Éter sulfúrico.....	849
9.7.2.7.	Óleos.....	849
9.7.2.7.1.	Generalidades.....	849
9.7.2.7.2.	Azeite.....	849
9.7.2.7.2.1.	Desacidificação do azeite.....	850
9.7.2.7.3.	Oleato de etilo.....	852
9.7.2.7.4.	Alterações dos óleos.....	853
9.7.2.7.4.1.	Ranço cetónico.....	853
9.7.2.7.4.2.	Ranço por auto-oxidação.....	854
9.7.2.7.4.3.	Mecanismo do ranço por auto-oxidação.....	854
9.7.2.7.5.	Pró-oxidantes.....	856
9.7.2.7.6.	Antioxidantes.....	857
9.7.2.7.6.1.	Generalidades.....	857
9.7.2.7.6.2.	Antioxidantes que actuam por interrupção das cadeias de radicais livres.....	859
9.7.2.7.6.2.1.	Antioxidantes deste tipo mais utilizados na prática.....	860
9.7.2.7.6.3.	Antioxidantes que actuam por mecanismos preventivos.....	865
9.7.2.7.6.3.1.	Desactivadores de metais.....	866
9.7.2.7.6.3.2.	Antioxidantes deste tipo mais utilizados na prática.....	868

9.7.2.7.6.4. Antioxidantes que provocam a decomposição dos peróxidos ...	869
9.7.2.7.6.5. Misturas sinérgicas de antioxidantes.....	870
9.7.2.8. Parafina líquida.....	871
9.7.2.9. Vinhos.....	872
9.7.2.10. Vinagre.....	872
Bibliografia.....	872
9.8. Hidróleos.....	873
9.8.1. Generalidades.....	873
9.8.2. Hidrolitos.....	873
— 9.8.2.1. Preparação dos Hidrolitos.....	873
— 9.8.2.2. Preparação de soluções líquido-líquido.....	875
— 9.8.2.3. Filtração das soluções.....	875
9.8.2.4. Teoria da filtração.....	877
9.8.2.5. Materiais filtrantes.....	882
9.8.2.5.1. Papel.....	882
9.8.2.5.2. Polpa de papel.....	883
9.8.2.5.3. Tecidos.....	883
9.8.2.5.4. Materiais fibrosos.....	884
9.8.2.5.5. Meios filtrantes rígidos.....	885
9.8.2.5.5.1. Silica.....	885
9.8.2.5.5.2. Caulino e porcelana.....	885
9.8.2.5.5.3. Vidro poroso.....	886
9.8.2.5.5.4. Placas e discos filtrantes.....	888
9.8.2.6. Adjuvantes de filtração.....	890
9.8.2.7. Técnicas de filtração.....	893
9.8.2.7.1. Filtração por gravidade.....	894
9.8.2.7.1.1. Filtração a quente.....	896
9.8.2.7.1.2. Filtração a frio.....	898
9.8.2.7.1.3. Filtração de líquidos voláteis.....	898
9.8.2.7.1.4. Filtros de lã ou algodão.....	898
9.8.2.7.1.5. Filtração contínua.....	899
9.8.2.7.2. Filtração por sucção.....	899
9.8.2.7.3. Filtração sob pressão.....	903
9.8.2.8. Ultra-filtração.....	908
9.8.2.9. Métodos para avaliar o grau de clarificação dos líquidos.....	910
9.8.2.10. Classificação dos Hidrolitos.....	911
9.8.2.10.1. I Grupo — Soluções contendo um único princípio activo.....	911
9.8.2.10.2. II Grupo — Soluções saturadas.....	915
9.8.2.10.3. III Grupo — Soluções contendo um princípio activo e um ou mais agentes correctivos.....	918
9.8.2.10.3.1. Generalidades.....	918
9.8.2.10.3.2. Principais agentes correctivos.....	919
9.8.2.10.3.2.1. Agentes correctivos do pH.....	919
9.8.2.10.3.2.1.1. pH e solubilidade de certos fármacos.....	919
9.8.2.10.3.2.1.2. pH e manutenção da estabilidade química e farmacodinâmica dos fármacos.....	920
9.8.2.10.3.2.1.3. pH e obtenção de um efeito terapêutico adequado.....	921



9.8.3.	Soluções extractivas .....	994
9.8.3.1.	Generalidades .....	994
9.8.3.2.	Finalidade das soluções extractivas .....	995
9.8.3.3.	Factores que influenciam a dissolução extractiva .....	997
9.8.3.3.1.	Estado de divisão das drogas .....	997
9.8.3.3.2.	Agitação .....	997
9.8.3.3.3.	Temperatura .....	998
9.8.3.3.4.	Acções mútuas exercidas pelos componentes de uma mesma planta .....	998
9.8.3.3.5.	Influência da tensão superficial .....	999
9.8.3.3.6.	Natureza do solvente .....	1000
9.8.3.3.7.	Influência do pH .....	1000
9.8.3.3.8.	Tempo de extracção .....	1000
9.8.3.4.	Mecanismo da extracção de sólidos .....	1001
9.8.3.4.1.	Extracção por maceração e técnicas correlacionadas .....	1001
9.8.3.4.1.1.	Macerados .....	1003
9.8.3.4.1.2.	Digestos .....	1006
9.8.3.4.1.3.	Infusos .....	1008
9.8.3.4.1.4.	Cozimentos ou decoctos .....	1009
	Bibliografia .....	1012
9.9.	Sacaróleos líquidos .....	1013
9.9.1.	Xaropes .....	1013
9.9.1.1.	Definição e generalidades .....	1013
9.9.1.2.	Preparação dos xaropes .....	1014
9.9.1.2.1.	A Sacarose .....	1014
9.9.1.2.2.	A água .....	1017
9.9.1.2.3.	A preparação propriamente dita .....	1017
9.9.1.3.	Alterações dos xaropes .....	1023
9.9.1.4.	Ensaio dos xaropes .....	1027
9.9.1.4.1.	Caracteres organolépticos .....	1027
9.9.1.4.2.	Caracteres físicos .....	1027
9.9.1.4.3.	Caracteres químicos .....	1029
9.9.1.4.4.	Falsificação .....	1029
9.9.1.5.	Formulário .....	1029
9.9.1.6.	Acondicionamento .....	1047
9.9.2.	Melitos .....	1049
	Bibliografia .....	1050
9.10.	Alcoóleos .....	1051
9.10.1.	Definição e classificação .....	1051
9.10.2.	Soluções alcoólicas simples .....	1051
9.10.2.1.	Introdução .....	1051
9.10.2.2.	Preparação .....	1052
9.10.2.3.	Soluções alcoólicas mais correntemente utilizadas .....	1052
9.10.3.	Soluções ácidas .....	1059
9.10.4.	Alcoóleos açucarados .....	1059
9.10.4.1.	Definição e história .....	1059
9.10.4.2.	Preparação .....	1060
	Bibliografia .....	1061

9.10.5. Tinturas.....	1062
9.10.5.1. Introdução.....	1062
9.10.5.2. Preparação das tinturas .....	1062
9.10.5.2.1. Droga.....	1062
9.10.5.2.2. Dissolvente.....	1063
9.10.5.2.3. Métodos de extracção.....	1064
9.10.5.2.3.1. Mecanismo de extracção por lixiviação.....	1064
9.10.5.2.3.2. Lixiviadores .....	1068
9.10.5.2.3.3. Prática da lixiviação .....	1070
9.10.5.2.3.3.1. Pulverização da droga .....	1071
9.10.5.2.3.3.2. Humedecimento do pó.....	1072
9.10.5.2.3.3.3. Acondicionamento do pó no lixiviador .....	1073
9.10.5.2.3.3.4. Período de maceração.....	1074
9.10.5.2.3.3.5. Lixiviação e ritmo de deslocação do solvente.....	1074
9.10.5.2.3.3.6. Determinação do fim da lixiviação.....	1076
9.10.5.2.3.3.7. Solventes usados na lixiviação .....	1077
9.10.5.2.4. Outros processos de preparar tinturas.....	1077
9.10.5.3. Ensaio das tinturas.....	1079
9.10.5.3.1. Identificação.....	1079
9.10.5.3.1.1. Caracteres organolépticos .....	1080
9.10.5.3.1.2. Densidade e resíduo seco.....	1080
9.10.5.3.1.3. Índices .....	1081
9.10.5.3.1.4. Cinzas.....	1082
9.10.5.3.1.5. Ensaio de capilaridade e cromatografia .....	1082
9.10.5.3.1.6. Determinação do grau alcoólico.....	1084
9.10.5.3.2. Dosagem das tinturas.....	1085
9.10.5.4. Alterações das tinturas.....	1087
9.10.5.5. Incompatibilidades .....	1089
9.10.5.6. Emprego das tinturas .....	1090
9.10.5.7. Formulário das tinturas.....	1091
9.10.5.7.1. Tinturas obtidas por maceração.....	1091
9.10.5.7.2. Tinturas obtidas por lixiviação .....	1096
9.10.5.7.3. Tinturas obtidas por dissolução de extractos .....	1098
Bibliografia .....	1099
9.10.6. Alcoolaturas .....	1100
9.10.6.1. Introdução.....	1100
9.10.6.2. Preparação .....	1100
9.10.6.3. Adultrações e conservação.....	1100
9.10.6.4. Ensaio.....	1101
9.10.6.5. Formulário.....	1101
Bibliografia .....	1101
9.11. Glicéroléos .....	1102
9.11.1. Introdução.....	1102
9.11.2. Glicéroléos.....	1102
9.11.3. Glicéroléo-alcoóleos.....	1104

9.12. Eteróleos.....	1105
9.13. Enóleos.....	1106
Bibliografia .....	1106
9.14. Acetóleos.....	1107
Bibliografia .....	1107
9.15. Oleóleos.....	1108
9.15.1. Introdução.....	1108
9.15.2. Preparação .....	1108
9.15.3. Formulário.....	1109
9.15.3.1. Óleos preparados por dissolução simples .....	1109
9.15.3.2. Óleos preparados por digestão.....	1110
9.15.4. Ensaio.....	1111
Bibliografia .....	1112
10. FORMAS FARMACÊUTICAS OBTIDAS POR DISSOLUÇÃO E EVAPORAÇÃO .....	1113
→ 10.1. Extractos.....	1113
10.1.1. Definição e generalidades.....	1113
10.1.2. Preparação dos extractos .....	1114
10.1.2.1. Obtenção da solução extractiva .....	1114
10.1.2.2. Concentração da solução extractiva.....	1116
10.1.2.2.1. Concentração sob pressão reduzida.....	1120
10.1.2.3. Depuração na preparação de extractos.....	1123
10.1.2.3.1. Eliminação de albuminas.....	1123
10.1.2.3.2. Eliminação de mucilagens.....	1125
10.1.2.3.3. Eliminação de gorduras .....	1125
10.1.2.3.4. Eliminação de clorofila e de outros pigmentos .....	1126
10.1.2.3.5. Eliminação de resinas .....	1126
10.1.3. Classificação dos extractos.....	1126
10.1.4. Composição dos extractos .....	1127
10.1.5. Ensaio dos extractos.....	1128
10.1.5.1. Cor.....	1128
10.1.5.2. Densidade.....	1128
10.1.5.3. Solubilidade.....	1129
10.1.5.4. Cinzas .....	1129
10.1.5.5. Humidade .....	1129
10.1.5.6. Identificação dos extractos .....	1130
10.1.5.7. Dosagem.....	1131
10.1.6. Formulário dos extractos .....	1132
Bibliografia .....	1144
10.2. Extractos fluidos.....	1145
10.2.1. Definição e generalidades.....	1145
10.2.2. Preparação dos extractos fluidos.....	1146
10.2.2.1. Processo A.....	1148
10.2.2.2. Processo B.....	1148
10.2.2.3. Processo C.....	1148
10.2.2.4. Processo D.....	1149
10.2.2.5. Processo E .....	1150
10.2.2.6. Processos industriais.....	1151

10.2.3. Depuração.....	1151
10.2.4. Ensaio dos extractos fluidos .....	1152
10.2.5. Formulário dos extractos fluidos .....	1153
10.2.6. Conservação .....	1161
Bibliografia .....	1162
10.3. Formas farmacêuticas complementares dos extractos .....	1163
10.3.1. Introdução.....	1163
10.3.2. Pseudo-extractos fluidos.....	1163
10.3.3. Extractos fisiológicos ou intractos.....	1164
10.3.4. Energetenos .....	1164
10.3.5. Autolisados, plasmolisados e hidrolisados .....	1164
Bibliografia .....	1166
11. FORMAS FARMACÊUTICAS OBTIDAS POR DESTILAÇÃO.....	1167
11.1. Generalidades.....	1167
11.2. Águas destiladas ou hidrolatos .....	1167
11.2.1. Definição.....	1167
11.2.2. História.....	1168
11.2.3. Preparação dos hidrolatos.....	1168
11.2.3.1. Qualidade da água .....	1168
11.2.3.2. Fármacos usados na destilação.....	1169
11.2.3.3. Prática da destilação .....	1169
11.2.3.4. Quantidade de planta a utilizar .....	1171
11.2.4. Hidrolatos artificiais.....	1171
11.2.4.1. Preparação.....	1172
11.2.5. Caracteres dos hidrolatos.....	1172
11.2.6. Composição dos hidrolatos.....	1173
11.2.7. Incompatibilidades dos hidrolatos.....	1173
11.2.8. Alterações dos hidrolatos.....	1173
11.2.8.1. Alterações químicas .....	1173
11.2.8.2. Alterações microbianas .....	1174
11.2.9. Conservação dos hidrolatos.....	1174
11.2.10. Ensaio dos hidrolatos.....	1175
11.2.10.1. Resíduo seco.....	1175
11.2.10.2. Pesquisa de metais.....	1175
11.2.10.3. Dosagem da essência.....	1175
11.3. Alcoólatos ou espíritos .....	1176
11.3.1. História.....	1176
11.3.2. Preparação .....	1177
Bibliografia .....	1177
12. FORMAS FARMACÊUTICAS OBTIDAS POR OPERAÇÕES COMPLEXAS OU MÚLTIPLAS.....	1179
12.1. Formas farmacêuticas para aplicação na pele.....	1179
12.1.1. Pomadas .....	1179
12.1.1.1. Definição.....	1179
12.1.1.2. História e classificação.....	1180
12.1.1.3. Penetração das pomadas através da pele. Fármacos e excipientes .....	1182

12.1.1.4. Excipientes para pomadas .....	1187
12.1.1.4.1. Excipientes hidrófobos ou gordurosos.....	1188
12.1.1.4.1.1. Vaselinas .....	1188
12.1.1.4.1.2. Plastibase.....	1191
12.1.1.4.1.3. Oleato de oleilo.....	1192
12.1.1.4.1.4. Banha.....	1193
12.1.1.4.1.5. Miglyol 812 .....	1195
12.1.1.4.1.6. Óleos vegetais.....	1195
12.1.1.4.1.7. Óleos hidrogenados .....	1196
12.1.1.4.1.8. Ceras.....	1198
12.1.1.4.1.9. Silicones .....	1201
12.1.1.4.1.10. DMSO .....	1210
12.1.1.4.2. Excipientes áquo-oleosos .....	1210
12.1.1.4.2.1. Lanolina.....	1211
12.1.1.4.2.1.1. Derivados da lanolina.....	1216
12.1.1.4.2.1.1.1. Lanolinas modificadas .....	1216
12.1.1.4.2.1.1.1.1. Redução.....	1216
12.1.1.4.2.1.1.1.2. Oxidação .....	1217
12.1.1.4.2.1.1.1.3. Tratamento com álcoois alifáticos .....	1217
12.1.1.4.2.1.1.1.4. Reacção com óxido de etileno .....	1218
12.1.1.4.2.1.1.1.5. Lanolinas líqui- das .....	1218
12.1.1.4.2.1.1.2. Produtos de fraccio- namento da lanolina... ..	1219
12.1.1.4.2.1.1.2.1. Álcoois da la ou álcoois da lanolina.....	1221
12.1.1.4.2.1.1.2.2. Misturas com hidrocarbonetos .....	1222
12.1.1.4.2.2. Álcoois alifáticos superiores.....	1226
12.1.1.4.2.2.1. Álcool cetílico .....	1226
12.1.1.4.2.2.2. Álcool estearílico.....	1227
12.1.1.4.2.2.3. Álcool cetostearílico.....	1228
12.1.1.4.2.2.4. Álcool oleílico .....	1229
12.1.1.4.2.3. Ésteres dos álcoois bi e tri-hidroxilados.....	1230
12.1.1.4.2.4. Ésteres do sorbitol com ácidos gordos.....	1231
12.1.1.4.2.5. Ésteres da sacarose .....	1232
12.1.1.4.3. Excipientes óleo-aquosos .....	1233
12.1.1.4.3.1. Sabões alcalinos .....	1235
12.1.1.4.3.1.1. Diaderminas .....	1236
12.1.1.4.3.2. Ésteres de álcoois poli-hídricos .....	1237
12.1.1.4.3.2.1. Ésteres da glicerina.....	1238
12.1.1.4.3.2.2. Ésteres dos glicóis .....	1240
12.1.1.4.3.2.3. Ésteres do pentaeritritol.....	1241
12.1.1.4.3.2.4. Ésteres dos polietilenoglicóis .....	1241

12.1.1.4.3.3.	Derivados dos polietilenoglicóis .....	1241
12.1.1.4.3.3.1.	Polissorbatos .....	1243
12.1.1.4.3.3.2.	Ésteres dos polioxietilenoglicóis .....	1244
12.1.1.4.3.3.3.	Éteres dos polioxietilenoglicóis.....	1245
12.1.1.4.3.4.	Ésteres da sacarose .....	1248
12.1.1.4.3.5.	Compostos sulfonados e sulfatados .....	1250
12.1.1.4.3.6.	Sais de amónio quaternário.....	1252
12.1.1.4.3.7.	Emulgentes anfotéricos .....	1253
12.1.1.4.4.	Excipientes hidrófilos.....	1254
12.1.1.4.4.1.	Polioses .....	1254
12.1.1.4.4.1.1.	Alquilceluloses .....	1254
12.1.1.4.4.1.2.	Alginatos .....	1256
12.1.1.4.4.1.3.	Pectina.....	1256
12.1.1.4.4.1.4.	Amidos .....	1257
12.1.1.4.4.2.	Carbopols, Gelatinas e outros produtos .....	1257
12.1.1.4.4.3.	Argilas .....	1261
12.1.1.4.4.4.	Polioxietilenoglicóis.....	1263
12.1.1.4.5.	Pluronic.....	1266
12.1.1.5.	Seleção de excipientes para a preparação de pomadas.....	1267
12.1.1.6.	Preparação de pomadas .....	1273
12.1.1.6.1.	Pomadas obtidas por solução.....	1273
12.1.1.6.2.	Pomadas obtidas por suspensão.....	1278
12.1.1.6.3.	Pomadas obtidas por emulsão.....	1279
12.1.1.7.	Tipos de pomadas.....	1282
12.1.1.7.1.	Pomadas propriamente ditas.....	1282
12.1.1.7.2.	Crems.....	1287
12.1.1.7.3.	Pastas.....	1294
12.1.1.7.4.	Geles ou pomadas-geleias .....	1298
12.1.1.7.5.	Pomadas oftálmicas.....	1303
12.1.1.8.	Incompatibilidades .....	1308
12.1.1.9.	Acondicionamento e conservação das pomadas .....	1312
Bibliografia .....		1317
12.1.1.10.	Verificação das pomadas .....	1319
12.1.1.10.1.	Avaliação do pH.....	1319
12.1.1.10.2.	Determinação da consistência .....	1320
12.1.1.10.2.1.	Determinação da consistência por viscosimetria.....	1321
12.1.1.10.2.1.1.	Aparelhagem .....	1330
12.1.1.10.2.2.	Determinação da consistência por penetrometria .....	1333
12.1.1.10.2.3.	Determinação da consistência por espalmabilidade.....	1344
12.1.1.10.2.4.	Determinação da consistência por plasticidade .....	1349
12.1.1.10.3.	Determinação da tensão interfacial em cremes.....	1350
12.1.1.10.4.	Determinação do índice de água.....	1351
12.1.1.10.5.	Ensaio de tolerância local.....	1355
12.1.1.10.5.1.	Ensaio da acantose.....	1355
12.1.1.10.5.2.	Outros ensaios .....	1355
12.1.1.10.6.	Ensaio de cedência e difusão.....	1356
12.1.1.10.6.1.	Ensaio in vivo.....	1356
12.1.1.10.6.2.	Ensaio in vitro.....	1356

	1449
12.1.1.10.7. Provas de esterilidade .....	1360
12.1.1.10.8. Identificação e dosagem dos princípios activos .....	1361
12.1.1.11. Formulário das pomadas.....	1362
Bibliografia .....	1371
12.1.2. Linimentos.....	1373
12.1.2.1. Generalidades.....	1373
12.1.2.2. Tipos de linimentos .....	1374
12.1.2.3. Preparação .....	1374
12.1.2.4. Acondicionamento, conservação e ensaio .....	1377
Bibliografia .....	1378
12.1.3. Loções .....	1379
12.1.3.1. Definição e generalidades.....	1379
12.1.3.2. Preparação.....	1379
12.1.3.3. Ensaio das loções.....	1381
12.1.3.4. Formulário das loções.....	1383
12.1.3.5. Acondicionamento e conservação .....	1386
Bibliografia .....	1387
12.1.4. Sabões.....	1388
Bibliografia .....	1391
12.1.5. Emplastros.....	1392
12.1.5.1. Definição e generalidades.....	1392
12.1.5.2. Tipos de emplastos .....	1392
12.1.5.2.1. Emplastros propriamente ditos .....	1393
12.1.5.2.2. Esparadrapos .....	1395
12.1.5.2.2.1. Definição e história.....	1395
12.1.5.2.2.2. Preparação .....	1397
12.1.5.2.2.3. Conservação .....	1402
12.1.5.3. Ensaio dos emplastos .....	1402
12.1.5.3.1. Uniformidade dos esparadrapos .....	1403
12.1.5.3.2. Aderência ou adesividade dos esparadrapos.....	1403
12.1.5.3.3. Elasticidade .....	1404
12.1.5.3.4. Impermeabilidade à água.....	1404
12.1.5.3.5. Permeabilidade ao vapor de água .....	1405
12.1.5.3.6. Determinação do peso do suporte e da massa emplástica .....	1405
12.1.5.3.7. Envelhecimento artificial .....	1405
Bibliografia .....	1405
12.1.6. Cataplasmas.....	1406
Bibliografia .....	1408
12.1.7. Sinapismos .....	1409
12.1.8. Preparações transdérmicas.....	1410
12.1.8.1. Introdução .....	1410
12.1.8.2. Generalidades.....	1411
12.1.8.3. Factores que influenciam a absorção transdérmica.....	1415
12.1.8.3.1. Factores biológicos.....	1417
12.1.8.3.2. Veículos e grau de hidratação cutânea .....	1417
12.1.8.3.3. Promotores de absorção cutânea.....	1418

12.1.8.4. Formulário.....	1422
12.1.8.4.1. Suportes ou plataformas.....	1422
12.1.8.4.2. Veículos.....	1424
12.1.8.4.3. Adesivos.....	1424
12.1.8.4.4. Fármacos.....	1425
12.1.8.5. Difusão através de membranas.....	1426
12.1.8.6. Difusão por matrizes.....	1426
12.1.8.7. Difusão a partir de micro-reservatórios.....	1427
12.1.8.8. Controlo das preparações transdérmicas.....	1427
Bibliografia.....	1429
12.2. Preparações para uso auricular.....	1431
12.2.1. Introdução.....	1431
12.2.2. Preparação.....	1431
12.2.3. Formulário das preparações para uso auricular.....	1434
Bibliografia.....	1437

Esta 4.<sup>a</sup> edição de TECNOLOGIA FARMACÊUTICA, II volume, (*Técnica Farmacêutica e Farmácia Galénica* nas anteriores edições), de L. Nogueira Prista, A. Correia Alves e Rui Morgado, foi composta, impressa e brochada para a *Fundação Calouste Gulbenkian* nas oficinas da Imprensa Portuguesa, Porto.

A tiragem é de 4000 exemplares.

Janeiro de 1996