4526

ALFREDO RIBEIRO GUIMARÃES DE AMARAL E ALBUQUERQUE

LICENCIADO EM FARMÁCIA E EM MEDICINA

ADMINISTRAÇÃO DE FÁRMACOS POR VIA RECTAL

CONTRIBUIÇÃO PARA O ESTUDO DOS SUPOSITÓRIOS

PORTO
1965

Administração de Fármacos por Via Rectal

CONTRIBUIÇÃO PARA O ESTUDO DOS SUPOSITÓRIOS

FACULDADE DE FARMACIA
U. P.
BIBLIOTECA
Data 08/02/2007
Reg. 4526
Cota

peta 64
4526

ALFREDO RIBEIRO GUIMARÃES DE AMARAL E ALBUQUERQUE

Administração de Fármacos por Via Rectal

CONTRIBUIÇÃO PARA O ESTUDO DOS SUPOSITÓRIOS

DISSERTAÇÃO DE CANDIDATURA AO GRAU DE DOUTOR, APRESENTADA À FACULDADE DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE DO PORTO



PORTO
1965

À MEMÓRIA DE MEU PAI

Exemplo que não esquece...
Saudade que o tempo não apaga...

A MINHA MÃE

A MINHA MULHER

A MEUS FILHOS

A MINHA IRMÃ

Ao Ilustre Corpo Docente da Faculdade de Farmácia

Ao Excelentíssimo Senhor Director

PROF. DOUTOR ARMANDO DE VASCONCELOS LAROZE ROCHA

À memória dos

PROF. DOUTOR ARTUR MARQUES DE CARVALHO
PROF. DOUTOR ABEL DA SILVA PEREIRA
PROF. DOUTOR MANUEL JOAQUIM FERREIRA
DR. ANTÓNIO BORGES DE AMORIM E SILVA

Ao Excelentíssimo Senhor

PROF. DOUTOR LUIZ VASCO NOGUEIRA PRISTA

a minha gratidão e o meu apreço

SUMÁRIO

I — *BREVES NOTAS HISTÓRICAS*

II — *ANATOMIA, HISTOLOGIA E FISIOLOGIA ANO-RECTAIS*
A — ANATOMIA ANO-RECTAL
1 — Conformação e topografia
2 — Vascularização
3 — Inervação
B — HISTOLOGIA ANO-RECTAL
C — FISIOLOGIA ANO-RECTAL

III — *ABSORÇAO*
A — DISTRIBUIÇÃO VASCULAR NA ABSORÇÃO ANO-RECTAL. O PROBLEMA DA TRAVESSIA HEPÁTICA
B — ABSORÇÃO AO NÍVEL CELULAR. CINÉTICA
C — INTERESSE DA VIA RECTAL EM TERAPÊUTICA. COMPARAÇÃO COM OUTRAS VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS

IV — *FORMAS FARMACÊUTICAS PARA ADMINISTRAÇÃO RECTAL*
A — ENEMAS
B — RECTO-TAMPÕES
C — CÁPSULAS RECTAIS DE GELATINA
D — SUPOSITÓRIOS
1 — *Definição. Descrição. Generalidades*
2 — Tipos especiais de supositórios
a — *Supositórios ôcos*
b — *Supositórios liposolúveis protegidos por capas hidrosolúveis*
c — *Supositórios drageificados*
d — *Supositórios em camadas*
e — *Supositórios com grânulos revestidos*

V — *OS EXCIPIENTES PARA SUPOSITÓRIOS GENERALIDADES. QUALIDADES FUNDAMENTAIS DE UM BOM EXCIPIENTE. CLASSIFICAÇÃO*
A — EXCIPIENTES GORDOS
1 — *Excipientes constituídos predominantemente por gorduras naturais puras ou pouco modificadas*

a — *Manteiga de cacau*
b — *Excipientes constituídos por manteiga de cacau parcialmente substituída*
c — *Sebo de Borneo*
d — *Gordura de noz de palma (estearina de noz de palma)*
e — *Copraol*

2 — *Óleos hidrogenados*
a — *Oleo de sementes de algodão hidrogenado*
Cotmar e Cotoflakes. Massas C.B.S.A.
b — *Oleo de palma hidrogenado*
c — *Oleo de amendoim hidrogenado*
Anoleno. Astra-fat
d — *Oleo de noz de coco hidrogenado*
Suppositol
e — *Outros excipientes hidrogenados*
Schlutter 200
Danemasse. Hidrodanemasse
Suppobasin
Agrasup
I. C. B.

3 — *Glicerídeos semi-sintéticos*
a — *Estarinum*
b — *Imhausen*
c — *Stadimol*
d — *Witepsol*
e — *Massupol*
f — *Suppocire*
g — *Oleo-cire*
h — *Supane*
i — *Massa Mf 13*
j — *Supomasse*
l — *Supponal*

4 — *Excipientes constituídos por álcoois ou por ésteres não glicerídicos*
a — *Butyrum-Tego*
b — *Monoleno*
c — *Lasupol*
d — *Massas D H W*
e — *Massas G*
f — *Estarinum PI*

5 — *Excipientes mistos ou complexos*
a — *Suppostal*
b — *Suppolan*
c — *Stada-Suppol*
d — *Misturas com Lantrol*

B — EXCIPIENTES HIDROSOLÚVEIS OU MUCILAGINOSOS. AGENTES TENSIOACTIVOS

1 — *Glicerina endurecida*

2 — *Polietilenoglicois*

Postonal

Scurol

3 — *Excipientes tensioactivos*

a — *Derivados polioxietilénicos de ésteres gordos de anidridos do sorbitol*

Tweens. Crills

b — *Ésteres polioxialquilénicos de ácidos gordos*

Myrjs

c — *Éteres gordos polioxialquilénicos*

Brijs

d — *Polioxipropilenoglicois com cadeias polioxietilénicas*

Pluronics

4 — *Mucilagens de origem vegetal*

C — SUBSTÂNCIAS AUXILIARES

1 — *Correctores do ponto de fusão e da consistência* (plasticizantes)

2 — *Agentes emulsivos*

3 — *Conservantes* (anti-sépticos e antioxidantes)

4 — *Auxiliares da distribuição dos medicamentos*

VII — *PREPARAÇÃO DOS SUPOSITÓRIOS*

A — ESCOLHA DO EXCIPIENTE

B — CÁLCULO DA QUANTIDADE DE EXCIPIENTE

C — MÉTODOS DE FABRICO

1 — *Por rolagem*

2 — *Por fusão*

3 — *Por pressão*

4 — *Método misto*

D — ACONDICIONAMENTO DOS SUPOSITÓRIOS

VIII — *CONTROLO DOS EXCIPIENTES E DOS SUPOSITÓRIOS*

A — ENSAIOS PRÓPRIOS DOS EXCIPIENTES

1 — *Excipientes gordos*

a — *Ensaios químicos*

Índice de acidez

Índice de saponificação

Índice de iodo

Índice de peróxidos

Índice de hidroxilo

Insaponificável

b — *Ensaios físicos*

Densidade

Índice de refracção

Viscosidade

Capacidade de distribuição dos princípios activos

Contracção de volume por arrefecimento

Índice de água

c — *Ensaios microbiológicos*

2 — *Excipientes hidrosolúveis*

B — ENSAIOS PRÓPRIOS DOS SUPOSITÓRIOS

1 — *Exame organoléptico*

2 — *Controlo físico*

3 — *Controlo químico*

C — ENSAIOS COMUNS AOS EXCIPIENTES E AOS SUPOSITÓRIOS

1 — *Ensaios de fusão*

a — *Determinações sobre fragmentos*

Métodos capilares

— *Tubo recto, aberto*

— *Capilar em U*

Método II da B. P. 1958 (ponto de gota)

Métodos que usam superfícies aquecidas

b — *Determinações sobre o supositório inteiro*

Métodos com supositório livre

— *Determinação de temperaturas de fusão*

— *Determinação de tempos de liquefacção*

Métodos compressivos

2 — *Controle da solidificação*

3 — *Determinação da consistência*

4 — *Estudo da compatibilidade biológica*

5 — *Estudo da cedência e da absorção medicamentosas*

a — *Ensaios «in vitro»*

b — *Ensaios «in vivo»*

Métodos de observação imediata

Métodos de observação mediata
— *Ensaios baseados na percepção do indivíduo*
— *Ensaios objectivos*
— *determinações na saliva*
— *determinações na urina*
— *determinações no sangue e nos tecidos*
— *apreciação de um efeito farmacológico*

VIII — *INFLUÊNCIA DO EXCIPICIENTE E DO MODO DE PREPARAÇÃO DOS SUPOSITÓRIOS SOBRE A CEDÊNCIA E A ABSORÇÃO*

IX — *APERFEIÇOAMENTO DE UM MÉTODO DE ESTUDO DA CONSISTÊNCIA DOS EXCIPIENTES PARA SUPOSITÓRIOS*

A — DESCRIÇÃO DO APARELHO E MÉTODO DE TRABALHO

B — RESULTADOS

a — *Determinação dos tempos médios de fractura com diferentes cargas*

b — *Determinação da evolução da consistência com o tempo*

C — CONCLUSÕES

X — *ENSAIOS DE ABSORÇÃO*

A — INFLUÊNCIA DO VEÍCULO E DA DROGA NA ABSORÇÃO RECTAL

Escolha das drogas
Escolha dos veículos
Preparação das fórmulas

1 — *Absorção da Estricnina e do Sulfato de estricnina em coelhos*

2 — *Absorção do Pentobarbital e do Pentobarbital sódico em gatos*

3 — *Determinações dos tempos de liquefacção dos supositórios*

B — ABSORÇÃO POR VIA ORAL, VIA INTRAMUSCULAR E VIA INTRAPERITONIAL

D — DISCUSSÃO E INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

XI — *CONCLUSÕES GERAIS*

Quando, chegada a altura, me dispuz a escrever as palavras que iriam servir de apresentação deste livro a maior dificuldade que tive que vencer foi a de condensar ou reduzir a uma expressão que não enfadasse quem lesse tudo o que desejava dizer. O prélio que, então, travei com as ideias consumiu muitas folhas de papel; até que, vendo a impossibilidade de conciliar dois desejos assim opostos optei, à quinta ou sexta tentativa, pelo meio termo, que é aonde está a virtude, e decidi ser breve, mas não lacónico e exteriorizar um pouco os meus sentimentos, mas sem efusão demasiada. Não há, por certo, ineditismo, nem ilogismo, nesta freima de querer calar ou dizer tudo. O preâmbulo é, pela sua situação num livro, o primeiro contacto que se tem com o seu autor; e, mesmo despidas as preocupações literárias, alcança, num trabalho de investigação, uma posição relevante pelo que permite dar a entender das canseiras que se houveram, das pretensões insatisfeitas e da gratidão a quem ela se[illegible]a devida.

Se me for perguntada a razão da escolha do assunto versado nesta dissertação confesso que sentirei alguns embaraços na resposta. Ele surgiu, depois de várias tentativas em campos completamente diferentes e sem que me sentisse especialmente atraído, de uma sugestão do Ex.mo Snr. Prof. Dr. Nogueira Prista para que escolhesse um tema de carácter galénico. Pouco afeito, ainda, a estas lides e com a ousadia da

ignorância abalancei-me, então, ao estudo de uma forma farmacêutica, das «mais galénicas» no dizer de A. del Pozo: o supositório. Este estudo cedo, porém, se revelou com tantas possibilidades que o pior inimigo com que deparei foi, exactamente, a dispersão. Acontece, também, e esse foi um aspecto desfavorável com que não tinha contado, que a literatura sobre o assunto é vasta, mas um tanto superficial, e dedicada, sobretudo, ao estudo comparativo da velocidade de absorção de drogas em diferentes excipientes; é muito escassa, quase me atreveria a dizer inexistente, no que interessa a uma compreensão mais perfeita do modo como as coisas se passam, ou seja ao nível dos mecanismos íntimos dos fenómenos, o que, por um quase desvirtuamento do plano inicial, acabou por ser o principal objectivo da minha curiosidade, a qual, infelizmente, tive que continuar a abrigar no espírito, não só por culpa das premissas postas à partida, mas também de dificuldades materiais e de tempo.

Mentiria se dissesse que me sinto desiludido com o que fiz; insatisfeito, isso sim. Muitas são as deficiências, ou os erros, do meu trabalho; se outros os podem ver mais fàcilmente, ninguém melhor que eu os sente, ou pressente, e de forma mais dolorosa. Algumas virtudes restam: a honestidade, o esforço e o interesse com que me dediquei ao que posso chamar, parafraseando Fr. João de Jesus Maria, «fraco parto das minhas vigílias e incansável fadiga do meu trabalho».

Há um aspecto neste livro que poderá causar estranheza a quem o vier a ler: o estilo «revisão de conjunto» em que foi parcialmente escrito. Mas, ao ir buscar conhecimentos à experiência de outros, não só não quis tomar a responsabilidade das suas asserções, como procurei dar sempre o seu a seu dono. E, se o critério é discutível, não se poderá dizer, também, que seja o mais fácil.

Por certo que haveria, ainda, lugar para os queixumes de muitas horas amargas e muitas explicações a dar. Àqueles resolvi considerá-los história antiga; em relação a estas resta-me aguardar o julgamento com a serenidade de uma consciência tranquila.

*
* *

Num passado ainda não muito distante causava-me uma certa estranheza ver trabalhos de factura singular referidos, sempre, na primeira pessoa do plural. Aprendi, entretanto, nestes últimos anos, que não há em ciência esforços isolados; uma realização qualquer, por mais simples que seja, quando não recebe o contributo directo de outros, além do seu autor (o que é muito raro), apoia-se, pelo menos, nos ensinamentos e na experiência dos que o precederam e de alguma forma colaboraram no erguer desse magnífico edifício que é o saber humano. Pelo meu lado confesso, sem receio que isso me tire os méritos (se os tiver) e com uma humildade despida de hipocrisia, que não estive só. Muitos são os credores da minha gratidão perene e ao citar:

— O Dig.mo Corpo Docente da Faculdade de Farmácia, tão bem representado na pessoa do seu Ilustre Director, Ex.mo Snr. Prof. Dr. Laroze Rocha, cuja amizade ultrapassou o que me atraveria a esperar. Todos, aliás, me deram o imprescindível apoio dos seus conhecimentos, o consolo da sua estima e o exemplo das suas vidas. Permitiram, também, pelas facilidades de toda a ordem que me concederam, a realização deste trabalho;

— O Ex.mo Snr. Prof. Dr. Nogueira Prista, que orientou desde o princípio, com a inteligência e o coração, os meus passos. Há uma só palavra, a mais pequena, a mais humilde, mas por isso mesmo a mais sincera, que pode traduzir os meus sentimentos: obrigado;

— O Ex.mo Snr. Dr. Walter Osswald, que me dispensou um auxílio insubstituível nos trabalhos em alemão;

— As colegas Imelda Palhares Braga e Maria Diamantina Andrade da Silva e o José Alberto Gonçalves Paulo,

pretendo apenas, sem que isso signifique esquecer os outros, deixar o seu nome impresso nas páginas do meu primeiro livro. A todos que, de uma forma ou outra, me ajudaram

que Deus lhes pague...

I

BREVES NOTAS HISTÓRICAS

O uso dos Supositórios é, sem dúvida, muito antigo (2, 3, 4, 5, 6, 7, 14...), reportando-se aos primórdios da farmácia conhecida. Segundo SCHAEPPI (184) são citados na escrita cuneiforme babilónica; o Papiro Ebers, que inclui conhecimentos de medicina de épocas muito anteriores a Ramsés I, inscreve os clisteres e faria referências a formas sólidas para aplicação rectal (3,8). Estas são mais ou menos comuns nos escritos dos grandes médicos da antiguidade, como HIPÓCRATES (séc. V A.C.), DIOSCÓRIDES (séc. I D.C), RUFO DE ÉFESO (séc. I D.C.) e GALENO (131 a 201). Na Índia os supositórios são conhecidos desde idades remotas e, até, como meio de introdução de medicamentos para acção geral, como sedativos e antiespasmódicos. Encontram-se, também, na medicina árabe de antanho; AVICENA (980-1037), um dos seus mais célebres representantes, também os prescreveu.

Desde as suas origens conhecidas até, pràticamente, ao século XVIII, a terapêutica rectal, vivendo sob a égide dos grandes mestres do passado, pouco progrediu. A popularidade dos supositórios decaiu muito durante a Idade Média e a Renascença; PARACELSO (1493-1541) raramente os indicou. O quadro piorou, ainda, com a reacção provocada pelo exagerado uso das formas de veículo líquido (séc XVII e XVIII) tão bem satirizado nos escritos de MOLIÉRE e nas litografias de DAUMIER. Sòmente a magnífica onda de progresso, verificada a partir do século XIX, nos campos da biologia, da galénica e da química, os viria a colocar no lugar que hoje ocupam na farmácia e na medicina.

Notemos, entretanto, que escassos são os pontos de contacto entre os primitivos supositórios e a forma farmacêu-

tica que hoje consideramos como tal. Com efeito, aqueles eram construídos, como regra, aplicando as substâncias activas adicionadas, por exemplo, de uma gordura ou mel concentrado por decocção, sobre um suporte inerte, não absorvível, o qual, uma vez expulso e novamente medicado, podia tornar a servir. ERBE (9) assinala que os egípcios antigos usavam suportes de banha ou de algodão molhados em óleos e, segundo HORSCH (10), sobretudo fragmentos ou bastonetes de madeira revestidos das substâncias medicamentosas. HIPÓCRATES, DIOSCÓRIDES e GALENO receitaram fórmulas com suportes de metal, chifre, madeira ou toros de couve (5, 8, 11) e entre os hebreus usaram-se os «margerata», com núcleo de prata. GALENO, que, aliás, recorreu pouco à terapêutica rectal, utilizou como excipientes matérias texteis, como lã, seda ou linho, reduzidas a pequenos fragmentos e saturadas de uma solução medicada. E entre a complexa variedade de substâncias que, ao longo das idades, foram utilizadas isoladamente ou, as mais das vezes, em misturas contam-se, ainda, a cera de abelhas, o sabão, o toucinho, o sebo de carneiro, cebola picada, uvas sem graínhas, figos, mel concentrado, etc., etc.

A forma do supositório, sem guardar relações estreitas com a actual, era talhada de molde a permitir a sua fácil introdução; o tamanho, muito variável, chegava, segundo STESTSNER (4), a encher completamente o recto. Muitas vezes fixava-se ao suporte um fio (supositórios «filo appensum»), cuja extremidade livre saía pelo ânus para impedir, dizia-se, que o supositório subisse no intestino até ao estômago...

No que se refere aos medicamentos utilizados, poucas serão, como é óbvio, as semelhanças com a farmacologia actual. Nalguns casos existem, ainda, certas relações, como acontece com os supositórios de alúmen e galhas, mencionados por HIPÓCRATES e DIOSCÓRIDES, ou com os de sabão, de GALENO (ao que parece o primeiro a indicá-los) e de PARACELSO. Habitualmente, porém, predominava o carácter estranho e complexo das diferentes épocas atravessadas.

Não custa a admitir que os primeiros supositórios se tenham destinado, ùnicamente, a uma acção local. Provàvel-

mente o uso de meios estimulantes mecânicos para provocar a evacuação perde-se na poeira dos tempos, porque manter o intestino «limpo», por razões humorais ou simplesmente locais, foi sempre uma preocupação, quase instintiva, do homem. Mais tarde ter-se-ão procurado efeitos anestésicos locais, adstringentes e anti-inflamatórios, a par dos evacuantes. A generalização do interesse desta forma farmacêutica como meio de administração sistémica deu-se apenas, pràticamente, no século XX. Deve, todavia, ter-se presente, que na Índia antiga se usavam supositórios como antiespasmódicos e para combater as dores; que no Papiro CHESTER BEATTY (4) se fazem referências a formas rectais para obter certos efeitos de ordem geral; e que em DIOSCÓRIDES se podem ler fórmulas com eleboro branco e vinagre, como vomitivas, e de dormideiras e mandrágora, como hipnóticas...

O primeiro grande progresso verificado nos domínios dos supositórios foi, sem dúvida, a utilização da manteiga de cacau como excipiente. Esta gordura, introduzida na terapêutica nos fins do século XVII (10), foi recomendada como base para supositórios em meados do século XVIII (A. BEAUMÉ — Elements de Pharmacie, Paris, 1762) (cit. in 2, 12). Por dificuldades de obtenção, por razões económicas e pela estagnação da terapêutica rectal contemporânea, o óleo de cacau caíu, pràticamente, no esquecimento, até que, em 1818, o Codex publicado por ordem de Napoleão, o primeiro em vigor em todo o território francês, o incluiu (5,13). Não se fazia, ainda, a mistura do excipiente com o medicamento (a qual aparece sòmente no Codex de 1866); aquele era trabalhado à maneira antiga, formando um suporte, que era depois mergulhado nas substâncias medicamentosas ou com elas revestido. É também no Codex de 1818 que são pela primeira vez oficinais os moldes, em papel ou cartão (embora em alguns escritos do século XVIII se encontre já a descrição de moldes de madeira, fabricados pelo próprio farmacêutico). As primeiras formas metálicas datam de 1880 (4). Deste modo, até ao aparecimento dos moldes, os supositórios eram trabalhados à mão, segundo a técnica dos magdaleões.

A manteiga de cacau foi, entretanto, aparecendo gradualmente nos formulários e nos livros oficiais dos diferentes países. Começou a ser usada na América por volta de 1852, surgiu na Farmacopeia Britânica de 1864 e vem referida na Farmacopeia Portuguesa de 1876, embora nesta não se incluam, ainda, os supositórios, que fazem a sua aparição na edição de 1935.

A glicerina gelatinada, que surgiu, como excipiente, nos fins do século XIX, não representou, pelas suas especiais características, um substituto, nem sequer um competidor, para a manteiga de cacau. Várias tentativas de correcção desta última foram feitas, sobretudo no século XX, e o estudo, em moldes científicos, dos excipientes para supositórios, que redundaria na preparação do cortejo de massas que o farmacêutico tem hoje à sua disposição, não tem, ainda, muitas dezenas de anos. Mas, sobretudo a partir da última guerra mundial, o progresso foi de tal maneira rápido que se assistiu à industrialização de uma forma com marcadas características de oficina e à transformação de um modo empírico de administração de fármacos numa verdadeira ciência.

I I

ANATOMIA, HISTOLOGIA E FISIOLOGIA ANO-RECTAIS

Ao fazer o estudo da administração de fármacos por via rectal, verifica-se que a absorção está em estreita relação com a estrutura e a fisiologia da região. Justificam-se, assim, as considerações que faremos neste capítulo, onde encararemos sucessivamente a *Anatomia*, a *Histologia* e a *Fisiologia ano-rectais*.

A — **Anatomia ano-rectal** (15, 16, 17)

1 — *Conformação e Topografia*

O recto é a porção menos flexuosa do intestino grosso. O seu limite superior é uma linha imaginária que passa ao nível da 3.ª vértebra sagrada (frequentemente no espaço entre as 3.ª e 4.ª vértebras sagradas) e corresponde, segundo TESTUT, ao ponto em que o meso peritoneal (que ainda une o cólon íleo-pélvico à parede posterior do abdómen) deixa de existir. Estende-se, para baixo, até ao ânus. As suas medidas são cifradas por TESTUT e ROUVIÉRE entre 12 a 15 cm (um pouco menos na mulher) para a porção perineal; POIRIER (17) indica 16 a 17 cm, sendo 14-15 cm para a parte pélvica e 3 cm para a perineal, reduzida a 2 cm, ou menos, na mulher.

O recto apresenta exteriormente um aspecto muito mais regular do que o dos segmentos precedentes do intestino grosso. A aparência bosselada deste vai desaparecendo ao longo do cólon íleo-pélvico e as bandas musculares longitudinais, que de três na maior parte da extensão dos cólons se tinham reduzido a duas ao nível do sigmóide, espalham-

-se, no recto, em dois leques de fibras, um anterior e outro posterior. Este segmento apresenta, todavia, quando visto do lado externo, uns sulcos transversais, que se traduzem interiormente numa espécie de válvulas incompletas (válvulas de Houston), das quais, uma, a do lado direito, é mais nítida (válvula de Kohlrausch). Na parte mais baixa, 5 a 6 cm para cima do orifício anal, portanto no recto perineal, encontramos uma série de pequenas pregas de concavidade superior (válvulas semilunares de Morgagni) separadas por saliências longitudinais com cerca de 1 cm de comprimento (colunas de Morgagni).

O recto mostra duas porções perfeitamente distintas no aspecto, na origem embrionária, na anátomo-histologia e, até, na patologia: o recto pélvico e o recto perineal.

O primeiro é, pelas suas características, a verdadeira terminação do intestino grosso. É a porção mais volumosa (ampola rectal), mais extensa, e está contido, na parte posterior da excavação pélvica (pequena bacia), numa espécie de loca (loca rectal) situada entre o sacro-coccis, atrás, a próstata, a bexiga e as vesículas seminais, adiante, no homem, ou o útero, o colo uterino e a vagina, na mulher. Extraperitoneal em quase toda a sua extensão, apresenta-se ainda peritonizado na origem.

O recto perineal (canal anal) é a porção mais estreita, mais curta e mais fixa; corresponde à travessia do períneo posterior. Com cerca de 2 a 3 cm de extensão, é virtual no estado de repouso, mas pode dilatar-se de modo considerável. De direcção oblíqua para baixo e para trás, em oposição, portanto, ao segmento pélvico, faz com este um ângulo pronunciado, que marca a linha de separação entre as duas zonas.

O intestino grosso abre-se no exterior por um orifício: o ânus. Formação, do ponto de vista topográfico, dos planos superficiais do períneo posterior, está situado no sulco internadegueiro, 20 a 25 mm adiante do coccis (é um pouco mais anterior e superficial na mulher). No estado de repouso está reduzido a uma fenda ou a um simples ponto. Apre-

senta um certo número de pregas, em sentido radiado, que desaparecem por distensão.

2 — *Constituição anatómica*

Encontramos aqui, essencialmente, o mesmo esquema de constituição do restante tubo digestivo, com as suas quatro camadas que são, de fora para dentro: serosa, muscular, celulosa ou submucosa e mucosa.

A camada serosa, peritoneal, não existe no recto senão, como vimos, na sua origem. Na restante extensão, a túnica externa está limitada a uma bainha fibro conjuntiva que se continua com o tecido conjuntivo circundante. À musculosa pertencem duas ordens de fibras: as internas, circulares, e as externas, longitudinais, resolvidas em leque sobre as faces anterior e posterior do órgão. A túnica submucosa, muito laxa, serve de sede à mucosa. Esta, lisa, sem vilosidades (que, aliás, estão ausentes em todo o intestino grosso), apresenta alguns acidentes (válvulas e colunas de Morgagni).

Na região perineal a camada muscular é semelhante à do segmento anterior; todavia, a túnica de fibras circulares é mais espessa, constituindo um esfíncter (esfíncter liso ou interno). A submucosa não apresenta particularidades dignas de nota. A mucosa está representada por pele modificada, mais delgada, menos rica em papilas, sem pelos nem glândulas. Para cima das válvulas semilunares o revestimento epitelial apresenta uma forma intermediária entre o revestimento do canal anal e a mucosa rectal.

A porção anal do recto contém, ainda, um forte aparelho muscular estriado, o esfíncter externo.

3 — *Vascularização*

A irrigação arterial está, sobretudo, assegurada pelas artérias hemorroidais, que se distinguem em:

— artérias hemorroidais superiores: têm origem na bifurcação da artéria mesentérica inferior, ramo visceral dá

aorta abdominal. A zona a que se distribuem compreende a ampola rectal;

— artérias hemorroidais médias: nascidas da ilíaca interna, ramificam-se também na ampola rectal, anastomosando-se com ramos dos vasos precedentes e das hemorroidais inferiores;

— artérias hemorroidais inferiores: têm origem nas vergonhosas internas, ramos extrapélvicos da artéria ilíaca interna. Distribuem-se à região anal.

A estas artérias juntam-se, ainda, alguns ramos provenientes da sagrada média, um dos ramos terminais da aorta.

Consideradas de uma maneira esquemática, as veias — veias hemorroidais — seguem uma distribuição semelhante, mas em sentido oposto à das artérias. De um rio plexo na camada submucosa originam-se na região ampolar, pélvica, as hemorroidais superiores, que vão terminar na veia mesentérica inferior ou pequena mesaraica, ramo aferente da veia porta. As veias hemorroidais médias, que recebem também ramos da ampola, nascem, segundo TESTUT, nas vesículas seminais, na bexiga ou na vagina, comunicando apenas indirectamente com as veias do recto. Dirigem-se às ilíacas internas e, daqui, à veia cava inferior. Na região perineal estabelece-se o sistema peri-esfincteriano cujas veias (veias hemorroidais inferiores) se orientam para as vergonhosas internas e, depois, ainda por meio das ilíacas internas, para a veia cava inferior. Na parte mais elevada da região anal, correspondendo à zona das colunas de Morgagni, existe também um plexo, submucoso, donde partem vasos, segundo POIRIER em número de uma dezena, que seguem ao longo das colunas de Morgagni, e que, em troncos cada vez mais volumosos, atravessam a muscular entre 5 a 10 cm para cima do ânus, lançando-se nas veias hemorroidais superiores (18). Resulta, portanto, que só o sangue da parte mais inferior do recto será drenado, exclusivamente, pelas veias hemorroidais inferiores, pelo que, na realidade, a maior parte do sangue venoso deste órgão passa pela veia porta. A atribuição de um valor de comparticipação a uma e outra via de drenagem é difícil, condicio-

nadas como estão por múltiplos factores, nomeadamente variações anatómicas individuais.

Do ponto de vista da circulação linfática, verifica-se que os vasos desta região, que nascem de redes formadas na mucosa e na submucosa, se distribuem, depois de perfurarem, como as veias, a túnica muscular, a grupos ganglionares diferentes, consoante a zona considerada. Acaba, porém, a linfa por ser drenada para a cisterna de Pecquet, dilatação na origem do canal torácico ao nível da 2.ª ou 3.ª vértebras lombares. Este canal vai-se abrir na confluência das veias subclávia e jugular interna esquerdas.

Não tomando em linha de conta formações ganglionares intermediárias, vemos que os linfáticos ampolares se dirigem aos grupos de gânglios pré-sagrados e hipogástricos, enquanto que os da parte mais baixa, correspondendo já ao orifício anal, drenam para os grupos supero-internos dos gânglios superficiais da virilha (*). Destes grupos ganglionares partem vários eferentes: dos gânglios hipogástricos para os gânglios lombares e destes para a cisterna de Pecquet; dos gânglios pré-sagrados para os lombares e pré-aórticos (que já são, como os lombares, da região abdominal), os quais também drenam por ramos ascendentes para aquela formação do canal torácico; os linfáticos dos gânglios inguinais vão dar aos gânglios inguinais profundos (e destes aos grupos ilíacos e hipogástricos) e aos gânglios ilíacos, cujos eferentes se dirigem, principalmente, para os lombares e, alguns, para os hipogástricos.

Como veremos, a importância desta rede linfática como via de absorção de medicamentos parece ser bastante reduzida. Evita, todavia, a travessia imediata do fígado.

(*) — Segundo QUEVAUVILLER e M.lle JUND. (18) os linfáticos da região anal estão dispostos em duas redes, justapostas, que correspondem às zonas cutânea e lisa do ânus. Os da primeira, vão-se lançar nos glânglios inguinais; os da segunda, que correspondem, portanto, à zona lisa ou intermediária, formarão cachos que sobem ao longo das colunas de Morgagni, atingindo os gânglios ano-rectais de Gérota que são sistemas glanglionares intermediários.

4 — *Inervação*

O recto recebe nervos extrínsecos dos dois departamentos autónomos. À parte superior do órgão chegam fibras simpáticas provenientes do plexo mesentérico inferior, derivação do plexo aórtico que, dadas as ligações com o plexo celíaco, também contém elementos vagais. A parte mais baixa é inervada por fibras simpáticas do plexo hipogástrico e, por intermédio deste, por fibras parassimpáticas da medula sagrada (nervos pélvicos). O esfíncter externo recebe fibras voluntárias pelos nervos vergonhosos.

B — **Histologia ano-rectal** (19, 20, 21)

Existem, no aspecto histológico, diferenças marcadas entre a constituição do recto pélvico e a do canal anal. No segmento pélvico encontramos, como já vimos, as quatro camadas fundamentais do tubo digestivo: adventícia, muscular, submucosa e mucosa. Consideremos cada uma isoladamente:

Adventícia: está representada pela serosa peritoneal, caracteristicamente mesotelial, apenas na parte mais alta do recto; no restante, o órgão possui uma adventícia conjuntiva que se confunde, insensìvelmente, com o tecido conjuntivo circundante.

Muscular: bastante forte a este nível, é constituida por duas ordens de fibras lisas, as externas, longitudinais, e as internas, circulares. Entre umas e outras encontramos os elementos de um plexo nervoso que referiremos mais adiante.

Submucosa: de tecido conjuntivo laxo, é semelhante à dos outros segmentos do tubo digestivo. Cite-se a sua riqueza em vasos e a existência de um plexo de fibras e células nervosas. Do ponto de vista vascular, encontramos ramos arteriais intraparietais, resultantes da resolução das hemorroidais; estes ramos formam um plexo que fornece eferentes que se capilarizam na túnica muscular, na «muscularis mucosae», e no córion da mucosa, sob o epitélio e à volta das criptas glandulares. Destes capilares resultam vénulas, que

seguem o caminho inverso para formarem, nesta camada, um rico plexo de veias providas de válvulas, no qual têm origem os grandes troncos venosos colectores que descrevemos. Os linfáticos constituem aqui, também, um plexo do qual resultam vasos de maior calibre que, depois de terem atravessado a muscular, seguirão a distribuição oportunamente assinalada. No que se refere à inervação, encontramos ramos de distribuição dos nervos extrínsecos e um plexo nervoso intrínseco, que consideraremos conjuntamente com o da camada muscular.

Mucosa: lisa, sem válvulas coniventes nem vilosidades, consta de 3 sub-camadas: epitélio, corion ou derme e «muscularis mucosae». As duas últimas não apresentam particularidades de realce. Assinalemos, apenas, a existência de elementos vasculares no corion e as origens linfáticas, no tecido conjuntivo interglandular, que irão contribuir para a formação de um plexo dérmico do qual resultam trônculos que atravessam a «muscularis mucosae» dirigindo-se ao plexo da sub-mucosa. O epitélio, porém, merece-nos uma descrição mais detalhada. De tipo simples, cilíndrico, apresenta numerosas invaginações tubulosas. Descobertas no intestino por GALEAZZI, e mais tarde descritas por LIEBERKÜHN, estas invaginações são conhecidas, habitualmente, com o nome de glândulas de Lieberkühn, embora em razão da sua constituição lhes assente melhor a designação de criptas. Muito abundantes e profundas, atingem as proximidades da «muscularis mucosae».

As células do epitélio intestinal são de dois tipos: pròpriamente ditas (enterocitos) e células caliciformes (tão abundantes no recto que as primeiras, «raras e comprimidas pelos elementos mucosos, mal se vêem») (19). As células próprias do intestino são elementos cilíndricos ou, melhor, prismáticos. Na sua superfície livre, voltada para o lúmen intestinal, apresentam uma estreita placa, estriada no sentido do seu eixo maior, que segundo RAMON Y CAJAL adere ìntimamente aos bordos das células vizinhas, constituindo uma espécie de forro contínuo. Muitos autores viram nesta estriação uma espécie de canalículos, através dos quais se daria a absor-

ção de produtos da digestão; outros, como HEIDENHAIN, SCHIEFFERDECKER, RAMON Y CAJAL, FIORE, etc., consideram-na resultante da existência de um pincel de curtos e finos bastonetes protoplasmáticos, rígidos, paralelos, unidos por uma espécie de cimento. CELESTINO DA COSTA (19) refere a opinião de que seriam cílios vibráteis que perderam a sua porção livre. Sob este prato estriado existe uma fina camada de aspecto granuloso que se continua, aos lados, com a membrana celular. BONNET, ZIMMERMANN, COHN, PRENANT (cit. in 20) descrevem, a seguir ao prato estriado, entre os elementos celulares, umas linhas cimentares (quadros cimentares) que coram de negro pela hematoxilina férrica; poderiam ser consideradas como um reforço da membrana fundamental ou como cápsula de secreção incompleta (RAMON Y CAJAL) (20). Esta substância obtura, por assim dizer, do lado apical, os espaços intercelulares; existiriam, segundo CHLOPKOW, nestes quadros, finos orifícios de comunicação com os espaços existentes ao longo das faces laterais das células.

O polo basal dos enterócitos atinge o tecido conjuntivo penetrando na derme, muitas vezes sob a forma de um prolongamento que se insere na membrana basal e que, como a raíz de uma árvore, extrairia do tecido conjuntivo os sucos nutritivos (RAMON Y CAJAL) (20).

No interior da célula encontramos o núcleo, situado na parte média (segundo FIORE (21) na união do 1/3 médio com o 1/3 inferior). No citoplasma pode ver-se um aparelho de Golgi entre o núcleo e o polo apical, condrioma em grânulos e filamentos, abundante sobretudo nos polos (o que estaria de acordo com a bipolaridade fisiológica da célula intestinal que apresenta actividade absorvente e excretora nos seus dois extremos). Não se têm evidenciado mitoses nas células de revestimento, mas sim nos elementos das criptas (que são, afinal, idênticos), onde se dariam os processos de regeneração epitelial.

Existem no recto, como dissemos, numerosíssimos elementos caliciformes, mucíparos. Com o soma alargado numa cavidade (teca), o seu aspecto varia com as fases de actividade, correspondendo a forma volumosa ao estado pré-ex-

cretório. Muitas vezes, porém, a eliminação é gradual, contínua, pelo que não se notam diferenças muito evidentes do seu volume. O núcleo destas células, achatado e muito cromático, encontra-se na base, ou pé, conjuntamente com o citoplasma, no qual existe um aparelho de Golgi. Embora não se saiba, exactamente, o significado destas células, comportam-se como verdadeiros elementos secretores mono-celulares, estáveis, que não apresentam destruição do protoplasma durante o ciclo secretório, excepto no que diz respeito ao seu extremo superficial.

O revestimento epitelial do canal anal é muito diferente do da região pélvica. Uma linha sinuosa (linha ano-rectal) marca a transição de um epitélio para o outro. Para baixo desta linha, a mucosa anal acusa uns levantamentos longitudinais (colunas de Morgagni). O epitélio é pavimentoso estratificado, sem pelos nem glândulas, e, posto que se possam observar, ainda, algumas criptas de Lieberkühn na zona média do canal, estas desaparecem progressivamente. No córion encontrámos formações linfocitárias e largas veias sinuosas (CELESTINO DA COSTA).

Inervação intrínseca

Descrevem-se, como se sabe, dois plexos intrínsecos no tubo digestivo (o recto incluído): o plexo sub-mucoso, ou de Meissner, e o plexo mientérico, ou de Auerbach, aquele situado na celulosa, este entre as duas ordens de fibras da muscular.

Não é fácil, até porque a concordância anda arredia entre os diferentes autores, traçar um esquema da inervação do intestino terminal. BARD (24), por exemplo, afirma que lhe é impossível fazer, presentemente, uma descrição clara.

Os ramos simpáticos e parasimpáticos, aferentes, dispõem-se no tecido conjuntivo da adventícia formando um emaranhado de fibras, geralmente amielínicas, cujos prolongamentos atingem a sub-mucosa e a muscular onde, conjun-

tamente com células e fibras intrínsecas, formam os plexos de Meissner e Auerbach (*).

RAMON Y CAJAL (20) estabelece que o plexo de Auerbach, centro automotor do intestino, é formado por uma rede de feixes simpáticos, que apresenta gânglios, na qual se encontram dois tipos de células: umas, pequenas, com cilindro-eixo (fibra do plexo) e dentritos curtos e verrugosos, que terminam livremente dentro do gânglio; outras, maiores e provàvelmente menos numerosas, com expansões, todas elas longas, que caminham nos cordões interganglionares, ignorando-se o seu paradeiro (**). Juntamente com estas células existem fibras, finas e médias, de passagem de um gânglio para o outro, e fibras grossas, provàvelmente provenientes da medula, que se dividem nos gânglios fornecendo ramificações pericelulares. No plexo de Meissner, menos rico que o anterior, descreve RAMON Y CAJAL (20) massas celulares, em gânglios, sem distinção marcada entre os diferentes prolongamentos somáticos, os quais se dirigem de gânglio para gânglio. Dos feixes nervosos deste plexo procedem fibras destinadas às glândulas e às vilosidades intestinais.

E. MÜLLER (cit. in 22) admitiu, também, dois tipos de neurónios intestinais: os de tipo I, multipolares, com cilindro-eixo longo, representariam células pneumogástricas emigradas; os de tipo II, poliédricos, com dois ou mais prolongamentos iguais, seriam neurónios «simpáticos» periféricos. O plexo mientérico do estômago humano estaria exclusivamente constituido

---

(*) — Nem todos os autores concordam com esta individualidade dos plexos. LANGLEY sugeriu, em 1921, que os plexos entéricos deveriam ser considerados como uma sub-divisão do sistema nervoso autónomo, propondo que fossem designados, no conjunto, por sistema nervoso entérico. KUNTZ (1953) considera, também, a divisão artificial e que eles funcionam como uma unidade.

(**)—DOGIEL descreveu, em 1895, no plexo mientérico, células de tipo I (com cilindro-eixo longo, que pode ser seguido até à muscular) e de tipo II (com vários dentritos e um prolongamento muito parecido com o axónio). As primeiras seriam neurónios motores; as segundas, sensitivos, destinados a recolher as impressões da mucosa. RAMON Y CAJAL (20) não partilha desta opinião.

por neurónios de tipo pneumogástrico; no delgado existiriam os dois tipos em proporções semelhantes, enquanto que no grosso seriam mais numerosos os elementos do tipo I. No plexo sub-mucoso do intestino predominariam os neurónios simpáticos. SCHWAB (22) indica que no plexo de Auerbach do intestino grosso e do recto (onde parecem ser mais numerosos os neurónios) prepondera o mesmo tipo de células que se encontram no restante intestino.

O modo de articulação dos plexos intrínsecos com o sistema nervoso vegetativo extrínseco é sugerido por FULTON (23), por exemplo, da seguinte maneira: as fibras pré-ganglionares parasimpáticas estabelecem sinapses com as células do plexo mientérico, enquanto que as fibras simpáticas post-ganglionares inervam directamente as fibras musculares lisas, as glândulas, e os vasos sanguíneos. BEST e TAYLOR (26) opinam, igualmente, que as fibras parasimpáticas não terminam directamente sobre as fibras musculares lisas, articulando-se com os neurónios intrínsecos e que as fibras simpáticas não têm, provàvelmente, relações com os gânglios entéricos, destinando-se, na sua maior parte, aos vasos sanguíneos.

C — Fisiologia ano-rectal

Consideraremos sob este título apenas algumas generalidades, exceptuando a absorção que, pela importância que reveste no nosso estudo, será tratada, na especialidade, num capítulo àparte.

Quando se considera o recto em face dos segmentos anteriores do intestino, pode reconhecer-se a sua pobreza de movimentos, de actividade digestiva e de absorção. Estes processos, que têm a máxima acuidade ao nível do delgado, sofrem, depois, uma queda progressiva, de tal modo que, quando os resíduos alimentares atingem o recto, este se comporta, fundamentalmente, como uma estação de armazenagem e expulsão. Isto não significa, necessàriamente, uma apatia total, nomeadamente quanto à absorção. Com efeito, a mucosa absorve, e bem, numerosíssimas substâncias.

O recto não tem, pràticamente, movimentos peristálticos (HORSCH) (10), (RUSHMER) (cit. in 25), assim como não tem, também, contracções não propulsoras do tipo das que se encontram, ainda, no ascendente e no transverso e que se destinam a promover a mistura das matérias alimentares residuais e a facilitar a absorção da água. Contrai-se fortemente, todavia, durante a defecação. Segundo YOUMANS (27) o reflexo da defecação pode ser desencadeado quando a pressão intra-rectal atinge 40-50 mm de mercúrio. Existe, todavia, uma sensibilidade muito grande na parede rectal para as diferenças de tensão; ZIMMERMANN (cit. in 22) demonstrou que uma pressão de 20 mm já determina a necessidade de evacuar e que se chegam a analisar diferenças de pressão da ordem de 2 ou 3 mm de mercúrio.

Os movimentos intestinais passam-se, em grande medida, nos domínios da inervação intrínseca. Segundo YOUMANS, BEST e TAYLOR, entre outros, os nervos extrínsecos dizem mais pròpriamente respeito à sua regulação do que à sua iniciação. Com a destruição da medula lombo-sagrada desaparecem os movimentos do cólon distal; regressam, todavia, passado algum tempo, condicionados pela inervação própria. A defecação existe, então, mas sem controle voluntário.

A estimulação simpática determina contracção do esfíncter interno e relaxamento da parede rectal (retenção do conteúdo); o parasimpático tem um efeito contrário. Mas não se pode dar a estas conclusões um carácter demasiado absoluto, porque nem sempre há concordância entre as observações dos diferentes autores no que se refere à acção dos nervos extrínsecos sobre a musculatura intestinal. BARD (24) indica que não existe uma separação distinta entre a função das fibras simpáticas e parasimpáticas no intestino distal. De acordo com YOUMANS (27), muitos dos resultados equívocos obtidos pela estimulação dos nervos destes departamentos autónomos seriam devidos ao facto de cada um poder conter, em proporções variáveis com a espécie e mesmo com o animal, fibras colinérgicas e adrenérgicas. A natureza da resposta à estimulação vegetativa pode depender, além do mais, do estado de tonicidade das fibras musculares.

Não se pode olhar o recto, da mesma forma que o cólon distal, como orgão de secreção. Esta, na dependência, pràticamente, das numerosas células caliciformes, pode tornar-se, em todo o caso, abundante em consequência de processos irritativos ou inflamatórios. Pode, porém, em certas condições, falar-se numa excreção, ao nível do intestino grosso, de água e substâncias solúveis de baixo peso molecular, por processos de difusão e osmose, sobretudo se essas substâncias vão sendo simultâneamente eliminadas do lúmen intestinal. Isto, que é também verdadeiro para a mucosa rectal, pode ter, entretanto, um certo carácter antifisiológico.

Para finalizar, diremos que a temperatura média rectal é, no homem, de cerca de 36,9° (36,2 - 37,6) (SPENCER, 1956); que o pH é próximo de 7 (7,4 segundo HORSCH) (10); que a ampola não contém água no estado normal, limitando-se a quantidade de líquido a cerca de 1 a 3 ml de muco (10). As fezes, que só se encontram no recto nas proximidades da defecação, são semi-sólidas (normalmente), contendo cerca de 70 % de água (24,26). A pressão sobre o conteúdo pode ir de 0 a 50 mm de mercúrio.

III

ABSORÇÃO

Pela importância que tem, no nosso caso, o conhecimento dos processos de absorção, justifica-se que lhes dediquemos um capítulo especial. A atenção será, sobretudo, dirigida para o caso das drogas e, como é lógico, para o que se passa na zona ano-rectal. Os ensaios a que procedemos tiveram, porém, um carácter eminentemente comparativo; além disso, nem sempre é fácil, ou mesmo possível, analisar estes mecanismos num plano exageradamente circunscrito. Por isso não surpreenderá a extensão a outras vias, em especial à via oral, a que muitas vezes recorreremos.

Consideraremos, em esquema, os seguintes pontos:

A — Distribuição vascular na absorção ano-rectal. O problema da travessia hepática.
B — A absorção ao nível celular. Cinética.
C — Interesse da via rectal na terapêutica. Comparação com outras vias de administração de medicamentos.

A — Distribuição vascular na absorção ano-rectal. O problema da travessia hepática.

Talvez que um dos principais motivos do desenvolvimento da terapêutica por meio de supositórios tenha nascido de um conceito que depois se revelou imperfeito: o de que as drogas, assim administradas, entravam, pelo menos na sua maior extensão, directamente na circulação de retorno, sem passar, primàriamente, pelo fígado.

Das considerações que fizemos sobre a anatomia vascular ano-rectal tira-se que três caminhos, ou vias, são oferecidos à absorção: a veia cava inferior (via venosa directa), por intermédio das veias hemorroidais inferiores e médias; a veia porta hepática, que recebe o sangue das veias hemorroidais superiores; e o sistema linfático, que drena, em última análise, para a veia cava superior, fugindo também à acção imediata do fígado.

Muito se tem escrito sobre este assunto (2, 5, 7, 8, 18, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35...). RAVAUD foi um dos principais responsáveis pela agitação verificada ao afirmar, em 1936 (Thése Doct. Pharm., Univ. Paris), que «os medicamentos administrados em supositórios chegam à circulação geral como se tivessem sido administrados por injecção intravenosa, isto é, sem terem que franquear a barreira hepática». Esta opinião, que não era, aliás, inteiramente nova (pois ZUNZ em 1930 (28) justificava a velocidade de absorção de certos alcalóides, maior por via rectal que por via oral, com o facto de ser evitado, no primeiro caso, a paragem no fígado) fez escola, tendo influenciado muitos autores. Porém, a reacção surgiu e caiu-se, então, por vezes, no extremo oposto, como o fez CESTARI (1941) (cit. in 2, 18), minimizando-se excessivamente a importância das vias linfática e sanguínea directa. Várias foram, decerto, as razões responsáveis pela confusão e divergência de opiniões verificadas, entre elas erros de interpretação da circulação ano-rectal (em que caíram, nomeadamente, numerosos farmacologistas, como ZUNZ, STARKENSTEIN, MEYER e GOTTLIEB), a admissão de uma localização demasiado baixa, mesmo perineal, para o supositório (erro que cometeu RAVAUD, por exemplo) e o facto de a maior parte dos resultados experimentais terem sido obtidos em animais frequentemente muito diferentes, anatòmicamente, do homem e extrapolados, depois, para este.

CESTARI fez notar que, para que os fármacos fossem, realmente , absorvidos pelas hemorroidais inferiores, seria necessário que o supositório permanecesse na região anal, o que, na verdade, não se pode verificar, senão em condições anormais, dada a tonicidade dos esfíncters. Os seus ensaios

com clisteres e supositórios rádio-opacos mostraram uma localização ampolar, portanto fora da zona drenada por aquelas veias. Afirmou, concretamente, que «qualquer substância introduzida, de qualquer maneira, por via rectal, pára ao nível da ampola, pelo menos a 7-8 cm do orifício anal e a 2-3 cm para cima da região do esfíncter externo»..., e que, por esta razão, «as fracas quantidades que, da substância, chegam directamente à veia cava, são as que passam pelas anastomoses entre as veias hemorroidais inferiores e as superiores, assim como as que são absorvidas pelas vénulas, muitas vezes ausentes, que provêm das hemorroidais médias». O próprio RAVAUD não ignorou a existência destas anastomoses e admitiu que, se bem que a maior parte dos medicamentos administrados em supositórios escapem à travessia hepática, uma parte será levada para este órgão.

O problema não é o do enema, especialmente se volumoso, que sobe muito nos cólons, como fazem notar QUEVAUVILLER e M.lle JUND (18). Mas, no caso do supositório, a sua localização no recto, quando funde ou dissolve, condicionará a via de absorção predominante. RAVAUD afirmava, então, que aquele se encontrava em contacto com a mucosa da região perineal. Que assim não acontece apontou-o CESTARI. QUEVAUVILLER e M.lle JUND (cit. acima) determinaram, por toque com uma sonda, a distância mínima de 9 cm (no homem) e 7 cm (na mulher) atingida por supositórios de manteiga de cacau após a sua introdução. Confirmaram, de um modo mais rigoroso com supositórios rádio-opacos, que estes atingem, quase imediatamente, uma região da ampola a 6 cm, pelo menos, do ânus, onde se imobilizam até à fusão completa. Concluem que, se uma parte do medicamento se pode dirigir pelas anastomoses para as veias ilíacas, outra parte, não menos importante, seguirá a veia porta. FUMANERI (40) é também de opinião que, dado que o supositório tem tendência a subir no recto após a introdução (encontrando-se, ao fim de poucos minutos, a 6-9 cm do orifício anal), os fármacos são sobretudo absorvidos pelas veias hemorroidais superiores. BUCHER (41) verificou em ratos, com supositórios de fosfato de sódio radioactivo, que, quando a absorção tem lugar

na metade inferior do recto (supositórios de 0,5 cm), passam pela veia porta 25 % do produto e 75 % seguem directamente para a circulação geral, enquanto que, se a absorção se faz nos 2/3 inferiores (supositórios de 2 cm), se encontra cerca de 50 % da substância em cada via. FABRE e M.lle REGNIER (34) administraram sulfanilamida em cães, analisando o sangue colhido por punção da veia mesentérica (representando o sangue drenado pelas hemorroidais superiores), da ilíaca interna (sangue que chega à circulação geral sem passar pelo fígado) e da jugular (doseamento da sulfa total, absorvida por uma e outra vias); verificaram, usando vários excipientes, uma distribuição da droga pelas vias directa e hepática. CANALS (20) refere experiências feitas conjuntamente com MARIGNAN e M.lle CORDIER (42, 43), com fosfato de sódio, em cães; conclui que não se pode predizer a proporção da passagem do composto por qualquer das vias e que não se podem tirar conclusões da implantação do supositório. Há a contar com a influência da repartição anatómica do feixe venoso rectal, variável de animal para animal e, sobretudo, com os deslocamentos do supositório no recto após a fusão. Semelhante opinião emite ERBE (9): uma parte do medicamento, absorvida na zona mais inferior da mucosa rectal, acaba, pela existência de anastomoses, por passar para o sistema da veia porta, sendo difícil de dizer em que proporção, pois isso dependerá da velocidade de absorção, de particularidades anatómicas individuais (existência de mais ou menos anastomoses), do bloqueio de um ou outro ramo por compressão pelas fezes, hemorroidas, etc. SOOS (44) faz também referências à possível influência de processos patológicos ano-rectais.

Até aqui temo-nos limitado, apenas, a considerações sobre a absorção vascular sanguínea. Mas, que papel desempenhará a via linfática nestes processos? FABRE, M.lle REGNIER e GRASSET (36) apontaram, em ensaios com sulfanilamida em cães, o predomínio da absorção linfática sobre a sanguínea, enquanto que CHEYMOL, BUFFET e LECHAT (32) indicaram a rede venosa como principal via de absorção para os medicamentos hidrosolúveis e o sistema linfático para os liposolúveis. To-

davia, os mesmos FABRE e M.lle REGNIER (34) acabaram por desprezar, pràticamente, a absorção linfática. No decurso de uma série de experiências sobre as importâncias relativas da drenagem sanguínea e linfática (36, 37, 38, 39, 67) verificaram, no que diz respeito à região ano-rectal, teores, no quilo, sensìvelmente iguais ou inferiores aos encontrados no sangue. Mesmo que a droga encontrada no sistema linfático representasse sòmente absorção ao nível do recto, e não tendência para um equilíbrio entre todos os fluídos do organismo, seria ainda negligenciável, dado o fraco volume da linfa em comparação com o do sangue.

Todavia, a despeito de todos os argumentos e de toda a discussão levantada em torno da questão da barreira hepática, somos de opinião que ela tem, em certa medida, mais interesse teórico do que prático, pois o sangue acabará por passar pelo fígado seja qual for a via de administração ou de absorção, e, em virtude da grande velocidade da corrente sanguínea, não será, certamente, muito grande a demora. Só escapará ao fígado a droga que, entretanto, tenha sido fixada pelos tecidos.

B — **Absorção ao nível celular. Cinética**

A absorção, como fez notar HENNIG (45), é a passagem de substâncias que se encontram fora da rede vascular para o sangue e pode efectuar-se a partir de qualquer órgão ou tecido. Mas este é apenas um conceito para o termo, porque, reduzida à escala celular, a absorção traduz, simplesmente, a entrada numa célula dos produtos com os quais ela é posta em contacto.

Quando não se pratica uma solução de continuidade num epitélio de revestimento, seja ele a pele, o epitélio do tubo digestivo ou de qualquer outro orgão, aquele representa o primeiro obstáculo e quiçá o mais importante, porque o seguinte, a parede dos pequenos vasos, é, em regra, muito mais permeável. Embora com excepções, como é o caso dos capi-

lares do sistema nervoso, as células do endotélio capilar deixam-se atravessar fàcilmente, nos dois sentidos, por iões e moléculas relativamente pequenas, como a ureia e a glicose ou, ainda, proteínas de peso molecular baixo (os capilares do fígado e do baço são, segundo indicam STARLING e EVANS (79), fàcilmente permeáveis às proteínas). Não será de estranhar, portanto, que a nossa atenção seja atraída, sobretudo, para o que se passa na primeira barreira celular.

De particular interesse se revestem os fenómenos ao nível da membrana da célula. Mas, embora a absorção diga respeito, primàriamente, à membrana, não se pode excluir, sobretudo nos processos activos, a participação do restante protoplasma (*).

A membrana com que nos temos que haver, plasmática, é uma formação exoplásmica que nada tem que ver com as estruturas histològicamente demonstráveis e morfològicamente definidas, membranas de secreção ou secundárias Existe em todas as células e distingue-se, do ponto de vista físico-químico, do restante citoplasma. Regenera-se imediatamente quando, por microdissecção, se fere ou se separa um fragmento duma célula e parece ser, segundo STARLING e EVANS (79), uma camada de condensação formada numa superfície de separação de acordo com as leis da tensão superficial. Mantém a individualidade da célula e, pela sua permeabilidade particular, impede que o citoplasma se misture com os fluidos ambientes. Condiciona a entrada ou a saída de produtos da célula.

O que se sabe da estrutura desta limitante citoplasmática é ainda vago e baseia-se, em grande parte, em concepções teóricas tiradas do seu especial comportamento fisiológico ou farmocológico. Uma das primeiras e mais importantes hipó-

---

(*) — MONNIER e MONNIER (50) indicam que, segundo STOKOWSKI (1960), é exageradamente esquemática a divisão, tão marcada, entre citoplasma e membrana. Existem, naquele, partículas sub-celulares, entre as quais as mitocôndrias, que são, igualmente, sede de processos activos de transporte. Poderia, pois, ser legítimo considerar milhares de membranas no interior de cada célula.

teses sobre a sua constituição foi emitida por OVERTON, ao verificar que, sendo pràticamente impermeável para substâncias hidrosolúveis, como sais, açúcares ou amino-ácidos (que exigem outras explicações para a sua penetração na célula), se deixa atravessar fàcilmente por muitas substâncias liposolúveis. Daí, ter-lhe OVERTON admitido uma estrutura lipóidica, abundante em moléculas de colesterol e lecitina. Vários factos, como a acção hemolítica do éter e dos sais biliares e a circunstância de os óleos molharem a superfície de certas células, coadunam-se com esta concepção que permite, também, interpretar satisfatòriamente a absorção de muitos compostos solúveis nas gorduras. Há, com efeito, numerosas observações nos domínios da absorção que suportam a ideia da existência de uma barreira lipídica à superfície das células. Todavia, esta concepção é, em certos aspectos, insuficiente, e daí o ter-se admitido uma estrutura lipoproteica, como a que se pode encontrar, por exemplo, em SCHMIDT (78) (*) ou, com aceitação mais geral, em DAVSON e DANIELLI (cit. in 50, 79) (**). Porém, uma tal limitante, contínua, não permite, ainda, compreender a absorção de muitas substâncias, como a água, iões, ou moléculas lipo-insolúveis. Em trabalhos de COLLANDER e BÄRLUND, e de COLLANDER (cit. in 295) consi-

---

(*) — De acordo com esta representação, as moléculas proteicas dispor-se-iam paralelamente à superfície da célula, em camadas alternantes com as de moléculas lipóidicas, orientadas num sentido perpendicular.

(**) — Segundo estes autores, a membrana celular seria formada por uma dupla camada de moléculas lipídicas, orientadas perpendicularmente, em palissada e que têm adsorvidas nas suas faces interna e externa uma capa de moléculas proteicas parcialmente desnaturadas ou hidratadas. As moléculas lipídicas apresentariam grupos polares hidratados na interface O/A, estando o polo negativo mais próximo da água. Na realidade, uma membrana puramente lipídica não explica certas circunstâncias como a tensão superficial das células, muito mais baixa do que o que poderia ser esperado de uma interface óleo/água (295). A adsorção de substâncias, como as proteínas, à sua superfície, poderia constituir uma justificação.

dera-se, então, a membrana celular formada por uma delgada camada de natureza lipídica atravessada por pequenos poros, pelos quais penetrariam as substâncias polares, se as suas dimensões moleculares fossem compatíveis com as das aberturas. Por sua vez DANIELLI e HARVEY (cit. in 295) admitiram a existência de uma estrutura lipídica bimolecular, com poros, revestida numa e noutra faces por uma camada monomolecular proteica que forraria, também, a parede dos orifícios (fig. 1).

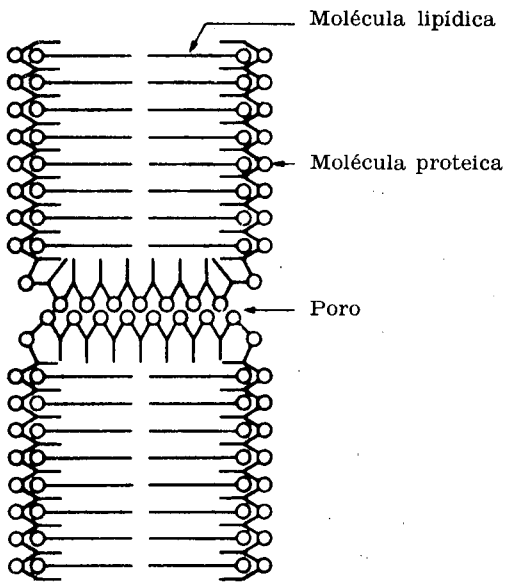


Fig. 1

Membrana celular, segundo Danielli (cit. de Ariëns) (304)

Tanto quanto se sabe actualmente devem, realmente, existir na limitante celular poros de calibre específico. Muitos métodos têm sido propostos para os medir, entre outros por NEVIS (1958) e SOLOMON e col. (1960), com base em trabalhos de KROGH (1944), PAPPENHEIMER (1951), RENKIN (1954, 1955). Assim, NEVIS (cit. in 50) concluiu pela existência, na membrana dos glóbulos rubros, de poros com 16 Å de diâ-

metro, ao passo que SOLOMON (cit. in 50) os cifrou em cerca de 4 Å. MULLINS (loc. cit.) justifica as diferenças encontradas nos padrões da absorção celular do Na^+ e do K^+ pela presença de poros, de calibre concordante com os dos iões hidratados, ocorrendo a passagem de acordo com um mecanismo de competição de moléculas de água entre os iões e as paredes dos poros.

As membranas das células vivas são portadoras de cargas eléctricas. Uma película com carácter selectivo colocada entre duas soluções electrolíticas polariza-se, distribuindo-se os iões, nas superfícies interna e externa, numa dupla camada (BERNSTEIN-HÖBER, HELMHOLTZ). Pode comprender-se que, nestas condições, uma membrana lipídica com grupos polares orientados, fàcilmente permeável para o K^+ mas não para o Na^+, mais volumoso (entendendo-se os iões hidratados), apresente uma diferença de potencial entre as suas duas faces. Segundo este esquema, fundamental para a explicação dos fenómenos da excitabilidade celular, existe nos tecidos excitáveis uma elevada concentração de potássio dentro da célula, em oposição ao exterior, onde o sódio o substitui, sendo o interior da membrana de carácter electronegativo em relação à superfície externa. A manutenção destas diferenças de concentração iónica é um fenómeno da célula viva que exige dispêndio de energia.

Se se admitir para a membrana celular uma permeabilidade selectiva do tipo da das simples membranas de diálise, pode-se conceber a existência de um outro tipo de equilíbrio iónico, que foi definido por DONNAN como «equilíbrio de membrana». Uma tal película é permeável apenas para as partículas mais pequenas (cristalóides) em solução verdadeira e não para as mais volumosas, como as moléculas proteicas. Separa duas soluções electrolíticas diferentes: o meio extracelular e o conteúdo da célula, este rico em moléculas proteicas coloidais, parcialmente ionizadas, que, dado o seu carácter anfotérico, apresentam, para os valores fisiológicos do pH, carga negativa. Como os aniões proteicos não dialisam, mas o fazem os catiões e outros aniões, as soluções separadas pela membrana, embora elèctricamente neutras, não apresentam igualdade de concentrações iónicas no equilíbrio que é

definido, antes, pela igualdade dos produtos de concentração dos iões difusíveis. Nestas condições teremos, em esquema:

Membrana

1	2
Interior da célula	Meio extracelular
$[P^-]$	
$[B^+]$	$[B^+]$
$[A^-]$	$[A^-]$

e:

$$[A^-]_1 \times [B^+]_1 = [A^-]_2 \times [B^+]_2$$

As partículas proteicas (P^-) não podem atravessar a membrana; mas orientam-se nas suas imediações por atracção electrostática das partículas carregadas positivamente que se dispõem para o exterior, possìvelmente mesmo dentro da própria membrana, que ficaria, assim, polarizada.

É evidente que, para que uma substância passe através de uma membrana celular, qualquer que seja a sua constituição, é necessário, não só que esta lhe seja, de alguma forma, permeável, mas também que exista qualquer força que movimente as partículas de um lado para o outro. Em muitos casos, provàvelmente no de numerosas drogas, o fenómeno deve ser passivo, por simples difusão, condicionado, sobretudo, por mecanismos puramente físicos ou físico-químicos: coeficientes de difusão das drogas, coeficientes de partilha no sistema óleo-água, diferenças de concentração dentro e fora da membrana, diferenças de pH e de pressão hidrostática, dimensões relativas das partículas e dos poros para as substâncias que seguirão este caminho e, ainda, no caso de partículas carregadas, natureza da carga, polarização da membrana e diferenças de potencial electroquímico. Mas há mais: a transferência pode ser influenciada por ligações com proteínas, formação de quelatos, etc. E pode resultar, também, que, embora o movimento da droga seja puramente passivo,

dependa de condições ditadas por mecanismos activos, os quais podem estar na base de diferenças de pressão, de pH, de gradientes de concentração, etc. (Van Os e col.) (295).

Não é fácil, como se vê, falar sobre este assunto, e muito menos estabelecer regras ou esquemas. Limitar-nos-emos, por isso, a focar um ou outro aspecto que nos pareceu mais interessante e, sobretudo, com maiores possibilidades de relação com os casos que foram objecto deste trabalho.

A *difusão* é um processo de transporte passivo fundamental para a penetração de muitas drogas numa membrana, seja esta, por exemplo, a parede de um capilar ou esteja reduzida à escala de uma membrana celular. Engloba a passagem por poros e a dissolução nos constituintes da membrana.

Grande número de drogas são bases ou ácidos orgânicos fracos que se encontram, em solução, ionizados numa extensão regulada pelo pH do meio e de acordo com o seu pK_a, segundo a equação de Henderson-Hasselbalch:

para os ácidos

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

e para as bases

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

Desde que, habitualmente, apenas a forma não ionizada das drogas é liposolúvel (49) (os iões, fortemente hidrófilos, não o são ou são-no escassamente) compreende-se fàcilmente que, neste tipo de transporte que se apoia na estrutura lipídica da membrana, a liposolubilidade das moléculas indissociadas e a sua concentração sejam factores fundamentais

(*) — Seguimos, aqui, a representação que se encontra, usualmente, nos livros de Farmacologia, em que se adopta a constante de dissociação acídica da base, relacionada com a constante de dissociação básica pela equação $pK + pK = 14$.

para a extensão da absorção. Esta prolonga-se até se atingir um estado de equilíbrio, em que haverá igualdade de concentrações de moléculas íntegras de um e outro lados da membrana; outrotanto não acontecerá com a forma ionizada, a menos que o pH seja o mesmo de ambos os lados da barreira (*). É muito grande a importância destes processos no organismo, a eles estando ligada a absorção de muitos fármacos no tubo digestivo (que é o caso que nos interessa considerar), mas existirão, também, na chamada barreira sangue-encéfalo, no túbulo renal (onde podem explicar alguns aspectos da eliminação urinária de drogas), etc.

A *difusão facilitada,* assim designada por DANIELLI, seria um tipo especial de transporte em certos casos cujos movimentos não podem ser explicados por simples difusão. Pode ser incluida nos processos passivos, mas apresenta muitos pontos de contacto com um transporte activo: existência de um transportador que complexa o composto de um lado da membrana, resultando numa forma muito mais lipossolúvel, mas que, desfeito o complexo do outro lado, difunde novamente para o ponto de origem para tomar nova molécula; saturação do mecanismo de transporte quando a con-

---

(*) — A relação entre as concentrações totais de um soluto (C_1 e C_2), de um e outro lados de uma membrana (por exemplo, lúmen gástrico/plasma), pode ser calculada por fórmulas derivadas da equação de Henderson-Hasselbalch. Assim, para os ácidos será

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

e para as bases

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

É possível, conhecendo os valores de pH de ambos os meios e o pK_a das drogas, saber a relação das concentrações, mas é também possível, conhecendo estas últimas, determinar o pH de um dos meios ou, então, pK_a de uma substância.

centração do substrato é demasiado alta; especificidade para um determinado tipo de estrutura molecular; competição entre dois substratos para o mesmo mecanismo; inibição por substâncias que interferem com o metabolismo celular. Todavia, como diferença fundamental dos processos activos, a substância não é, aqui, transferida contra gradientes de concentração (SCHANKER).

Entre os factores que podem influenciar a difusão passiva de drogas situa-se a ligação com proteínas. É um facto conhecido que muitas substâncias se ligam a proteínas no seu trajecto no organismo, criando um estado de equilíbrio entre iões ou moléculas adsorvidos e livres em solução. Este fenómeno tem várias consequências, entre as quais o aumento da absorção de um fármaco fracamente solúvel. Consideremos, por exemplo, o caso de uma droga que se dissolve muito pouco no lúmen intestinal, mas que se une fortemente a proteínas (é a fracção albumina do sangue as mais das vezes a solicitada): poderá, então, existir uma concentração tão baixa de produto livre no plasma ou na linfa que, a despeito da sua escassa solubilidade, se mantenha um gradiente de concentrações entre o lúmen intestinal e o líquido extracelular (VAN OS e col.) (295).

Os mecanismos passivos não servem, entretanto, para compreender a absorção de muitas substâncias lipo-insolúveis e de molécula já não muito pequena, como é o caso da glucose. HÖBER chamou «permeabilidade fisiológica» a estes casos de penetração celular de substratos normais do metabolismo. *Transporte activo* é a designação genérica por que se conhecem os processos que envolvem o concurso de energia da célula e cujas principais características já definimos ao referir a difusão facilitada. Muito haveria, certamente, a dizer sobre estes mecanismos que estão, não só, na base da absorção de muitas substâncias (das quais a própria água seria um exemplo) (26), mas se encontram, também, ligados a fenómenos de transferência através das barreiras que separam os diferentes compartimentos do organismo ou, ainda, a fenómenos de eliminação renal, nomeadamente de várias drogas. Trata-se, porém, de um assunto árduo e não saberíamos em que medida

poderia ser aproveitado nos nossos estudos. Não nos alongaremos, portanto, em considerações que, além de intempestivas, estão acima dos nossos actuais conhecimentos.

*
* *

É muito escassa a literatura que se dedica aos processos íntimos da absorção rectal. A atenção tem estado, geralmente, voltada para o que se passa nos segmentos mais altos do tubo digestivo e, sobretudo, para os produtos ou substratos normais do metabolismo. É admissível, porém, que, em particular nos intestinos, revestidos até ao recto pélvico pelo mesmo tipo de células, a intimidade dos fenómenos seja sempre a mesma e que as premissas que se põem num extremo também se possam pôr no outro, condicionadas, certamente, por particularidades anatómicas ou fisiológicas, exteriores ao fenómeno celular.

O intestino delgado é a superfície de absorção por excelência e é ao seu nível que os processos digestivos têm a maior acuidade. Mas isto não exclui a função absorvente ao longo do intestino grosso. A água, por exemplo, é absorvida na sua maior parte antes de se atingir o cólon distal, mas aqui, e também no recto, o processo, embora lento, é contínuo. BARD (24) indica que, com a possível exclusão do ferro, atravessa a mucosa intestinal pràticamente tudo o que lhe for apresentado em condições próprias e que os cólons podem absorver, numa extensão mais limitada, todos os produtos da digestão, com excepção, talvez, dos ácidos gordos. Segundo BELL, DAVIDSON e SCARBOROUGH (46) a absorção no cólon íleo-pélvico está confinada a água e a substâncias hidrosolúveis de peso molecular baixo, sendo excluidas as gorduras, proteínas e soluções fortemente hipertónicas.

O que se passa no recto é, em regra, esquecido pelos fisiologistas, o que é admissível, porque do ponto de vista fisiológico ele pouco mais representa do que uma estação de trânsito breve para as fezes que, embora possam conter, ainda, alguns substratos alimentares e pequenas quantidades de

enzimas dos segmentos superiores, estão constituidas pela massa, mais ou menos compacta, dos resíduos de uma análise ao longo de quase uma dezena de metros de tubo digestivo. Mesmo no caso da administração de clisteres nutritivos, estes, em regra de grande volume, não ficam confinados na ampola rectal e sobem, em maior ou menor extensão, nos cólons. Segue-se que muitas das diferenças observadas entre o recto e o intestino a montante não representarão uma desigualdade de padrões, mas sim de possibilidades ditadas pela sua especial situação. O interesse do recto como orgão de absorção está, entretanto, muito melhor evidenciado no campo da administração de drogas. Com efeito, é grande o número de fármacos que aí têm sido objecto de estudos experimentais e são hoje numerosos os medicamentos em formas rectais de comprovada eficácia terapêutica.

Várias razões, entre elas o facto de não se verificar «saturação» pelo aumento da concentração ou influência pela presença de outra droga, apontam para um processo passivo na absorção gastro-intestinal de muitos fármacos. Estes são, geralmente, como dissemos, bases ou ácidos orgânicos fracos que se ionizam, parcialmente, no lúmen do tubo digestivo; sendo válido o conceito lipídico da membrana tomam, então, um relevo particular a constante de dissociação do composto e o pH do meio em contacto com a célula (*).

(*) — HOGBEN e col. (52) admitiram, em resultado de ensaios no intestino do rato, que o pH do conteúdo intestinal pode não ser o mesmo, efectivo, existente no próprio ponto de absorção. BRODIE (304) refere que certos resultados implicariam uma permeabilidade maior da mucosa intestinal para moléculas neutras de substâncias acídicas do que para as de substâncias básicas. Ensaios com várias drogas mostraram que o pK_a limite, concordante com uma rápida absorção intestinal, é de cerca de 2,8 para os ácidos e de cerca de 8 para as bases. Assim, a proporção de moléculas indissociadas de um composto do primeiro tipo seria de 1/5000, e de 1/15 para compostos básicos, considerando o pH do conteúdo intestinal igual a 6,5. Ora as relações das concentrações lúmen intestinal/plasma de várias drogas sugerem um pH = 5,3 na superfície absorvente, o que é compatível, segundo o mesmo BRODIE, com a observação de que a mucosa intestinal segrega iões H^+.

Os ensaios de SHORE e col. (53) são favoráveis à existência, no estômago, de uma barreira selectivamente permeável para a fracção não ionizada de um electrólito fraco. Todavia, já TRAVELL em 1940 verificara, no gato, que a absorção da estricnina era muito mais intensa quando se alcalinizava o conteúdo gástrico. Experiências de SCHANKER e col. (54) revelaram, por sua vez, que bases fracas, fortemente dissociadas para os valores de pH que se encontram no estômago do rato, não eram absorvidas, em oposição ao que se passava com os ácidos fracos, pràticamente não dissociados. Aqui, também, a alcalinização do suco gástrico com bicarbonato de sódio, alterando a ionização, foi acompanhada de aumento da absorção dos compostos básicos e de paralela diminuição da dos produtos acídicos. Por seu turno, FABRE e col. (67) observaram, em cães, que os níveis de salicilato de sódio drenados no estômago, quer por via sanguínea quer por via linfática, baixavam, sobretudo nesta última, pela administração simultânea de bicarbonato, passando, além disso, a haver predomínio da absorção sanguínea. De importância é, ainda, a verificação feita por SCHANKER e col. da existência de valores de absorção de drogas com constantes de dissociação semelhantes proporcionais aos coeficientes de partilha lípido-água das moléculas não ionizadas (ensaios com barbitúricos).

Os padrões da absorção no intestino delgado e no intestino grosso são, tudo leva a crer, semelhantes aos do estômago. SHANKER, TOCCO, BRODIE e HOGBEN (48) reconheceram que a mucosa do intestino delgado do rato é fàcilmente permeável para as moléculas indissociadas e resistente à penetração da forma ionizada. Também aqui a constante de dissociação e o pH do conteúdo intestinal estão na base da velocidade de um processo de absorção que se pode considerar passivo, ligado à liposolubilidade da molécula. E assim é que, compostos com constantes de dissociação semelhantes, como são o barbital e o pentotal (tiopental) ou a antipirina e a *p*-nitroanilina, atravessam a mucosa em função da solubilidade, na membrana, da forma não ionizada. BRODIE (304)

indica que os ácidos serão, como regra geral, bem absorvidos no intestino se o seu pK_a for superior a 2 e que o mesmo acontecerá com bases de pK_a menor que 10.

O que se passa no cólon do rato mostrou-o SCHANKER (47) sobreponível ao observado no intestino delgado: ràpida absorção de ácidos e bases fracos. A acidificação do conteúdo cólico aumenta a absorção daqueles e diminui a das últimas. O papel da liposolubilidade na membrana foi ainda, e uma vez mais, posto em evidência pela proporcionalidade directa entre as taxas de absorção de nove barbitúricos e os coeficientes de partilha clorofórmio/água das moléculas não dissociadas.

O conceito de difusão passiva em função da liposolubilidade molecular que se tira destes ensaios «in vivo» é apoiado por experiências «in vitro». Recentemente DOLUÍSIO e SWINTOWSKY (55) mediram, em tubos especiais, a passagem de um certo número de drogas de uma fase, reproduzindo o meio intestinal a vários valores de pH, para uma outra de pH = 7, que representa o plasma, separadas por uma camada de ciclohexano (como «modelo» de uma barreira lipídica); os resultados são, segundo indicam, «compatíveis com a hipótese de que, para as drogas ensaiadas, a transferência está dependente da migração da fracção não ionizada».

Existem, todavia, drogas que, embora fortemente dissociadas no meio intestinal, são, do ponto de vista terapêutico, significativamente absorvidas. SCHANKER responsabiliza por este facto a existência, posto que em escassa concentração, de moléculas íntegras; a longa permanência no intestino traz consigo uma absorção contínua dos termos não ionizados, o que desloca o equilíbrio no sentido da sua formação. A comprovar esta hipótese está o aumento da absorção experimental de um soluto, quando nos ensaios de perfusão intestinal se procede à recirculação da solução.

Quando se trata de compostos orgânicos não ionizáveis, a liposolubilidade na membrana pode ser, ainda, o factor de penetração. Porém, no caso de iões orgânicos que, como dis-

semos, são normalmente lipo-insolúveis (*), a absorção é extremamente lenta quando comparada com a de moléculas não polarizadas (SCHANKER). Este autor (49) admite como mecanismos possíveis para a sua admissão no organismo:

— difusão muito lenta através da limitante lipídica;
— difusão por um limitado número de poros largos ou de espaços que possam existir entre as células do epitélio;
— difusão sob a forma de um complexo menos polar formado com alguma substância normalmente presente no lúmen gastro-intestinal;
— existência de um mecanismo de transporte, por substâncias vectoras, ou de mecanismos troca-iões.

De acordo, portanto, com estas concepções da membrana celular e com a penetração, predominante, de moléculas neutras por simples difusão, resultará que as substâncias hidrosolúveis são absorvidas em extensão muito limitada no tubo digestivo quando se encontram completamente ionizadas nas condições de pH local (estreptomicina, sais de amónio quaternário, etc.), ou quando as fracções indissociadas são muito pouco liposolúveis (caso, por exemplo, de algumas sulfamidas, como a sulfaguanidina ou o succinilsulfatiazol). Não electrólitos lipo-insolúveis (xilose, por exemplo) não serão, pràticamente, absorvidos, a menos que encontrem mecanismos que favoreçam a sua entrada (caso da glucose). A instabilidade das drogas no lúmen do tubo digestivo pode, também, demorar a sua absorção, como acontece, por exemplo, com o dicoumarol, substância acídica mas que precipita no meio gástrico.

Temos vindo a considerar, até aqui, a absorção por liposolubilidade na membrana. E qual será o papel dos pequenos

---

(*) — DOLUISIO e SWINTOWSKY indicam que, se bem que as drogas sejam, habitualmente, liposolúveis apenas no estado não ionizado, é possível que, em certos casos, a forma iónica seja suficientemente liposolúvel para atravessar a barreira gastro-intestinal. E pode acontecer, pelo contrário, que a molécula íntegra o não seja.

poros? SCHANKER e col. (48) indicam que, de acordo com os seus ensaios, estes podem constituir um factor ùnicamente no caso de substâncias de peso molecular reduzido. A área total destes poros seria muito pequena em comparação com a lipídica.

Os aspectos particulares da absorção que temos estado a discutir pressupõem a penetração das substâncias na célula epitelial (no enterócito, no caso do intestino). Todavia, como cita HENNIG (45), é também possível que, de acordo com WESTPHAL, se possa verificar outro tipo de absorção intracelular, interessando as células caliciformes após a excreção da sua mucina e antes que elas se voltem a fechar. Esta hipótese, a ser verdadeira, poderia ser especialmente importante no recto, particularmente rico naqueles elementos celulares.

Mas, a par da absorção intracelular, admite-se, também, a passagem através dos espaços intercelulares (absorção intercelular de R. HÖBER). Conforme este autor admitiu, em 1907, as substâncias liposolúveis seriam predominantemente absorvidas penetrando na célula e as hidrosolúveis sê-lo-iam, sobretudo, por via intercelular. Aliás, como vimos, SCHANKER admite que o trajecto intercelular poderia ser um dos factores para explicar a absorção de iões.

HAWK, OSER e SUMMERSON (56) pretendem, em face da acumulação de glóbulos brancos junto do epitélio intestinal durante a digestão (os quais migrariam para diante e para trás entre a linfa e o lúmen do intestino), que uma das suas funções poderia ser a de auxiliar a absorção, por fagocitose, de substâncias dificilmente solúveis.

*

* *

Se bem que nalguns trabalhos que consultámos se tenham abordado, de um modo muito vago, alguns aspectos que se podem considerar ligados à cinética da absorção rectal, a literatura que trata, verdadeiramente, deste problema, é ainda muito escassa, em contraste com a que se refere a outras vias de administração de medicamentos.

A RIELGELMAN e CROWELL (57, 58, 59) se devem uma série de considerações de ordem cinética sobre a absorção, em ratos, de compostos marcados com ^{131}I. E é também, pràticamente, às suas conclusões que se limitam as referências encontradas noutros trabalhos (60, 61).

Aqueles autores isolaram, com tampões, uma determinada secção da cavidade rectal dos animais e afirmaram que a absorção ocorre, nestas condições, como num cilindro com os extremos tapados, portanto ùnicamente em direcção radial. Baseando-se nas deduções de DÜNWALD e WAGNER sobre a difusão radial, chegam a uma equação de pseudo - 1.ª ordem:

$$\log (N - N_f)/N_o - N_f = - kt$$

em que

N = dose detectada pelo cintilador no tempo t;
N_f = dose detectada pelo cintilador no fim da experiência;
N_o = dose total administrada, determinada pelo contador de cintilação;
k = constante específica da equação de pseudo-1.ª ordem.

Esta equação representa, já, uma expressão simplificada e corrigida, de acordo com um conjunto típico de resultados experimentais, para o efeito da difusão da droga no veículo e para a sua distribuição na fracção do corpo do animal submetida ao detector (que permanece, nas condições da experiência, constante em relação ao volume total do organismo), visto que, se uma parte do produto regressa contìnuamente àquele segmento, o faz numa proporção constante em relação à quantidade total absorvida.

A equação só é válida, todavia, para as condições em que foi deduzida e pressupõe um certo número de premissas rígidas que, aliás, os próprios autores assinalam ou seja, que o coeficiente de difusão da droga não se altera com variações relativas da sua concentração, que existe um processo ideal de difusão não perturbado por movimentos peristálticos, etc.

Embora os resultados dos seus ensaios de absorção de vários compostos com ^{131}I possam ser rectificados de acordo com aquela equação de pseudo-primeira ordem, corrigida, RIEGELMAN e CROWELL estabelecem, como alternativa, a análise dos valores iniciais não corrigidos, altura em que os factores responsáveis pelos desvios estão reduzidos ao mínimo. É certo que, inscrevendo num sistema de eixos coordenados a percentagem de droga remanescente, no recto, em função do tempo, se obtêm traçados diferentes, em valor absoluto, conforme se usam os dados rectificados ou não. Todavia, para efeitos comparativos, qualquer método leva a idênticas conclusões e é essa a razão por que nos trabalhos posteriores utilizaram apenas as curvas de absorção obtidas de acordo com os dados iniciais.

Quer dizer: do ponto de vista prático, as leis que regem o processo da absorção rectal continuam a ceder o passo à simples comparação directa dos números experimentais...

C — Interesse da via rectal em terapêutica. Comparação com outras vias de administração de medicamentos

Pràticamente nulo quando se considera a absorção de produtos do ciclo digestivo, o interesse da via rectal alcança, hoje, particular importância na administração de drogas de acção sistémica. A prova está feita, quer experimentalmente, em animais e no próprio homem, quer na clínica, onde o grande número de fórmulas, comercializadas ou não, percorre quase toda a escala terapêutica.

Precisamente uma das principais vantagens apontadas para os supositórios (evitar aos medicamentos o trajecto hepático) é, talvez, como vimos, a que terá menor razão de ser. Outras há, porém, mais consistentes, entre as quais se podem citar (3, 4, 6, 8, 10, 18, 35, 51, 63, 64):

— eliminação dos inconvenientes da acção do ácido clorídrico do estômago ou dos fermentos da parte alta do tubo digestivo sobre os medicamentos;

— possibilidade de introdução de produtos mal suportados por via oral em razão do cheiro, sabor, acção emética ou irritante gástrica, etc.;
— alternativa mais cómoda (e com menos inconvenientes) que a via parenteral, quando a oral está contra-indicada ou é inacessível, como nos casos de perturbações ou lesões gástricas e de alterações do mecanismo da deglutição (disfagias, indivíduos inconscientes ou sob os efeitos de uma anestesia);
— facilidade de administração em crianças ou pessoas de idade.

Se é fácil imaginar ou compreender as vantagens da administração de medicamentos por via rectal, em particular sob a forma de supositórios, outrotanto não acontece quando se pretendem tirar ilações comparativas com outros modos de introdução de fármacos no organismo. E isso porque a literatura, já de si pouco abundante sobre este aspecto, nem sempre é muito coerente. Vejamos, numa rápida análise, as conclusões a que chegaram alguns dos que se debruçaram sobre o assunto:

— segundo ZUNZ (28), os efeitos de certos alcalóides são, por vezes, mais rápidos por via rectal do que por via oral;
— FABRE, M.lle REGNIER e GRASSET (36) verificaram, em cães, que as taxas mais elevadas de sulfanilamida eram obtidas por via intraperitoneal (efeito rápido, intenso e duradouro) seguindo-se, por ordem decrescente, a oral, a rectal e a intramuscular, com predomínio da drenagem sanguínea sobre a linfática na absorção oral, ocorrendo o inverso, de um modo marcado, no caso dos supositórios, a par da repartição equivalente que se nota nos casos de aplicação intramuscular ou intraperitoneal. Este trabalho enferma, porém, do defeito de a droga não ter sido veiculada sempre da mesma forma. Aliás, num artigo posterior, os mesmos FABRE e M.lle REGNIER (34) assinalaram que, quando se pretende com-

parar duas vias de introdução de um medicamento, é necessário que este seja administrado no mesmo estado. Nesta ordem de ideias puderam, agora, verificar igualdade ou mesmo predomínio da absorção por via rectal em relação à oral quando utilizaram, como excipientes, a manteiga de cacau ou a glicerina solidificada e, como droga, a sulfanilamida; em contraste, sendo o veículo a glicerina ou a água adicionada de propilenoglicol, a absorção dá-se melhor «per os», mas é de assinalar que não se pode falar, aqui, de absorção gástrica, porque o processo interessa também o intestino. Os mesmos autores observaram, no coelho, ausência de resposta à adrenalina administrada por via perlingual, mesmo em doses elevadas, enquanto que 2,5 mg dessa substância determinam uma subida de pressão, ligeira mas duradoura, quando introduzidos no recto. O dimetilaminoetoxi-*p*-tolilfenilmetano, anti-histamínico de síntese, mostrou-se, pelo contrário, mais eficaz na protecção do bronco-espasmo histamínico na cobaia (técnica de HALPERN) quando usado sublingualmente;

— de acordo com CHEYMOL, BUFFET e LECHAT (32) a via rectal será uma via de eficácia a aproximar da parenteral. A posologia que é, em geral, a gástrica, deveria, segundo indicam, ser da ordem de grandeza da usada por via cutânea;

— BÜCHI (31) afirma que a absorção por via rectal é, ordinàriamente, mais rápida que por via oral (onde é atrasada pela permanência no estômago) e mais completa (porque não sofre qualquer destruição);

— CANALS, MARIGNAN e CORDIER (43) compararam, no ratinho, a absorção do gluconato de cálcio ^{45}Ca, por via oral (em solução aquosa) e por via rectal (suspensão em manteiga de cacau), obtendo taxas superiores neste último caso;

— MASCHERPA (65, 66), que estudou, em cães, a absorção rectal dos cloridratos de efedrina, lobelina e adrenalina, fosfato de codeína e nitrato de atropina, numa base tipo

Suppostal, indica ter obtido resultados comparáveis aos da administração oral;

— DELAY e THUILLIER (69) reconheceram, experimentalmente, que a curarização por via rectal começa mais lentamente (4 a 6 min.) do que quando se usa a via venosa, prolongando-se, porém, durante mais tempo (a atonia persiste entre 3 a 5 horas). Determinaram, outrossim, que a dose curarizante média rectal é, para o coelho, de 0,010 g/Kg em tubocurarina;

— LECHAT e BOISSIER (70) referem ensaios no coelho, feitos por BLUME e NOHARA (1933), nos quais a absorção de salicilato de sódio foi mais elevada na administração por via rectal do que por via oral;

— BACKE-HANSEN (73) verificou que as concentrações sanguíneas obtidas com benzilpenicilina em supositórios de manteiga de cacau ou Imhausen H (formulados com laurilsulfato de sódio) atingiam cerca de 1/3 das determinadas pelas mesmas doses por via intramuscular;

— SIMON (7) justifica que sejam necessárias doses habitualmente superiores por via rectal, em relação à parenteral ou à gástrica, pelo facto de o excipiente que veicula a droga não ser absorvido ou o ser muito lentamente, atapetando a mucosa com uma camada viscosa que dificultaria a absorção;

— HORSCH (10) afirma que, em regra, a acção de um supositório é mais rápida no início que a de um comprimido e, nalgumas condições, apenas um pouco mais lenta do que a da administração parenteral. A acção de um medicamento poderá, também, ser mais intensa por via rectal;

— BOST e RUCKEBUSCH (68) verificaram, em coelhos, que a absorção rectal de eserina a partir de Suppocire AX se mostrou, por vezes, tão rápida como a de salicilato de eserina por via subcutânea;

— ANN MORGAN, TRUITT e FREY (72) compararam a absorção de ácido acetilsalicílico por via oral e por via rectal, em cães e em seres humanos. Para a via oral usaram comprimidos e para a rectal supositórios de

polietilenoglicois e de manteiga de cacau. Os ensaios mostraram, não só que a aspirina pode ser potencialmente perigosa por via rectal, provocando lesões da mucosa que podem ultrapassar a simples irritação, mas também que os níveis salicilémicos são, sempre, manifestamente superiores quando se utiliza a administração «per os»;

— segundo DIEBOLD (71), a 10-metoxi-deserpidina introduzida pelas vias oral ou rectal revela as mesmas propriedades no tratamento da hipertensão arterial, correspondendo 40 mg rectais, aproximadamente, a 30 mg por via oral;

— BECKLOFF e HEWITT (74) referem vantagens para o Pipazetato, no tratamento da tosse, por via rectal (em relação à via oral), especialmente em crianças.

Certamente que as referências feitas não esgotam as especulações sobre o, a nosso ver, importantíssimo problema do valor relativo das diferentes vias de introdução de drogas. Não se podem, entretanto, tirar outras conclusões de um conjunto tão heterogéneo de opiniões, que não sejam a de que, aparentemente, a administração rectal não é inferior, nos seus efeitos, à oral. É notório que um estudo comparativo de vias de absorção resulta numa tarefa extremamente ingrata e mesmo pràticamente impossível com base numa revisão bibliográfica.

Este é, por outro lado, um problema de múltiplas facetas. Em princípio, quando se desejam analisar os resultados obtidos por uma dada via em face do que se passa com outras, teria que se partir dum mesmo tipo de formulação. Mas, no aspecto prático, as formas farmacêuticas têm características próprias, que dependem do modo como são introduzidas no organismo, e é duvidoso que as conclusões de ensaios demasiado ideais possam ser extrapoladas para a terapêutica. É certo que, como admite DRILL (76), a via de administração influencia, geralmente, apenas a resposta quantitativa, embora haja casos em que a qualidade possa ser, igualmente, modificada. Também não se pode transportar, de ânimo leve,

o que se passa num animal de experiência (onde a maior parte dos resultados são obtidos) para o homem, motivo e finalidade desses ensaios. Encontram-se variações extraordinárias de espécie para espécie e, até, de animal para animal. Como diz WILSON (77), cada indivíduo é um caso particular e a dose de uma droga, necessária para produzir o seu efeito típico, pode variar de um para outro numa escala de quatro vezes ou mais. Isto resulta, por um lado, do facto de que, embora a absorção se passe, no íntimo, à escala celular, o que se mede são níveis tissulares ou efeitos farmacológicos, modificados por recursos metabólicos, fenómenos de armazenagem, eliminação, etc., que, se são fáceis de compreender em esquemas, como os de TEORELL, são, todavia, muito difíceis de equacionar em valor. Por outro lado, o estado em que se encontra a via aonde as drogas são depositadas pode levar a conclusões erróneas e muitas vezes contraditórias. Assim, a absorção por via intramuscular ou subcutânea pode ser modificada pela presença de edemas, congestão ou isquemia, e o estado de vacuidade ou replecção do recto ou do estômago não são, de modo algum, indiferentes. No caso especial da via oral (34), a absorção, de acordo com muitos autores, faz-se melhor a partir de um estômago cheio do que de um estômago vazio, ocasião em que, pela ausência de distensão, a superfície é menor e a circulação menos activa. Outros, porém, afirmam que o bolo alimentar pode englobar o medicamento, retardando a sua entrada na corrente sanguínea. O local predominante da absorção é, entretanto, o intestino, e a diluição nos alimentos é um factor negativo. Isto mesmo foi confirmado por FABRE e M.lle REGNIER (34), em cães, com numerosas drogas. Em nossa opinião, a via oral enferma muito, ainda, da incerteza do trânsito do estômago para o duodeno. E, de acordo com CAVALLITO e col. (75), se ela é, por várias razões, a mais conveniente, é, também, dadas as diferenças individuais, a de mais difícil controlo.

IV

FORMAS FARMACÊUTICAS PARA ADMINISTRAÇÃO RECTAL

A — Enemas

Os *Enemas,* injecções rectais ou, ainda, clisteres, podem definir-se como formas de veículo fluido destinadas a serem injectadas no recto. Conhecidos desde longa data, tiveram uma voga extraordinária nos séculos XVII-XVIII. Sem que tenham caído no esquecimento, o seu uso tornou-se, posteriormente, muito menos frequente e limitado, sobretudo, a fins evacuantes. Nos últimos anos, porém, o interesse cada vez maior da via rectal para administração sistémica de medicamentos levou ao aparecimento de algumas formas de enema, sobretudo de volume reduzido, merecedoras de atenção.

Os clisteres podem, em esquema, actuar localmente, no recto ou nos cólons, ou conter substâncias para serem absorvidas. Entre os primeiros situaremos os evacuantes ou purgativos (11, 80, 82) (água, soluções de sabão, soluções de cloreto de sódio, sulfato de magnésio, bicarbonato de sódio, glicerina, fel de boi, infusões de sene, emulsões de óleo de rícino ou de cróton, de azeite, de parafina líquida, os óleos vegetais ou minerais puros, etc.), alguns clisteres especialmente medicados para acção local (carminativos, emolientes, adstringentes, anti-inflamatórios, anti-helmínticos, anti-sépticos, etc.) e, ainda, os opacos para exame radiológico dos cólons (81).

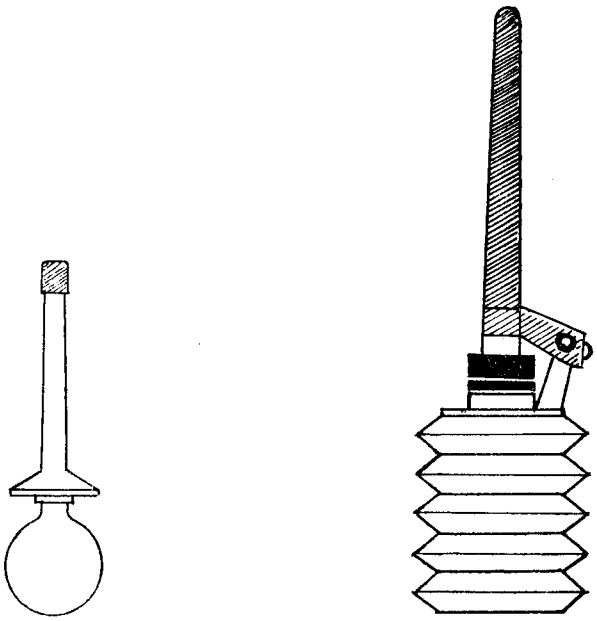
Os enemas serão constituídos por um líquido puro, geralmente a água, em casos especiais um óleo, ou por uma mistura ou um sistema de fases (solução verdadeira, solução coloidal, suspensão ou emulsão). A quantidade de líquido, que depende

do fim a que se destinam, pode variar de 1 ml a vários litros. Assim, poderemos falar de clisteres de volume reduzido (micro-clismas ou micro-enemas que têm, em regra, entre 1 a 10 ml), de pequeno volume (da ordem das dezenas de mililitros) e de grande volume (o qual pode atingir 1 a 3 litros). Estes últimos não se usam, a bem dizer, como modo de administração geral de medicamentos, a não ser no caso de soluções alimentares e, então, com velocidade muito reduzida. Destinam-se, sobretudo, a fins de limpeza. Os enemas medicados, que devem ser retidos, serão de volume pequeno.

Os sistemas de aplicação de clisteres são variados. Para volumes grandes usam-se recipientes, de capacidade conveniente, em vidro, ferro esmaltado, borracha, etc., colocados a altura tal que a pressão hidrostática force a entrada do líquido no intestino; ou então um sistema constituído por uma pera de borracha, dotada de válvulas, que aspira por um dos polos o líquido contido num reservatório, ejectando-o por uma cânula adaptada no polo oposto. Para clisteres altos usam-se cânulas ou sondas para enteroclise, longas, de 25 a 50 cm, e para os outros casos cânulas mais curtas, de vidro ou de ebonite, por exemplo, ou ainda sondas pequenas. Para pequenas quantidades de líquido podem usar-se peras de borracha ou seringas de vidro adaptadas a uma sonda. Existem conjuntos prontos para usar, constituídos por um pequeno saco de polietileno, que contém o produto, adaptado a uma cânula do mesmo material, rejeitando-se após terem sido usados.

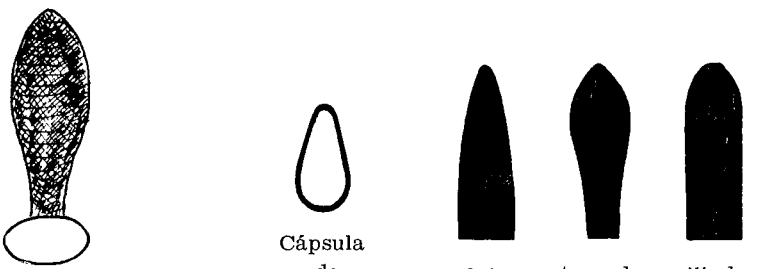
No caso particular dos enemas de volume reduzido há formas de administração, mais ou menos comercializadas, como as Microsondas, os Rectioles e os Clismatenes. Sob estas designações descrevem-se, em linhas gerais, microclismas para acção local ou sistémica que apresentam as seguintes vantagens sobre os supositórios comuns:

— a absorção não é estorvada pela presença de um veículo sólido;
— são fáceis de conservar, mesmo em climas quentes;
— têm uma apresentação higiénica, estéril se necessário;



Rectiole

Clismatene



Recto-tampão

Cápsula de gelatina

cónico torpedo cilindro

Supositórios

Figura 2
Algumas formas farmacêuticas para uso rectal

— não provocam, por estimulação mecânica, o reflexo da defecação, ao contrário do que sucede, por vezes, com corpos sólidos como são os supositórios;
— apresentam menor risco de traumatismo, durante a introdução, que os supositórios, de maior diâmetro e, por vezes, de dureza excessiva, ao que se soma a possível agressão por parte das unhas ao forçar a sua entrada no recto.

As *Microsondas* não são mais do que pequenas sondas às quais se adapta uma seringa para injectar o medicamento. Podem usar-se para medicamentos, estéreis ou não, dissolvidos ou suspensos extemporâneamente e, especialmente, para administrar o conteúdo de ampolas comuns para as vias intravenosa ou intramuscular, de base oleosa ou aquosa. As Microsondas têm um diâmetro externo de cerca de ⅓ a ½ do dos supositórios e o seu diâmetro interno está reduzido ao de uma agulha para injecções, a fim de evitar o desperdício de uma quantidade apreciável de líquido residual. A ponta é arredondada e cega, para não traumatizar nem sofrer oclusão pelas matérias fecais, fazendo-se a saída do líquido por orifícios laterais. São fabricadas em material flexível e esterilizável por água ebuliente. O volume do enema administrado por este processo varia, em regra, entre 1 a 5 ml.

O nome *Rectiole* foi utilizado pela PHARMAPLAST G.M.B.H., de Berlim, para designar umas pequenas ampolas, aproximadamente esféricas, providas de uma cânula destacável, que ejectam o seu conteúdo por simples compressão entre os dedos. O material de que são feitos (polietileno de peso molecular superior a 50 000) resiste apreciàvelmente ao calor e ao frio, conservando-se macio e elástico mesmo a temperaturas muito baixas. Com o fim de proteger o conteúdo da acção da luz (radiações ultra-violetas) adiciona-se, por vezes, ao plástico, óxido de titânio. Fabricam-se com uma capacidade de três mililitros e as doses são calculadas numa base de dois mililitros úteis. Muito semelhantes a estes Rectioles são os «Babyclis» da Arbot, de Turim; sem cânula destacável, fabricam-se em três tipos: 3, 5 e 10 mililitros.

Práticas, higiénicas e de fácil administração estas «ampolas rectais» podem, em muitos casos, graças à conveniente escolha do veículo e dos medicamentos, dar resultados não inferiores aos dos injectáveis parenterais (40). Uma acção rápida, mas fugaz, consegue-se utilizando drogas hidrosolúveis em solução na água; acção menos rápida, mas mais prolongada, obtém-se com uma emulsão água/óleo de uma solução aquosa do medicamento em vaselina líquida, por exemplo. Para elevadas proporções de drogas, incompatíveis com o reduzido volume do Rectiole, pode usar-se uma suspensão numa emulsão O/A de vaselina líquida (83).

FUMANERI (40) afirma, por outro lado, que, regulando convenientemente a introdução da cânula na ampola rectal, se podem distribuir os fármacos a 7-8 cm do rebordo anal, do que viria a resultar o predomínio da absorção pelas veias hemorroidais médias e inferiores. Muito embora esta afirmação tenha de ser encarada com reservas, resulta, em todo o caso, que os Rectioles (e, de um modo geral, os enemas reduzidos) podem pôr em presença de uma grande extensão da mucosa rectal a totalidade de um fármaco numa forma ideal para absorção imediata e sem o tempo de latência necessário para a fusão ou dissolução dos supositórios. O nosso trabalho confirma, amplamente, esta sugestão.

Os *Clismatenes* (*) são formas que, a exemplo dos Rectioles, dispõem de um reservatório, contendo um líquido para injecção rectal, ao qual está adaptada a cânula. O reservatório, de polietileno, tem uma forma de harmónio e dá, por compressão, saída ao seu conteúdo. A cânula, já lubrificada, está protegida por uma cobertura que se destaca depois de cortar uma lingueta que a prende ao corpo do sistema.

Os Clismatenes têm a vantagem, sobre as formas precedentes, de apresentar uma maior capacidade (40 ml), o que

---

(*) — A. C. B. FLEET Co. INC., de Lynchburg, Virgínia, apresenta, sob o nome de *Clysmathane* (84), unidades prontas para uso rectal constituídas por um pequeno frasco de polietileno depressível, que leva adaptada uma cánula pré-lubrificada, protegida por uma espécie de carapuça atarrachada.

torna possível a utilização, em forma solúvel, de alguns fármacos de pequena solubilidade.

Do tipo dos pequenos enemas são, ainda, os *Abbosert* (85), pequenas seringas plásticas com cânula, utilizadas pelos laboratórios Abbott para administração, por exemplo, de barbitúricos em suspensão.

B — **Recto-tampões**

Nesta designação podem ser incluídas as formas farmacêuticas, para introdução no canal anal, constituídas por pequenos rolos de gaze, algodão hidrófilo ou outro material adequado, convenientemente medicadas. O nome foi dado por KRAMER (86, 87), especìficamente, a tampões de algodão com cerca de 3 a 4 cm de comprimento, montados à volta de uma haste mole de polietileno que confere a rigidez suficiente. A forma especial, em roca, e a existência de um pequeno disco num dos extremos da haste — precisamente o que fica para o exterior após a introdução — permitem que o objecto seja mantido em posição pela tonicidade do esfíncter e, ao mesmo tempo, não entre no recto pélvico. Uma capa de uma substância lubrificante, seca (carboximetilcelulose ou alginato de sódio), mas que se torna escorregadia depois de molhada com água, facilita a sua aplicação. Esta camada, muitas vezes ela própria adicionada de princípios activos, não deve ser de molde a impedir a cedência dos fármacos contidos no Recto-tampão.

A razão que, «à priori», preside ao interesse desta forma assenta na zona de absorção, que utiliza os últimos 2 a 3 cm do recto (canal anal), cuja derivação venosa é, como vimos, tributária da cava. Em contrapartida, porém, a extensão da mucosa abrangida é muito inferior à oferecida aos supositórios e aos enemas. Vistas as coisas à luz da sua especial localização, os Recto-tampões viriam a contribuir para solucionar o problema da administração rectal de drogas como a insulina, hormonas sexuais, heparina, adrenalina, etc., que não suportam o tratamento pelos sucos digestivos ou a travessia hepática.

KRAMER (86) descreveu os bons resultados obtidos com tampões rectais com substâncias anti-sépticas, vasoconstritoras e anti-inflamatórias no tratamento local das hemorroidas. Posteriormente (87) procurou determinar a sua validade como meio de administração sistémica de medicamentos, medindo a baixa do teor de cloridrato de efedrina num tampão, ao fim de tempos determinados, ou comparando a absorção de I Na marcado com a da mesma droga em supositórios (determinação da radioactividade ao nível da tiróide). Os resultados, francamente desfavoráveis, levaram-no à conclusão de que, dada a reduzida absorção e a imprecisão de dosagem, os Recto-tampões não têm interesse como meio de introdução de drogas no organismo. Verificou, todavia, que, aparentemente, os produtos passam muito ràpidamente dos tampões para a mucosa anal, da qual serão retirados lentamente, o que sugere esta forma como um bom meio para tratamento local de afecções da parte terminal do recto.

C — **Cápsulas rectais de gelatina**

Os supositórios não representam um modo de administração de medicamentos de formulação fácil ou completamente destituído de defeitos, muitos deles ligados à natureza e ao estado sólido do veículo. Entre as várias tentativas feitas para lhes encontrar substitutos vantajosos figuram os supositórios ôcos de gelatina ou cápsulas gelatinosas rectais. Vários tentaram a sua preparação, mas por métodos imperfeitos ou incompatíveis com uma produção à escala industrial. Uma solução para o problema, todavia afastada da simplicidade e da reduzida aparelhagem exigida para a preparação de supositórios, foi dada pela R. P. SCHERER G.M.B.H., de Eberbach.

As *cápsulas Scherer* apresentam-se sob a forma de gotas alongadas, com uma capacidade de, aproximadamente, 0,36 ml (lactentes), 0,62 ml (crianças) ou 1,05 ml (para adultos) (88) (às quais correspondem as dimensões de 2,6 cm por 1 cm, no

diâmetro máximo) (40, 64). Estão constituídas por um invólucro de gelatina, elástica mas dotada de certa rigidez (a «dureza» é definida por indicativos: GRK 920, GRK 921, GRK 922...), e o seu conteúdo, fluido, pode ser quìmicamente do tipo dos excipientes para supositórios. Os princípios activos encontram-se, assim, em solução ou suspensão oleosa, com emulgentes para facilitar a mistura com o líquido rectal, ou incluidos em veículos hidrófilos como os polietilenoglicois.

Entre as vantagens que se apontam para as cápsulas rectais podem citar-se (40, 64, 88):

— precisão de dosagem (da ordem de $\pm$ 1 %);
— facilidade de administração, em razão da forma, tamanho e das qualidades deslizantes, quando humedecidas com água;
— ausência de efeitos irritantes por parte do invólucro, constituído por uma substância natural e fisiològicamente indiferente;
— estabilidade e boa conservação do conteúdo, uma vez que não contêm água ou ar e a parede gelatinosa oferece uma certa protecção contra a luz;
— conservação da integridade morfológica, mesmo em climas quentes;
— reduzido intervalo de tempo desde a sua introdução no recto até à libertação dos produtos.

A rapidez de dissolução das cápsulas Scherer foi determinada por WELLAUER e col. (64) em aparelho Erweka. O tempo obtido (13 a 14 minutos) foi manifestamente inferior ao encontrado para supositórios de «adeps neutralis» (19 a 20 minutos) ou de polietilenoglicois (cerca de 1 hora).

Aqueles mesmos autores fizeram ensaios «in vivo» seguindo radiològicamente, por meio de sulfato de bário, o comportamento rectal das cápsulas. Os resultados obtidos, que não são, todavia, sobreponíveis aos dos ensaios «in vitro», indicam para a desagregação total (média de vários ensaios):

adeps neutralis	24 min. e 30 seg.
polietilenoglicois	18 min. e 45 seg.
cápsulas GRK 920	14 min. (*).

Finalmente HÖBEL e TALEBIAN (89) compararam a absorção do *p*-acetoaminofenol (determinação da excreção urinária) a partir de supositórios de «adeps neutralis» e de cápsulas Scherer nas quais a droga se encontrava em suspensão num excipiente constituído por uma mistura de óleo de amendoim, «adeps neutralis» e emulgentes (Spans e Tweens). Os resultados foram significativamente favoráveis para os três tipos de cápsulas ensaiados.

D — **Supositórios**

1 — *Definição. Descrição. Generalidades*

O termo *Supositório* deriva, provàvelmente, dos vocábulos latinos «Suppositus» (posto debaixo) + «torus» (que significa, entre outras coisas, toro ou fragmento de um ramo). Define pois, em sentido lato, formas farmacêuticas sólidas, para introdução nas cavidades inferiores do corpo (recto, vagina e uretra).

A Farmacopeia Portuguesa de 1946 ainda não define, concretamente, os supositórios, que são considerados no Suplemento de 1961 como «preparações farmacêuticas sólidas, de forma cónica ou ovóide, destinadas a serem introduzidas no recto». Este conceito, quase correcto, apresenta, por um lado, o defeito de uma excessiva latitude, pelo menos à luz da tecnologia moderna que utiliza, pràticamente, excipientes que, de algum modo, se tornam fluídos no recto; é, por outro lado, demasiado limitado no que respeita à forma.

(*) — O início da desagregação destas cápsulas — aos 6 minutos — é muito mais precoce que o dos supositórios. Os tipos GRK 921 e GRK 922, mostraram-se, porém, menos favoráveis, com resultados pouco homogéneos.

A USP XVI, conservando a mesma orientação das edições anteriores, refere que os supositórios são «corpos sólidos, de diferentes pesos e formas, adaptados a serem introduzidos em orifícios do corpo humano, fundindo, amolecendo ou dissolvendo-se, usualmente, à temperatura do corpo». Sòmente inclui, porém, supositórios rectais e vaginais.

Muitos autores, sobretudo americanos, adoptam definições de supositórios que transcendem o sentido etimológico. JENKIS e col. (94), por exemplo, consideram como tais os corpos sólidos, medicados, de forma conveniente, para aplicação em qualquer orifício do corpo; igualmente procedem (posto que com a reserva de que se destinam, sobretudo, a administração rectal, vaginal ou uretral), GROSS e BECKER (3), HEFFERREN (95), HASSLER e SPERANDIO (96). DRILL (76) é mais conciso ao referir-se a formas para administração rectal, vaginal (pessários) e uretral (velas) e STRICKLAND (98) limita-os apenas ao recto e à vagina. Em Remington's Pratice of Pharmacy (81) referem-se supositórios para uso rectal, vaginal (pessários), uretral (bacillum ou cereolus) ou nasal (burginarium).

Nos formulários e nos autores europeus esta forma farmacêutica é, geralmente, indicada para o recto. Assim se lê no Suplemento da F.P. e no Codex Francês, entre outros, e o mesmo fazem, por exemplo, DENÖEL (11) e HAZARD (100). CASADIO (51) considera-os à maneira dos autores americanos, isto é, destinados a qualquer cavidade excepto a boca, embora os restrinja, na prática corrente, à via rectal. Em nosso entender devem designar-se, actualmente, como supositórios (*), as formas farmacêuticas sólidas, de tamanho e forma convenientes, para introdução no recto, onde se devem fundir, dissolver, emulsionar ou, por qualquer processo, desagregar.

Os formatos geralmente usados para os supositórios são: o cilíndrico, com um dos extremos afilado, o cónico e o de

---

(*) — Referimo-nos aqui, como aliás no resto do nosso estudo, apenas aos supositórios que HEFFERREN (95) classifica como moldados e não aos comprimidos rectais que, embora caibam na definição de supositórios, são pouco habituais entre nós.

torpedo, que apresenta o maior diâmetro no ⅓ ou ¼ anterior. Embora não se tenha evidenciado relação entre esta característica e a zona do recto em que se dá a absorção, alguns autores, como FUMANERI (6), indicam que a forma cónica é a mais conveniente para supositórios de acção local e a de torpedo para o caso da administração geral de drogas. GROSS e BECKER (3) também julgam esta última mais adequada em virtude da contracção muscular obrigar o supositório a subir no recto.

O peso, que depende muito do tipo de excipiente (*), varia conforme o supositório se destina a lactentes (à volta de 1 g), a crianças (entre 1,5 a 2 gramas) e a adultos (2 a 3 gramas). Mas usam-se, e sobretudo usaram-se, supositórios bem maiores. O Suplemento da F. P. estabelece cerca de 1,5 gramas para crianças e 2,5 gramas para adultos.

As dimensões estão em relação com o formato. SIMON (7) cifra o comprimento entre 2 e 5 cm e o diâmetro entre 1 a 1,5 cm. A tendência actual é, porém, produzir supositórios pequenos e nas formas modernas as medidas não ultrapassam, em geral, 1,2 × 3,5 cm para adultos, 1 × 2,5 cm para crianças e 0,8 — 1 × 2 cm para lactentes.

Muitas das características dos supositórios dependem do método de fabrico e, sobretudo, da base utilizada. Referi-las agora seria prematuro. Por isso, limitamo-nos, em aditamento à forma e às dimensões que devem, em última análise, ser de molde a permitir a fácil introdução no recto, a indicar algumas exigências que se podem pôr a esta forma farmacêutica:

1 — a superfície deve ser lisa, sem rugosidades e não deve apresentar fenómenos de cristalização dos medicamentos;
2 — o aspecto deve ser homogéneo, tanto exterior como interiormente, em corte;
3 — a consistência e o ponto de fusão terão que ser tais que permitam o seu manuseio e aplicação, sem que, em

(*) — Os moldes vêm, em regra, referidos à manteiga de cacau.

todo o caso, se oponham à cedência dos princípios activos;

4 — a distribuição dos princípios activos deve ser perfeita. Permite-se, segundo HORSCH (10), um afastamento, em relação à dose teórica, de $\pm$ 5 %, para as especialidades farmacêuticas e $\pm$ 10 % para os manipulados na oficina.

Finalmente, diremos que os supositórios podem servir para uma acção local ou, pelo contrário, para administração geral de drogas (absorção rápida e acção prolongada ou de depósito). Como se compreenderá tomam, neste aspecto (que será encarado mais adiante), um relevo especial o tipo de excipiente, a estrutura química e o estado físico dos princípios activos.

2 — *Tipos especiais de supositórios*

O supositório vulgar, típico, é constituido pela mistura íntima de um excipiente com uma ou mais drogas. Há casos, porém, em que a formulação habitual não resolve todos os problemas de estabilidade e de conservação ou as conveniências terapêuticas. Procuraram-se soluções à custa de modificações mais ou menos engenhosas, algumas delas merecedoras de uma referência especial:

a) — *Supositórios ôcos:* não são uma forma recente. Encontram-se descritos, por exemplo, em ASTRUC (103), que refere dois processos de preparação — por fusão e por compressão. No primeiro caso, ou a massa (manteiga de cacau + cera branca) era lançada em moldes metálicos correntes, regeitando-se o excesso uma vez formada uma capa solidificada junto às paredes, ou se abria uma cavidade, com uma haste aquecida, num supositório simples. No segundo processo comprimia-se a massa em prensas, do tipo das de Berquier ou Gautier, providas de uma pequena eminência cónica, fixa ao pistão, de dimensões inferiores às do alvéolo. Obtido, por qualquer modo, o

supositório ôco, introduziam-se os princípios activos, misturados com um pouco de massa, na cavidade, obturando-se, depois, a abertura com excipiente fundido. Embora com algumas variações, sobretudo no sentido de uma melhoria técnica, a base do processo continua a ser a mesma. Um tal sistema resulta numa protecção especial do conteúdo, em face do ar, luz ou humidade, mas também pode ser usado para separar dois fármacos incompatíveis, dispensando um na capa e outro no núcleo.

b) — *Supositórios liposolúveis protegidos por capas hidrosolúveis:* representam, no fundo, uma variante do método anterior. Os excipientes gordos, que têm inegáveis virtudes, apresentam inconvenientes ditados pela sua baixa consistência para temperaturas ambientes relativamente elevadas, ou quando se adicionam substâncias que fazem baixar o ponto de fusão. Daí a ideia de os envolver numa capa de um produto de ponto de fusão mais elevado mas solúvel na ampola rectal. CEMELI e SUÑÉ (101) ensaiaram as possibilidades dos polietilenoglicois de peso molecular elevado, obtendo os melhores resultados com o P E G 1540 e misturas de P E G 1500 + P E G 4000. Do ponto de vista da cedência medicamentosa, a cobertura significa um pequeno atraso, devido ao tempo necessário para que ela se dissolva no recto. Quanto aos métodos de fabrico, os mesmos autores (102) indicam:

— mergulhar, repetidas vezes, o supositório liposolúvel numa solução dos polietilenoglicois. Esta técnica, semelhante à da preparação de cápsulas, é lenta e não dá uma cobertura perfeita;
— preparar, em primeiro lugar, um supositório ôco com a mistura dos P E G (o que se pode conseguir enchendo até cerca de 3/4 os moldes prèviamente parafinados e mergulhando em seguida na massa, até solidificação, punções de formato apropriado).

Podem usar-se sistemas múltiplos e o destaque da cobertura pode facilitar-se usando punções helicoidais ou aquecendo levemente a haste que os segura. O enchimento da cavidade pode fazer-se vertendo a massa gorda, fundida a temperatura o mais baixa possível, ou utilizando um pequeno supositório de tamanho adequado. A abertura tapa-se com um pouco de excipiente hidrosolúvel fundido;

— uma alternativa consiste na moldagem do supositório interior, o qual, depois de arrefecido na geleira, é colocado, suspenso por um alfinete espetado na base, numa forma de maiores dimensões onde se encontram os polietilenoglicois fundidos que solidificam ràpidamente em contacto com o supositório arrefecido. O alfinete é retirado posteriormente. Este foi o método que melhores resultados forneceu; todavia, a capacidade de dilatatação do núcleo gordo, aliada à baixa elasticidade da cobertura, resulta, no decorrer do tempo, no aparecimento, nesta última, de pequenas fendas, por vezes invisíveis, mas através das quais exsuda o excipiente gordo, se porventura se funde.

c) — *Supositórios drageificados:* BIBARD (105) adaptou os processos clássicos da drageificação dos comprimidos aos supositórios de base gorda, ainda com a finalidade de lhes conservar a forma, mesmo quando em condições de temperatura ambiente desfavorável. Partiu de supositórios ovóides, de 1,8 g, tendo o cuidado de, nas fases iniciais do revestimento, não ultrapassar a temperatura de fusão da massa. No termo da operação a drageia fica com um peso de 3 g e com uma capa de 1,5 mm de espessura. A sua introdução no recto é fácil desde que se humedeça prèviamente.

Este método não está, porém, destituído de defeitos. Em primeiro lugar, não é de fácil execução técnica e o elevado coeficiente de dilatação

dos excipientes gordos, que constituem o núcleo, leva, frequentemente, com a elevação de temperatura, à rotura da camada rígida de açúcar. Este perigo diminui se se incluem, na massa liposolúvel, teores elevados de substâncias sólidas, não dilatáveis, como o carbonato de cálcio, ou se se pratica no núcleo um pequeno canal de cerca de 2 mm de diâmetro. Mas, embora a elevação de temperatura não deforme o supositório, a liquefacção do conteúdo pode acarretar, por sedimentação, uma distribuição desigual das substâncias insolúveis que lá se encontram. Por outro lado, torna-se necessária uma embalagem estanque, sobretudo em climas húmidos, para protecção da capa.

d) — *Supositórios em camadas (estratificados):* há, por vezes, necessidade de incluir num supositório duas ou mais substâncias que se revelam incompatíveis. O problema pode ser resolvido incorporando cada uma numa parte do excipiente e vertendo cada fracção no molde após a solidificação da anterior. Uma separação mais perfeita consegue-se isolando os estratos medicados com uma pequena zona de excipiente puro.

e) — *Supositórios com grânulos revestidos*: este tipo não representa, pròpriamente, uma variante da estrutura clássica do supositório, mas antes uma forma especial em que se encontram os princípios activos e que permitirá resolver, de um modo elegante, simples e eficaz, muitas incompatibilidades entre os medicamentos ou entre estes e os excipientes, ou alterações por acção de agentes externos. Uma aplicação prática do método é citada por CONCILIO, GALEAZZI e TRIVELLATO (106) que verificaram a estabilidade da vitamina A sob a forma de «cristaletes» (gotículas de acetato de vitamina A recobertas por uma camada de gelatina e açúcar) em supositórios lipo ou hidrosolúveis. Por outro lado, e a exemplo do que sucede para formas farmacêuticas para uso oral, a incorpora-

ção dos produtos sob a forma de grânulos, revestidos com um verniz especial solúvel no recto, permite, segundo FUMANERI (6), regulando convenientemente a espessura da capa, obter uma libertação gradual e contínua dos princípios activos. Pode falar-se, assim, e com toda a propriedade, de «supositórios de acção prolongada».

V

OS EXCIPIENTES PARA SUPOSITÓRIOS

Generalidades. Qualidades fundamentais de um bom excipiente. Classificação

Até há relativamente poucos anos os excipientes disponíveis resumiam-se, pràticamente, à manteiga de cacau e à glicerina solidificada, esta, pelas suas especiais características, de aplicação circunscrita. O quadro modificou-se completamente, todavia, não só devido ao crescente aumento de fármacos administrados por via rectal e a imperativos de ordem técnica, mas também ao custo elevado e à dificuldade de obtenção daquela gordura natural durante a última guerra.

Quando não há por onde escolher, não se podem fazer exigências. Mas, se assim foi ontem, a grande variedade de massas hoje existentes, concedendo-nos o benefício de uma selecção, justifica que se lhes estabeleçam um certo número de imposições, muitas delas ditadas por aspectos negativos do óleo de cacau.

É óbvio que o intermédio ideal não existe, nem talvez seja lógico pretender um com carácter geral. Pode, quando muito, traçar-se um certo número de premissas fundamentais, orientadas, no aspecto particular, pelo fim a que o supositório se destina e pelas drogas que ele veicula. E, assim, considerando-os à luz do supositório acabado, vejamos que tópicos se devem exigir a um bom excipiente:

1 — *Ausência de efeitos terapêuticos próprios ou tóxicos e de acções irritantes sobre a mucosa* (5, 9, 10, 11, 13, 31, 51, 70, 96, 98, 110, 113, 116, 118, 119): este é um ponto assinalado, pràticamente, por todos e tão evidente que dispensa quaisquer comentários.

2 — *Características de liquefacção. Consistência:*

a) — a actuação de um supositório está dependente da sua passagem do estado sólido ao estado fluido e isso pode fazer-se, conforme a natureza do excipiente, por fusão, dissolução ou emulsão. No caso das massas gordas estabelece-se, como limite para o ponto de fusão, a temperatura de 37° (5, 6, 8, 101). Outros (119, 121) indicam, como máximo, os 36,5°. Por outro lado, por imperativos de fabrico, conservação ou manuseio, a temperatura de fusão não deve ser muito baixa. HORSCH (10) aponta uma zona entre os 33 e 36,5°, ocorrendo o processo, não imediatamente à temperatura do corpo, mas dentro de poucos minutos (10 minutos segundo SCHMALFUSS e HELLER) (116). Para A. del POZO (2) o excipiente gordo ideal deveria ter um ponto de fusão instantâneo ou uma zona de amolecimento muito curta.
Não é indiferente considerar-se, neste aspecto, o comportamento da base pura ou o da forma farmacêutica acabada. Se bem que se tenha que partir de valores iniciais aceitáveis, a presença de drogas acarreta, frequentemente, modificações apreciáveis. Nessas circunstâncias, se é excessivo exigir, como HORSCH, que o pondo de fusão do supositório seja, pràticamente, o da massa pura, deve, pelo menos, e de acordo com DENÖEL (11), pretender-se que se mantenha próximo da temperatura do corpo após a incorporação dos princípios activos.
Os excipientes que não fundem completamente à temperatura do corpo devem dissolver-se ou emulsionar-se no reduzido fluido rectal (5, 6, 11, 122, 123);

b) — particularmente no caso dos excipientes fusíveis é necessário atender, não só ao ponto e tempo de fusão, como também ao que se passa em relação a solidificação da massa fundida. De um modo geral, exige-se que o intervalo do ponto de fusão ao ponto

de congelação seja muito pequeno (9, 51, 116, 118), (de 2 a 4° segundo TUMA) (125), nomeadamente em presença das drogas. A existência de uma zona de presa curta é extremamente importante, do ponto de vista técnico, porque a solidificação muito demorada é favorável à sedimentação dos fármacos, quando insolúveis, que, distribuindo-se de um modo irregular nos supositórios, os podem tornar frágeis pela sobreposição de camadas não coerentes (2). E tem sérios inconvenientes, do lado industrial, pelo desperdício de tempo e pelo maior número de moldes que requere. Os mesmos males acarreta a sobrefusão, fenómeno muito frequente nas gorduras e que, de acordo com M.me CHAMBON, MAHLER e GAYTE (124) se explica pela lentidão da orientação molecular, para a formação de agregados cristalinos, em consequência da elevada viscosidade dos triglicerídeos;

c) — relacionada, embora não de um modo necessàriamente proporcional, com o ponto de fusão está a consistência.
Um bom excipiente deve ser dotado de resistência mecânica suficiente à temperatura ambiente (13, 51), mesmo quando adicionado de substâncias que fazem baixar o ponto de fusão (9, 119). Este é um aspecto que interessa particularmente ao supositório, nomeadamente para o seu manuseio e, como indicam MALANGEAU (123) e BOUISSOU (5), para permitir a sua fácil introdução rectal. A dureza excessiva será, porém, de evitar, porque pode ser agressiva para a mucosa.

3 — *Viscosidade no estado de fusão (10)*: é extremamente importante, sobretudo no caso de inclusão de pós insolúveis, porque quando é elevada representa uma garantia contra a sedimentação rápida das partículas.

4 — *Compatibilidade com os medicamentos:* o excipiente perfeito deveria ser, como dizem HASSLER e SPERAN-

DIO (96) ou PAGANI (110), compatível com todas as substâncias medicamentosas. Se não existe, porém, um que resolva todos os casos, muitos dos excipientes modernos são dotados de uma boa inércia química e na sua grande variedade encontra-se, as mais das vezes, uma solução para cada problema.

5 — *Ausência de formas ou modificações instáveis* (6, 9, 116, 119, 120, 125): muitas gorduras naturais acusam, pelo aquecimento, o aparecimento de formas físicas instáveis, de baixo ponto de fusão. O fenómeno, indesejável do ponto de vista do fabrico e da distribuição dos medicamentos, é particularmente visível, como veremos, na manteiga de cacau.

6 — *Capacidade de contracção por arrefecimento:* no que respeita ao fabrico, sobretudo industrial, tem muita importância a facilidade de destaque dos supositórios das formas. O poder de contracção da massa deve ser suficiente para evitar fenómenos de colagem aos moldes, dispensando a sua prévia lubrificação (9, 10, 116, 119, 125). Segundo FOURNIER (118), a contracção por arrefecimento não deve, porém, ser exagerada, porque se corre o risco de aparecimento de supositórios defeituosos, com depressões e chaminés. Há também vantagem, por outro lado, na massa poder ser arrefecida a baixas temperaturas sem que apareçam fissuras ou os supositórios se tornem quebradiços, o que permite um trabalho mais rápido com um reduzido número de formas.

7 — *Hidrofilia:* deve ser suficiente, no caso dos excipientes gordos, mas não excessiva (127). Discutir-se-ão as razões mais adiante.

8 — *Método de preparação*: um bom excipiente deve servir, simultâneamente, para a preparação de supositórios por fusão e por compressão (9, 119, 129).

9 — *Aspecto e cheiro:* não se põem, habitualmente, restrições especiais quanto à cor dos excipientes, que são geralmente incolores ou levemente amarelados. Devem, em todo o caso, dar supositórios com bom aspecto (5, 118, 119). Quanto ao cheiro, ou serão inodoros (116, 118) ou pelo menos destituídos de cheiro desagradável (9, 119).

10 — *Conservação:* segundo SCHMALFUSS e HELLER (116) um excipiente para supositórios deve ter um poder de conservação longo, quase indefinido. Na maioria dos casos as alterações são (6, 10, 11, 51, 98, 118, 119) de tipo químico ou de tipo microbiológico, favorecidas aquelas pela acção da luz, ar e humidade, e estas, sobretudo, pela água, cuja presença deve ser, segundo HORSCH (10), evitada.

11 — *Libertação dos medicamentos:* se a cedência total, ou o mais completa possível, dos fármacos incluídos não pode deixar de ser exigida, o tipo de acção que se pretende — local, geral imediata ou prolongada — condicionar-lhe-á a velocidade. No caso mais frequente, que é o da administração sistémica, pretende-se, geralmente, que o excipiente liberte fácil e completamente os medicamentos (6, 31, 70, 108, 110, 111, 112, 113, 114). WIDMANN (88) alarga esta regra mesmo para quando se procura um efeito local, ano-rectal, opinião que é contrária à de SILVERMANN (117). O nosso acordo vai mais, porém, para a prudente indicação de FAULÍ e col. (107), segundo os quais a base deve libertar os fármacos no espaço de tempo apropriado.

*

* *

Como são em elevado número e de distintas variedades, procura-se, ao estudar os excipientes para supositórios, sistematizá-los de acordo com determinadas características. O

critério mais geralmente adoptado (3, 5, 7, 10, 25, 35, 44, 51, 118, 119, 124, 125, 128), válido não só nos aspectos físico e galénico mas também farmacológico, baseia-se no seu modo de passagem ao estado líquido ou pastoso, altura em que cedem com maior facilidade os princípios activos.

Qualquer tipo de classificação é, porém, difícil em grande número de casos, já que muitos excipientes correspondem a misturas mais ou menos complexas e actuam, simultâneamente e em extensão pouco previsível, por mais do que um mecanismo. Acontece, também, sobretudo no caso de produtos patenteados (hoje em maioria), que as informações sobre a sua constituição ou propriedades são superficiais ou incompletas.

Os riscos de uma classificação mal feita aumentam à medida que esta se torna mais minuciosa. Por isso encontramos méritos no esquema de TUMA (125), que agrupa os excipientes em:

hidro-insolúveis hidrófobos
hidro-insolúveis hidrófilos
hidrosolúveis

mas preferimos, porque é, ainda, de menores responsabilidades, a simples divisão em *gordos* (que fundem, amolecem, se emulsionam ou desagregam no recto) e *hidrosolúveis*. Existe, por vezes, mesmo assim, um certo artificialismo na separação porque, como dizem SETNIKAR e FANTELLI (25), a distinção entre bases gordas e solúveis na água nem sempre é muito marcada, dado que muitos produtos comerciais consistem em misturas de gorduras e substâncias mais ou menos hidrosolúveis que auxiliam a sua emulsão e contribuem, assim, para o processo de liquefacção. Tomando esta reserva como justificação para algum deslize que se venha a verificar será esta, entretanto, a classificação que adoptaremos.

Queremos lembrar, por outro lado, que nas referências que vamos fazer sobre alguns excipientes para supositórios recorremos, sempre que possível, para o conhecimento das suas

características, às informações dos próprios fabricantes, sem dúvida as entidades mais indicadas para as dar e que, por motivos óbvios, não constarão da bibliografia. Na sua falta, ou como complemento, servimo-nos da literatura especializada, que muitas vezes não é concordante e que, para efeitos comparativos ou substitutivos, só é válida quando utiliza as mesmas unidades de medida ou, pelo menos, quando indica os métodos usados na determinação das características. Este aspecto é, porém, desprezado com muita frequência. Sirva como exemplo o que se passa com o ponto de fusão, uma das características fundamentais, sobretudo das massas gordas. Como se sabe, este índice, que discutiremos num capítulo próprio, pode ser encarado segundo diferentes critérios de apreciação em relação aos quais a literatura nem sempre é convenientemente explícita. Deve tratar-se, é certo, na maior parte dos casos, de métodos oficinais nos países de origem para esta classe de compostos, em regra baseados no tubo capilar. Mas esta simples indicação, ou suposição, não é, de qualquer modo, suficiente. Iguais considerações se poderiam tecer em relação ao ponto de solidificação, à consistência, aos tempos de dissolução, etc.

Por outro lado, os dados fornecidos pelos fabricantes podem variar um pouco ao longo dos anos para a mesma massa, e isso porque o progresso constante a que a concorrência os obriga se traduz numa refinação maior dos seus produtos ou na introdução de determinadas correcções.

Finalmente, é possível que alguns dos produtos, sobre os quais iremos escrever, não se usem actualmente ou tenham sido retirados do mercado. O facto de a eles aludirmos não é sinónimo de disponibilidade. Simplesmente, naqueles casos em que não conseguimos, apesar dos nossos esforços, contactar com as casas produtoras, a extensa bibliografia que consultámos também não nos elucidou. E, dados os moldes em que orientámos o nosso trabalho, preferimos a incerteza ao erro de omissão.

A — Excipientes gordos

Os excipientes deste tipo podem ser hidrófobos ou, pelo contrário, dotados, em maior ou menor grau, de poder emulsivo. No primeiro caso a sua actuação depende apenas das características de fusibilidade, devendo liquefazer-se à temperatura rectal. Alguns autores, como CHEYMOL e col. (23) citam-lhes, como inconvenientes, a dificuldade de incorporar soluções aquosas, a formação de uma camada hidrófoba sobre a mucosa, que retardará a absorção, e o perigo de, ao fundirem, sairem, em parte, pelo ânus.

Os excipientes emulsionáveis constituem emulsões de tipo água/óleo ou óleo/água, cabendo a designação, verdadeiramente, no dizer de CASADIO (51), aos que podem incorporar, a 37,5°, pelo menos 50 % do seu peso em água dando lugar a uma emulsão O/A.

De um modo esquemático, sob a designação geral de excipientes gordos consideraremos todos aqueles que guardam relações químicas ou físicas com as gorduras, seja qual for o seu modo de actuação no recto. E, assim, teremos, de acordo com as características mais aparentes:

1 — excipientes constituídos, predominantemente, por gorduras naturais puras ou pouco modificadas
2 — óleos hidrogenados
3 — glicerídeos semi-sintéticos
4 — excipientes constituídos por álcoois ou por ésteres não glicéricos
5 — excipientes mistos ou complexos

1 — *Excipientes constituídos por gorduras naturais puras ou pouco modificadas*

a) — *Manteiga de cacau* (Óleo de Cacau da F.P.)

Generalidades. Vantagens e desvantagens: a manteiga de cacau foi o primeiro excipiente com características aceitá-

veis e é, ainda hoje, apesar de todos os seus defeitos, tomada como padrão, estando incluida, pràticamente, em todas as farmacopeias. As suas boas qualidades ressaltam, fàcilmente, numa crítica imparcial e sensata pois, como diz A. del POZO (2), preenche muitos dos quesitos de uma massa ideal. STEINER (66) afirma que as suas óptimas qualidades superam largamente as suas principais desvantagens e FANTELLI e SETNIKAR (143) concluem, de uma análise de vários excipientes, que são poucos os que possuem características físicas iguais ou melhores. Vejamos em que medida esta gordura corresponde, ou se afasta, das qualidades de um bom excipiente para supositórios. Assim, como vantagens teremos:

— é sólida, de excelente consistência à temperatura ordinária (111,143);
— permite a preparação de supositórios por fusão ou por compressão (2, 5, 8, 44, 131, 145) sendo ainda neste último caso, e segundo FUMANERI (63), o melhor excipiente;
— dá supositórios com bom aspecto (5, 11);
— é inócua (3) e bem tolerada (5, 11, 51);
— tem um ponto de fusão conveniente, próximo ou levemente inferior à temperatura rectal (2, 3, 13, 145);
— a sua zona de amolecimento é relativamente curta (2, 5, 134, 145);
— conserva-se razoàvelmente, facto pouco frequente nas gorduras naturais (12), rançando com dificuldade (2, 11, 134, 145);
— pode ser esterilizada por tindalização (5, 11), neutralizada por processos semelhantes aos do azeite e desidratada por centrifugação (5).

Como desvantagens poderemos citar:

— dá lugar, por aquecimento acima de 33-37° (e este é um dos principais inconvenientes que lhe são apontados), ao aparecimento de produtos instáveis, de baixo ponto de fusão e longo tempo de solidificação (2, 3, 5, 8, 10, 11, 44, 51, 66, 107, 119, 121, 125, 131, 138, 139, 142, 143, 145, 146, 148);

— a fusão e a solidificação são influenciadas por numerosas substâncias (2, 5, 6, 11, 12, 13, 44, 66, 123, 125, 131, 134, 145, 147);
— suporta mal os climas tropicais (2, 5, 6, 11, 12, 51, 143);
— tem uma pequena capacidade de contracção (107), o que obriga a lubrificar os moldes (51, 119);
— a sua constituição química não é bem definida (143) e os seus caracteres organolépticos, físicos e químicos variam com a procedência (145, 147);
— posto que pequena, tem, ainda, uma certa tendência a rançar (2, 3, 66, 107, 119, 131, 143, 147, 149);
— não forma emulsões e o seu poder de absorção de água é escasso (2, 5, 11, 13, 51, 66);
— o seu preço é relativamente elevado (2, 107, 119) e, tratando-se de um produto de importação, pode escassear no mercado;
— pode dificultar a absorção dos medicamentos incorporados, por formação de uma camada gorda, hidrófoba, sobre a mucosa (2, 13). Todavia, como veremos, a absorção a partir da manteiga de cacau é, em muitos casos, excelente.

Origem. Definição: a Farmacopeia Portuguesa define a manteiga de cacau como um «corpo gordo, obtido por expressão, a quente, das sementes do cacau» *Theobroma cacao,* Lin. da família das Esterculiáceas). A USP XVI considera-a como um corpo gordo obtido a partir das sementes tostadas e encara a possibilidade de ser preparada por expressão ou por extracção. Todavia, segundo CASADIO (51), não serve para fins farmacêuticos a obtida pelo concurso de solventes orgânicos.

Caracteres organolépticos: corpo sólido, de cor amarelada que a luz desvanece, opaco, fractura lisa, cheiro e sabor da origem (F.P.).

Caracteres físicos (*):

— *Solubilidades* (82, 92, 133, 140): é fracamente solúvel no álcool, solúvel no álcool absoluto fervente e muito solúvel no éter e no clorofórmio. A F.P. indica que se dissolve em 20 partes de álcool absoluto fervente, em 2 de éter, em 0,5 de benzina e no clorofórmio.

— *Densidade:* SCHAEFER (135) e A. del POZO (2) indicam 0,945-0,976 a 20°. A F.P. estabelece 0,950-0,976.

— *Índice de refracção:* teremos, de acordo com as:

F.P. = 1,4537 — 1,4578
B.P. 1958 = 1,456 — 1,458 (a 40°)
U.S.P XVI = 1,4537 — 1,4585 (a 40°)

— *Viscosidade* (HOEPPLER): será, de acordo com NEUWALD (119), de 39,6 a 43,1 cP, medida a 40°, e de 27,4 a 30,4 cP a 50°. Estes valores concordam com os dados por MÜHLEMANN e NEUENSCHWANDER (130).

— *Capacidade de absorção de água (índice de água):* é muito fraca. Posto que alguns indiquem números ainda baixos, A. del POZO cita, como MÜHLEMANN e NEUENSCHWANDER, um índice de água entre 20-25; SOOS e BIENER (131) encontraram que 100 partes da gordura incorporam 30 partes de água ou de uma solução aquosa a 20 % de cafeína-benzoato de sódio. HOMBERGER e col. (cit. in 132) afirmam que a manteiga de cacau recebe até 30 partes por 100 de água ou de extracto fluido de hamamelia. De acordo com BÜCHI (31), o facto da absorção ser pràticamente a mesma para soluções aquosas ou alcoólicas de electrólitos ou de susbstâncias orgânicas

(*) — As características físicas ou químicas da manteiga de cacau, como gordura vegetal que é, podem variar de um modo apreciável com a origem da amostra. Esta é uma das razões para as diferenças observadas nos vários formulários e entre os diferentes autores.

aponta para a não intervenção de qualquer emulgente, formando-se uma emulsão (pseudo-emulsão, quanto a nós) apenas à custa da viscosidade da massa.

— *Contracção de volume por arrefecimento:* é insuficiente para que os supositórios se destaquem das formas sem necessidade de lubrificação. CASADIO (51) indica 5,8 % para a temperatura compreendida entre 30-20°.

— *Ponto de fusão. Ponto de solidificação. Consistência:* são valores para os quais se encontram grandes diferenças na literatura, as quais se justificam por razões de proveniência e qualidade de tratamento da massa. Só são comparáveis resultados obtidos por métodos idênticos e quando considerados para a manteiga de cacau em forma estável. Com efeito, como veremos, a duração e, sobretudo, a intensidade do aquecimento determinam o aparecimento de formas com características de fusão e solidificação apreciàvelmente diferentes e que não regressam, senão lentamente, ao estado normal.

O ponto de fusão (as mais das vezes referido ao método do tubo capilar aberto) é encontrado, em geral (2, 11, 12, 13, 44, 82, 90, 99, 107, 119, 121, 122, 124, 125, 129, 131, 134, 135, 136, 139, 140), entre os 30 e os 35°. BÜCHI (31) refere, todavia, 29° como limite inferior e, segundo CHIARLO (138), podem aparecer no comércio amostras fusíveis a 26-28°. Em oposição, CALDWELL (134) encontrou lotes com um ponto de fusão de 36°.

O ponto de solidificação é situado pela F.P. entre 23 e 25°. SCHAEFER (135) indica 22°, BÜCHI (31) 22-25°, TUMA (125) 23-30° e SOOS (44) 22-26°. De acordo com CHIARLO (138) a temperatura de solidificação é sensìvelmente menor que a de fusão em virtude da transformação, pelo aquecimento, da forma estável em formas instáveis de ponto de fusão mais baixo. O tempo de solidificação normal é, segundo SOOS (44), entre outros, de cerca de sete minutos.

A consistência desta base é apreciável, quando pura, em forma estável, e para temperaturas afastadas da de fusão. Posto que tenha sido determinada por muitos, como A. del POZO, BOGS, MALANGEAU, MÜHLEMANN e NEUENSCHAWNDER, REZNEK, etc., os resultados não são comparáveis e carecem de significado quando tomados em valor absoluto, dado que emanam de técnicas com diferente desenvolvimento. Isso não obsta, porém, a que se depreenda desses mesmos ensaios que a consistência mantém valores favoráveis para temperaturas relativamente não muito elevadas. De acordo com CALDWELL (134), a manteiga de cacau é sólida e quebradiça abaixo de 25°, temperatura acima da qual começa a amolecer.

Caracteres químicos:

— *Índice de iodo:* encontramos os seguintes valores: Farmacopeia Portuguesa = 33-38; Codex 1949 = 33-36; B.P. 1958 = 35-40; USP XVI = 35-43; F.E. IX = 33-38; CASADIO (51) = 34-40; NEUWALD (119) = 34-38; TUMA (125) = 32-40.

— *Índice de acidez, grau de acidez ou limite de ácidos livres:* a F. P. e a USP XVI incluem um ensaio limite de ácidos livres. A B.P. de 1958 indica um índice de ácidos máximo de 4. O Codex de 1949 estabelece uma acidez por cento igual ou inferior a 0,75. De acordo com TUMA (125) o I.A. estará entre 2-3 e A. del POZO (2) considera uma percentagem de ácidos livres de 0,6 a 1,6.

— *Índice de saponificação:* citaremos os seguintes números: F. P. = 192-204; Codex 1949 = 192-200; B. P. 1958, F.E. IX, USP XVI=188-195; NEUWALD (119)=192-197; TUMA (125) = 192-202; SCHAEFER (135) = 194.

— *Insaponificável:* está, segundo A. del POZO (2), entre 0,3-0,4 %.

Composição: Não se encontra absoluta concordância, entre os diferentes autores, sobre a composição quantitativa (o que

seria menos de admirar) nem sequer sobre a composição qualitativa do óleo de cacau. Por isso, na impossibilidade de lhes acharmos uma espécie de máximo divisor comum, limitamo-nos a transcrever a opinião de alguns.

Em REMINGTON'S (97) pode ler-se, simplesmente, que a manteiga de cacau é uma mistura de estearina, palmitina, oleína, laurina, linoleína, contendo, ainda, vestígios de outros glicerídeos. SIMON e SLAVIN (142) consideram-na como uma mistura de glicerídeos dos ácidos esteárico, palmítico, araquídico e linoleico. De acordo com FUMANERI (6) e CASADIO (51) conteria, especialmente, triaraquidina, tripalmitina, triestearina, trioleina e pequenas quantidades de glicerídeos dos ácidos fórmico, acético, butírico e láurico. STERLING (141) indica que cerca de 40 % dos ácidos gordos são insaturados, correspondendo 38 % ao ácido oleico (BAILEY, 1945), 2 % ao ácido linoleico (BAILEY, 1945 e FINCKE, 1929) e, provàvelmente, 0,2 % ao ácido linolénico (CERBULIS, CLAY e MACK, 1957). Segundo BOUGAULT e SCHUSTER (1931) cerca de 3 % estariam representados por um glicerídeo misto dos ácidos oleico, esteárico e palmítico que existiria, segundo outros, na proporção de 20 a 55 %. DENÖEL (11) refere a seguinte distribuição:

oleopalmitoestearina	52 %
oleodiestearina	19 %
estearodioleina	12 %
palmitodioleina	9 %
oleodipalmitina	6 %

A. del POZO (2) indica que, segundo FINCKE (1939), a manteiga de cacau conteria:

dipalmitoestearina	2,5 %
oleodipalmitina	7 %
oleopalmitoestearina	53 %
oleodiestearina	18,5 %
dioleopalmitina	8,5 %
dioleoestearina	9 %

com a seguinte proporção de ácidos:

ácido esteárico	23-35 %
ácido palmítico	28-29 %
ácido oleico	32-37 %
ácido linoleico	2-4,5 %

HILDITCH e STAINSBY (1936) (cit. in 167) encontraram, por cristalização fraccionada (*):

ácido esteárico	35,4 %
ácido palmítico	24,4 %
ácido oleico	38,1 %
ácido linoleico	22,1 %

e a percentagem de glicerídeos:

oleodiestearina	18,4 %
oleodipalmitina	6,5 %
oleopalmitoestearina	51,9 %
estearodioleina	12,0 %
palmitodioleina	8,4 %
glicerídeos trissaturados	2,5 %

MEARA (cit. in 167) refere (cristalização fraccionada):

oleodiestearina	22,0 %
oleodipalmitina	3,7 %
oleopalmitoestearina	57,0 %
estearodioleina	5,8 %

(*) — Todas estas referências sobre a composição da manteiga de cacau devem ser analisadas à luz de duas circunstâncias: em primeiro lugar, terem sido obtidos os resultados por técnicas provàvelmente diferentes; em segundo lugar, corresponderem a amostras de distinta proveniência. Os próprios HILDITCH e STAINSBY referem valores ligeiramente diferentes em análises efectuadas em amostras de 1927 e 1935.

palmitodioleina	7,4 %
trioleina	1,1 %
glicerídeos trissaturados	2,6 %

e:

ácido esteárico	35,4 %
ácido palmítico	24,4 %
ácido oleico	38,1 %
ácido linoleico	2.1 %

LUTTON (231) afirma que, ao contrário da seguinte composição admitida para a manteiga de cacau:

glicerídeos monossaturados	18 %
2-oleodiestearina	20 %
oleodipalmitina	5 %
2-palmito-oleoestearina	55 %
glicerídeos trissaturados	2 %

o glicerídeo predominante não está na forma de 2-palmito--oleoestearina mas sim de 2-oleopalmitoestearina.

SCHOLFIELD e DUTTON (167) utilizaram técnicas de distribuição em contra-corrente. Indicam, por sua vez:

— percentagem de glicerídeos:

triestearina	0,16
oleodiestearina	22,0
oleodipalmitina	12,0
oleopalmitoestearina	41,0

— percentagem de ácidos gordos:

ácido esteárico	34,6
ácido palmítico	26,3
ácido oleico	35,5
ácido linoleico	3,6

Apontam, portanto, um predomínio de mono-oleínas.

Alterações por aquecimento: é um facto conhecido que muitas gorduras naturais, quando aquecidas acima de uma dada temperatura, solidificam em formas que, pelo menos durante algum tempo, apresentam pontos de fusão e solidificação diferentes dos iniciais.

O fenómeno é particularmente nítido na manteiga de cacau e tem sido objecto da atenção de numerosos investigadores. Traduz-se, de um modo um tanto simples, na passagem de uma forma estável para outra, instável ou metastável, quando esta gordura é aquecida acima da temperatura de transição, a qual foi fixada em 36-37° por CALDWELL (134), valor reconhecido pela maioria dos autores (2, 31, 66, 138, 139, etc.), embora alguns (122, 147) apontem um valor um pouco superior (entre os 37 e os 40°, ou mesmo mais) (98).

As alterações que o processo determina nas constantes normais do produto são significativas. BÜCHI (31) encontrou as seguintes diferenças:

	Ponto de fusão	Ponto de solidificação	Tempo de solidificação	Temperat. de sobrefusão
Forma estável	32-38° C	24° C	7 min.	21° C
Forma instável	27,4° C	18° C	15 min.	16° C

A baixa notável das temperaturas de fusão e solidificação pode ser também encontrada, embora com números ligeiramente diferentes, em:

	Ponto de fusão	Ponto de solidificação
DENÖEL (11)	28-28,5° C	14,8-17° C
A. del POZO (2)	17-24° C	16-18° C
CALDWELL (134)	23-25° C	
SELLES FLORES (139)	24° C	14-17° C
SOOS (44)	23-25° C	16-19° C
STRICKLAND (98)	25-30° C	

SOOS refere que o tempo de solidificação pode aumentar dos 7 minutos normais para mais de 30 minutos.

Ao fim de algum tempo a manteiga de cacau que foi sobreaquecida tende a estabilizar-se. Não há inteiro acordo quanto à demora da passagem das formas instáveis à estrutura estável. Segundo REINDERS e col. (1932) (cit. in 2) aparecem cristais desta última forma, no seio da massa, ao fim de 1 hora a um dia. BÜCHI (31) e CALDWELL (134) indicam que o processo leva entre dois a três dias (o que é também referido por RAVAUD) mas outros, como WELMANS, FINCKE, etc., estabelecem períodos mais longos; SETNIKAR e FANTELLI (122) observaram, nos seus ensaios, que a forma completamente estável não fora atingida, ainda, ao fim de 4 meses.

Não sabemos, na realidade, em que medida estas diferentes indicações possam ser objecto de crítica, porque também aqui há a contar com a origem do produto e com as condições em que os resultados foram obtidos (quantidade de massa, tempo e temperatura de aquecimento, temperatura de arrefecimento, agitação, etc.). A. del POZO (2) verificou, e BÜCHI (31) também o indica, que a agitação da massa fundida encurta o tempo de solidificação. A presença de cristais de forma estável acelera também a evolução das estruturas instáveis. Este fenómeno, observado já por TAMANN, encontra-se referido em muitos trabalhos (2, 51, 139, entre outros) e é aproveitado em vários formulários para a preparação de supositórios de manteiga de cacau por fusão, segundo técnicas que utilizam a adição de parte da massa ralada, não fundida (sementeira com cristais estáveis), à restante que fora aquecida acima da temperatura de transição e após ter regressado a cerca de 37°.

No que se refere à duração do aquecimento, A. del POZO e CEMELI (132) fazem notar que esta influi, prolongando o tempo de solidificação, quando se opera abaixo da temperatura crítica, mas não tem acção apreciável para cima desta. A adição de substâncias liposolúveis favorece a formação das estruturas instáveis, como demonstrou BÜCHI (31).

Estas alterações do ponto de fusão da manteiga de cacau, a qual não é mais do que um caso no quadro geral de muitos compostos glicerídicos, residem em transformações da estru-

FACULDADE DE FARMÁCIA DO PORTO BIBLIOTECA

tura cristalina relacionadas com tratamentos prévios e com a temperatura ambiente. CLARKSON e MALKIN (290) mostraram, em 1934, que os triglicerídeos simples existem em três modificações: *gama* (vítrea), *alfa* e *beta* (*). Posteriormente puderam reconhecer, além destas, uma outra forma — que chamaram *beta'* — nos triglicerídeos mistos e, depois, nos simples contendo ácidos gordos com número ímpar de átomos de carbono. Outros autores referiram que a modificação *beta'* existe também em triglicerídeos com ácidos com número par de átomos de carbono. LUTTON (233) não reconhece, com base em ensaios de difracção e métodos térmicos, a forma vítrea, admitindo um erro, por parte de MALKIN, na associação dos padrões de difracção com os pontos de fusão das diferentes formas. Todavia, CLARKSON e MALKIN (232) ratificam as indicações prèviamente formuladas e concluem de uma série de trabalhos que todos os triglicerídeos que examinaram, simples ou mistos, existem em quatro formas sólidas: *gama, alfa, beta'* (cristalina, monotrópica e *beta* (cristalina, estável). Indicam que, excepto para os ésteres de ácidos de cadeia curta (C_{10}, C_{12}), o arrefecimento rápido em gelo determina a solidificação predominantemente em forma vítrea; ao subir a temperatura dá-se a transformação *alfa, beta', beta* e, nalguns casos, directamente de *alfa* para *beta*. Estas transições são mais rápidas nos triglicerídeos simples de ácidos ímpares e mistos assimétricos. A velocidade e a razão da transformação diminuem com o aumento da cadeia ácida e com a presença de impurezas.

Em 1949 MALKIN e WILSON verificaram que a oleodipalmitina e a oleodiestearina se podem encontrar em cinco diferen-

---

(*) — MALKIN adoptou esta designação relacionando os seus padrões de difracção de R. X com formas correspondentes de outros compostos de cadeia longa. Entre outras nomenclaturas indicadas para os estados ou formas de fusão mais baixa, fusão intermediária e ponto de fusão mais elevado da triestearina e homólogos, podem citar-se as de EFREMOV (1927) (alfa, beta, gama) JOGLEKAR e WATSON (1930) (beta,...,alfa) e WEYGAND e GRÜNTZIG (1932) (III, II, I), dispostas que são por ordem ascendente do ponto de fusão.

tes formas sólidas (a primeira amorfa e as outras cristalinas) com os seguintes pontos de fusão (° C):

	vítrea	alfa	beta'	beta''	beta
oleodipalmitina	12	21,5	29	35	37,5
oleodiestearina	23	29	37	41,5	43,5

A *gama* obtém-se (51, 129, 232), como dissemos, fundindo completamente o corpo acima da temperatura de transição e arrefecendo-o ràpidamente. É, porém, muito pouco estável (de acordo com STERLING (141) o ponto de fusão de uma forma cristalina varia directamente com a sua estabilidade) e passa ràpidamente para a forma *alfa*. Posto que possa ter lugar, a transição no estado sólido é lenta. Mas, se em vez de arrefecimento brusco, se procede lentamente, favorece-se essa passagem, de um modo ainda mais aparente se se agita ou adicionam cristais estáveis.

Segundo LUTTON (174), a rede cristalina de cada uma daquelas formas apresenta distâncias interplanares específicas («spacings») e uma particular distribuição de intensidades nos padrões de Raios X.

VAECK (277) admitiu que, de um modo análogo ao que se passa com outros triglicerídeos, a manteiga de cacau pode existir, também, em estados alomórficos diferentes, que designou por *gama, alfa, beta''* e *beta,* dos quais apenas este último é estável e corresponde à estrutura geralmente utilizada. A forma *gama* que, como vimos, se obtém por arrefecimento rápido da massa fundida, transforma-se imediatamente na *alfa* (ponto de fusão 20,7-24,6°), a qual, cerca de uma hora depois, daria a *beta''* (p.f. 28°). Esta resultará, conforme indicam KETTLITZ e col. (146), na forma estável, *beta* (p.f. 33,7-35-7°), após alguns meses de conservação (um mês, segundo CASADIO). TUMA (125) assinala os seguintes pontos de fusão:

forma	*gama*	18,9° C
»	*alfa*	23° C
»	*beta'*	28° C
»	*beta*	34,5° C

Conservação da manteiga de cacau: esta gordura conserva-se relativamente bem quando pura e ao abrigo da luz, ar e humidade. A água só é tolerável em supositórios de prescrição, afirma BÜCHI (31). Nos supositórios para armazenagem prolongada, se contêm água, aconselha-se a adição de anti-sépticos e antioxidantes.

As principais alterações que a manteiga de cacau pode apresentar são a proliferação de microrganismos e os ranços. Uns e outros não lhe são, porém, exclusivos e envolvem métodos de combate e técnicas de controlo que são discutidos adiante com carácter mais geral.

Diremos, entretanto, com STERLING (141) que a manteiga de cacau poderá acusar uma polimerização oxidativa durante a armazenagem, cuja intensidade é proporcional à temperatura e ao tempo decorrido. A união inicial de monómeros para formar dímeros «envolve, provàvelmente, a ligação de duas moléculas triglicerídicas através dos seus radicais ácidos gordos insaturados» e, «se tal ligação se verificar, poderá ocorrer uma notável alteração dos padrões cristalinos, uma vez que a livre associação de moléculas estará cada vez mais limitada» (141).

O autor estudou, por análise de difracção de Raios X, as modificações cristalográficas da gordura submetida a tratamentos prolongados em diferentes condições de temperatura. Concluiu que a oxidação acarreta uma diminuição da organização cristalina e um aumento concomitante da tracção amorfa, na dependência directa da temperatura. «A potencialidade de organização de cristais normais (*alfa, beta' beta*), diminui progressivamente, mas nalgum ponto da oxidação, envolvendo, provàvelmente, uma extensa formação de dímeros, o padrão cristalino muda bruscamente».

Este facto, observado nas amostras aquecidas à temperatura mais elevada (60°), e o espectro de difracção levaram STERLING a admitir a formação de um novo tipo de cristais, que designou por *ómega,* gradualmente suprimido por uma estrutura menos cristalina, tipo gele, se a oxidação continua.

Incompatibilidade com drogas. Substâncias correctoras (2, 3, 11, 33, 44, 66, 114, 134, 136, 144, 148, 152, 153, 154, 155, 156):

não pretendemos apontar, aqui, mais do que uns poucos casos dos que são citados com mais frequência; discutiremos, sobretudo, a adição de substâncias correctoras do ponto de fusão ou da consistência. Não podemos deixar de referir, porém, que muitas das incompatibilidades que se encontram na literatura são destituídas de significado prático, porque dizem respeito a substâncias que não são usadas (ou só o são muito raramente) sob esta forma.

O hidrato de cloral é um dos exemplos mais típicos como substância capaz de baixar, acentuadamente, o ponto de fusão e aumentar o tempo de solidificação da manteiga de cacau. Outros são o fenol, a cânfora, o álcool tricloroisobutílico, a procaína base, as essências e, de um modo geral, as substâncias liposolúveis. A. del Pozo (2) e A. del Pozo e col. (136, 148, 152, 154) referem, também, alterações da consistência com vários produtos, como: salicilato de sódio, hidrazida do ácido isonicotínico, piramido, eufilina, veronal, antipirina, ácido salicílico e ácido acetilsalicílico que, em muitos casos, inutilizam os supositórios em regiões de clima quente (e mesmo temperado, durante o verão). A par destas alterações, descrevem modificações organolépticas do cheiro, da cor ou do aspecto ao longo da armazenagem. O piramido, por exemplo, dá lugar a uma coloração amarelada, que se intensifica por acção da luz (158). A. del Pozo e Cemeli (156) julgam que, ademais desta acção, que é catalítica, o fenómeno se deve atribuir à acidez do excipiente, pois pode impedir-se neutralizando-o, enquanto que aumenta pela adição de ácido oleico.

A diminuição da consistência e do ponto de fusão dos supositórios de manteiga de cacau (e mesmo as más características da base quando encarada em face de temperaturas ambientes elevadas) foram objecto de preocupação de muitos autores, sobretudo quando não eram ainda correntes os excipientes sintéticos ou semi-sintéticos. Propuzeram-se numerosos «endurecedores», como a cera, o espermacete, a parafina, o ácido esteárico, o álcool cetílico, o álcool estearílico, etc. Todavia, a inclusão destes agentes não pode ser encarada de ânimo leve. Fincke fez notar que não existe proporcionalidade entre a consistência e o ponto de fusão das massas gordas; na

realidade, os endurecedores podem limitar-se a elevar este, sem influir sobre aquela, ou fazendo-o de um modo desfavorável (2). BÜCHI (31) indica que a adição de cera ou espermacete à manteiga de cacau com o fim de corrigir a baixa do ponto de solidificação causada pelo hidrato de cloral tem escassas vantagens e, segundo OESCH, os endurecedores só têm interesse nos casos extremos de concentração das substâncias ou para conservação a temperaturas elevadas. REZNEK (144) refere que, nos seus ensaios, o efeito do espermacete foi, precisamente, o de diminuir a consistência da massa e, de acordo com SOOS (44), substâncias como a cera, o espermacete ou a parafina são úteis, sòmente, quando existe uma grande quantidade de substâncias liposolúveis, pois de contrário podem fazer diminuir a consistência por favorecerem o aparecimento de formas metastáveis. Este facto foi bem demonstrado por CALDWELL (134) em misturas de manteiga de cacau e cera ou óleo de soja hidrogenado, que não se podem tornar homogéneas sem ultrapassar a temperatura de transição da base. Esta temperatura crítica torna-se mais baixa nas misturas (é de, apenas, 32-33° para a manteiga de cacau com cera) ficando numa proximidade perigosa da de vazamento da massa. Além disso, o ponto de fusão eleva-se exageradamente (*).

Se há substâncias que alteram a consistência e o ponto de fusão da manteiga de cacau num sentido negativo, existem, também, muitas outras que têm efeito precisamente oposto. O caso da aminofilina é clássico. PETERSON e GUIDA (114) admitem que da reacção entre a etilenodiamina da aminofilina e os ácidos gordos livres daquela gordura resultam sabões, responsáveis pelo aumento do ponto de fusão do supositório. A adição de cera, todavia, favorece a cedência do medicamento, o que poderia resultar do facto de ela prevenir a formação de sabões, havendo migração de teofilina, durante a armazenagem, para a superfície. Algumas outras incompatibilidades, resultando num aumento do ponto de fusão de supositórios

(*) — Segundo CALDWELL (134) é já de 47° com 5% de cera branca, atingindo os 50° com 20%. Estes valores não coincidem com os indicados por outros autores, nomeadamente CASADIO (51).

de manteiga de cacau, foram citadas por CLAGUE (The Art of Dispensing, Londres, 1937) (cit. in 155): ácido tânico, cloreto férrico, nitrato, acetato e carbonato de chumbo, e óxido de zinco. OESCH referiu, em 1944, efeito semelhante pela adição de ácido tânico, subgalhato de bismuto, óxido de zinco, acetato de chumbo, proteinato de prata, oxiodogalhato de bismuto e sub-nitrato de bismuto, provàvelmente resultante da reacção, nos compostos metálicos, entre o catião e os ácidos gordos.

b) — *Excipientes constituídos por manteiga de cacau parcialmente substituída*

Já encarámos algumas correcções da manteiga de cacau ao considerar a adição de substâncias «endurecedoras». Todavia, formulações mais complexas foram propostas, destinadas, sobretudo, a compensar a sua quase nula capacidade emulsiva, uma vez que a este aspecto estariam ligadas, não só a facilidade de incorporação de substâncias líquidas ou em solução, mas também a própria absorção dos fármacos na cavidade rectal. Em todo o caso, a maior parte destas modificações ou fizeram a sua época ou nem sequer encontraram eco na prática corrente, um tanto por não conduzirem a produtos aceitáveis, segundo se verificou, mas principalmente pelo aparecimento de novos excipientes dotados de características mais convenientes.

BEHRBALK (1918) (cit. in 2) indicou uma base constituída por manteiga de cacau (4 p.), azeite (3 p.) e espermacete (1 p.), de ponto de fusão, todavia, demasiado baixo. Mais tarde RODEHAMEL (1921) (cit. in 3) patenteou nos EE UU uma cobertura de gelatina, glicerina e goma arábica, com o fim de conferir firmeza aos supositórios. GAYATOND e KHORANA sugeriram, em 1949, uma base constituída por 65 % de manteiga de cacau e 35 % de manteiga de coco que não apresenta, porém, vantagens. DENOËL (11) refere uma outra em que entram cera (5 p.), manteiga de cacau (17 p.) e óleo de amendoim (50 p.).

O aumento do poder emulsivo foi tentado, desde há muitos anos, sobretudo à custa de lanolina, colesterol e lecitina. KLEIN (cit. in 2) propôs, em 1916, um excipiente constituído por manteiga de cacau, lanolina, parafina sólida e lecitina. Em 1926 COOPER sugeriu a adição de 3 % de oleato de cálcio e SCHROFF (cit. in 3,5) estudou o efeito do colesterol e da lanolina. BÜCHI (31) ensaiou vários emulgentes O/A (lecitina e estearato de trietanolamina) e A/O (colesterol, lanolina, álcool cetílico) surpreendendo-se que, com excepção da lanolina, não se tenha realmente aumentado a capacidade de incorporação de água; já a cera teve efeito extraordinário, mas trata-se, aqui, de uma pseudo-emulsão por aumento de viscosidade.

De acordo com FAHRIG (151) não existe vantagem, do ponto de vista da absorção, nas emulsões água/óleo que servirão, ùnicamente, para melhorar a técnica de preparação de supositórios gordos, para acção local, com substâncias hidrosolúveis. Refere, como emulgentes de tipo A/O, a colesterina e a lanolina e cita, como bases deste tipo, as de WOJAHN (1951) (glicerina + colesterol + manteiga de cacau e glicerina + + lanolina + manteiga de cacau). As emulsões O/A teriam, ao contrário, melhores condições para a absorção de drogas, e emulgentes deste tipo são a lecitina, os sabões alcalinos, os sabões de trietanolamina, os ésteres de ácidos gordos mono e dicarboxílicos, de álcoois polivalentes e, ainda, os Tweens. RAE (cit. in 3,11) indicou que a adição de 10 % de Lanette SX (mistura de álcoois cetílico e estearílico como ésteres fosfóricos parciais) permitiria a incorporação de grandes volumes de água. WAXMAN e EILER (159) discutiram a adição de Aerosol OT, Lanette SX, estearato de trietanolamina e monoestearato de glicerilo, concluindo que foi este último o que se mostrou mais eficaz como emulgente. Enfim, KETTLITZ e col. (126) estudaram uma série de misturas de manteiga de cacau com Tween 61, nas quais procuraram eliminar alguns inconvenientes da gordura. As misturas com 5-10 % de Tween poderiam ter algum interesse no que respeita ao aumento de plasticidade e capacidade de absorção da água. Nenhuma, todavia, mostrou, a temperatura superior a 20°, consistência adequada para ser usada como excipiente para supositórios.

c) — *Sebo de Borneo* (manteiga de illipe, minjak tengkawang) (129, 160)

Trata-se dum produto obtido das sementes de certas espécies do género *Shorea* (família das Dipterocarpáceas), entre as quais *S. gysbertsiana* Burcke, *S. martiniana* Scheff, *S. palambanica* Miq, e *S. sinkawang,* as três primeiras do Borneo e a última da Malásia. Estas quatro espécies, que foram estudadas por ROBERTSON (129), fornecem uma gordura que apresenta muitos pontos de contacto com a manteiga de cacau (e é, em certos aspectos, aparentemente mais favorável). Aquele autor indica as seguintes características, segundo a proveniência:

	S. martiniana	S. gysbertsiana	S. palambanica	S. sinkawang
Ponto de fusão (°C)	36,6	34,4	34	34,2
I. refracção a 40° C	1,457	1,455	1,457	1,457
I. A. (B. P. 1958)	1,23	41,2	1,36	1,84
I. S. (id.)	194	198	185	165
I. I. (id.)	15,9	15,5	16	15,7
Consistência	sup. à mant. de cacau	semelhante à da manteiga de cacau		
Cor	amarela-esverdeada a castanha-esverdeada			
Cheiro e sabor	semelhantes aos da manteiga de cacau			

O alto valor do índice de acidez encontrado para a *S. gysbertsiana* teria sido devido a ranço, antes da extracção.

HILDITCH refere a seguinte composição para o sebo de Borneo:

palmitoestearina	5 %
oleodipalmitina	8 %
oleopalmitoestearina	31 %
oleodiestearina	40 %
palmitodioleina	3 %
estearodioleina	13 %

Esta gordura apresenta, também, formas metastáveis por aquecimento, o que levou ROBERTSON a preconizar que não

deve ser completamente fundida, mantendo-se à temperatura mínima necessária o menos tempo possível.

d) — *Gordura de noz de palma (estearina de noz de palma)*

O fruto da palmeira (*Eleaeis guineensis* Lin) (160, 163) dá origem a dois produtos gordos: um extraído da polpa (manteiga ou óleo de palmeira) e outro da semente (amêndoa), designado por óleo de palmiste. Será este a que MÜNZEL (161, 163) se refere (obtido por expressão). É composto, sobretudo, por triglicerídeos dos seguintes ácidos:

láurico	44-52 %
mirístico	± 12 %
oleico	12-20 %
palmítico	4-9 %
esteárico	4-9 %
capróico, caprílico, cáprico	

O teor em ácidos livres é muito elevado (3-10 %).

A consistência não é, porém, favorável para a preparação de supositórios. Por separação parcial dos constituintes de mais baixo ponto de fusão obtém-se uma massa mais dura (estearina de noz de palma).

Uma firma dinamarquesa (Aarhus Oliefabrik A. S.) comercializou este produto em dois graus de dureza (*Cebes 32* e *Cebes 37*). De MÜNZEL (161), SOOS e BIENER (131) e SOOS (44), infere-se que estaremos em presença de massas brancas, ou ligeiramente amareladas, destituídas de cheiro, inócuas e não irritantes. Não têm formas metastáveis, são dotadas de elevada capacidade de absorção de líquidos, mas não podem ser trabalhadas por pressão sem adição de outras substâncias (parafina líquida, lanolina, etc.); a sua capacidade de contracção é menor que a da manteiga de cacau e o perigo de ranço superior ao do «adeps solidus», embora sejam de boa conservação. Segundo SOOS e BIENER, que verificaram a sua compatibilidade com numerosos medicamentos (sulfoictiolato

de amónio, amidopirina, fenacetina, luminal, bálsamo do Perú, óxido de zinco, cânfora, hidrato de cloral — os dois últimos dando produtos de baixa consistência, sobretudo com o tipo 32), as massas Cebes terão as seguintes características:

	Cebes 32	Cebes 37
Ponto de fusão (capilar aberto) (°C)	33-33,5°	31,5-32°
Ponto de solidificação (°C)	31°	30,5°
Resistência à pressão	25	29
Absorção de água por 100 partes de excipiente	30 partes	30 partes

Em função dos pontos de fusão e de solidificação e da consistência, o tipo 37 parece ser o mais conveniente.

e) — *Coprœol*

Obtém-se a partir do óleo de coco por eliminação das fracções de ponto de fusão mais baixo. Funde a temperatura levemente superior à da manteiga de cacau e é de rápida solidificação. Contrai-se bem pelo arrefecimento, o que facilita a saída dos supositórios dos moldes. Segundo indicam DENOËL (11) e CASADIO (51) incorpora até 50 % de líquidos. Não apresenta formas instáveis pelo aquecimento.

2 — *Óleos Hidrogenados*

A hidrogenação representa um processo de preparação de massas para supositórios a partir de óleos por redução dos seus constituintes insaturados. Embora com uma vasta gama de possibilidades, porque permite obter uma escala de pontos de fusão à custa da mesma matéria prima, tem os seus inconvenientes. É uma prática, segundo indica BOUISSOU (5), que pode originar diferenças consideráveis de preparação para preparação. Por outro lado, os catalisadores de reacção usados, em geral o níquel, são difíceis de eliminar completamente e o seu reduzido teor, quando não seja de considerar do ponto

de vista toxicológico pode, pelo menos, ter significado em face dos princípios activos. Acontece, também, que nem sempre se obtêm vantagens marcadas sobre a manteiga de cacau, nomeadamente no que diz respeito à relação consistência-ponto de fusão, e o certo é que, por estas ou outras razões, os óleos hidrogenados (que encontraram largo campo de aplicação na indústria alimentar) estão, pràticamente, votados ao ostracismo no fabrico de supositórios.

a) — *Óleos de sementes de algodão hidrogenado*

São produtos deste tipo o *Cotmar* e o *Cotoflakes,* da Procter and Gamble Co., Ohio. O primeiro, resultante de hidrogenação parcial, apresenta um ponto de fusão de 35-39° e um índice de iodo de cerca de 70; o segundo, totalmente hidrogenado, funde a 58-62° e o seu índice de iodo anda à volta de 7. Pela mistura dos dois, em proporções convenientes, podem preparar-se bases com ponto de fusão pràticamente à escolha. HARTMAN e LaROCCA (166), que os estudaram, afirmam que dão supositórios mais estáveis e com melhor apresentação do que muitas outras bases gordas.

A firma holandesa Oilworks Calve, Delft, apresenta, também, dois tipos que são designados por C.B.S.A. – F/37 e C.B.S.A. – F/41, com pontos de fusão de 37 e 41°, respectivamente. ROSENTHALER e SEILER (171), que procuraram determinar a sua aplicabilidade no campo farmacêutico dos supositórios, referem-lhes os índices seguintes:

	F/37	F/41
Ponto de fusão (capilar)	37° C	40,5-41° C
Ponto de solidificação	29-29,5° C	34° C
Densidade	0,9534	0,9650
Grau de acidez	± 0,2	± 0,2
Índice de saponificação	199,5	199,5
Índice de iodo	63,2	54,8
Índice de água	cerca de 300	cerca de 300

São massas destituídas de cheiro, sabor ou cor. Não contêm níquel nem dão a reacção de Halphen, característica do óleo de algodão, o que levou aqueles autores a admitir que esta reacção é desencadeada por substâncias que se modificam pela hidrogenação. Não têm polimorfismo por aquecimento, mesmo a temperaturas elevadas, não rançam, incorporam grande quantidade de líquidos e são compatíveis com numerosos medicamentos. Não exigem o tratamento prévio dos moldes e serão, preferentemente, trabalhadas por fusão. ROSENTHALER e col. consideram-nas com características favoráveis. A consistência é, porém, a nosso ver, deficiente.

b) — *Óleo de palma hidrogenado* (6, 51, 134, 160)

Resulta da hidrogenação do óleo obtido da amêndoa de palma que descrevemos. CALDWELL (134), em resultado de uma série de ensaios sobre um produto com ponto de fusão de 40-42° (determinado, segundo nos parece, pelo método II da B. P., modificado), pôde depreender que:

— o aquecimento acima de uma temperatura de transição (calculada em 46°) determina o aparecimento de formas instáveis em alguns dos seus constituintes. O abaixamento do ponto de fusão resultante é, porém, pequeno e sem significado prático;
— a adição de substâncias liposolúveis, como o fenol, ocasiona uma descida apreciável do ponto de fusão. Como acontece com a manteiga de cacau, embora de um modo menos intenso, a temperatura de fusão da mistura baixa pelo aquecimento acima da barreira crítica;
— quanto mais elevada for a temperatura de aquecimento, mais translúcida e menos granulosa se torna a massa que, todavia, fica quebradiça quando arrefecida;
— uma gordura com as características da estudada pode ser utilizada em climas quentes. Amolece suficientemente, para ser vertida, a 37°. Pode também ser corrigida, quando necessário, com substâncias elevadoras do

ponto de fusão, como a cera ou, de preferência, o óleo de soja hidrogenado.

c) — *Óleo de amendoim hidrogenado* (2, 5, 6, 11, 31 44, 51, 63, 166, 170)

O óleo de amendoim é obtido por expressão, a frio, das sementes da *Arachis hypogaea* Lin. (fam. Leguminosas). Por hidrogenação controlada pode conseguir-se uma massa com características compatíveis com a formulação de supositórios. Como acontece com os outros óleos, o ponto de fusão do produto final varia, naturalmente, na razão inversa do índice de iodo. De acordo com OESCH, a um produto com ponto de fusão conveniente corresponderá um índice de iodo de 67.

A Ph. H. V (137) inscreve um óleo de amendoim hidrogenado com ponto de fusão de 38-41°. Trata-se de um corpo esbranquiçado, plástico, quase inodoro e insípido. Indica-lhe as seguintes outras características:

grau de acidez	inf. a 0,5
índice de saponificação	189-195
índice de iodo	63-75

Vários autores referem produtos com ponto de fusão um pouco mais baixo: 33-35° (44), 34-35° (2, 5, 170) ou 35-36° (51). O seu ponto de solidificação é de cerca de 26°.

O óleo de amendoim hidrogenado não apresenta formas metastáveis e dizem-no não irritante. Dá supositórios menos consistentes que a manteiga de cacau e presta-se mal para a preparação de supositórios a frio.

Produtos comercializados com base nesta gordura são, por exemplo, o *Anoleno* (5) (mistura de óleo de amendoim hidrogenado ou óleo de colza hidrogenado e estearato de propilenoglicol) e o *Astra-fat* (170) (óleo com ponto de fusão 38-41°, correspondendo, portanto, ao da Farmacopeia Helvética).

d) — *Óleo de noz de coco hidrogenado — Suppositol*

De acordo com FUMANERI (6), CASADIO (51) e GORIS (172), entre outros, o Suppositol corresponde a um corpo gordo obtido por hidrogenação parcial do óleo de coco *(Cocos nucifera* Lin, fam. Palmeiras). Comercializado pela Wetz Ham, Wilhelmsburg, é constituído por glicerídeos dos ácidos láurico, mirístico, capróico, esteárico e oleico, bem como por produtos de hidrogenação de radicais ácidos não saturados (CASADIO). Apresenta-se como uma massa branca amarelada, cerosa, quase inodora. Segundo SOOS tem uma acção irritante local marcada.

As suas principais constantes são:

ponto de fusão	34-37°C
índice de acidez	inf. a 1
índice de saponificação	180-188
índice de iodo	59-63

e) — *Outros excipientes hidrogenados*

— *Schlüter 200* (2, 3, 44, 51)

Fabricado pela W. Schlüter, Hamburgo, foi estudado por WANKMÜLLER. Apresenta as seguintes características:

ponto de fusão	37° C
índice de acidez	inf. a 1
índice de saponificação	220
índice de iodo	36-37

Não deve ser sobreaquecido.

— *Danemasse, Hidrodamasse* (6)

As constantes principais da Danemasse são:

ponto de fusão (capilar)	33,3° C
ponto de solidificação	31,5° C
índice de iodo	0,7
índice de peróxidos	0

Endurece ràpidamente nos moldes, dos quais se destaca fàcilmente dada a sua capacidade de contracção. Não tem formas instáveis e conserva-se melhor que a manteiga de cacau. A Hidrodanemasse contém, além do mais, um emulgente.

— *Suppobasin*

É, segundo GROSS e BECKER (3), uma cera mineral hidrogenada (Montan Wax), contida, de 10 a 18%, na lenhite. Foi preparada, na Alemanha, pela Zschimer und Schwartz Produkte, nos tipos K-10, K-20 e K-50. Insolúvel na água, funde à temperatura do corpo.

— *Agrasup* (2, 145, 152)

Estes excipientes são fabricados pela Agra, S. A., de Bilbao. Encontram-se dois tipos: Agrasup A e Agrasup H, com as seguintes características:

	Agrasup A	Agrasup B
Ponto de fusão	35-36° C	39-40° C
Ponto de solidificação	26° C	29° C
Tempo de solidificação (a 18°)	6,30 min.	7,30 min.
Índice de iodo	3-5	2-3
Grau de acidez	menor que 0,5	menor que 0,5

Não tem formas instáveis. Teria vantagens, em relação à manteiga de cacau (2), no que respeita à estabilidade, compatibilidade com vários medicamentos, conservação, etc.

— *I. C. B.* (Imitation Cocoa Butter)

Descrita por SIMON e SLAVIN (142), é uma mistura de glicerídeos dos ácidos mirístico, palmítico e esteárico com 3, 8% de lecitina como emulgente.

Tem as seguintes características:

ponto de fusão	33-36° C
densidade	0,903 a 0,905
índice de saponificação	235-240
índice de iodo	2,87

As suas vantagens seriam, principalmente, as seguintes:

— apresentar um baixo índice de iodo;
— não ter formas metastáveis;
— não exigir lubrificação dos moldes;
— ser fàcilmente trabalhada por qualquer processo;
— ser compatível com quase todas as substâncias medicamentosas usuais (o hidrato de cloral e os fenóis podem ser incorporados sem necessidade de endurecedores).

3 — *Glicerídeos Semi-sintéticos*

Generalidades (107, 118, 119, 127, 128, 136, 145, 175, 176, 177): não foi sem alguma hesitação, que aliás se reflecte em quase toda a sistemática que adoptámos para os excipientes de supositórios, que estabelecemos uma fronteira entre os chamados glicerídeos semi-sintéticos e o que considerámos como óleos hidrogenados. Compreender-se-á a razão dos nossos receios se se pensar que, na realidade, sintéticos são uns e outros, e muitos, mas nem todos, dos que cabem no grupo em epígrafe serão hidrogenados. Além disso, como lidamos, em geral, com bases comercializadas, escasseiam os dados quanto à sua composição e, muito particularmente, quanto aos métodos de fabrico. Na maioria dos casos

estes glicerídeos semi-sintéticos são resultantes, realmente, de processos de saturação dos ácidos gordos com duplas ligações; mas esses processos não são, senão, um elo numa cadeia que conduz de um desmembramento dos produtos iniciais à reconstrução de estruturas glicerídicas de certo modo seleccionadas. De forma que, a exemplo de muitos, incluindo o proposto para o Codex Francês (176), resolvemos considerar estes excipientes como uma entidade perfeitamente individualizada. São definidos no Pro-Codex como produtos obtidos por tratamento de óleos vegetais naturais e constituídos por misturas de glicerídeos de ácidos gordos saturados de C_{10} a C_{18}, podendo conter quantidades variáveis de mono e diglicerídeos.

Bases para supositórios caracterìsticamente deste tipo foram incluídas no 3.º Suplemento da DAB 6 (1959) com o nome de «adeps solidus» (gordura sólida). NEUWALD (119) não concorda com esta designação, preferindo-lhe a de «adeps neutralis» ou seja, gordura neutra (que foi adoptada na Áustria) (186), uma vez que não se trata, como a Farmacopeia Alemã poderá sugerir, de óleos ou gorduras simplesmente endurecidos por hidrogenação.

Um processo para obter gorduras com características aceitáveis para supositórios, independente da hidrogenação, consiste na refinação de óleos (de amendoim, palmiste, copra, etc.), por eliminação dos ácidos gordos de peso molecular mais baixo, inferior ao correspondente a $C_{12}\ H_{24}O_2$. Não estaremos aqui, igualmente, em presença de glicerídeos semi-sintéticos, embora o fraccionamento também seja, ou possa ser, uma etapa na sua preparação.

Os processos de preparação daquilo que podemos considerar realmente como glicerídeos semi-sintéticos variam, é certo, de preparador para preparador, mas envolvem habitualmente, em linhas gerais e numa primeira fase, o desdobramento, por saponificação, de óleos vegetais como o de amendoim, palmiste, copra, etc. (os excipientes sintéticos, dizem CORDERAS de BORJAS e col. (127) não devem, de acordo com a experiência, afastar-se da natureza básica das gorduras naturais...). Os ácidos gordos que se formam são, sobretudo,

capróico, caprílico, cáprico, láurico, mirístico, palmítico, esteárico, oleico e linoleico. Separam-se, por destilação no vazio, os compostos de peso molecular mais baixo (*), aproveitando-se a fracção média que comporta, de um modo ideal, os ácidos de C_{12} a C_{18} (**), embora se admita a presença de uma certa quantidade de ácido cáprico, difícil de evitar. Pode proceder-se, então, a uma ligeira hidrogenação para eliminar os ácidos insaturados (***) e o produto resultante é esterificado com a glicerina. Obtém-se uma mistura complexa de triésteres, sobretudo mistos, com pequenas quantidades de diésteres e monoésteres. O ponto de fusão desejado pode ser, então, ajustado pela adição de triglicerídeos convenientes. A composição final, que varia de acordo com a natureza das matérias primas utilizadas e com o processo de fabrico, é característica das diferentes massas e exige, segundo FOURNIER (118), uma rigorosa condução das operações para se obter um produto constante, porque as proporções relativas dos diferentes constituintes conferem-lhe propriedades particulares.

Uma alternativa para este método consiste em fazer, em vez do desdobramento total dos glicerídeos iniciais para obter os seus ácidos gordos, uma saponificação controlada conducente, em certa extensão, a produtos de hidrólise parcial ou seja, a di e monoglicerídeos.

Como dissemos, há geralmente, nestes excipientes semi-sintéticos, predomínio da estrutura triéster. A presença de

---

(*) — A existência de glicerídeos de ácidos gordos de peso molecular baixo, de C_8 a C_{12} (especialmente dos dois primeiros, líquidos à temperatura ordinária), tem inconvenientes, não só do ponto de vista técnico, mas também fisiológico. Com efeito, quando presentes em quantidades apreciáveis, diminuem a consistência do excipiente e exsudam, dando supositórios moles e com mau aspecto. São, por outro lado, irritantes, especialmente os ácidos capróico e caprílico que se podem libertar dos seus glicerídeos, por hidrólise, no recto. A conservação dos supositórios é má, pois rançam com mais facilidade.

(**) — Segundo KERN (DAB Nachtrag 3 (1959), Kommentar) o «adeps neutralis» será uma mistura de mono, di e triglicerideos de ácidos gordos, saturados, de C_{12} a C_{18}.

(***) — O ácido oleico pode separar-se, também, por destilação (185).

mono e diésteres é, entretanto, desejável, embora em quantidades limitadas, porque pelos seus hidroxilos livres conferem ao produto características emulsivas. Se existem em excesso, interferem na consistência e na zona de amolecimento-fusão, que se alarga, tornando os supositórios pouco praticáveis em países de clima temperado ou quente. O teor em ésteres parciais mede-se pelo índice de hidroxilo; reconhece-se que, em geral, não há vantagem, antes pelo contrário, em ultrapassar um índice de 50, que corresponde a 13,3% de monoésteres (118) ou a 45,5% de diglicerídeos (KERN). Isto não impede, todavia, que se encontrem excipientes com predomínio dos glicerídeos parciais, portanto com um índice de hidroxilo bastante mais elevado.

Estas bases apresentam-se, habitualmente, como massas brancas, cerosas, quase inodoras, untuosas ao tacto. Insolúveis na água, com a qual dão emulsões estáveis, são fàcilmente solúveis no éter, no benzeno, no clorofórmio e, com certa dificuldade, no álcool.

A DAB 6, 3° Suplemento (216) estabelece, como índices para o «adeps solidus»:

ponto de fusão	33,5-35,5° C
índice de acidez	inf. a 0,3
índice de saponificação	225-240
índice de iodo	igual ou inf. a 7
índice de hidroxilo	10 a 50
insaponificável	igual ou inf. a 0,3 %
cinzas	inf. a 0,02 %

Na proposição para o Codex Francês (176) cita-se, para os «glicerídeos semi-sintéticos»:

ponto de fusão	devem fundir completamente a 37° C
ponto de solidificação	26-32° C
índice de acidez	igual ou inf. a 1
índice de saponificação	220-240
índice de iodo	igual ou inf. a 7

índice de hidroxilo inf. a 30
índice de peróxidos inf. a 40
insaponificável igual ou inf. a 0,6 %
cinzas sulfatadas inferior a 0,02 %
pesquisa do As e do Pb e, ainda, de propilenoglicol
determinação do pH de uma emulsão a 5% em água a 60°.

Estas massas são geralmente concebidas para métodos de fusão. Muitas, porém, podem ser raspadas e comprimidas, posto que, neste aspecto, não ultrapassem, em vantagem, a manteiga de cacau. Também não lhe são superiores no que se refere à viscosidade no estado de fusão (*). Mas, apresentam, todavia, muitas vantagens: ausência de polimorfismo por aquecimento, melhor capacidade de incorporação de água, inércia química, solidificação mais rápida e poder de contracção suficiente para dispensar o tratamento dos moldes. São, por outro lado, e com muita frequência, friáveis. Segundo LOMBARD (126), os diferentes glicerídeos que as constituem apresentam um ponto de fusão particular e uma forma cristalina própria que se deve organizar no seio dos outros cristais de acordo com a sua densidade; «forças mecânicas nascem desta organização, as quais podem ser tidas como responsáveis pelas fendas da superfície ou fracturas internas». Deve evitar-se o arrefecimento demasiado brusco ou exagerado.

Nos produtos comerciais, que são, muitas vezes, apresentados em diferentes tipos ou variedades, conforme as exigências, tem-se procurado realçar algumas qualidades e eliminar certos defeitos dos glicerídeos semi-sintéticos. Os dados que temos estado a referir dizem respeito, entretanto, ao excipiente pa-

(*) — De acordo com NEUWALD e BOHLMANN (cit. in 119) a viscosidade da manteiga de cacau é de 39,6 a 43,1 cP a 40° e é, a 50°, de 27,4 a 30,4 cP, enquanto que para as amostras comerciais de «adeps solidus» se encontram, respectivamente, 30,2 a 35,5 cP e 20,8 a 23,3 cP. Esta deficiência pode, porém, ser corrigida pela adição de certas substâncias, como o monoestearato de alumínio, do qual 2% lhes elevam a viscosidade para 177 cP (a 40°) e 121 cP (a 50°), sem alteração do ponto de fusão.

drão, tal como é considerado sob as designações de «adeps solidus» na DAB 6 e de Massa Estearínica no Suplemento da F.P., ou na proposição para o novo Codex Francês.

a) — *Estarinum* (107, 120, 127, 130, 136, 149, 185, 186, 187).

Estes excipientes são preparados pela Edelfettwerke G.M.B.H., de Hamburgo. Correspondem, quìmicamente, a misturas de mono, di e triglicerídeos de ácidos gordos saturados de $C_{11}H_{23}COOH$ a $C_{17}H_{35}COOH$. Aparecem no mercado em cinco tipos básicos — A,B,C,D,E, —e nas modificações AB,BB, BC,BD, estando, ainda, descrito o Estarinum PI. As suas principais constantes podem ver-se no quadro da pág. 123.

Apresentam-se como massas brancas (excepto o tipo E, de cor semelhante à da manteiga de cacau) quebradiças, insípidas e inodoras. São muito solúveis no éter e no benzeno, pouco no álcool etílico e insolúveis na água, com a qual dão emulsões. Não contendo, pràticamente, ácidos gordos insaturados ou de peso molecular baixo (inferior a C_{12}) não rançam, não formam peróxidos, nem são irritantes. Não dão lugar a formas metastáveis por aquecimento.

Estarinum A: de baixo ponto de fusão e índice de hidroxilo relativamente elevado, não cede, senão lentamente, os princípios activos. Indica-se, por isso, para substâncias que elevam o ponto de fusão e para supositórios de acção local.

Estarinum B: massa universal, muito usada na indústria, funde a temperatura muito próxima da do corpo, mas solidifica ràpidamente nos moldes. A sua viscosidade (Hoeppler) (130) é de 35,30 cP a 40° e de 24,90 cP a 50°.

Estarinum AB: tem um tempo de solidificação mais longo. Dá, por fusão, um líquido muito fluido. Serve especialmente para substâncias em pó, leves e volumosas e, também, como corrector do ponto de fusão dos tipos de fusão mais alta.

EXCIPIENTES ESTARINUM

	A	B	AB	BB	C	BC	D	BD	E	PI (b)
Ponto de fusão (°C)	32-34	34-36	29-31	34-36	36-38	34-36	40-42	33,5-35,5	34-36	34,5-35,5
Ponto de solidificação (°C)	30-32	31-33	26,5-28,5	32,5-33,5	32-35	29-30	37-40	32-34	30-32	
Densidade a 20° C	0,920-0,935 (d)	0,920-0,935 (d)	0,955-0,975		0,900-0,910 (d)		0,940-0,960 (d)	0,955-0,975		
Índice de refracção	ca. 1,452	ca. 1,453	ca. 1,453		ca. 1,450	ca. 1,453	ca. 1,450	ca. 1,453	ca. 1,451	
Índice de acidez	< 5	< 0,3	< 0,3	< 0,3	< 0,3	< 0,3	< 0,3	< 0,3	< 0,3	< 0,5
Índice de saponificação	225-240	225-240	235-245	225-240	225-240	225-240	225-240	225-240	225-240	221,5
Índice de iodo	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 0,5
Insaponificável	< 0,3 %	< 0,3 %	< 0,3 %	< 0,3 %	< 0,3 %	< 0,3 %	< 5 %	< 0,3 %	< 0,5%	
Índice de hidroxilo	30-40 (c)	20-30 (c)	ca. 40	15-20 (c)	23-35 (c)	35-40 (c)	25-35 (c)	< 15	40-60 (c)	ca. 1-2
Índice de peróxidos	0,9 (a)	0,5 (a)								
Tempo de solidificação	10 min. (d)	12 min. (d)								

LEGENDA (a) — Segundo FAULÍ e A. del POZO (149)
(b) — » CZETSCH-LINDENWALD (120)
(c) — » CORDERAS de BORJAS e SUÑER VILAR (127)
(d) — » A. del POZO e C. FAULÍ (136)

Estarinum BB: o seu intervalo ponto de fusão-ponto de solidificação é muito curto, o que está de acordo com o baixo índice de hidroxilo. Solidifica muito ràpidamente e pode ser armazenado, em razão da estreita zona de amolecimento, a temperatura ambiente relativamente elevada (regiões sub-tropicais). De baixa viscosidade e pequena capacidade emulgente, resulta bem nos casos de pós volumosos, não cristalinos. Dá supositórios duros e quebradiços, não devendo ser vertido em moldes arrefecidos artificialmente.

Estarinum C: é um tipo de ponto de fusão elevado, o que representa uma indicação para substâncias que o baixam e para países quentes.

Estarinum BC: apresenta um intervalo e um tempo de solidificação relativamente elevados. É uma massa dura, mas não friável, própria para trabalho industrial automático ou semi-automático com moldes arrefecidos. Tem boas características para a incorporação de substâncias cristalinas densas.

Estarinum D: destina-se a corrigir o ponto de fusão dos outros tipos. Pode ser misturado com a manteiga de cacau, com a qual dá, a meio por meio, um produto de solidificação rápida e regular, com ponto de fusão 35,5-36°.

Estarinum BD: de estreito intervalo fusão-solidificação, indica-se especialmente para supositórios tipo suspensão. Não se deve utilizar com formas arrefecidas.

Estarinum E: de elevada viscosidade e contendo maior quantidade de componentes emulsivos, usa-se exclusivamente para supositórios emulsão. Aceita até 30 % de água, 20 % de álcool e 40-50 % de glicerina.

b) *Imhausen* (2, 5, 6, 11, 44, 51, 118, 130, 131, 132, 152, 179, 180, 188, 189, 190, 194, 195, 196)

Estes excipientes foram preparados pela Imhausen Werke G. M. B. H., Witten-Ruhr, a partir de gorduras naturais, por concessão, segundo indica Czetsch-Lindenwald (186), da Edelfettwerke, detentora das patentes de fabrico. Eram constituídos bàsicamente, segundo pudemos depreender, por triésteres glicéricos de ácidos gordos saturados de C_{12} a C_{18}, com predomínio do láurico, contendo pequenas quantidades de monoésteres como emulsionantes. Como as Estarinum, eram massas atóxicas, não irritantes, sem alterações metastáveis e de grande inércia química. Apareceram também no mercado em diversos tipos adaptados às circunstâncias, cujas principais características podem ser vistas no quadro da página 126. A marca Imhausen é substituída, actualmente, pela Witepsol.

Imhausen H (*): tipo de uso mais geral e tomado como padrão. Exemplo típico do «adeps solidus», apresentava-se como uma massa branca, inodora. De assinalar o estreito intervalo entre o ponto de fusão e o ponto de solidificação (2°) e a rapidez de solidificação (A. del Pozo (2) encontrou 7 min. a 18°, sem agitação), o que a tornava particularmente conveniente para trabalho industrial. O baixo índice do iodo, testemunho da pobreza em glicerídeos insaturados, e a ausência de ácidos livres, são indicativos de uma boa conservação e da compatibilidade com os medicamentos usuais. A este respeito podem encontrar-se referências nos trabalhos de A. del Pozo (2), A. del Pozo e col. (132, 152, 179), Soos e Biener (131), entre outros. O hidrato de cloral e a cânfora que são,

(*) — SOOS (44) refere que foi apresentado, primeiramente, o Imhausen C_{48}, com características semelhantes, excepto quanto ao ponto de solidificação, mais baixo (27°). KOHL (194) refere-lhe os seguintes índices:

ponto de fusão	34-35° C
ponto de solidificação	32,4-33,8° C
densidade	0,949
índice de acidez	<1
índice de saponificação	ca.230
índice de iodo	1 a 3
índice de hidroxilo	ca.10

EXCIPIENTES IMHAUSEN

	H	E	W	V	ES	S
Ponto de fusão (°C)	33,5-35,5	37-39	33,5-35,5	33-35	42-44	33,5-35,5
Ponto de solidificação (°C)	32,5-34,5	32-34	29,32		36-38	29-32
Densidade a 20° C	0,970-0,990	0,970-0,990	0,970-0,990		0,970-0,990	0,970-0,990
Índice de refracção n_D a 40° C	1,449-1,451	1,450-1,452	1,449-1,451		1,450-1,452 (a 45° C)	1,449-1,451
Índice de acidez	< 0,2	< 1,3	< 0,3	< 5	< 1,3	< 1
Índice de saponificação	230-240	220-230	225-235	190-200	220-230	220-230
Índice de iodo	< 7	< 7	< 7	< 15	< 7	< 7
Insaponificável	< 0,3 %	< 2 %	< 0,3 %		< 0,3 %	< 2 %
Índice de hidroxilo	< 15	< 15	40-50		< 15	50-65

NOTA: Estes valores indicados pelo fabricante, foram determinados pelos métodos D.G.F. (Deutsche Gesellschaft für Fettwissenschaft)

por assim dizer, pedras de toque quanto a substâncias com acção sobre o ponto de fusão e a consistência das massas gordas, manifestam os seus efeitos, também de um modo nítido, sobre este excipiente, embora se conseguissem preparar, segundo SOOS (44), supositórios aceitáveis com 20 % daquelas substâncias. LEHMANN e MÜLLER (178) estabeleceram que a adição de 2 % de monoestearato de alumínio permitiria preparar mais fàcilmente supositórios com bálsamo do Perú, óleo de fígado de bacalhau ou sulfoictiolato de amónio. A. del POZO e BRAVO ANDREU (179) assinalaram alterações, mais ou menos extensas, traduzidas por modificações do cheiro, cor, consistência e ponto de fusão, com várias drogas (piramido, salicilato de sódio, ácido salicílico, veronal, etc), em supositórios com 18 meses de prateleira.

O Imhausen H incorpora apreciável quantidade de água, formando uma emulsão O/A. HOMBERGER, LEHMANN e MÜNZEL (180) encontraram que 100 partes desta massa aceitam (método de fusão em creme) até 100 partes de água ou extracto fluido de hamamélia e 125 partes de glicerina concentrada. Segundo MÜHLEMANN e NEUENSCHWANDER (130), o seu índice de água é de, aproximadamente, 60, e a viscosidade de 30,19 cP a 40° e de 20,77 cP a 50°, valores próximos dos encontrados por SZABO JUDIT (188) (31,4 cP e 22,2 cP, respectivamente) e menos concordantes com os referidos por BOGS (190) (36 cP a 40°). A adição de, apenas, 2 % de monoestearato de alumínio eleva apreciàvelmente a viscosidade deste excipiente. S. JUDIT (188) encontrou, nestas condições, 177,4 cP a 40° e 120,9 cP a 50°. HOMBERGER e col. (180) determinaram a contracção da massa por arrefecimento entre 35,5° e 20°, tendo encontrado a cifra de 4,8 %. Graças a esta capacidade de contracção os supositórios de Imhausen podiam ser fàcilmente destacados dos moldes, sem necessidade do prévio pincelamento destes com substâncias lubrificantes.

Como principal inconveniente do Imhausen H podia citar-se a fractura ou fissuração dos supositórios, sobretudo em condições de arrefecimento brusco ou intenso. CASADIO (51) refere que este risco se podia debelar pela adição de 0,05 % de polisorbato 80 (Tween 80).

Imhausen E: de estrutura química semelhante à do precedente, para o qual podia servir de corrector, destinava-se, especialmente, para substâncias com acção depressora do ponto de fusão ou para climas quentes. Viscosidade a 40° = 44,17 cP (130).

Imhausen W: tendo um intervalo fusão-solidificação maior do que o tipo H, manejava-se mais fàcilmente. Podia ser arrefecido em gelo sem inconvenientes. Por estas razões, era indicado para o trabalho rápido da pequena oficina. Viscosidade a 40° = 35 cP (190).

Imhausen V: de elevada viscosidade quando fundido (44,64 cP a 40° e 29,48 cP a 50°) (130) usava-se para formas de acção local, como supositórios anti-hermorroidais e óvulos.

Imhausen ES: com um ponto de fusão bastante elevado, era particularmente útil para climas tropicais e substâncias com acção depressora do ponto de fusão.

Imhausen S (tipo experimental 908): foi especialmente concebido para supositórios de sulfamidas e, de um modo geral, de medicamentos lipo-insolúveis de elevada densidade. Também se indicava para supositórios para acção local.

c) — *Stadimol* (195,201)

Produzido pela Imhausen & Co. G.M.B.H., Witten-Ruhr, é também constituído por triglicerídeos de ácidos gordos saturados de origem vegetal. Contém uma certa percentagem de monoglicerídeos, mais elevada do que o Imhausen H, o que se traduz no seu maior índice de hidroxilo. As suas principais características são, de acordo com o fabricante:

ponto de fusão	33,5-35,5° C
ponto de solidificação	30-32° C
índice de refracção n_D 40° C	1,448-1,451

índice de acidez	inf. a 0,3
índice de saponificação	220-230
índice de iodo	inf. a 8
insaponificável	inf. a 0,3 %
índice de hidroxilo	40-50
índice de água	ca. 100

ARNOLD e BRÜCKELS (201) indicam que o Stadimol é um melhoramento do Imhausen H e URCHS (195) refere a vantagem, sobre este último, de poder ser arrefecido sem fendilhar. Endurece ràpidamente nos moldes, que não necessitam de lubrificação para que o supositório se destaque fàcilmente. Conserva-se bem e pode ser trabalhado por fusão e por pressão.

d) — *Witepsol*

Estes produtos, fabricados pela Chemische Werke Witten-Ruhr (*), representam os sucessores dos excipientes Imhausen (191) com os quais mantêm, portanto, uma estreita identidade. Serão também, como se depreende do laconismo do fabricante e das escassas informações que pudemos obter (153), misturas de mono, di e, sobretudo, triglicerídeos de ácidos gordos saturados de C_{10} a C_{18}, com predomínio do láurico. Como as congéneres, as massas Witepsol correspondem, quanto às suas características organolépticas e, pelo menos os tipos principais, também quanto aos índices, às especificações monográficas dos glicerídeos semi-sintéticos, «adeps solidus» ou «adeps neutralis». Alguns tipos, como os S, E, ET, ES, são dotados de uma ou outra característica particular e destinam-se a satisfazer certas exigências especiais. As vantagens em relação à manteiga de cacau são as mesmas dos precedentemente descritos. São comercializados nas modalidades H,H *alta viscosidade,* HG,OG,W 25, Wn,S,E,ES,ET, cujas principais características estão enquadradas na página 130. Pouco mais acrescentaremos ao que dissemos sobre os tipos correspondentes Imhausen.

(*) — Este é o presente nome da Imhausen Werke.

EXCIPIENTES WITEPSOL

	H	H alta viscosid.	HG	OG	W25	Wn	S	E	ES	ET
Ponto de fusão (°C)	33,5-35,5	33,5-35,5	32,0-33,5	33,5-35,5	33,5-35,5	33,5-35,5	33,5-35,5	37-39	42-44	36-38
Ponto de solidificação (°C)	ca. 32	ca. 32	29-31	30-32	29-32	27-30	29-32	32-34	36-38	33-35
Densidade a 20° C	0,970-0,990	0,970-0,990	0,970-0,990	0,970-0,990	0,970-0,990	0,970-0,990	0,970-0,990	0,970-0,990	0,970-0,990	0,970-0,990
Índice de refracção 40° C	1,449-1,451	1,449-1,451	1,449-1,451	1,449-1,451	1,449-1,451	1,449-1,451	1,449-1,451	1,450-1,452	1,450-1,452	1,449-1,451
Índice de acidez	< 0,2	< 0,2	< 0,2	< 0,2	< 0,3	< 0,3	< 1	< 1,3	< 1,3	< 1
Índice de iodo (Kaufmann)	< 7	< 7	< 7	< 7	< 7	< 7	< 7	< 7	< 7	< 7
Índice de saponificação	230-240	230-240	ca. 240	230-240	225-240	225-235	220-230	220-230	220-230	220-230
Insaponificável % (éter de petróleo)	< 0,3	< 0,3	< 0,3	< 0,3	< 0,3	< 0,3	< 2	< 2	< 0,3	< 0,3
Índice de hidroxilo	< 15	< 30	< 15	< 30	< 30	40-50	50-65	< 15	< 30	< 30
Índice de peróxidos	< 40	< 40	< 40	< 40	< 40	< 40	< 40	< 40	< 40	< 40
Cinzas %	< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,02
Metais pesados %	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Água %	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5
pH	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7

Witepsol H: tipo normal, de uso mais generalizado na indústria, pode ser trabalhado por qualquer método. Congela ràpidamente à temperatura ambiente, o que reduz os riscos de sedimentação de pós insolúveis ou de separação de emulsões. O poder de contracção da massa, de cerca de 5 %, permite o desmolde fácil sem o concurso de lubrificantes. A viscosidade é de 35 cP a 40°. Não deve ser arrefecido bruscamente nem a temperatura muito baixa. Corresponde ao Imhausen H.

Witepsol H, alta viscosidade: distingue-se do H pela viscosidade muito elevada (80 cP a 40°). Convém especialmente para supositórios de acção local.

Witepsol OG: semelhante ao H, contém uma pequena quantidade de O-48-G, substância protectora contra os acidentes irritativos rectais de tipo alérgico.

Witepsol HG: difere do H pelos pontos de fusão e solidificação, que são inferiores. Usa-se com substâncias que elevam o ponto de fusão, para incorporar grandes quantidades de pós insolúveis ou, ainda, no caso de produtos activos termosensíveis, porque pode ser trabalhado a uma temperatura relativamente baixa.

Witepsol W25: foi concebido para formulações magistrais, ou de oficina; tem um tempo de solidificação um pouco mais longo que o habitual e pode ser arrefecido em gelo, sem riscos. De acordo com as características sucede ao Imhausen W.

Witepsol Wn: é especialmente indicado para trabalho industrial automático ou semi-automático com arrefecimento artificial. A adição deste tipo, bem como do W 25, aos restantes Witepsol, reduz os acidentes resultantes do arrefecimento.

Witepsol S: tem um poder dispersante e um poder molhante muito elevados. Destina-se, por isso, para a incorporação de substâncias em pó, muito densas, dado que se opõe à sua sedimentação. Recomenda-se para supositórios de sul-

famidas e para supositórios para acção local. É o sucessor do Imhausen S.

Witepsol E: de ponto de fusão elevado, serve para substâncias depressoras do ponto de fusão e como corrector dos outros tipos. Como o anterior, não deve ser solidificado a temperatura muito baixa. Corresponde ao Imhausen E.

Witepsol ES (Imhausen ES): tem, pràticamente, as mesmas indicações do anterior.

Witepsol ET: subordinado ao tipo OG, mas com um ponto de fusão mais elevado, comporta-se particularmente bem em climas quentes. Solidifica ràpidamente e dispensa moldes arrefecidos.

e) — *Massupol* (183, 197, 198, 199)

Este excipiente é fabricado na Holanda por Crock & Laan, Wormerveer. Prepara-se a partir de gorduras vegetais refinadas e compõe-se, essencialmente, de glicerídeos triesterificados, especialmente do ácido láurico, com uma pequena quantidade de um monoéster esteárico como emulgente. Apresenta-se, no comércio, sob a forma de massas de cor semelhante à manteiga de cacau, sem sabor e sem cheiro. Tem os seguintes índices:

ponto de fusão (início)	34-36° C
ponto de fusão (total)	35-37° C
ponto de solidificação (SHUKOFF)	31-32,5° C
densidade 40°/15°	0,900-0,910
índice de refracção a 40° C	1,448-1,b50
índice de acidez	inf. a 1
índice de saponificação	240-250
índice de iodo (WIJS)	inf. a 2
insaponificável	inf. a 0,4 %

Ensaios realizados no Instituto Farmacológico ETH, de Zurique, confirmam estes dados e ajuntam que:

— a consistência (penetrómetro da USP XIV) é muito aproximada da da manteiga de cacau.
— 100 partes de excipiente incorporam:

25 a 30 partes de água destilada
50 a 60 partes de extracto fluido de hamamélia
10 a 15 partes de glicerina

— o factor de deslocamento é semelhante ao da manteiga de cacau.

SOOS e KASTEL (183) referem um índice de água de 90. Consideram o Massupol como perfeitamente adaptado às necessidades farmacêuticas e idênticas referências lhe faz D. RODRIGUES (8). As suas principais vantagens podem ser esquematizadas como se segue:

— não é irritante para a mucosa rectal
— não tem formas instáveis por aquecimento
— pode ser raspado ou triturado e os supositórios preparados por fusão ou por compressão
— contrai-se ao solidificar, dispensando a lubrificação dos moldes
— mantém uma consistência apreciável até próximo da fusão e solidifica ràpidamente. Não deve ser arrefecido, entretanto, a temperatura inferior a 15°
— tem uma elevada capacidade de absorção de água
— substâncias líquidas, como o ictiol ou o bálsamo de Perú, podem ser fàcilmente incorporadas. Todavia, como mostraram SOOS e KASTEL (183), a consistência é afectada, de um modo mais ou menos nítido, pela adição de água em proporções elevadas, hidrato de cloral (20 %), sulfoictiolato de amónio (25 %), cânfora (20 %) e mentol (25 %), embora seja, ainda, compatível com a preparação de supositórios.

A conservação, sendo melhor que a da manteiga de cacau, não é, porém, indefinida, sobretudo em presença de água.

f) — *Suppocire* (118, 126, 181, 182)

Preparam-se estes excipientes a partir de óleo de palmeira refinado, por hidrogenação e interesterificação. A 1.ª operação transforma os glicerídeos insaturados em corpos saturados; a 2.ª, efectuada por hidrólise controlada, determina o aparecimento de mono e diglicerídeos. Os produtos finais, em que se respeitam as fracções insaponificáveis, úteis pelas suas propriedades antioxidantes, são submetidos a operações de refinação para eliminar a água e os catalisadores.

Os ácidos gordos presentes na massa, saturados, estendem-se de C_{10} a C_{18} e são distribuidos, aproximadamente, da seguinte forma:

ácido cáprico	6 %
ácido láurico	40 %
ácido mirístico	10 %
ácido palmítico	15 %
ácido esteárico	28 %
ácido oleico	1 %

Os Suppocire correspondem às exigências do Pro-Codex para os glicerídeos semi-sintéticos. Apresentam-se como massas brancas ou levemente amareladas, sem cheiro. Existem em diversos tipos, cujos índices se encontram no quadro da página 135. São insolúveis na água (alguns têm características emulsivas marcadas), pouco solúveis no álcool etílico, muito no éter de petróleo, benzeno, éter e clorofórmio.

A conservação destes excipientes é boa, o que se pode já depreender dos baixos índices de iodo e de peróxidos. A temperatura de fusão eleva-se ligeiramente (cerca de 1°) ao fim de alguns anos. Apresentam um polimorfismo limitado.

Não são irritantes. Não têm efeitos teratogénicos.

A retracção da massa é suficiente para dispensar a lubrificação dos moldes. O arrefecimento artificial pode ter os inconvenientes habituais sendo, entretanto, alguns tipos preparados de modo a permitirem um trabalho mais rápido com o concurso do frio.

EXCIPIENTES SUPPOCIRE

TIPOS «STANDARD»

	A	B	C	D
	AM-AT-AS_2	BM-BT-BS_2	CT-CS_2	
Ponto de fusão (°C) (capilar U)	35-36,5	36-37,5	38-40	42-45
Índice de acidez	< 1	< 1	< 1	< 1
Índice de saponificação	230-240	230-240	225-245	220-240
Índice de iodo	< 2	< 2	< 2	< 3
Insaponificável	⩽ 0,6 %	⩽ 0,6 %	⩽ 0,6 %	⩽ 0,6 %
Índice de peróxidos ($\gamma 0_2$/g)	< 10	< 10	< 10	< 10
Índice de hidroxilo	< 35	< 35	< 35	< 10
Água	< 0,5 %	< 0,5 %	< 0,5 %	< 0,5 %
Cinzas sulfúricas	< 0,02 %	< 0,02 %	< 0,02 %	< 0,02 %

Métodos do Pro-Codex — 64ª N. T.

TIPOS HIDRÓFILOS

	AX	BX	H	L
	AMX-ATX-AS_2X	BMX-BTX-BS_2X		
Ponto de fusão (°C) (capilar U)	35-36,5	36-37,5	35,5-37,5	38-39
Índice de acidez	< 1	< 1	< 1,5	< 1,5
Índice de saponificação	215-230	215-230	200-220	200-220
Índice de iodo	< 2	< 2	< 2	< 2
Insaponificável (éter)	⩽ 0,6 %	⩽ 0,6 %	⩽ 0,6 %	⩽ 0,6 %
Índice de peróxidos ($\gamma 0_2$/g)	< 10	< 10	< 10	< 10
Índice de hidroxilo	< 35	< 35	40-65	40-65
Água	< 0,5 %	< 0,5 %	< 0,5 %	< 0,5 %
Cinzas sulfúricas	< 0,02 %	< 0,02 %	< 0,02 %	< 0,02 %

Métodos do Pro-Codex — 64ª N. T.

Os excipientes Suppocire são apresentados, actualmente, em quatro tipos «standard» (que se distinguem pelos pontos de fusão) e suas variantes: *A* (AM,AT,AS_2), *B* (BM,BT, BS_2) *C* (CT,CS_2) e *D;* e em outros tantos tipos hidrófilos: *AX* (AMX,ATX,AS_2X), *BX* (BMX,BTX,BS_2X), *H* e *L,* que contêm, simultâneamente, radicais polioxietilénicos. As características fundamentais de cada uma destas massas estão descritas no quadro da página 135.

O Suppocire A está indicado para substâncias sólidas em pó, liposolúveis ou lipo-insolúveis, em pequena percentagem. Os tipos *B,C e D,* de ponto de fusão mais elevado, são mais convenientes para a incorporação de substâncias lipo-insolúveis com acção sobre o ponto de fusão. A partir destes tipos «standard» e subordinadas ao seu ponto de fusão obtém-se uma série de variantes destinadas a condições de trabalho particulares. Assim, por exemplo, nos tipos *AM,BM,AT,BT* e *CT* eliminaram-se os riscos de colagem aos moldes e de fissuração a temperaturas baixas, particularmente nos *AM* e *BM* que cristalizam muito ràpidamente, podendo fazer-se a desmoldagem ainda com a zona central do supositório por solidificar completamente. Estão, por isso, indicados para trabalho industrial rápido, com o concurso do frio.

Os excipientes correspondentes às letras *AX,ATX,BX,BTX, H,L,* mais marcadamente hidrofílicos pela introdução de radicais polioxietilénicos, prestam-se bem para a incorporação de medicamentos em solução aquosa e extractos. No *ATX* e no *BTX* associam-se, além disso, as características cristalográficas das variantes *AT* e *BT,* respectivamente. O *H* e o *L* podem ser usados, como os *A,B,C,D,* em condições ordinárias de trabalho.

g) — *Oleo-Cire* (118-200)

É fabricado pelos Etabl. Chiris-Grasse. Fournier (118) indica:

ponto de fusão	33-35° C
índice de iodo	8,1

índice de saponificação	247
cinzas	0,018 %

h) — *Supane* (70)

Estes excipientes são pertença dos Etabl. Nyco, Aubervilliers. Os tipos essenciais são designados por S 36, S 36 M, S 39. O primeiro, tipo normal, destina-se a produtos sólidos em pó; o segundo é dotado de características emulsivas e o último, de ponto de fusão mais elevado, tem interesse para medicamentos líquidos ou sólidos com acção depressora do ponto de fusão. LECHAT e BOISSIER (70) indicam as seguintes características para o Supane S 36:

ponto de fusão	33,5-36° C
ponto de solidificação	30-32° C
densidade a 20° C	0,960
índice de refracção a 40° C	1,451
acidez (ác. oleico %)	inf. a 0,5
índice de saponificação	230-240
índice de iodo	inf. a 4
insaponificável	inf. a 0,5 %

Apresentaria as seguintes vantagens:

ausência de formas instáveis
rapidez de solidificação
facilidade de destaque dos supositórios de moldes não lubrificados
ausência de acções irritantes
compatibilidade com numerosas substâncias medicamentosas.

i) — *Massa Mf 13*

É produzida pela Medifarma S.R.L., de Milão, e compõe-se de ésteres mono, di e triglicéricos de ácidos saturados de C_{10}

a C_{18}, contendo, ainda, um emulgente complexo O/A + A/O, com predomínio da fracção O/A, o qual garante a absorção de uma elevada percentagem de substâncias líquidas, hidro ou liposolúveis. As suas características principais são as seguintes:

ponto de fusão	37° C
ponto de solidificação	33,7° C
acidez (ác. oleico %)	0,17
índice de saponificação	212
índice de iodo	0,76

Embora produzida num tipo único, com ponto de fusão de 37°, existe um «Regulador do ponto de fusão», em forma de pó, que lhe pode ser adicionado. Assim:

Massa MF 13 + 5 % Regulador	p. f. = 38,2° C
Massa MF 13 + 10 % Regulador	p. f. = 39,5° C
Massa MF 13 + 15 % Regulador	p. f. = 41° C

j) — *Supomasse*

Esta massa é apresentada, agora, num tipo «Universal», que substitui os antigos, pela Pharmachemic, Anvers. Corresponde, também, a uma mistura de mono, di e triglicerídeos. Apresenta-se em palhetas ou pães de cor marfim, sem sabor e sem cheiro.

As suas principais constantes serão:

ponto de fusão (em massa)	34-35° C
ponto de solidificação	28° C
acidez livre (ác. oleico %)	0,99
índice de saponificação	226
índice de iodo (Wijs)	16
índice de hidroxilo	15

Não tem formas instáveis por aquecimento. Solidifica ràpidamente, nas formas, à temperatura ordinária. É compatível com a maior parte dos fármacos utilizados.

1) — *Supponal* (*)

Os excipientes comercializados com o nome de Supponal são preparados pela A.S.M.A. de Anvers, a partir de óleo de palmeira e de plantas do género *Bassia*. Não são irritantes, não têm alterações metastáveis e são de boa conservação. Além do Supponal, massa amarela de rápida solidificação e com boa capacidade de absorção de líquidos, o fabricante apresenta dois novos tipos: Supponal P e Supponal G, cujas principais características são as seguintes:

	Supponal P	Supponal G
Ponto de fusão (início) (°C)	32	33
Ponto de fusão (total) (°C)	34,4	34,5
Ponto de solidificação (°C)	31	31,5
Ácidos livres %	0,12	0,2
Índice de saponificação	243	234
Índice de iodo	3	inf. a 7
Insaponificável %	inf. a 0,5	inf. a 0,5
Índice de água		100

Como se pode ver, a zona de fusão-solidificação destes excipientes é estreita e os moldes não devem ser arrefecidos. O Supponal P, embora possa ser trabalhado por fusão, está particularmente indicado para o fabrico de supositórios por compressão. O Supponal G, de poder emulsivo muito mais elevado, destina-se, sobretudo, a fórmulas contendo apreciáveis quantidades de água. O Supponal terá, segundo DENÖEL (11), os seguintes índices:

(*) — SIMON (7) indica com o nome de Supponal uma mistura de parafina, lecitina e glicolato de celulose. Uma composição deste tipo é referida por A. del POZO (2) para o Suppolan.

ponto de fusão	34-35° C
ponto de solidificação	30° C
índice de acidez	2,4
índice de iodo	5,9

4 — *Excipientes constituídos por álcoois ou por ésteres não glicerídicos*

a) — *Butyrum Tego*

É composto, segundo o fabricante (Atlas Goldschmidt G.M.B.H., Essen) por ésteres palmíticos e esteáricos do mono e do dipropilenoglicol.

Trata-se de uma massa cerosa, branca ou marfim, insípida e inodora, insolúvel na água, fàcilmente solúvel no éter e no benzeno. As suas constantes são as seguintes:

ponto de fusão	32,5-34,5° C
ponto de solidificação	ca. 32° C
índice de acidez	inf. a 1
índice de saponificação	185-195
índice de iodo	inf. a 4
propilenoglicol livre	inf. a 1 %
cinzas	inf. a 0,1 %

Não exige lubrificação nem arrefecimento dos moldes e pode ser trabalhado quer por fusão, quer por pressão.

A mesma firma apresenta, ainda, um outro tipo — *Butyrum Tego E* — com as mesmas características, mas contendo um emulgente não iónico. Pode incorporar até 30 % de água.

b) — *Monoleno* (2, 5, 13, 51, 96, 164)

Foi proposto por BIRD, em 1937, e patenteado pela firma Hoffmann La Roche & C.ª. É constituído, essencialmente,

por monoestearato de propilenoglicol, acompanhado de uma reduzida quantidade de diestearato.

Características: massa de cor marfim, com uma aparência amorfa na altura da preparação tomando, com o tempo, uma estrutura cristalina, o que se acompanha da subida do ponto de fusão de 33 para 37° (164). CASADIO (51) indica-lhe um ponto de fusão de 37-39°. Solúvel nos solventes orgânicos, não o é na água, que pode, todavia, admitir em grande quantidade sob a forma de uma emulsão. O poder emulsivo pode ser aumentado, ainda, pela adição de 1 a 2 % de estearato de sódio ou de trietanolamina (Poulenc). Não é irritante. Do mesmo tipo do Monoleno é o *Estano* (5).

A Glyco Chemicals apresenta, por sua vez, dois tipos de monoestearato de propilenoglicol: o PGMS 64 e o Aldo 25, que diferem um do outro, ligeiramente, nas suas características, nomeadamente no ponto de fusão (39 e 42°, respectivamente), no índice de saponificação (175-185 e 143-150) e no pH de uma dispersão aquosa a 5 % (6,0-8,0 e 9,2-10,0).

O *Estano 211* é uma mistura de um éster esteárico de um polietilenoglicol de peso molecular elevado e do *alfa*-propilenoglicol (5). É também auto-emulsionável, neutro e não irritante. O seu ponto de fusão pode ser corrigido, da mesma forma que o do Monoleno, pela adição de oleato de propilenoglicol ou de manteiga de cacau.

Posto que com tantas aparentes vantagens, estes produtos não encontraram grande eco na prática. BOUISSOU (5) refere grandes variações da resistência mecânica, segundo os lotes, e que os supositórios com base em estearatos de propilenoglicol causam, frequentemente, uma sensação de queimadura.

c) — *Lasupol* (2, 3, 10, 51, 130, 165, 190, 193, 200)

Compõe-se de ésteres ftálicos de álcoois gordos de peso molecular elevado. HOFMANN e HORNBOGEN indicam-lhe a seguinte fórmula:

$$C_6H_4 \begin{cases} COO\ CH_2\ (CH_2)_{14}\ CH_3 \\ COO\ CH_2\ (CH_2)_{14}\ CH_3 \end{cases}$$

Não contém ácidos livres nem componentes insaturados (2). Fabricava-o a Deutsche Hydrierwerke, Rodleben.

Outras características: massa levemente amarelada ou acastanhada (muito parecida com a manteiga de cacau, segundo HORSCH) (10), com cheiro estearínico. Os seus índices serão, segundo

WOJAHN:

ponto de fusão	34-37° C
índice de acidez	0
índice de iodo	0

HORSCH:

ponto de fusão (capilar, DAB 6)	34,5° C
intervalo fusão-solidificação (DAB 6)	4,5° C
tempo de fusão a 37° C (Erweka)	10 min.
consistência (Höppler a 20° C)	5,5 Kg
viscosidade a 40° C	34 cP

MÜHLEMANN e NEUENSCHAWANDER:

consistência a 20° C (penetrómetro USP XIV)	23,85
viscosidade a 40° C	30,71 cP
» a 50° C	20,97 cP

HORSCH (10) indica que pode absorver cerca de 4 % de água, formando uma pseudo-emulsão; CASADIO (51) refere 10 % para constituir uma emulsão A/O.

O Lasupol apresenta, todavia, um tempo de fusão completa muito elevado; a viscosidade, quando fundido, é relativamente baixa e o poder de absorção de água muito pequeno. Por estas

razões, a agora VEB Hydrierwerke Rodleben (sucessora, na zona oriental da Alemanha, da primitiva fábrica) apresentou o Lasupol EM. Este corresponde, segundo BOGS (190), ao tipo fundamental do Lasupol contendo, porém, em maior quantidade, álcoois gordos de peso molecular elevado, sobretudo o cetílico e o estearílico, e uma pequena quantidade de um emulgente não iónico A/O, pelo que pode incorporar até 30 % de água sem perder a consistência.

O mesmo autor indica-lhe os seguintes índices:

ponto de fusão (capilar)	37° C
ponto de solidificação	32,5° C
consistência a 20° C	6,0 Kg
» a 30° C	2,25 Kg
viscosidade a 40° C	27 cP
índice de acidez	inf. a 1
índice de saponificação	95-115
índice de iodo	inf. a 2
índice de hidroxilo	90-105

Estas massas podem ser trabalhadas por fusão ou por compressão.

d) — *Massas DHW*

Serão, segundo o fabricante (Dehydag-Deutsche Hydrierwerke G.M.B.H., Düsseldorf), misturas de álcoois gordos hidrogenados e ésteres gordos, com emulsionantes especiais. As constantes dos tipos I e II estão resumidas no quadro da página 144.

Dotadas de características emulsivas acentuadas, estas massas incorporam cerca de 40 % de água (emulsões A/O); admitem quantidades apreciáveis de substâncias oleosas, de glicerina, de extractos alcoólicos, etc. O seu ponto de fusão pode ser cor-

rigido, se necessário, com álcool cetílico, cera branca, Lanette O, etc.

Não requerem preparação especial das formas, solidificando ràpidamente à temperatura ambiente.

MASSAS DHW

	DHW I	DHW II
Ponto de fusão (°C)	33-36	37,5-39,5
Ponto de solidificação (°C)	32-33	36-37,5
Tempo de solidificação (min.)	6	5
Densidade a 20° C	ca. 0,90	ca. 0,88
Índice de acidez	< 1	< 1
Índice de saponificação	195-200	135-140
Índice de iodo	< 8	< 12
Índice de hidroxilo	ca. 25	ca. 50
Índice de água	100	100

e) — *Massas G*

Também da Dehydag, estão constituídas, na sua maior parte, por uma mistura de álcoois gordos especiais, produtos de condensação de álcoois de C_{10} a C_{18} pelo método de GUERBET. De acordo com este método, dois álcoois primários, com o mesmo ou diferente número de átomos de carbono, podem reagir, em determinadas condições, ligando-se, teòricamente, à custa do hidroxilo alcoólico de um e de um hidrogénio em *alfa*, em relação à função, do outro. Obtém-se, assim, um álcool ramificado (173) (excepto quando um dos intervenientes for o etanol, circunstância em que se pode obter um produto linear). Tomemos, para exemplo, a reacção entre um álcool em C_{16} e outro em C_{18} para obter o 2-hexadecil-1-octodecanol:

$$C_{16}H_{33}\,CH_2\,CH_2OH + NaO\,CH_2\,C_{15}H_{31} \longrightarrow$$
$$\longrightarrow OHNa + C_{16}H_{33}\,CH\,CH_2OH$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad |$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad CH_2\,C_{15}H_{31}$$

Os compostos assim sintetizados apresentam um ponto de fusão mais baixo do que o dos produtos iniciais e, pela conveniente escolha destes, podem conseguir-se massas para supositórios com as características desejadas.

Estes álcoois, que tomam o aspecto de massas duras e friáveis, possuem índices de acidez (inf. a 1), de saponificação (inf. a 2) e de iodo (zero) extremamente baixos, em oposição ao elevado índice de hidroxilo (90-110). São, posteriormente, corrigidos com um agente tensioactivo não iónico, tipo A/O, com base em cera de abelhas, e uma pequena quantidade de estearato de magnésio (excipientes tipo M) ou acetoglicerídeo (excipientes tipo A) para evitar que os supositórios se contraiam demasiadamente ou se fendam em consequência de um arrefecimento brusco. As bases resultantes são apresentadas em quatro variantes com distintos pontos de fusão:

	Ponto de fusão (°C)
Massa G 31/33	31-33
Massa G 33/35	33-35
Massa G 35/37	35-37
Massa G 37/39	37-39

tendo, como outras características comuns:

	Tipo M	Tipo A
Índice de acidez	< 5	< 1
Índice de saponificação	< 15	< 45
Índice de iodo	< 10	< 10
Índice de hidroxilo	90-110	80-110

Todas solidificam muito ràpidamente à temperatura ambiente dispensando, além do mais, a lubrificação dos moldes. São inócuas e não irritantes. Pela sua especial constituição não têm problemas de conservação e são quìmicamente indiferentes em relação aos medicamentos utilizados. Formam emulsões A/O permitindo a adição de:

água	até 40 %
glicerina, ictiol, óleos	até 40 %
extractos alcoólicos vegetais, tinturas	30 a 40 %
óleos essenciais	25 a 30 %

f) — *Estarinum PI*

Pertence à linha de produção da Edelfettwerke G.M.B.H. Hamburgo. É, segundo CZETSCH-LINDENWALD (120), fundamentalmente um diéster do 1,2-propilenoglicol com ácidos gordos saturados de peso molecular elevado. Não contém ácido láurico, nem ácidos inferiores.

Características:

ponto de fusão (°C)	34,5-35,5
índice de acidez	inf. a 0.5
índice de saponificação	221,5
índice de iodo	inf. a 0,5
índice de hidroxilo	ca. 1-2

O Estarinum PI corresponderá ao que o autor chamou «massa resistente aos trópicos». Ao contrário dos excipientes usuais, que começam, normalmente, a amolecer a uma temperatura por vezes muito inferior ao ponto de fusão, este produto, tendo um ponto de fusão límpida a 35,8-36°, mantém, ainda, a consistência aos 34°. O intervalo de amolecimento é extremamente curto (34-34,6°), podendo o comportamento do processo amolecimento-fusão, quase ideal, ser avaliado pela evolução:

intervalo de amolecimento	34,0-34,6° C
zona de fusão	34,6-35,5° C
ponto de fusão clara	35,8-36° C

Tem um poder de contracção apreciável. As formas devem ser arrefecidas a baixa temperatura (— 10 a + 10°).

5 — *Excipientes mistos ou complexos*

Porque a preocupação de conseguir excipientes para supositórios mais baratos ou com melhores características do que a manteiga de cacau não é de hoje, encontram-se na literatura referências a um sem número de produtos, mais ou menos complexos, patenteados ou não. São constituídos, na sua maior parte, por mistura dos corpos «gordos» variados, de origem animal, vegetal ou mineral, entre os quais se podem citar óleos, manteigas, ceras, parafinas, etc.

Porém, a maior parte destes excipientes não satisfizeram; alguns, comercializados, entraram no consumo corrente. Nesta descrição passaremos por alto as diversas tentativas constituídas por misturas de ceras, parafinas, gorduras vegetais, lanolina, colesterol, etc., citadas por A. del POZO (2) GROSS e BECKER (3), DENÖEL (11), ASENCIO AMOR (13), etc., para nos fixarmos, apenas, nos produtos comercializados, já que aqueles, não correspondendo, em geral, à espectativa, cairam em desuso, se é que alguma vez chegaram, realmente, a ser usados. Não significa isto, necessàriamente, que os excipientes do comércio que referiremos tenham qualidades inteiramente satisfatórias. Mas porque, em razão dos esforços do próprio fabricante, estão mais expandidos, é maior a obrigação de quem trabalha neste campo de conhecer as suas características.

a) — *Suppostal* (6, 7, 11, 51, 66, 130, 202)

Os excipientes com este nome são fabricados, em Itália, pela Medifarma S.R.L. Serão compostos por uma mistura de óleo de amendoim hidrogenado, hidrocarbonetos, ácidos gordos insaturados, oxicolesterina e álcool cetílico. Existem em três variantes: N, ES e O.

Suppostal N: é uma massa de cor amarela, cheiro lembrando o da manteiga de cacau. Tem como principais características:

	Segundo K. W. Merz	Segundo Tschudi--Steiner	Segundo Mühlemann e Neuenschwander
Ponto de fusão (°C)	37-37,5	37-38,2	37-38
Ponto de solidificação (°C)	36,5-38	36-38	
Grau de acidez	2,6		
Índice de saponificação	98,9	81,2	
Índice de iodo	19,34	18,2	
Índice de água	54,5	ca. 50	ca. 100
Viscosidade (Hoeppler a 40°C)			21,53 cP
Idem a 50° C			18,00 cP
Consistência (penetrómetro USP XIV)			34,5

Este excipiente seria particularmente adequado, em razão do pH e da presença de hidrocarbonetos como conservantes, para supositórios de penicilina e outros antibióticos. TSCHUDI--STEINER indica ser possível preparar supositórios com 33,3 % de hidrato de cloral e com 20-30 % de sulfoictiolato de amónio ou bálsamo do Perú. Apresenta, ainda, uma outra vantagem: um tempo de presa muito curto (4-6 min.). A nosso ver, porém, a conservação não é satisfatória e outrotanto acontece à consistência que, mesmo em ambiente frio, não se compara à da manteiga de cacau.

Suppostal Es: tendo um ponto de fusão mais elevado do que o anterior destina-se, de um modo especial, para climas tropicais. Os seus índices serão:

	Segundo K. W. Merz	Segundo Tschudi--Steiner	Segundo Mühlemann e Neuenschwander
Ponto de fusão (°C)	38,5-39,5	38,4-39,2	39-41
Ponto de solidificação (°C)	37-39,5	37,5-39	
Grau de acidez	2,5		
Índice de saponificação	98,9	81	
Índice de iodo	20,34	18,8	
Índice de água	47,4	ca. 50	

Suppostal O: tem um ponto de fusão, segundo MÜHLEMANN e NEUENSCHWANDER (130), extremamente elevado (55,5-58°). Incorpora grande quantidade de óleos. De acordo com TSCHUDI-STEINER (66) podem preparar-se supositórios de 3 g contendo 2 g de óleo de fígado de bacalhau. Serve, também, para corrigir o ponto de fusão dos anteriores.

b) — *NeoSuppostal*

Também da Medifarma S.R.L., conterá, como parte lipófila, o Suppostal e, como componente hidrófilo, um produto de condensação de tipo glicerídeos-óxidos de polietileno.

Encontramos referências a dois tipos: NeoSuppostal N e NeoSuppostal Es. MÜHLEMANN e NEUENSCHWANDER (130) indicam-lhes:

	Ponto de fusão (°C)	Viscosidade (HOEPPLER)	Índice de água	Consistência a 20°C (penet. USP XIV)
NeoSuppostal N	39-40,5		ca. 100	47,88
NeoSuppostal Es	38,5-40	a 45° C- -39,5 cP a 50° C- -18,9 cP		40,55

São dotados de elevado poder de fixação de líquidos, dando emulsões O/A. A consistência é, porém, baixa.

c) — *Suppolan*

Esta massa, fornecida pela Excorna Pharmazeutisches Prepärate O.G.H., Mainz, é constituída por uma mistura de parafinas, lecitina e glicolato de celulose. A. del POZO (2) indica-lhe:

ponto de fusão	37-39° C
densidade a 20° C	0,860-0,960
índice de água	superior a 100

Exige arrefecimento artificial das formas, sobretudo se a temperatura ambiente for elevada. A consistência não é satisfatória.

d) — *Stada-Suppol* (2, 44, 131, 151)

Era composto por uma mistura de parafina (a mesma usada no Supponal) (2), Emulgade F (mistura de álcoois cetílico e estearílico com um álcool gordo sulfonado, como emulgente O/A) e estearato de trietanolamina, como estabilizador de sedimentação.

Apresentava as seguintes características principais:

Segundo SOOS (44):

ponto de fusão	41° C
ponto de solidificação	37-39° C
índice de água	170

Segundo SOOS e BIENER (131):

ponto de fusão (capilar aberto)	43,5° C
ponto de solidificação	32° C
absorção de água, por 100 p.	40 p.

A consistência era, também, insuficiente.

e) — *Misturas com Lantrol*

Bases deste tipo foram propostas por SILVERMAN (117). Uma, com boas características, foi obtida nas seguintes proporções:

Lantrol (*)	40 p.
Wecobee Base S (**)	40 p.
Myverol 18-00 (***)	20 p.

A lanolina é, clàssicamente, conhecida pelas suas propriedades emolientes e adesivas. Tem, todavia, o inconveniente de poder provocar reacções alérgicas. Segundo o mesmo SILVERMAN, a remoção da fracção álcool (responsável por esses efeitos), por fraccionamento ou acetilação, conduz a um produto com as mesmas características fundamentais, não alergénico. O Lantrol, fracção líquida da lanolina, é um resultado desta linha de pensamento. Como não tem, porém, a consistência suficiente para poder figurar como excipiente para supositórios, foram-lhe adicionados espessantes, entre os quais, como vimos, o Myverol 18-00 (produto obtido a partir da banha hidrogenada, rico em monoésteres) e a Wecobee Base S (gordura parcialmente hidrogenada).

A fórmula citada daria, como resultado, supositórios com bom aspecto, boa consistência e estáveis. Prestar-se-ia, pelas suas características emolientes e de cedência sustentada, para a terapêutica ano-rectal.

B — Excipientes hidrosolúveis e mucilaginosos. Agentes tensioactivos

Generalidades (2, 3, 5, 118, 203, 204): uma das principais desvantagens assinaladas nos supositórios de base gorda resulta do facto de que, devendo fundir a uma temperatura relativamente baixa, não são compatíveis com o clima de regiões tropicais, ou até temperadas durante as estações quentes. Existem, além disso, problemas de ordem técnica ligados ao tempo de solidificação dos excipientes, por vezes longo, à dificuldade de constituição e estabilização de suspensões ou emulsões com os

(*) — Malmstrom Chemical Corp.
(**) — E. F. Drew Co.
(***) — Destillation Products Industries.

princípios activos, etc. Por estas razões, e por considerações de cedência-absorção que não discutiremos por agora, procuraram-se produtos solúveis na água e que, portanto, também o fossem no muco rectal. Uma solução de compromisso foi conseguida com os excipientes emulsivos de que falámos e que parecem representar a tendência actual. Como excipientes hidrosolúveis, porém, referiremos sòmente aqueles em que a fusão não conta para a sua acção, dependendo a passagem ao estado líquido da sua dissolução na água.

Nestes excipientes podem considerar-se dois tipos fundamentais: uns, constituídos por substâncias de peso molecular baixo, que dão soluções verdadeiras, límpidas, de baixa viscosidade; outros, os mais importantes, são compostos por substâncias de peso molecular elevado que, no reduzido líquido rectal, formarão geleias e aos quais, por essa razão, chamaremos mucilaginosos. É difícil, no caso dos primeiros, obter supositórios clássicos apenas com o concurso dos componentes solúveis; recorre-se, geralmente, à adição de gorduras como agregantes, (que irão complicar a dissolução do supositório), moldando-se, depois, por fusão ou por compressão em prensas.

Consideraremos aqui, também, alguns produtos tensioactivos com um componente de carácter hidrofílico muito marcado que dão, igualmente, soluções mucilaginosas.

Se se encararem apenas os aspectos técnicos e climáticos poderá concluir-se pela vantagem destas bases de ponto de fusão elevado. Como disseram GROSS e BECKER (3), as massas hidrosolúveis ou hidrodispersíveis «parecem ser uma resposta a uma base universal para supositórios». Mas não devemos deixar de ter presente que a quantidade de líquido existente na ampola rectal é, normalmente, muito reduzida e, portanto, insuficiente para as dissolver. A liquefacção pode levar um tempo considerável e processa-se atraindo água dos tecidos segundo um mecanismo antifisiológico que pode ser irritante e provocar dor (SETNIKAR e FANTELLI) (25). Com efeito, os supositórios hidrosolúveis são, frequentemente, mal tolerados.

Como dissemos, foram propostas algumas bases constituidas por misturas de substâncias fàcilmente solúveis, de peso molecular baixo, fisiològicamente compatíveis, como a lactose, a glu-

cose e sacarose; os açúcares, misturados com os princípios activos, eram granulados com uma pequena quantidade de gordura fundida, comprimindo-se, depois, em moldes apropriados. Era deste tipo a *Lipositoria* (Byk-Guldenwerke, Berlim), patenteada em 1934, que se compunha de colesterol, lactose e água. Podem incluir-se aqui, também, os supositórios efervescentes constituídos, por exemplo, por ácido tartárico ou cítrico e bicarbonato de sódio, sêcos e aglutinados por uma gordura como a manteiga de cacau.

Todavia, os excipientes que entraram na prática farmacêutica pertencem ao grupo dos que convencionámos chamar mucilaginosos e entre os quais citaremos, sucessivamente:

glicerina endurecida
polietilenoglicois
agentes tensioactivos
mucilagens vegetais

1 — *Glicerina endurecida* (glicerina gelatinada e glicerina-estearato) (2,5,10,11,51,63,118,203,205,206,207,209).

A glicerina gelatinada foi, com a manteiga de cacau, um dos primeiros excipientes a serem usados no fabrico de supositórios. Mas porque, a par de outros inconvenientes, não é destituída de actividade terapêutica própria, viu-se limitada, em administração rectal, ao caso dos supositórios evacuantes.

A Farmacopeia Portuguesa define a gelatina como um produto azotado, amorfo, obtido pelo concurso da água, do calor e da pressão sobre vários órgãos animais (pele, ossos, etc.). A USP XVI é mais explícita, ao considerar a gelatina como produto da hidrólise parcial do colagénio que pode aparecer com diferentes qualidades conforme o método de preparação: *gelatina A,* obtida por tratamento ácido, com um ponto isoeléctrico entre pH 7 e 9 e *gelatina B,* preparada em meio alcalino, com ponto isoeléctrico entre pH 4,7-5. A Gelatin Research Society of America Inc. fornece os dois tipos com os nomes, respectivamente de *Pharmagel A* e de *Pharmagel B,* que corres-

pondem às especificações da Farmacopeia Americana, exibindo, o primeiro, um pH ácido (3,8 a 4,5) e, o segundo, um pouco menos ácido (entre 5 e 7). TICE e ABRAMS (205,207), que discutiram as incompatibilidades resultantes da carga e do pH de cada um dos tipos de gelatina, concluiram que um e outro podem ser usados indistintamente na maior parte dos casos; por vezes, porém, um deles deverá ser escolhido, para melhores resultados. Como exemplo, podemos citar, daqueles autores, a incompatibilidade do Ictamol com os ácidos e a da gelatina aniónica com os anti-sépticos do amónio quaternário. SUÑÉ e FAULÍ (203) apontam, todavia, que as incompatibilidades são poucas, concretas e de escassa importância.

Um outro aspecto a ter em conta na gelatina, e este com muito maior interesse pela grande influência que pode ter no seu tempo de dissolução, é aquilo a que os autores de língua inglesa chamam «gel strenght» e que poderemos traduzir como «rigidez do gele». A B. P. de 1958 define-a como o «peso em gramas necessário para produzir, por meio de um calcador de 12,7 mm de diâmetro, uma depressão de 4 mm numa geleia de concentração de 6,66 %, em peso, amadurecida a 10°». Mede-se com o gelómetro Bloom (Bristish Standards 757: 1934), exigindo aquele formulário, para a gelatina oficinal, um mínimo de 150 unidades Bloom. Este é, segundo ELLIS (209), exagerado, em face da concentração de 14% de gelatina nos supositórios de glicerina da B. P., porque se traduz num tempo de dissolução excessivo.

A USP XVI, por sua vez, inclui um ensaio para apreciar esta qualidade da gelatina, muito mais simples porque não exige qualquer aparelho especial: «coloque 1 g de gelatina, rigorosamente pesado, e 99 ml de água num balão de 200 ml e deixe em repouso durante 15 minutos; introduza em banho a 60° e agite até dissolução completa. Transfira 10 ml de solução para um tubo de 12 mm de diâmetro interno, que se introduz num banho de gelo, de tal modo que o nível da solução fique abaixo do nível do gelo e da água. O banho, contendo o tubo, é mantido durante 6 h num refrigerador a cerca de 0°. Quando se remove o tubo do banho e se inverte, não se devem observar movimentos no gele».

Seria demasiado extenso discutir as fórmulas e modos de preparação dos supositórios de glicerina gelatinada que se encontram nos vários formulários. Em quase todos, porém, a operação é morosa e envolve uma fase de hidratação prévia da gelatina. TICE e MOORE (206) e TICE e ABRAMS (207) referem, todavia, métodos de preparação mais rápidos por dissolução directa da gelatina, granulada, na glicerina. Citam, também, a possibilidade da utilização do propilenoglicol em substituição do triálcool clássico. Outros autores indicam outros poliois, como o sorbitol ou manitol (MURALTI) (208) ou o 2,3-butilenoglicol (cit. in 11).

Além dos inconvenientes da glicerina gelatinada, que resultam do seu carácter laxativo e da consistência demasiado elástica que dificulta a introdução dos supositórios, esta mistura revela-se, também, incompatível com numerosas substâncias: taninos (que dão combinações insolúveis), hexametilenatetramina (que insolubiliza a gelatina, por libertação de aldeído fórmico), metais pesados, creosota, alúmen, etc. Por outro lado, a conservação desta base é difícil. É um bom meio de cultura para bactérias, nomeadamente para o *Micrococcus roseus,* que lhe confere uma coloração rósea ou alaranjada (11), e para fungos. Contendo uma elevada percentagem de glicerina, é bastante higroscópica; TICE e ABRAMS (205) referem aumento de peso de supositórios de glicerina gelatinada para valores da humidade relativa superiores a 30%, ao mesmo tempo que para teores de 95% os supositórios chegam a duplicar o seu peso. Isto significa que eles devem ser conservados em recipientes fechados, havendo quem recomende (51) o revestimento com parafina de baixo ponto de fusão, adicionada de 3% de óleo de rícino.

Um substituto da glicerina gelatinada com carácter evacuante estrito é a glicerina-estearato de sódio, que aproveita as qualidades laxativas da glicerina e do sabão. Os supositórios desta base que, embora higroscópicos devido ao elevado teor em glicerina apresentam vantagens noutros aspectos, são oficinais em vários formulários.

2 — *Polietilenoglicois* (2, 3, 5, 7, 11, 13, 14, 32, 44, 51, 64, 92, 96, 101, 115, 119, 130, 131, 151, 154, 164, 193, 200, 203, 210, 211, 212, 213, 214, 219, 220, 221, 222, 223)

Os polietilenoglicois (*) podem considerar-se, teòricamente, como produtos de condensação de polímeros do óxido de etileno e da água, aos quais corresponderia, portanto, a fórmula geral:

$$H(CH_2CH_2O)_nOH$$

em que o *n* representa o grau de polimerização, que pode variar de 3 a cerca de 225 (214).

Na realidade, estes compostos resultam da introdução de radicais óxido de etileno na molécula do etilenoglicol, cuja síntese a partir do óxido de etileno e da água foi estudada por WURTZ em 1859. A fórmula geral será então:

$$HO(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2OH$$

ou, escrita de forma simétrica:

$$HOCH_2(CH_2OCH_2)_nCH_2OH$$

sendo, agora, o grau de polimerização representado por $n+1$.

O termo mais baixo da série dos glicois oxietilénicos é o dietilenoglicol, seguindo-se-lhe o trietilenoglicol e, depois, de um modo genérico, os polietilenoglicois. Estes últimos são definidos, em função do seu grau de polimerização, por um número inteiro que representa o valor mais próximo do seu peso molecular arredondado. Por outro lado não são, habitualmente, substâncias singulares, mas sim misturas de polímeros homólogos muito semelhantes entre si e o que se lhes determina é o peso molecular médio, obtido a partir do índice de hidroxilo. Muito pouco voláteis, não se podem separar perfeitamente por destilação, com acontece ao dietileno e ao trietilenoglicol.

(*) — Embora este seja o nome por que são muitas vezes referidos estes compostos, a designação mais correcta será a de polioxietilenoglicois.

Propriedades físicas:

Os polioxietilenoglicois inferiores são, à temperatura ordinária, líquidos pràticamente incolores, de viscosidade crescente com o peso molecular. O PEG 1000 é já um sólido com a consistência de uma cera mole e o 1500 (que é uma mistura em partes iguais do 300 e do 1540) tem uma consistência semelhante à da cera das abelhas. Nos seguintes, a dureza vai aumentado com o grau de polimerização do óxido de etileno.

Estes produtos são miscíveis uns com os outros e todos são solúveis na água. Esta propriedade, como também a solubilidade nos solventes orgânicos (*), baixa, normalmente, com o aumento do peso molecular. Del Pozo e Cemeli (115) notaram que o tempo de dissolução em água dos PEG de peso molecular baixo (1500, 1540) diminui com a idade e que, pràticamente, não se altera nos de peso molecular elevado.

A higroscopicidade é uma característica dos polietilenoglicois que varia na razão inversa do comprimento da cadeia: o número 200 acusa cerca de ¾ da da glicerina, o 400 cerca de ½ e o 1000 aproximadamente ⅓. A partir do 4000 não são já, pràticamente, higroscópicos, embora em ambiente exageradamente húmido possam absorver água lentamente.

Além de outras constantes físicas descriminadas no quadro da pág. 159 referiremos, em comum, para estes compostos:

densidade (20/20°C): é de 1,11 a 1,13 para os líquidos e de cerca de 1,2 para os sólidos

tensão superficial: nos PEG de 200 a 600 atinge, à temperatura ambiente, cerca de 44 din/cm, e aproximadamente 55 din/cm nos sólidos em solução aquosa a 10 %

pH da solução aquosa a 10%: 4 a 7

acidez (em ac. acético): 0,02 %

(*) — OS PEG são solúveis em numerosos solventes orgânicos como álcoois (metílico, etílico, propílico, etc.), ésteres (acetato de metilo, etilo, etc.), éteres glicólicos, cetonas, tetracloreto de carbono, hidrocarbonetos aromáticos (benzeno, tolueno, xileno). Não se dissolvem na essência de terebintina e nos hidrocarbonetos alifáticos. São incompatíveis com os óleos minerais e vegetais (exceptuando, em certa medida, o óleo de rícino) com os quais não dão misturas homogéneas e estáveis.

Propriedades químicas. Incompatibilidades:

Os polietilenoglicois possuem, pelos seus hidroxilos terminais, propriedades dos álcoois primários, podendo ser eterificados e esterificados. São, entretanto, muito estáveis. Mostram-se compatíveis com electrólitos, soluções alcalinas ou ácidas (salvo em concentrações muito fortes) e compostos de amónio quaternário. Todavia, o cortejo de incompatibilidades é longo: iodo-iodeto de potássio, iodobismutato de potássio, iodomercurato de potássio, ácido fosfomolíbdico, ácido fosfotúngstico, cloreto mercúrico, fenol, cresois, resorcina, *beta*-naftol, ácido acetilsalicílico, taninos, sais de prata, etc. A. del POZO e CEMELI (154) referem alterações organolépticas em supositórios com sulfas, piramido, veronal, eufilina e isoniazida, ácido salicílico e salicilato de sódio. PETERSON e GUIDA (114) encontraram que derivados da teofilina (que não ela própria), como glicofilina, aminofilina e teofilina-acetato de sódio, têm tendência a formar com o polietilenoglicol 4000 uma massa gelatinosa que não pode ser vertida nos moldes, tendência que é reduzida pela adição de 10 % de PEG 1500 ou PEG 400.

Toxicidade. Compatibilidade fisiológica:

Uma das vantagens dos polietilenoglicois é a baixa toxicidade. A LD 50, que, já para o PEG 200, é bastante menor que a da glicerina, diminui, ainda, com o aumento do peso molecular. Em vários autores, como MCCLELAND e BATEMAN, (219), SCHAFFER e CRITCHFIELD (213), FAHRIG (151), etc. encontram-se referências ao seu bom comportamento do ponto de vista toxicológico, mesmo em administração prolongada e por diferentes vias.

Os polietilenoglicois de peso molecular elevado não são absorvidos por via oral, como verificaram SCHAEFFER e CRITCHFIELD (cit. acima), e o 1000 é-o escassamente. Quando administrados intravenosamente são excretados, rápida e extensamente, por via renal.

Há alguma controvérsia quanto a presumíveis acções irritantes. MCCLELLAND e BATEMAN (219) referem ensaios sobre a pele com resultados comparáveis com os de outros produtos usados correntemente em pomadas e em cosméticos. HASSLER e SPERANDIO (96) citam sensação de queimadura em fórmulas em que a glicerina ou o propilenoglicol foram utilizados para amolecer o supositório. CEMELI e SUÑÉ (101) evidenciaram que os polímeros superiores, sem adição de medicamentos, não são irritantes para a mucosa rectal e FAHRIG (151) aponta, também, que segundo LOESER e STÜRNER estes produtos são tanto melhor tolerados quanto maior for o seu peso molecular. KEDVESSY e REGDON (222) inscrevem uma massa fundamentalmente constituida por polietilenoglicois, perfeitamente inócua, como o mostraram em ensaios em seres humanos. Em contrapar-

POLIETILENOGLICOIS (Hoechst)
CARACTERISTICAS PRINCIPAIS

Tipo	Peso molecular médio	Ponto de solidificação (DAB 6)	viscosidade em cP a 25° C		Índice de hidroxilo (mg OHK/g)
			Composto puro	Na diluição a 50 %	
200	190-210	ca. — 50	46-53		533-589
300	285-315	— 16 a — 12	66-74		356-392
400	380-420	2-6	85-95		271-299
600	570-630	17-22	130-150	13-15	178-197
1000	950-1050	35-40		18-22	107-118
1500	1400-1600	44-48		29-34	70-80
2000	1900-2200	48-52		40-48	51-59
4000	3900--4800	53-58		90-120	23-29
6000	5600-7000	55-60		170-220	16-20
10000	8500-11500	55-60		400-600	9,6-13
15000	13000-17000	ca. 60		1000-1500	6,6-8,6
20000	sup. a 17000	ca. 60		sup. a 2000	inf. a 6,5

tida, segundo BOUISSOU (5), alguns autores terão assinalado propriedades laxativas para estes produtos. CZETSCH-LINDENWALD (221) refere, como inconveniente, a corrente osmótica

em sentido oposto que determinam no recto, a qual teria sido a razão por que, na Europa, se voltou ao uso das massas gordas. Finalmente, segundo indicam GROSS e BECKER (3), as reacções aos polietilenoglicois foram resolvidas com a criação do chamado *grau W*, pois que estes polímeros purificados não têm efeitos irritantes, o que poderia significar ser a sensibilidade devida a impurezas, que não à própria base...

*

* *

A par de fabricantes que não adoptam um nome registado para os polietilenoglicois, como a Farbwerke Hoechst, A.G., a Glyco Chemicals, etc., outros há que lhes atribuem nomes de fantasia. Entre estes últimos encontram-se a Carbide and Carbon Chemicals Co., criadora da marca «Carbowax», que se tornou sinónimo dos polímeros superiores a 1000. Em Itália, a Medifarma S.R.L. adoptou a designação de «Idropostal». Estes produtos são, ainda, conhecidos em França pela designação de «Nycoline» e em Inglaterra pela de «Macrogol». O «Postonal», pioneiro dos polímeros do óxido de etileno como excipientes de supositórios, e o «Scurol», um produto de condensação com características particulares, merecer-nos-ão algumas referências à parte.

*

* *

Postonal (2, 3, 5, 7, 11, 14, 32, 44, 51, 119, 130, 131, 151, 154, 164, 212, 217)

Segundo se pode depreender da leitura de GROSS e BECKER (3), COLLINS e col. (14), A. del POZO e CEMELI (154) e GIACOMINI e MASCITELLI (193), BOCKMUHL, MIDDENDORF e STARCH

patentearam, em 1937, na Alemanha e nos EE UU, uma base hidromiscível constituída por uma mistura de óxido de etileno polimerizado, ácido ricinoleico e água. Em 1939 MIDDENDORF sugeriu as possibilidades dos próprios polímeros, ao propor um produto, como substituto da manteiga de cacau, que recebeu o nome de *Postonal* e que foi produzido pela I.G. Farbem Industrie, Hoechst (Farbwerk Hoechst A.G. Frankfürt). O Postonal está inscrito no Complemento da DAB 6 (217) que o define como um óxido de etileno polimerizado (*). JAMINET (218) reconheceu, por microcromatografia em papel, que, em vez de ser um produto químico definido, estará constituído por uma mistura de PEG 400, PEG 4000 (o mais abundante) e PEG 6000, ou por polímeros de peso molecular muito próximo do destes. Confirmou, depois (212), esta opinião por cromatografia da base e dos seus derivados de acetilação e pelo estudo dos espectros de absorção no infra-vermelho concluindo, ainda, que a mistura apresenta um peso molecular médio vizinho de 3500.

Características principais:

A DAB 6 descreve o Postonal como uma massa cérea, de cor amarela a amarela acastanhada, insípida, solúvel em 10 partes de água e em 5 partes de clorofórmio. CHEYMOL e col. (32) dizem-no solúvel em 3 partes de clorofórmio e pouco solúvel no éter. Apresenta os seguintes índices:

ponto de fusão (6, 44, 217)	55-60°C
ponto de solidificação (2, 5, 131)	ca 54°C
densidade a 15° (32, 44, 164)	1,17 a 1,20
consistência (penetrómetro USP XIV) (130)	10,40

(*) — SOOS (44) considera-o como uma mistura de um produto de polimerização do óxido de etileno e de um produto de condensação do ácido ricinoleico com o óxido de etileno. Semelhante estrutura lhe refere SIMON (7).

Pode ser trabalhado por fusão e por pressão. Não exige lubrificação dos moldes, contraindo-se pelo arrefecimento tão exageradamente que pode dar supositórios quase ôcos (5).

Embora de boa conservação, os supositórios, já de si duros, endurecem ainda mais durante a armazenagem. Por esta razão alguns autores aconselham a adição de uma pequena quantidade de água, glicerina ou lanolina. Segundo CHEYMOL e col. (32) não se devem ultrapassar os 10 % de água, podendo, por excepção, atingir-se os 12 % no caso de fórmulas anti-hemorroidais.

O Postonal mereceu a atenção de muitos investigadores, dado que apareceu numa altura em que se procuravam afanosamente substitutos para a manteiga de cacau. Cedo se verificou, porém, que, além do endurecimento com o tempo, esta massa apresentava dois grandes inconvenientes: má tolerância rectal (2, 5, 11) e, ao contrário da inércia química que alguns, como POULENC (184), referiam, um grande número de incompatibilidades, entre as quais se podem citar (3, 5, 7, 11, 32, 44, 51, 211) o ictiol, taninos, piramido, sais de prata, cânfora, fenobarbital, iodetos, salicilatos, quinina, ácido acetilsalicílico, óxido de zinco, fenol, resorcina, bálsamo do Peru, reagentes de alcalóides, etc.

No sentido de eliminar certos inconvenientes, nomeadamente a dureza excessiva, a Hoechst apresentou, mais tarde, o *Postonal W,* de grau de polimerização mais baixo. Os seus índices são:

ponto de fusão (2, 44, 151)	50° C
ponto de solidificação (131)	47,5° C
índice de água (2)	3 a 6

Esta massa não permite a preparação de supositórios por compressão e as suas incompatibilidades seriam as mesmas do Postonal (131).

Scurol

Fabricado pela Rhône-Poulenc, foi o concorrente francês do Postonal. Corresponde, quìmicamente, a um polímero do óxido de etileno fixado sobre um radical aromático:

$$CH_3C_6H_4SO_2N \begin{cases} (CH_2CH_2O)_{n1}\,CH_2CH_2OH \\ (CH_2CH_2O)_{n}\,CH_2CH_2OH \end{cases}$$

em que $n + n_1$ é, aproximadamente, igual a 200, sendo o peso molecular de cerca de 9000.

O fabricante descreve o Scurol como um produto de consistência semelhante à da parafina, de cor amarelada a amarela acastanhada, com as seguintes características:

ponto de fusão	48-52°C
densidade	ca. 1,2
viscosidade, a 20°, de uma sol. aquosa:	
a 1 %	1,0 a 1,2 cP
a 50 %	138 cS
pH de uma sol. aquosa a 5 %	6,6-8,6

Dissolve-se fàcilmente em água: 66 p. em 100 p. de água a 20° ou 87 p. em 100 p. a uma temperatura próxima da do ponto de fusão, sendo com ela miscível, em todas as proporções, depois de fundido. É também solúvel em muitos solventes orgânicos, em especial no clorofórmio.

Tratar-se-ia de uma substância inócua, sem acções irritantes sobre a pele ou mucosas. No que se refere às propriedades químicas seria dotado de elevada inércia (as suas soluções aquosas precipitam, todavia, pelos reagentes dos alcalóides) e de conservação indefinida.

Do ponto de vista técnico corresponde a uma massa que, pela elevada viscosidade e curto tempo de solidificação, elimina os riscos de sedimentação e permite um trabalho fácil e rápido. Não exige lubrificação dos moldes e pode ser utilizado pelo método de fusão pelo de compressão.

3 — *Excipientes tensioactivos*

Sob esta designação referiremos os excipientes constituídos, exclusivamente ou em grande parte, por produtos dotados de

marcada actividade superficial. Trata-se de agentes não iónicos cuja hidrofilia está, geralmente, dependente de grupos OH ou de cadeias de tipo éter (anidridos de poliálcoois ou polioxialquilenos).

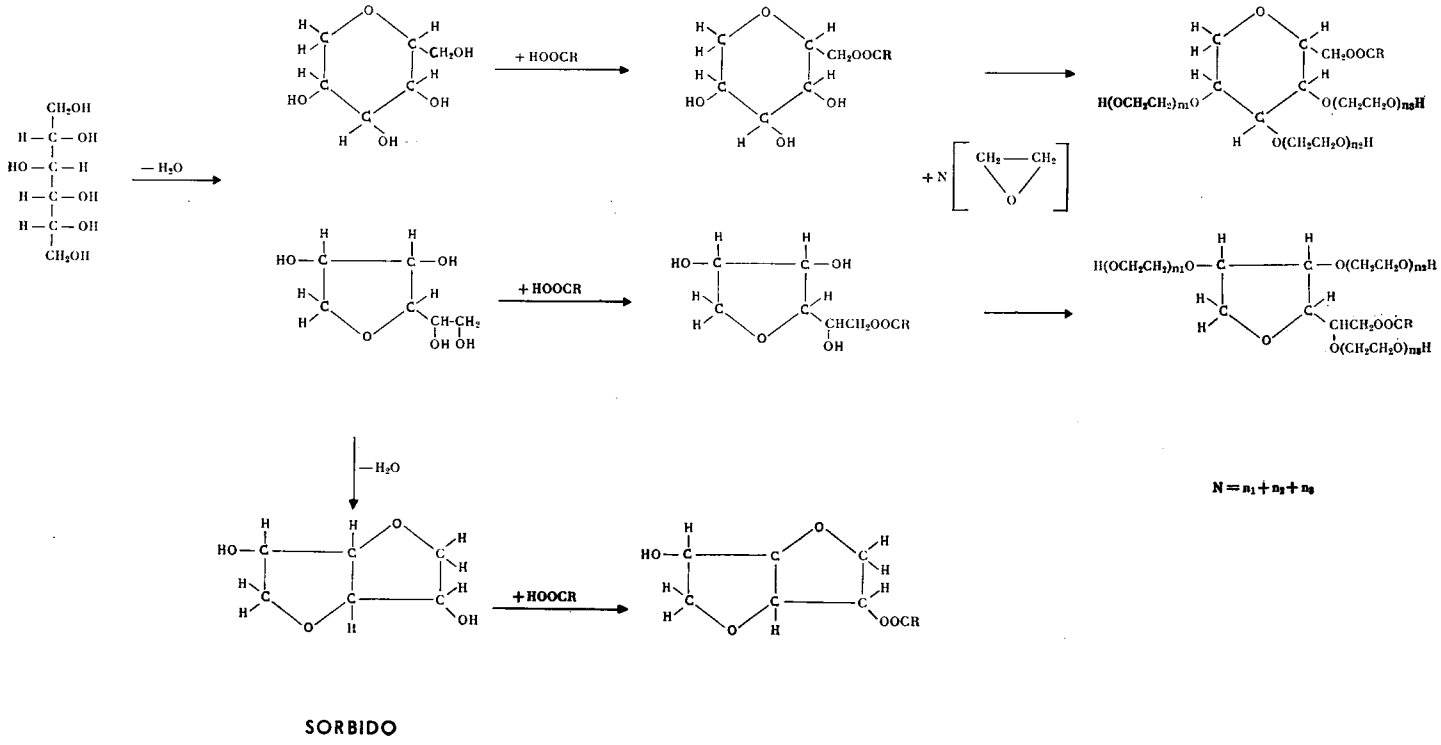
a) — *Derivados polioxietilénicos de ésteres gordos de anidridos de sorbitol* (tipo TWEEN ou CRILL) (2, 3, 6, 7, 11, 51, 63, 225, 227).

O *sorbitol* origina, por perda de uma molécula de água, um anidrido, o *sorbitano* que, posteriormente desidratado (se for de constituição furanósica), se transforma num hexido, dito *sorbido*. Estes anidridos, esterificados com ácidos gordos segundo um esquema que se pode ver na pág. 165, receberam da Atlas Powder Co., Delaware, o nome de *Spans* e *Arlacels*, os quais diferem ùnicamente no tratamento a que os últimos são submetidos com vista a obter produtos mais puros, de menor coloração. Idênticos aos Spans e Arlacels são os números mais baixos dos *Crills* de fabrico inglês. Todos eles são tensioactivos de EHL situado na zona dos emulgentes A/O.

Por introdução de cadeias hidrófilas polioxietilénicas na molécula daqueles ésteres resultam compostos hidrodispersíveis ou hidrosolúveis, com actividade emulsiva óleo-água, que foram comercializados, também pela Atlas, com o nome, hoje consagrado pelo uso, de *Tweens*. No quadro da pág. 166 resumem-se a composição e principais características destes produtos, bem como a correspondência numérica dos paralelos derivados da série *Crill*.

Os Tweens 20, 40, 60 e 80 são solúveis, em quase todas as concentrações, em água a 25°; os Tweens 61, 65, 81 são insolúveis e os 21 e 85 dão soluções, de transparentes a leitosas, na maior parte das concentrações. Os produtos que não se dissolvem são, pelo menos, dispersíveis ou solubilizam-se a temperatura mais elevada (caso, por exemplo, do Tween 61, em água a 50°) (6).

SORBITOL **SORBITANOS** **ÉSTERES (SPANS ou ARLACELS)** **ÉTERES POLIOXIETILÉNICOS (TWEENS)**



SORBIDO

TWEENS e CRILLS

COMPOSIÇÃO E CARACTERÍSTICAS

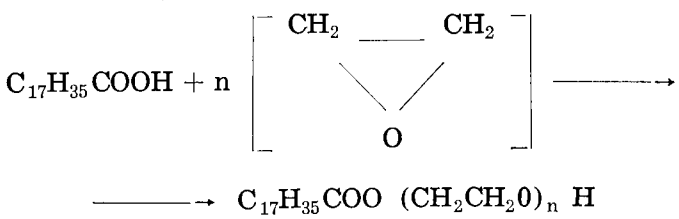
Tween	Crill	Composição	Aspecto e consistência a 25° C	Densidade	Viscosidade (cp a 25° C)	Ponto de solidificação (°C)	EHL
20	6	Monolaurato de polioxietilenosorbitano	Líquido oleoso amarelo	1,08--1,13	400		16,7
21		Monolaurato de polioxietilenosorbitano	Líquido oleoso âmbar		450		13,3
40	7	Monopalmitato de polioxietilenosorbitano	Líquido oleoso amarelo	1,05--1,10	600		15,6
60	8	Monoestearato de polioxietilenosorbitano	Líquido oleoso amarelo	1,05--1,10		24	14,9
61	9	Monoestearato de polioxietilenosorbitano	Sólido ceroso amarelo acastanhado			38	9,6
65	9A	Triestearato de polioxietilenosorbitano	Sólido ceroso amarelo acastanhado	1,03--1,08		31	10,5
80	10	Monoleato de polioxietilenosorbitano (Polisorbato 80 F.P.)	Líquido oleoso amarelo	1,06--1,10	400		15,0
81		Monoleato de polioxietilenosorbitano	Líquido oleoso âmbar		450		10,0
85		Trioleato de polioxietilenosorbitano	Líquido oleoso amarelo	1,00--1,05	300		11,0

Os Tweens, que se usam correntemente como agentes emulsivos, com frequência em associação com os Spans e Arlacels de número correspondente, foram estudados como excipientes para supositórios por ROTTEGLIA (224) e WARD (225), entre outros. Os mais importantes deste ponto de vista são os designados pelos números 60 e 61.

Procurou-se aproveitar as suas características de estabilidade, poder emulsionante, boa tolerância e capacidade de dissolução de numerosas substâncias. Não têm, nomeadamente o 61, muito plástico e deformável, consistência apropriada à temperatura ordinária, motivo por que se formulam, correntemente, com substâncias de ponto de fusão mais elevado. Misturas em que o Tween 61 representa a parte fundamental são por exemplo, as de ROTTEGLIA (T. 61 = 80% + Carbowax 1 500 = 10% + água = 10%; Tween 61 = 79% + Tween 20 = = 7% + Carbowax 1 500 = 7% + água = 7%) e as de WARD (Tween 61 = 60% + Tween 60 = 40%; Tween 61 = 85% + + laurato de glicerilo = 15%; Tween 61 = 90% + laurato de glicerilo = 10 %, esta última mais compatível com as condições ambientes).

b) — *Ésteres polioxialquilénicos de ácidos gordos* (tipo Myrj)

Os mais conhecidos produtos deste grupo são os *Myrj,* da Atlas Powder Co. Correspondem a derivados polioxietilénicos do ácido esteárico:



De consistência cérea, o comprimento da cadeia polioxietilénica confere-lhes características especiais de solubilidade. São

todos hidrófilos, geralmente solúveis ou, em última análise, dispersíveis na água. Podem ser formulados com compostos lipófilos do tipo Arlacel, resultando em misturas com equilíbrio hidrófilo-lipófilo pràticamente à escolha.

MYRJS

COMPOSIÇÃO E CARACTERÍSTICAS

Myrj	Composição	Aspecto e Consistência a 25° C	Ponto de solidificação (°C)	EHL
45	Estearato de polioxietileno	Cor marfim. Consistência de cera mole	28	11,1
51	Estearato de polioxietileno 30	Cor marfim. Consistência de cera	36	16,0
52	Estearato de polioxietileno (Estear. de Polioxil 40, USP)	Cor marfim. Consistência de cera	41	16,9
53	Estearato de polioxietileno	Cor marfim. Consistência de cera	37	17,9

Os Myrjs 51, 52 e 53 são solúveis, em quase todas as proporções, em água a 25°. O Myrj 45 é dispersível.

Estes produtos, inócuos e de apreciável inércia química, mereceram, também, como excipientes de supositórios, a atenção de alguns investigadores. De numerosas misturas ensaiadas GROSS e BECKER (226) indicam uma, com boas características organolépticas, físicas e de cedência, constituída por:

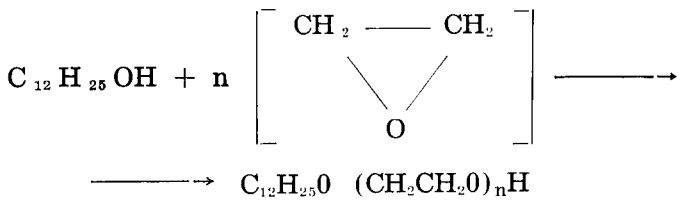
Myrj 51	91,5 %
Cera	3 %
Aerosol OT	0,5 %
Água	5 %

à qual corresponderá um ponto de fusão de 49-51°. A quantidade de cera poderá variar entre 3 a 15 %, conforme as drogas adicionadas, no sentido de manter o ponto de fusão dentro dos limites que consideram convenientes (cerca de 50°). Os autores

verificaram a boa compatibilidade desta base com várias substâncias, entre as quais adstringentes, alcalóides, antibióticos e barbitúricos.

c) — *Êteres gordos polioxialquilénicos* (tipo Brij)

Os *Brijs* são éteres resultantes do álcool laurílico e dos polietilenoglicois, segundo o esquema:



BRIJS

COMPOSIÇÃO E CARACTERÍSTICAS

Brij	composição	Aspecto e Consistência a 25° C	Viscosidade (cP a 25° C)	Ponto de solidificação (°C)	EHL
30	Éter polioxietilenoláurico	Líquido oleoso incolor	30		9,5
35	Éter polioxietilenoláurico	Sólido céreo branco		34	16,9

O Brij 35 é solúvel na água a 25°; o Brij 30 é dispersível. São produtos fisiològicamente compatíveis, não irritantes. Dada a sua especial estrutura, de tipo éter, são quìmicamente muito resistentes, nomeadamente em meio ácido ou alcalino relativamente concentrado.

FUMANERI (63) descreve uma base para supositórios constituída por:

Tween	50 partes
Brij 35	20 partes
Óleo de amendoim hidrogenado (Ph. H. V)	30 partes

à qual correspondem as seguintes constantes:

ponto de fusão (° C)	37,5 – 38,5.°
índice de iodo	16,33
índice de saponificação	116,1

Cita-lhe boa consistência e rápida solidificação nos moldes (5-6 min.). Pode incorporar até 33,3 % de hidrato de cloral e dá bons supositórios com óleos essenciais.

d) — *Polioxipropilenoglicois com cadeias polioxietilénicas* (tipo PLURONIC)

Ao contrário do que se passa com os polímeros do óxido de etileno, os polioxipropilenoglicois são solúveis em água ùnicamente até um peso molecular de 800-900. Se aos produtos hidrófobos, cujo peso molecular se pode estender, então, de 800 a vários milhares, se ligarem, nos extremos, grupos hidrófilos polioxietilénicos, obtêm-se compostos tensioactivos que podem variar na hidrofilia de acordo com as proporções relativas de um e outro polioxialquilenos. Os grupos hidrófilos constituirão entre 10 a 90 % da molécula final, à qual poderemos dar a seguinte representação:

$$HO\ (CH_2\ CH_2\ O)_a\ \underset{\displaystyle CH_3}{(CHCH_2\ O)_b}\ (CH_2\ CH_2\ O)_c\ H$$

Estes compostos foram designados pela Wyandotte Chemicals Co., Michigan, com o nome de Pluronics.

As possibilidades de preparação de produtos variando entre os dois extremos de solubilidade são enormes. Partindo de 6 membros iniciais (L 61, L 62, L 64, L 44, P 75, F 68), a firma citada preparava, já em 1957, 21 tipos diferentes. Cada Pluronic é identificado por uma letra: L (líquido), P (pastoso) ou F (sólido, em flocos), seguida de dois algarismos, o primeiro dos quais se relaciona com o peso molecular do polioxipropilenoglicol da seguinte maneira:

Número	Peso molecular do polioxipropilenoglicol
3	950
4	1200
5	1450
6	1750
7	2050
8	2250

O segundo é o algarismo das dezenas da quantidade, em percentagem, do polioxietileno na molécula total. Assim, e por exemplo, o Pluronic L 64 será líquido, contendo 40 % de polioxietileno e um polioxipropileno de peso molecular 1750. O peso molecular do composto é fácil de se determinar: se 40 % da molécula, em peso, correspondem ao polioxietileno, ao outro polímero pertencem 60 %, os quais têm o valor de 1750. Logo, a 100 corresponderá o peso molecular de 1750 : 0,60 = 2900.

PLURONICS

COMPOSIÇÃO E CARACTERÍSTICAS

Tipo	Peso molecular	Consistência	Densidade (25/25° C)	Viscosidade (cP a	Ponto de fusão	pH de uma sol. a 2,5%
L 61	2000	líquido	1,014	311		7
L 62	2500	líquido	1,025	400		7
L 64	2900	líquido	1,04	550		7
L 44	2200	líquido	1,05	400		7
P 75	4000	pastoso				7
F 68	8000	sólido			52°	7

NEVILLE e SWAFFORD (228) referem que estudos desenvolvidos não revelaram efeitos tóxicos para os Pluronics. Estes formam, todavia, produtos tóxicos com alguns compostos fenólicos. Estudaram aqueles autores algumas bases experimentais, uma das quais, composta por 1,5 g de Pluronic F 68 e 1,0 ml

de Pluronic L 44, se mostrou satisfatória, com boa consistência e de tempo de desagregação de cerca de 17 minutos. O ácido acetilsalicílico, que não se sabe até que ponto dará lugar à formação de misturas tóxicas, tem que ser formulado (porque aumenta a consistência dos supositórios para além do que seria de desejar) com uma maior percentagem de Pluronic L 44.

e) — *Hexadienol e Hexene-ol*

São fabricados pela Hexene-Ol Laboratory Inc., Ohio. O *Hexadienol,* que se subordina à fórmula geral $C_nH_{2n-3}OH$, é uma substância semi-sólida, com um ponto de fusão próximo dos 35°. Insolúvel na água, mas solúvel nos óleos, funciona como tensioactivo A/O. HARTMANN e LAROCCA (166) estudaram-no em misturas com substâncias mais consistentes, como óleo de sementes de algodão parcialmente hidrogenado, ácido esteárico, monoestearato de glicerilo e substâncias estabilizantes (suspensores ou emulsionantes) como a trietanolamina e o Veegum. O *Hexene-ol,* emulsão a 70 % de Hexadienol e monoestearato de glicerilo, foi estudado pelos mesmos autores em misturas com óleo de algodão hidrogenado, ácido esteárico e Veegum. Concluem que bases do tipo das citadas teriam vantagens sobre muitas outras utilizadas.

4 — *Mucilagens de origem vegetal* (2, 7, 11, 229)

Pouco mais poderemos dizer sobre estas do que lhes citar os nomes: goma arábica, agar-agar, metilcelulose, carboximetilcelulose sódica, etc. Não constituem, por si sós, verdadeiramente, excipientes para supositórios. O agar-agar foi especialmente usado no fabrico de óvulos, conjuntamente com água e glicerina.

C — Substâncias auxiliares

Há, por vezes, necessidade de recorrer a determinadas substâncias para corrigir defeitos dos supositórios e deficiências ou dificuldades da formulação. Entre essas substâncias contam-se:

correctores do ponto de fusão e da consistência
agentes emulsivos
anti-sépticos e antioxidantes
auxiliares da distribuição dos medicamentos

1 — *Correctores do ponto de fusão e da consistência* (plasticizantes)

Estes dizem mais pròpriamente respeito, com é natural, aos excipientes gordos que fundem a uma temperatura vizinha da do corpo. A maior parte dos produtos modernos, geralmente comercializados, são, como vimos, apresentados em graduações diferentes, podendo os problemas ser resolvidos pela escolha do tipo adequado ou por misturas entre eles. Os «endurecedores», como cera, espermacete, ácido esteárico, álcool cetílico, parafina, etc., usam-se sobretudo com gorduras naturais, como a manteiga de cacau, e a seu respeito nada mais adiantaremos sobre o que dissemos quando tratámos deste produto.

O caso inverso, isto é, o de excipientes demasiado consistentes ou de ponto de fusão excessivo, ou que contenham uma grande quantidade de substâncias insolúveis, em pó, pode resolver-se pela adição de óleos às bases de tipo gordo ou de água, glicerina, sorbitol ou polietilenoglicois líquidos aos excipientes hidrosolúveis, como os carbowaxes. COLLINS e col. (14) referem o 1, 2, 6-hexenotriol, produto de elevada viscosidade, como bom agente plasticizante para os polietilenoglicois, com os quais é perfeitamente miscível.

2 — *Agentes emulsivos*

A adição destes produtos interessa, como é evidente, às bases gordas. Com efeito, muitos autores acompanham a afir-

mação de BOUISSOU (5) de que elas podem dificultar a absorção dos princípios activos incluídos no supositório, por formação de uma camada hidrófoba sobre a mucosa. A inclusão de um tensioactivo O/A asseguraria, então, uma mais rápida absorção. Pelo contrário, os excipientes com características emulsivas A/O serão, sobretudo, adequados para supositórios em que se pretende uma acção local e, consequentemente, uma absorção reduzida ou pelo menos demorada. Não discutiremos, para já, a validade destas afirmações; limitamo-nos a indicar alguns aditivos do primeiro tipo, como lecitina (OESCH), monoestearato de glicerilo (WAXMAN e EILER), sabões de trietanolamina, estearato de sódio, dioctilosulfosuccinato de sódio (Aerosol OT) Spans, Arlacels e Tweens; e, entre os emulgentes A/O, o colesterol (SCHROFF) e a lanolina e derivados (ex. Lantrol). Todavia, e por razões que já discutimos, também neste aspecto as bases comercializadas, sobretudo do tipo semi-sintético, são dotadas, em maior ou menor extensão, de qualidades emulsivas, as mais das vezes de tipo óleo-água.

3 — *Conservantes* (anti-sépticos e antioxidantes)

Há dois aspectos fundamentais na conservação dos excipientes gordos: um, diz respeito ao desenvolvimento de microrganismos, bactérias e fungos (especialmente dos géneros *Penicillium* e *Aspergillum),* que podem provocar a hidrólise dos glicerídeos e a decomposição dos ácidos gordos de peso molecular mais baixo (segundo indica CASADIO, estes fungos podem atacar os ácidos gordos com menos de 14 átomos de carbono); o outro liga-se aos fenómenos de oxidação dos ácidos gordos e mantém íntima relação com o índice de iodo e com o teor de peróxidos. Nas gorduras naturais existem, no insaponificável (que, em regra, desaparece durante a refinação), substâncias, como os tocoferois, dotadas de actividade antioxidante. Todavia, nos excipientes sintéticos ou semi-sintéticos as possibilidades de rançamento por oxidação encontram-se reduzidas ao mínimo, dado o fraco ou mesmo nulo teor em componentes insaturados. Eles resistem, também, apreciàvelmente, à agressão

e ao desenvolvimento microbiano, sobretudo se não contêm água, a qual, segundo BÜCHI (31) só deveria ser tolerada nos supositórios de prescrição, que não são para conservar longo tempo. Deste conjunto de circunstâncias pode resumir-se que, nas gorduras naturais puras e, em determinadas circunstâncias, mais raras, nos excipientes sintéticos, há, por vezes, necessidade de adicionar pequenas quantidades de produtos anti-sépticos e antioxidantes. Entre os excipientes hidrosolúveis, a gelatina glicerinada, constituindo um bom meio de cultura, é o que apresenta mais problemas de conservação.

Como anti-sépticos recorre-se, geralmente, ao *p*-hidroxibenzoato de metilo e ao *p*-hidroxibenzoato de propilo ou a uma associação dos dois.

Os antioxidantes, que podem actuar consumindo o oxigénio ou impedindo a sua fixação sobre o substrato oxidável, são muito numerosos: tocoferóis, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo e, especialmente, fenóis e ésteres ou éteres fenólicos, como ácido gálhico, galhatos de alquilo (etilo, propilo, amilo, laurilo...), hidroquinona, butilhidroxianisol, dibutilhidroxitolueno, guaiacol, ácido nordihidroguaiarético, etc. Por vezes, associam-se substâncias, como o ácido cítrico, que, sem serem pròpriamente antioxidantes, actuam como sinérgicos. Por exemplo (6):

ácido nordihidroguaiarético	0,05 %
ácido cítrico	0,5 %

ou

galhato de propilo	0,05 %
ácido cítrico	0,5 %

Há que ter em conta, todavia,que os antioxidantes se gastam e têm, por isso, uma protecção de duração limitada. Além do mais, a sua acção pode não ser inteiramente eficaz, e é até, por vezes, completamente contrária, comportando-se como pró-oxidantes, como assinala VERDAGUER (157) para o *alfa*-toco-

ferol e para o palmitato de ascorbilo, por exemplo, sobretudo acima de determinadas concentrações. O mesmo autor ensaiou uma série de protectores da oxidação na manteiga de cacau, entre os quais derivados do ácido gálhico, butilhidroxianisol, dibutilhidroxitolueno, NDGA, etc., concluindo que a acção observada não era muito marcada e que o ácido cítrico não revelava quaisquer efeitos sinérgicos.

4 — *Auxiliares da distribuição dos medicamentos*

Um supositório correctamente formulado deve conter os princípios activos distribuidos de um modo perfeitamente homogéneo e deve haver, ao mesmo tempo, uma igual repartição das substâncias por todos os supositórios de um lote. Se se trata de medicamentos líquidos ou em estado de solução (o que facilitará a sua distribuição) devem exigir-se a uma massa gorda qualidades emulsivas. Mas estas, na realidade, que poderão ter, eventualmente, algum significado do ponto de vista da cedência de medicamentos no recto, não são muito importantes do ponto de vista técnico, porque a água deve ser, por razões já apontadas, evitada na preparação de supositórios. No caso das substâncias sólidas solúveis no excipiente não existem problemas de distribuição. De modo que nos restam, em última análise, os suscitados pela incorporação de compostos sólidos insolúveis na base. Partindo do princípio que se adopta a técnica de trabalho mais adequada (agitação contínua, fusão em creme, etc.), as incógnitas do problema ficam-nos reduzidas a factores dependentes do medicamento (quantidade, densidade em relação ao excipiente, estado de divisão do pó) e do excipiente (ponto e tempo de solidificação, viscosidade no estado de fusão). Não deve estranhar-se que nos refiramos, ùnicamente, ao que se passa em relação aos supositórios preparados por fusão, uma vez que os comprimidos, que, aliás, apresentam como um dos seus grandes inconvenientes a irregularidade de distribuição, são muito menos usuais e exigem considerações um pouco diferentes. Além disso, dirigimos a nossa atenção precisamente para os excipientes gordos,

já por serem os mais vulgares, já porque os hidrosolúveis, como os polietilenoglicois, não acusam tantas dificuldades de distribuição, e isso por várias razões: dissolvem um grande número de fármacos, têm um ponto de solidificação muito mais elevado, solidificam mais ràpidamente e são dotados de elevada viscosidade.

Para um excipiente gordo, portanto, a capacidade de suspensão dos princípios lipo-insolúveis é fundamental. Nesse aspecto, a maior parte das massas sintéticas ou semi-sintéticas mostra-se inferior à manteiga de cacau. Na ciência desse facto, os fabricantes apressaram-se a apresentar produtos dotados de viscosidade elevada; esta pode, porém, ser notòriamente aumentada pela adição de 2 % de monoesterato de alumínio (178). Uma boa distribuição pode, também, ser conseguida, segundo WENNING (230), pela incorporação prévia do pó num intermédio líquido como o Miglyol 812 (mistura de mono, di e triglicerídeos de C_8 a C_{12}).

Se os fármacos são muito activos e vão ser incluidos em pequena percentagem no supositório, compreende-se que as irregularidades de distribuição revistam particular importância. Há conveniência, neste caso, em os distribuir, prèviamente, numa substância diluente inerte (lactose, sacarose etc.).

A natureza do agente de distribuição não é indiferente, porque pode influir na cedência dos medicamentos e, consequentemente, na absorção. A CZETSCH-LINDENWALD (221) se devem uma série de ensaios de cedência a partir de meios de suspensão líquidos e sobre a influência de substâncias «lubrificantes» (auxiliares de distribuição) sólidas, utilizando corantes em excipientes como a manteiga de cacau e as massas Witepsol. Concluiu que o óxido de zinco, o óxido de titânio e a lanolina retardaram, quase sempre, a cedência, e que se obtiveram bons resultados com a lactose e os poliglicois (provàvelmente por facilitarem a penetração da água na gordura).

VI

PREPARAÇÃO DE SUPOSITÓRIOS

A preparação dos supositórios envolve tantos e tão diferentes aspectos que se torna difícil estabelecer regras gerais. Problema eminentemente de ordem prática, mas ao qual não são alheias as noções teóricas, foge um pouco à orientação deste livro, pois nos preocupamos, sobretudo, com a validade e razões do interesse desta forma farmacêutica e com o seu controle. Não podíamos, entretanto, esquecer as suas matérias primas; e não queremos, também, deixar de abordar pelo menos alguns aspectos do seu fabrico.

É fora de dúvida que existem diferenças quando se encara a preparação de pequenos lotes de supositórios na oficina ou quando se considera o fabrico numa escala industrial. Todavia, se as exigências não são as mesmas, os problemas são, na intimidade, idênticos e giram quase todos à volta do excipiente. Isso não significa, necessàriamente, que seja dispensável conhecer as características dos fármacos: estado físico, solubilidade, densidade, ponto de fusão, tenuidade no caso de pós, resistência ao calor, estabilidade química etc.. Mas, se se podem, até certo ponto, escolher ou corrigir algumas dessas características, é evidente que, na maioria dos casos, será o excipiente que tem de se subordinar aos princípios activos.

Limitaremos os nossos propósitos a algumas considerações sobre os seguintes problemas:

escolha dos excipientes
cálculo da quantidade de excipiente
métodos de fabrico dos supositórios
embalagem e conservação dos supositórios

A — **Escolha do excipiente**

A escolha do excipiente para uma dada fórmula está condicionada pelas seguintes premissas:

— fim a que o supositório se destina: acção local, geral imediata ou sustentada.

— dose e características físicas e químicas dos princípios activos;

— características de fusão ou dissolução do produto final;

— método de trabalho e aparelhagem usada: tipos de aquecimento e de agitação, arrefecimento das formas, tipo de prensa, fabrico manual ou automático, etc.

— moldes e sistemas de embalagem

Existem nos domínios dos excipientes, como vimos, alguns dotados de certa universalidade e outros, pelo contrário, adaptados a casos determinados, pelo que é quase sempre possível encontrar a massa mais adequada.

B — **Cálculo da quantidade de excipiente** (5, 10, 11, 44, 51, 188, 191, 235, 236 237)

As contas são fáceis de fazer quando se pretendem calcular as quantidades de excipiente e medicamentos para fazer um supositório, se um e outro têm a mesma densidade e ocupam, pràticamente, igual volume. Porém, em geral, assim não acontece e há que entrar em linha de conta com a quantidade de base que é, efectivamente, substituida pelos fármacos.

Se se conhece a capacidade das formas e se medem volumes, em vez de pesos, o problema fica resolvido. Um tal método pode servir, sobretudo, para o trabalho em pequena escala, utilizando sistemas do tipo da caneca de KÖNIG (10) que é, essencialmente, um vaso graduado de dupla parede para circulação de água aquecida. O peso é, entretanto, o sistema de medida que geralmente se usa e, nessa ordem de ideias, um molde calibrado em relação ao excipiente puro fornecerá, se não se tomam precauções, supositórios hiperdoseados quando as drogas forem mais densas do que aquele ou, pelo contrário, com defeito da dosagem se tiverem menor densidade.

Se se conhece a densidade do medicamento em relação ao excipiente (densidade aparente), pode calcular-se a quantidade deste último, necessária para moldar um supositório, subtraindo-lhe a relação entre o peso do princípio activo e a sua densidade aparente:

$$M = S - \frac{P}{d}$$

em que

M = peso de excipiente
S = peso do supositório
P = peso de medicamento
d = densidade aparente do medicamento

Utilizando, simultâneamente, mais do que uma droga e desejando fabricar *n* supositórios, teremos:

$$M = n.S - \left(\frac{n.P}{d} + \frac{n.P'}{d'} + \frac{n.P''}{d''} + \ldots\ldots + \frac{n.P^n}{d^n} \right)$$

A BÜCHI (cit. in 5, 11, 44, 51) se deve a introdução de um outro sistema de cálculo que envolve a utilização do chamado «factor de deslocamento» ou de «substituição», o qual pode ser definido como a quantidade de excipiente, em gramas, que corresponde ao volume ocupado por um grama de princípio activo. E, assim, para um dado fabrico, teremos que:

$$M = F - (f \,.\, s)$$

sendo

M = quantidade, em peso, de excipiente (a calcular)
F = peso de um supositório de excipiente puro, multiplicado pelo número de unidades a preparar
f = factor de deslocamento do fármaco em relação ao excipiente

s = peso de fármaco por supositório, multiplicado pelo número total de supositórios do lote.

Se se utiliza mais do que uma droga a fórmula desdobra-se, transformando-se em

$$M = F - (f_1.s_1) + (f_2.s_2) + \ldots\ldots + (f_n.s_n)$$

Em muitos livros, incluindo o trabalho de BÜCHI, o Comentário da Ph. H. V, etc., existem tabelas dos factores de substituição de numerosas drogas, referidos, em geral, à manteiga de cacau. Os fabricantes de excipientes fornecem, também, muitas vezes, os valores para os seus próprios produtos. No caso, porém, de não ser encontrado na literatura o factor de deslocamento de um produto em relação a um excipiente, êle pode ser calculado com facilidade. Nessa ordem de ideias preparam-se, por exemplo, quatro supositórios de excipiente puro; seja o seu peso 12,60 g. Moldam-se, seguidamente, outros quatro, nas mesmas formas, constituidos por 3/4 partes, em peso, de excipiente e 1/4 parte de medicamento (óxido de zinco, no exemplo) e pesam-se por sua vez. Admitamos que somam 16 g. Assim sendo, 1/4 de 16 g, isto é, 4 g, pertencem ao óxido de zinco e o restante (12 g) ao excipiente, o que significa que os 4 g de droga ocupam o mesmo volume que 12,60 — 12 = 0,60 g de base e, portanto, que cada grama (factor de deslocamento, por definição) corresponderá a 0,60 : 4 = 0,15 g do excipiente.

Neste método de cálculo, indicado por BUCHI, e que se traduz na fórmula

$$f = \frac{4\ E - 3\ G}{G},$$

fica-se subordinado à preparação de supositórios com 25% de droga. MÜNZEL (236) deduziu, então, uma expressão que permite tomar misturas, em proporções variáveis, de excipiente e medicamentos:

$$f = \frac{100\ (E - G)}{G.\ x} + 1,$$

em que

E = peso de *n* supositórios de excipiente puro
G = peso de *n* supositórios com x% de medicamento

A utilização do factor de substituição tem sido, todavia, combatida por vários autores por ser um valor sujeito a grandes variações (a atestá-lo está o facto de ser definido por números diferentes, para o mesmo produto, em distintas tabelas). Uma importante razão dessa inconstância (além da encontrada nas oscilações da densidade do excipiente de lote para lote) reside no grau de tenuidade do pó, até porque, como diz MÜNZEL, a substituição não é sòmente deste, mas também do ar existente entre as suas partículas.

O reconhecimento destas oscilações levou JENSEN e JÖRGENSEN (que utilizaram supositórios por pressão, menos exactos que os por fusão) a propor um sistema que tem, porém, a desvantagem de exigir, para cada fabrico, duas séries de operações. Na fórmula:

$$x = \frac{(N\,.\,B - C)\ A}{B}$$

N, representa o número de supositórios que se querem preparar;

C, é o peso da mistura de toda a substância activa para os N supositórios com uma quantidade de base suficiente para obter uma massa trabalhável;

A, é o peso médio de um supositório de excipiente puro e B o número de unidades que se fabricam com aquela mistura.

O resultado da expressão (x) equivale ao peso de excipiente que é necessário juntar a C (supositórios provisórios) para obter as formas definitivas.

JERNAS (237) indica uma fórmula que é, com outros símbolos, equivalente à dos autores precedentes. MÜNZEL (235) estabeleceu, por seu turno, um método de cálculo para grandes fabricos, partindo de uma pequena preparação piloto de supositórios de excipiente puro e adicionado dos medicamentos. O mesmo autor (236) indica, para as pequenas quantidades de receituário, um processo simples, que tem como inconvenientes um certo desperdício dos produtos e exigir uma dupla fusão da mistura. Assim, se se pretendem preparar, por exemplo, 6 supositórios, fazem-se os cálculos entrando com o excipiente para aquele número, e as drogas necessárias para produzir sete. Distribui-se a mistura pelos moldes, completando-os e enchendo, ainda, um sétimo com excipiente puro. Retirados que são todos os supositórios, fundem-se, misturando bem, e verte-se novamente a massa nas formas. Obtém-se, assim, os seis pretendidos e um resto.

NEUWALD e BOHLMANN (191) fazem intervir o factor de substituição, mas adoptam um valor fixo de 0,7 que representa, segundo indicam, um média para a maior parte das substâncias utilizadas, com excepção das muito densas. Utilizam, ao mesmo tempo, um acréscimo de 10% nos produtos, para quebras, como se pode ver na fórmula (que, àparte as correcções indicadas, é equivalente à de BÜCHI):

$$K = Z.\ \left(\frac{11}{10}\ E\ -\ \frac{7{,}7}{10}\ A\right)$$

em que

K = peso de excipiente a utilizar
Z = número de supositórios
E = capacidade das formas
A = quantidade de princípio activo por supositório

Convém frisar, entretanto, que o recurso a estas fórmulas tem, sobretudo, interesse para a preparação de supositórios em larga escala e quando os princípios activos representam uma fracção significativa do seu peso.

C — **Métodos de fabrico de supositórios** (2, 5, 6, 10, 31, 44, 51, 63, 103, 125, 128, 139, 154, 203, 221, 234)

HEFFERREN (95) classifica os supositórios, segundo o método de preparação, em comprimidos e moldados. Os primeiros, forma relativamente recente, são inteiramente semelhantes aos comprimidos orais, dos quais se distinguem — quando se distinguem — ùnicamente pela forma. Obtêm-se por compressão forte de pós granulados; são duros, não fundem nem amolecem e dissolvem-se ou desintegram-se em água. Os supositórios a que chama moldados englobam os dois tipos mais usuais, ou seja, os preparados por fusão da massa e vazamento nas formas, e os obtidos por compressão a pressões relativamente baixas, em moldes apropriados, de misturas tipo cera.

Os processos de fabrico dos supositórios (excluídos os comprimidos rectais que, pela técnica e pela natureza dos seus excipientes, deverão ser encarados, antes, num estudo geral sobre comprimidos) podem classificar-se em:

rolagem
fusão
pressão
mistos (fusão-pressão)

1 — *Preparação por rolagem* (6, 10, 11)

É um método antigo, pràticamente em desuso, embora seja citado na DAB 6. Os princípios activos, reduzidos a pó fino e incorporados numa pequena quantidade de água ou outro solvente apropriado, ou do próprio excipiente, são triturados num almofariz com a base raspada, adicionada pouco a pouco. A massa resultante, uma vez bem misturada, é rolada numa folha de papel de filtro até se transformar num cilindro com o calibre e o comprimento convenientes, que se regulariza sobre uma placa levemente aquecida com o auxílio de uma régua, cortando-se, depois, em tantas partes quantas o número pré-estabelecido de supositórios, que se arredondam num dos seus extremos.

2 — *Preparação por fusão*

Este método, que remonta ao século XVIII, é, ainda hoje, o mais utilizado, sendo-lhe dedicada a maioria dos actuais excipientes.

Embora a fusão possa ser usada para todas as bases, tem também os seus riscos, como a sedimentação dos princípios activos insolúveis (sobretudo quando a viscosidade é baixa na zona de fusão e o tempo de solidificação é longo) e a separação de emulsões quando não existem, ao mesmo tempo, características emulsivas suficientes. Isto para não falarmos nas alterações de tipo polimórfico inerentes ao próprio excipiente ou nas que podem sofrer alguns princípios activos termolábeis.

A maior parte dos formulários não estabelece normas de procedimento e mesmo no caso da manteiga de cacau, um dos excipientes mais comuns e que mais problemas encerra, raros seguem o exemplo do Codex ou da Farmacopeia Espanhola que, em linhas gerais, mandam fundir 2/3 da massa à temperatura o mais baixa possível (inferior a 40°) e verter nos moldes a 28°, depois de adicionado o terço restante triturado com os medicamentos.

Excluidas as alterações do excipiente ou dos medicamentos pelo aquecimento, ou tomadas as precauções que se impõem, ficam-nos os problemas resultantes da separação de fases do sistema excipiente-medicamento durante o estado de fusão. Estes problemas não surgem quando os princípios activos são solúveis na base ou quando esta (como acontece com os polietilenoglicois) solidifica a uma temperatura elevada e apresenta uma grande viscosidade, mas sim quando se incorporam produtos pulverizados em excipientes gordos de baixos pontos de fusão e solidificação. O caso das emulsões reveste importância relativamente menor, já que a presença da água deve ser o mais possível evitada na preparação de supositórios e se conseguem excipientes dotados de boas características emulsivas.

A adição de substâncias em pó aos excipientes gordos pode ser feita por dois processos: ou directamente, e nessa altura convirá juntar os princípios activos a uma pequena quantidade

de excipiente fundido misturando, depois, o restante, fundido ou raspado; ou, então, com o concurso de uma substância auxiliar, na qual os medicamentos são dissolvidos ou com a qual são molhados, como a água, o éter, o álcool, a glicerina, etc.. A Farmacopeia Helvética utiliza a solução prévia num solvente orgânico, depois evaporado, mas tal método tem o inconveniente da formação, nos supositórios, de cristais volumosos das drogas.

A *fusão em creme* apresenta muitas vantagens. Além de maior rapidez das operações, reduz o risco de separação dos princípios activos. Consiste, essencialmente, em aquecer a base a uma temperatura o mais baixa possível, sem que se atinja o ponto de transparência, e para a qual ela seja vazável nos moldes. Existem, nesta situação, agregados moleculares por fundir que servirão como núcleos de cristalização.

As formas utilizadas para a moldagem dos supositórios por fusão podem ser metálicas (duralumínio, aço inoxidável, ligas de bronze) ou de matéria plástica. Algumas massas exigem lubrificação dos moldes para permitir o destaque dos supositórios. Entre os lubrificantes mais utilizados contam-se a parafina líquida, o óleo de rícino, as soluções alcoólicas de sabão, etc. Esta manobra não é, porém, isenta de inconvenientes, nomeadamente no caso das soluções de sabão que podem reagir com os medicamentos (cristalização superficial de ácido salicílico nos supositórios de ácido acetilsalicílico, por exemplo). A maior parte das massas actuais dispensam-na, todavia, sobretudo se se utilizam moldes secos, limpos e frios (3).

3 — *Preparação por pressão*

Este método foi introduzido no século XIX (5). ASTRUC (103) cita os moldes unitários de Berquier e de Gautier, nos quais a massa, depois de trabalhada à maneira de magdaleões, era introduzida e comprimida por meio de um pistão, e a prensa de Segaud que produz, simultâneamente, várias unidades segundo um sistema análogo ao das prensas actuais.

Estas podem ser manuais, de baixo rendimento, com matrizes que permitam preparar de um a uma meia dúzia de supositórios simultâneamente, ou adaptadas à fabricação industrial, com rendimentos que podem atingir cerca de uma dezena de milhar por hora.

O fabrico por pressão foi encarado com grande optimismo, sobretudo por dispensar o aquecimento do excipiente. Tem, todavia, muitos inconvenientes, entre os quais se podem referir (5, 6, 10, 11, 31, 51, 63):

— a repartição irregular do medicamento no supositório;
— a má distribuição dos princípios activos pelas unidades de um lote;
— as oscilações apreciáveis no peso dos supositórios (relacionadas com variações da compressão);
— o mau aspecto dos supositórios que, além do mais, podem reter ar, que influi desfavoràvelmente na sua conservação;
— não permitir a utilização da maioria dos excipientes;
— não ser compatível com fórmulas com um teor elevado em líquidos;
— não ser possível fabricar supositórios em forma de torpedo;
— exigir o concurso de máquinas (as mais simples de baixo rendimento) e mão de obra elevada.

4 — *Método misto (fusão-pressão)*

Prepara-se primeiramente a mistura do excipiente com os princípios activos. A massa, solidificada, é raspada, bem misturada, introduzida no cilindro do aparelho e comprimida. É um processo que dá excelentes resultados do ponto de vista da distribuição dos princípios activos (10,31) mas envolve uma duplicação de tarefas.

*
* *

Feitas estas considerações sobre os métodos de preparação de supositórios resta-nos fazer algumas referências ao que podemos chamar «sistema físico» do supositório. Consoante o estado físico e a solubilidade dos princípios activos, a hidrofilia dos excipientes e o método de fabrico, o produto final — o supositório — poderá constituir uma suspensão, uma pseudo--emulsão, uma emulsão ou uma dispersão molecular.

Estamos em presença de um supositório «suspensão» quando as drogas, secas e reduzidas a pó, são adicionadas a um excipiente no qual não são solúveis. É o caso mais geral, sobretudo com bases gordas. Apresenta como principal defeito a possibilidade de sedimentação dos princípios activos durante o estado de fusão.

Uma «pseudo-emulsão» ou «emulsão endurecida» obtém-se quando se incorporam medicamentos líquidos, ou em solução num excipiente que não dispõe de características emulsivas. A estabilidade do sistema é assegurada pelo aumento de viscosidade da massa durante a solidificação. Como exemplo podem citar-se as fórmulas em que intervém a manteiga de cacau sem aditivos emulsivos. Surgem problemas, como é óbvio, quando se pretendem adicionar grandes quantidades de líquidos.

A «emulsão verdadeira» forma-se nos supositórios de base gorda contendo líquidos lipo-insolúveis quando o excipiente é dotado de características emulsivas óleo/água ou água/óleo.

Nas «soluções molecularmente dispersas» os medicamentos, sólidos ou em forma líquida, dissolvem-se no excipiente. É o sistema que assegura melhor distribuição mas há que contar com as alterações do ponto de fusão.

D — **Acondicionamento dos supositórios**

Os primitivos processos de embalagem de supositórios consistiam no envolvimento unitário, manual, em celofane, papel vegetal ou folhas de estanho. Actualmente, sobretudo na indús-

tria, recorre-se ao acondicionamento em placas de acetato de celulose ou em folhas de celofane termocoladas, que asseguram uma melhor protecção do conteúdo. Também se pode proceder, sobretudo no âmbito hospitalar, à introdução dos supositórios em mangas de um material termocolável, de diâmetro um pouco superior, onde são separados por soldadura a quente.

Um processo económico e sobretudo prático, porque as operações de vazamento e embalagem ficam reduzidas a uma só, consiste na utilização de moldes-embalagens. Os mais vulgarizados são os receptáculos unitários, de polietileno, por exemplo; dão uma boa protecção, embora não sejam completamente estanques. O material de que são formados pode permitir a passagem de substâncias contidas nos supositórios. WEIS-FOGH (153) refere a difusão de mentol, cânfora, clorobutanol e benzocaína (os três primeiros ràpidamente) através do polietileno. Utilizando moldes com uma espessura de 0,77 mm pôde detectar a última substância no exterior ao fim de 5 meses de armazenagem a cerca de 24°.

Um outro tipo de moldes-embalagens é constituido por duas folhas de acetato de celulose, coladas, que definem cavidades para um certo número de supositórios; a base é aberta para admissão da massa fundida, e posteriormente tapada pela colagem de uma tira.

Há, por vezes, necessidade de esterilizar os recipientes ou as formas para os supositórios. No caso dos materiais plásticos, que não podem ser aquecidos a temperatura suficiente, pode utilizar-se o óxido de etileno ou, o que é mais simples e evita uma instalação complexa, a imersão em soluções anti-sépticas. FUMANERI (6) assinala bons resultados com uma solução a 1 ou 2% de cloreto de dodecilcarbamilmetilbenzildimetilamónio.

VII

CONTROLO DOS EXCIPIENTES E DOS SUPOSITÓRIOS

Ao agruparmos no mesmo capítulo os ensaios relativos aos excipientes e os que se costumam fazer sobre os supositórios fomos levados pela dificuldade que, por vezes, existe na sua separação, dado que muitos são comuns ou assentam, pelo menos, em base igual. Correndo o risco de um certo artificialismo na marcação dos limites procuraremos, em todo o caso, por comodidade de descrição, dividi-los em três grupos, conforme são fundamentalmente executados sobre o excipiente, sobre o supositório ou sobre ambos, embora com as adaptações convenientes.

A — **Ensaios próprios dos excipientes**

1 — *Excipientes gordos*

a) — *Ensaios químicos*

As bases gordas, particularmente as de tipo éster, são caracterizadas por um certo número de índices, entre os quais se podem citar os de acidez, saponificação, iodo, peróxidos, hidroxilo e o insaponificável.

Índice de acidez: exprime-se (F. P.) pelo número de miligramas de hidróxido de potássio necessário para neutralizar os ácidos livres de um grama de substância a ensaiar. Em vez deste índice muitos formulários indicam uma percentagem expressa em ácidos, geralmente o oleico. O nosso livro oficial manda determinar, para os excipientes que inscreve (manteiga de cacau e massa estearínica), apenas um limite de ácidos livres.

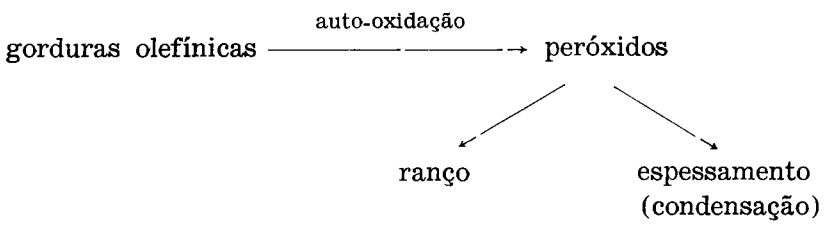
A medida da acidez é importante porque, quando esta é elevada, pode ser causa de numerosas incompatibilidades ou sinal de alteração (hidrólise) da gordura.

Índice de saponificação: número de miligramas de hidróxido de potássio necessário para neutralizar os ácidos livres e saponificar os ésteres de um grama da substância a ensaiar.

Índice de iodo: número de gramas de halogéneo, expresso em iodo, fixado em determinadas condições por 100 g de produto. É função do conteúdo em constituintes insaturados e, quanto mais baixo for, melhores serão as características de armazenagem da massa (o ranço é proporcional ao índice de iodo da substância) (51) e mais reduzidos os riscos de reacção com os medicamentos incorporados.

Índice de peróxidos (6, 11, 31, 51, 125, 140, 157, 176, 177, 238, 239, 240): é uma determinação de grande interesse nas gorduras que contêm ácidos gordos insaturados.

Uma das alterações frequentes nessas gorduras é o ranço por oxidação. Correspondendo a um fenómeno de auto-oxidação por reacção espontânea com o oxigénio do ar, conduz, numa primeira fase, à produção de peróxidos que influenciam, depois, uma reacção em cadeia, resultando no aparecimento de produtos de oxidação mais profunda, como álcoois, aldeídos, cetonas, ácidos, etc., com desmembramento dos produtos iniciais. Segundo TÄUFEL (cit. in 241) a oxidação das gorduras obedece ao esquema seguinte:



A eclosão do processo está fortemente condicionada por factores catalíticos ou favorecedores, entre os quais se podem citar a luz (sobretudo, segundo alguns, as radiações da zona do ultra-violeta), o calor, os metais (por ordem decrescente de actividade, segundo WITTKA, cobre, cobalto, ferro, níquel, man-

ganés, mercúrio, prata, estanho), a água, os pigmentos vegetais, as oxidases, certos fármacos e, talvez, a própria acidez da gordura. Embora sem responsabilizarmos uma relação de causa e efeito, o certo é que a hidrólise dos glicerídeos favorece o ranço oxidativo, que se desenvolve preferentemente na molécula dos ácidos gordos livres.

Uma gordura considera-se com ranço, de acordo com CASADIO (51), quando contém produtos de oxidação dos próprios componentes insaturados em tal medida que torne possível a apreciação organoléptica da sua presença (*). Todavia, este é um estado muito tardio para se avaliarem as possibilidades de conservação do produto. O conteúdo em peróxidos orgânicos, produtos primários da alteração, reveste, então, um carácter essencial, não só pela agressão oxidativa que podem exercer sobre os princípios activos eventualmente incorporados, mas também porque são elementos críticos na cadeia das reacções degradativas dos constituintes iniciais. A sua presença avalia-se pelo chamado «índice de peróxidos» que é medido pelo número de microgramas de oxigénio peroxídico por grama de gordura (176, 239) e que, segundo FUMANERI (6), deveria ser, nos excipientes para supositórios, igual a zero. Na prática, porém, isto é quase impossível, a não ser na ausência completa de constituintes insaturados, pelo que se lhe atribui um limite; um índice de 50 estará já situado numa zona de alarme (177), e o Pro-Codex estabece 40, como máximo, para os glicerídeos semi-sintéticos (176).

A determinação do índice de peróxidos pode ser conduzida por muitos processos. A. del POZO e ALEMANY (240) agrupam-nos em:

polarográficos
espectrofotométricos
volumétricos
colorimétricos

(*) — Ao lado deste tipo de ranço de auto-oxidação, que é o que nos ocupa, existe um outro, dito cetónico, segundo muitos provocado por microrganismos, embora a formação de cetonas não seja, ao que parece, exclusivamente de origem microbiológica.

A volumetria iodométrica é, entretanto, mais geralmente seguida, não só pela sua acessibilidade, como também pela segurança de resultados. Existem muitas variantes para este método, discutidas as mais das vezes para veículos líquidos, como o oleato de etilo. Mas estas modificações são baseadas, pràticamente, nas técnicas propostas por LEA (cit. in 240). E assim é que, em todas as que lemos (140, 157, 176, 177, 238, 239, 240) e que diferem apenas nas proporções dos reagentes, nos tempos de contacto, na utilização ou não de calor ou de uma atmosfera inerte, se recorre à oxidação do iodeto de potássio (adicionado em pó ou em solução) pela gordura, dissolvida numa mistura aceto-clorofórmica, com subsequente titulação do iodo libertado com uma solução de título baixo de tiossulfato de sódio.

Estas técnicas, nomeadamente a da B. P. de 1958, podem ser fàcilmente adaptadas ao caso dos excipientes para supositórios. Na proposição para a monografia sobre glicerídeos semi-sintéticos da Farmacopeia Francesa (176) estabelece-se o seguinte procedimento: pesar, exactamente, 1 g de produto e dissolvê-lo em 25 ml de uma mistura a 2 : 1 de clorofórmio-ácido acético glacial, contida num matrás munido de um refrigerante de ar. Levar a banho de água fervente durante, exactamente, 60 segundos e juntar, de uma vez só, um grama de iodeto de potássio finamente pulverizado. Colocar novamente no banho, agitando, durante 120 segundos. Arrefecer ràpidamente, adicionar 60 ml de água destilada recentemente fervida e resfriada ao abrigo do ar, 1 ml de cozimento de amido e titular com tiossulfato de sódio 0,01 N. Efectuar paralelamente um ensaio em branco. Para a quantidade de excipiente utilizada (1 g) e uma vez que 1 ml de tiossulfato de sódio N/100 corresponde a 80 microgramas de oxigénio activo (O_2), o índice de peróxidos será dado pela fórmula:

$$I.P. = (x - y).80$$

em que

x = número de mililitros de titulante gastos no ensaio com o excipiente;

y = número de mililitros da solução de tiossulfato consumidos no ensaio em branco.

Alguns autores (157, 240) utilizam, também, um índice de peróxidos definido pelo número de mililitros de tiossulfato de título conhecido correspondentes a 1 g de substância.

Índice de hidroxilo: como o nome indica, avalia o conteúdo em radicais hidroxilo de uma substância. Serve, no caso dos glicois polioxietilénicos, para a determinação do peso molecular (214); nas bases glicerídicas tem importância na apreciação do teor em ésteres parciais. E isso porque, representando as funções alcoólicas livres da glicerina a fracção hidrófila destes ésteres, condicionam as características emulsivas da base.

O índice de hidroxilo, ou índice de oxidrilo, como também é conhecido (242), é expresso pelo número de miligramas de hidróxido de potássio necessário para neutralizar o ácido acético que se combina, por acetilação, com um grama de substância (DELABY e PEIGNOT). Determina-se, esquemàticamente, da seguinte forma: acetilação das funções alcoólicas livres pelo anidrido acético, em excesso; o que não reagiu é, então, hidrolisado, doseando-se o ácido libertado com uma solução titulada de hidróxido de potássio. Um ensaio em branco determina o ácido acético que se forma por hidrólise da quantidade total de anidrido acético, na ausência de acetilação. A diferença de volumes da solução alcalina titulada gasta nos dois ensaios traduz, então, o ácido acético esterificante.

O uso de um reagente acetilante constituido por uma mistura de anidrido acético e piridina justifica a designação de índice de acetilação piridínica que, por vezes, é dada como sinónimo de índice de hidroxilo.

Nos «Métodos Oficiais para Análise das Gorduras Alimentares» (242) refere-se o método internacional de determinação do índice de oxidrilo, o qual pode, perfeitamente, ser utilizado com os excipientes para supositórios. Como no caso das bases glicerídicas correntes o seu valor não ultrapassa, geralmente,

100, poderá partir-se de uma tomada de ensaio de 2 g e de 5 ml da mistura acetilante. Dado que, por outro lado, a acidez destes excipientes é, em regra, baixa, o índice de hidroxilo poderá ser calculado a partir da fórmula:

$$I.OH = \frac{(v - v') \cdot 56{,}1 \cdot N}{p}$$

em que:

v = volume, em mililitros, da solução titulada de OHK, gasto no ensaio em branco;
v' = volume, em mililitros, da mesma solução, consumido no ensaio com a gordura;
p = peso, em gramas, da amostra;
N = normalidade da solução de hidróxido de potássio (heminormal segundo o método internacional referido).

O Codex francês inclui um índice de hidroxilo, ou de acetilo, de definição semelhante ao atrás versado; utiliza, porém, como reagente acetilante o anidrido acético em presença do acetato de sódio fundido (como catalisador). Inscreve, também, um «índice de acetilação piridínica» (esterificação dos hidroxilos pelo anidrido acético em presença da piridina) que traduz pelo número de miligramas de ácido acético necessário para esterificar os produtos hidroxilados contidos em um grama de substância gorda. A base do método é idêntica à que descrevemos; o valor numérico é dado, agora, pela expressão:

$$I.OH = \frac{(N - n) \cdot 60{,}1 \cdot t}{p}$$

sendo

N e n = número de mililitros de hidróxido de sódio gastos, respectivamente, no ensaio em branco e no ensaio problema;

p = peso da tomada de ensaio;
t = normalidade da solução de soda (heminormal).

A conversão deste índice no de Delaby-Peignot, ou vice-versa, é fácil:

$$\text{I. acetilação} \cdot 56{,}1 = \text{I. OH} \cdot 60{,}1$$

No Pro-Codex (176) propõe-se, para os glicerídeos semi-sintéticos, a acilação pelo anidrido propiónico em meio acético e em presença do ácido *p*-toluenosulfónico. O doseamento do ácido propiónico é feito por anidrotitulimetria de retorno: adição de um volume conhecido, em excesso, de solução N/10 de anilina em benzeno e titulação do excesso da base pelo ácido perclórico N/10 em presença do violeta cristal acético como indicador. Tendo em conta a correspondência de equivalentes, a expressão dos resultados é feita em miligramas de hidróxido de potássio, segundo a equação:

$$\text{I.OH} = \frac{(x - y \cdot 56\,000 - 31{,}1\,n}{10\,000 \cdot p}$$

em que

x = número de mililitros de solução de ácido perclórico gasto no ensaio com a droga;
y = número de mililitros da mesma solução no ensaio em branco;
p = peso da amostra.

O factor «31,1 n» representa uma correcção devida ao possível conteúdo em água do produto (n %), a qual irá, também, consumir ácido perclórico.

Na monografia que estamos a referir estabelece-se um índice máximo de 30. Reconhece-se, em geral, que um valor superior a 50 não traz vantagens do ponto de vista emulsivo ou de absorção de medicamentos que compensem o prejuizo

que o excesso de ésteres parciais ocasiona na consistência do excipiente.

Insaponificável: por insaponificável de uma gordura poderá entender-se (242) o conjunto de substâncias libertas por saponificação pelos álcalis e de substâncias livres que não sejam voláteis a 100° nem solúveis na água. A sua determinação consta, essencialmente, da saponificação de uma dada quantidade de gordura — cerca de 5 g (o que é válido, também, para os excipientes para supositórios) — e na extracção, e consequente doseamento da parte não saponificada, pelo éter de petróleo ou pelo éter sulfúrico. Nas gorduras altamente refinadas — e muitos excipientes para supositórios estão neste caso — o insaponificável é mínimo, por vezes nulo. Há, entretanto, quem admita que esta fracção não será, pelo seu conteúdo em substâncias conservantes naturais, inteiramente inútil. Por esta razão encontra-se respeitada em alguns produtos comercializados.

b) — *Ensaios físicos*

As determinações da *densidade* e do *índice de refracção* dos excipientes para supositórios são, em essência, idênticas às indicadas nos livros, com carácter geral. A densidade determina-se em relação à água, habitualmente pelo processo do picnómetro, a 15 ou 20°. O índice de refracção das bases gordas é obtido, geralmente, a 40°, ou a temperatura um pouco superior se as características de fusibilidade do produto assim o exigem.

Os valores da *viscosidade* encontrados na literatura são, com maior frequência, obtidos segundo o método de Hoeppler, no estado de fusão (t = 40°, por exemplo).

O interesse destes índices não precisa de ser realçado. A densidade condiciona o peso de um supositório para um molde determinado e implica, em face da correspondente aos princípios activos, os ajustamentos necessários para que se obtenham, como já referimos, supositórios correctamente doseados. A viscosidade à temperatura de vazamento nas formas é um factor muito importante na homogeneidade de distribuição dos

princípios activos. Terá, também, influência na absorção dos medicamentos.

Distribuição dos princípios activos: a distribuição de um corpo num excipiente no qual ele não é solúvel está, até certo ponto, dependente da viscosidade na zona de fusão, no caso de drogas sólidas, e da viscosidade e das características emulsivas, no caso de substâncias líquidas. Outros aspectos influentes existem, porém, uns ainda relacionados com a massa (temperatura e tempo de solidificação) e outros que lhe são alheios, como a técnica de trabalho (compressão, fusão, fusão em creme, condições de agitação, temperaturas de aquecimento e arrefecimento, etc.), a densidade e o estado de divisão dos princípios activos.

As diferenças, no que se refere à distribuição das drogas, entre os supositórios preparados por fusão e por compressão foram evidenciadas por BÜCHI e OESCH (cit. in 31) em cortes de supositórios de manteiga de cacau com ferro reduzido, preparados por um e outro processos.

A capacidade de suspensão de um excipiente fundido pode ser estudada confeccionando supositórios com um produto pulverizado e determinando, em secções transversais, a sua distribuição em relação à teórica. BÜCHI (31) refere o que se passa com a manteiga de cacau submetida a diferentes condições de aquecimento, utilizando como substâncias insolúveis o ferro reduzido (diâmetro de partícula até 20μ) e o tiossulfato de sódio (diâmetro até 180μ). A. del POZO e col. (148, 154) serviram-se do salicilato de sódio e do sulfato de bário, secos e passados por tamis II da F.E. IX, incorporados por fusão em excipientes gordos: três supositórios de cada série, de peso próximo do médio, são cortados transversalmente em três fragmentos correspondentes às regiões apical, média e basal; juntam-se as porções análogas, pesam-se e extrai-se o princípio activo, que se doseia, comparando a quantidade encontrada com o valor teórico de uma distribuição homogénea. TSCHUDI-STEINER (66) utilizou supositórios contendo 3 % de carbonato de sódio em pó, analisando a distribuição, em cortes transversais e longitudinais, com papel fenolftaleínico.

O tipo de incorporação de água às massas gordas pode ser, embora grosseiramente, apreciado por uma técnica simples citada por CZETCH-LINDENWALD (221), a qual consiste na preparação de supositórios com 10 a 40 % de água corada e na observação do aspecto dos cortes, que são homogéneos no caso das emulsões verdadeiras, ou irregulares, marmoreados, nas pseudo-emulsões.

Índice de água: os excipientes gordos podem, como vimos, constituir pseudo-emulsões ou emulsões verdadeiras com a água. Os dotados de características emulsivas terão interesse para o fabrico de supositórios com elevado teor em líquidos e, segundo alguns, influiriam favoràvelmente na absorção rectal dos medicamentos. Já indicámos as relações que o índice de hidroxilo guarda com este aspecto dos excipientes gordos; todavia, a capacidade de admissão de água pode ser mais directamente apreciada pelo chamado «índice de água». Esta noção foi introduzida por CASPARIS e MEYER (cit. in 200 e 243) para os excipientes para pomadas, que definiram o índice como a quantidade de água, em gramas, que 100 g de excipiente podem incorporar à temperatura ambiente (20°). Com as correcções devidas ao estado sólido àquela temperatura, a definição pode ser transplantada para os excipientes para supositórios. FUMANERI (6) indica, não sabemos com que base, que este índice se pode determinar, nestes excipientes, medindo a quantidade de água que 100 g podem absorver a 25-30°. Mais defensável é o critério seguido por MÜHLEMANN e NEUENSCHWANDER (130) que indicam a fusão de 10 g de massa, a banho de água, até ao ponto de fusão em creme, e a adição, gota a gota, de uma bureta, de água a 37°, até o excipiente não aceitar mais (início da separação). A partir do volume gasto calcula-se fàcilmente o índice de água.

Contracção de volume por arrefecimento (51, 180): os excipientes devem contrair-se, em certa medida, ao solidificar, o que facilitará a desmoldagem dos supositórios. Uma contracção exagerada é, porém, inconveniente, porque pode originar supositórios defeituosos, com depressões ou chaminés.

O cálculo da contracção volumétrica por arrefecimento (a qual se determina entre dois valores de temperatura: ligeiramente superior ao ponto de fusão e temperatura para a qual a massa seja sólida) baseia-se na noção de peso específico. Assim, o volume ocupado por uma dada quantidade de excipiente a diferentes temperaturas varia na razão inversa das densidades a essas temperaturas:

$$d : d' = V' : V$$

Sejam, por exemplo:

d = densidade a 20° (estado sólido)
d' = densidade 2° acima do ponto de fusão da massa
V = volume a 20°
V' = volume à temperatura correspondente à determinação de d'

Se considerarmos V' como unidade e exprimindo em percentagem vem:

$$V = 100 \frac{d'}{d}$$

e a contracção volumétrica (diferença V' — V) entre as temperaturas consideradas será:

$$\text{Contracção volumétrica } \% = 100 \left(1 - \frac{d'}{d}\right)$$

c) — *Ensaios microbiológicos:*

É condição imposta aos excipientes para supositórios que não favoreçam o crescimento microbiano. Podem ser estudados, deste ponto de vista, utilizando técnicas do tipo das descritas por GROSS e BECKER (226) e que, em linhas gerais, se cifram em semear o excipiente, vazado em tubos ou placas, com vários microrganismos, como *E. coli, B. subtilis, A. niger, Mucor, S. cerevisiae,* etc., incubando na estufa durante cerca de duas semanas a temperatura adequada. Como é elemento

fundamental para a proliferação microbiana, a adição de 10% de água ao excipiente, aliás aconselhada pelos autores citados, parece-nos uma manobra indispensável para o julgamento.

2 — *Excipientes hidrosolúveis*

Em oposição ao que aconteceu com os excipientes gordos, não dedicamos aos ensaios dos hidrosolúveis mais do que algumas linhas. As razões são evidentes: por um lado, alguns dos aspectos do controlo que são comuns já foram discutidos, e não nos merecerão, agora, senão breves referências; por outro lado, e esta é a razão principal, a literatura é muito mais pródiga sobre os primeiros, particularmente sobre as massas glicerídicas, sem dúvida as mais utilizadas. Há, ainda, um terceiro motivo, também importante: enquanto que as massas gordas são, as mais das vezes, de composição complexa e por vezes mal conhecida (o que justifica que se recorra a determinações com carácter geral), os excipientes hidrosolúveis são geralmente constituidos por substâncias quìmicamente definidas ou misturas dessas substâncias em proporções determinadas, as quais não constituem, especìficamente, bases para supositórios. Discutirmos cada um desses constituintes isoladamente teria um interesse duvidoso. Dos mais importantes — os polietilenoglicois e os agentes tensioactivos — muitos vêm descritos em vários livros ou formulários (DAB 6, USP XVI, Pro-Codex, etc.). Considerar misturas particulares seria, pelo seu número e variabilidade, pràticamente impossível. Há, em todo o caso, um certo número de directrizes que se lhes podem traçar: determinações da densidade, das solubilidades, da viscosidade de soluções aquosas concentradas ou do produto da fusão (no Pro-Codex inclui-se a viscosidade a 100° para os PEG 1540 e 4000), do pH das soluções aquosas (1 : 10 ou 1 : 20, por exemplo), doseamentos da acidez, determinações do peso molecular médio dos poliglicois, etc. Os ensaios mais importantes para nós, são, todavia, as medidas dos pontos de fusão e de solidificação, dos tempos de dissolução e da consistência, que serão consideradas, mais adiante, conjuntamente com outros excipientes.

B — **Ensaios próprios dos supositórios**

A verificação de um supositório deve ser feita na altura de fabrico e, ainda à distância, porque interessa, evidentemente, não só que uma fórmula seja viável, mas também que seja estável no tempo. Discutiremos, sumàriamente, alguns aspectos do controlo que nos pareceram mais importantes.

1 — *Exame organoléptico*

A perfeição do aspecto é uma das primeiras exigências que se põem a um supositório. Não devem existir deformações, nomeadamente da base que deve ser plana, nem fissuras. A superfície será lisa, brilhante e homogénea. A cor não deverá mostrar modificações de intensidade ou tonalidade, nem manchas. Umas e outras podem resultar da transformação dos princípios activos ou do excipiente, ou de reacções entre eles. Não deve haver alterações do cheiro ou desenvolvimento de um odor anormal.

As eflorescências contam-se entre as anomalias que se podem observar com mais frequência na superfície do supositório. Podem ter várias origens, entre as quais citaremos: cristalização dos princípios activos, exsudação da fase líquida eventualmente incorporada, desenvolvimento de fungos (*) ou modificações da estrutura cristalina do excipiente. Estas últimas são comuns nas massas gordas, como a manteiga de cacau, e estão relacionadas com transformações alomórficas. Incluem, segundo MAHLER (224), os exsudatos líquidos de natureza gorda e o chamado «fat bloom» ou embranquecimento da superfície. São favorecidas por uma temperatura de armazenagem elevada.

(*) — O diagnóstico exacto destas infestações pode ser feito por exame microscópico, entre lâmina e lamela, de um pouco do raspado superficial, com ou sem coloração. Nos casos mais duvidosos recorre-se à cultura em meios apropriados. A este propósito podem ver-se algumas técnicas em GIACOMINI E MASCITELLI (193).

Os exsudatos líquidos de tipo gordo resultam da contracção do esqueleto sólido cristalino da massa no decurso das modificações polimórficas e da presença de uma concentração elevada de uma fase fluida à temperatura de armazenagem. É este o caso da manteiga de cacau e outras gorduras do mesmo tipo, que estão constituidas por uma rede cristalina impregnada de componentes líquidos que podem funcionar, também, como solventes de alguns constituintes sólidos. As proporções relativas das duas fases — cristalina e líquida — dependem, necessàriamente, da temperatura; só para valores da mesma extremamente baixos a constituição destes excipientes é exclusivamente sólida.

No que se refere ao «fat bloom», MAHLER assinala dois fenómenos principais: o enrugamento da superfície por contracção de volume não homogénea e a formação de excrescências resultantes da cristalização dos próprios constituintes da massa à volta de um germe cristalino. Mas não é sòmente o aspecto exterior que interessa analisar. DENÖEL (11) indica que a superfície do corte de um supositório segundo o seu maior eixo deve ser homogénea, não marmoreada, sem bolsas de ar, grumos ou irregularidades de distribuição dos medicamentos.

2 — *Controlo físico*

Os aspectos mais importantes do controlo físico — determinações de pontos de fusão e de solidificação, tempos de liquefacção e consistência — serão encarados em grupo com o dos excipientes. Limitamo-nos, aqui, a apontar um aspecto que não deve ser esquecido — o controlo do peso dos supositórios — sobretudo importante, como se compreende, na fabricação industrial. Como primeira condição para obter supositórios de peso homogéneo põe-se a existência de formas calibradas que, segundo MÜNZEL, não devem acusar mais do que 2% de variação.

A verificação do peso dos supositórios deverá incluir a apreciação estatística dos resultados. Como em casos análogos, pesa-se um número de unidades suficientemente representativo (geralmente 40 supositórios), determinando-se o peso individual

e o peso médio. De posse destes valores calcula-se o desvio padrão, a partir do qual se deduzem os limites de confiança.

3 — *Controlo químico*

Envolve, em especial, a identificação e doseamento dos princípios activos. De um modo geral, excepto em casos de doseamentos protométricos que podem ser executados directamente numa solução que inclui o excipiente, há necessidade de proceder ao isolamento dos fármacos, o que se faz atendendo às respectivas características de solubilidade, volatilidade, fusão, etc. Dado, porém, a grande variedade e o grande número de drogas que se usam actualmente nos supositórios, é quase impossível estabelecer linhas gerais de análise. Tudo aquilo que pudéssemos dizer sobre este assunto seria, certamente, pouco para que dele déssemos uma imagem aceitável e muito em relação ao esquema do nosso trabalho.

*
* *

O controlo de um supositório, sobretudo quando se propõe uma fórmula, não se pode considerar completo sem que se analisem as suas características de estabilidade, a compatibilidade biológica e o seu valor do ponto de vista da cedência dos medicamentos incorporados e, ainda, no dizer de LECHAT e BOISSIER (70), sem recorrer à experimentação humana. Alguns destes aspectos, que dizem respeito ao controlo de inocuidade e do valor terapêutico desta forma farmacêutica, serão considerados mais adiante.

C — Ensaios comuns aos excipientes e aos supositórios

1 — *Ensaios de fusão*

O ponto de fusão de um corpo, particularmente de um corpo gordo, não pode ser definido, frequentemente, por um número

rígido. O que se observa, então, é uma série de estados de amolecimento progressivo até ser atingido o ponto de transparência. Daí, em vez de um ponto de fusão se tomar, correntemente, um intervalo de temperaturas ou uma série de pontos correspondentes a diferentes estados.

A tradução numérica desta grandeza física só tem realmente significado quando se faz referência à técnica de determinação. Esta pode utilizar pequenos fragmentos do excipiente ou dos supositórios, ou ser feita sobre estes últimos, quer representem a forma definitiva, medicada, ou uma moldagem propositada do excipiente puro. Consideraremos separadamente um e outro casos.

a) — *Determinações sobre fragmentos*

Métodos capilares

Tubo recto aberto: é o processo geralmente inscrito nas farmacopeias para as substâncias gordas (Suplemento da F. P. B. P. de 1958 — métodos III e IV, USP XVI — dane II, Ph. H. V etc.). Usa-se um pequeno tubo (fig. 3) de paredes finas, e com cerca de 1 mm de diâmetro interno que, uma vez carregado com o produto, é adaptado contra o reservatório de um termómetro, que se mergulha num líquido adequado. Para as gorduras, esse líquido é a água destilada; para as bases hidrosolúveis pode usar-se a vaselina líquida (143). O enchimento do tubo pode fazer-se por aspiração do produto fundido à temperatura mais baixa possível, deixando-se, seguidamente, em repouso em ambiente fresco durante 24 horas ou sobre gelo durante um tempo menor (pelo menos 2 horas). A Farmacopeia Helvética recorre, para a manteiga de cacau, ao enchimento por perfuração na massa não fundida e o mesmo indica a Farmacopeia Britânica

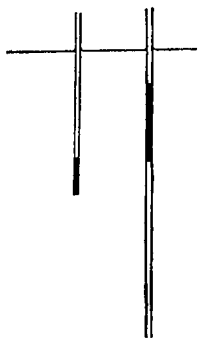


Fig. 3
Exemplos de tubos capilares (Ext. de Weis-Fogh)

(método IV), mas partindo do produto prèviamente fundido e arrefecido em condições padronizadas.

O conjunto é aquecido num banho, sendo a elevação da temperatura lenta nas proximidades do ponto de fusão presumido (entre 0,5 a 1° por minuto ou inferior a 2°, segundo a F.P.).

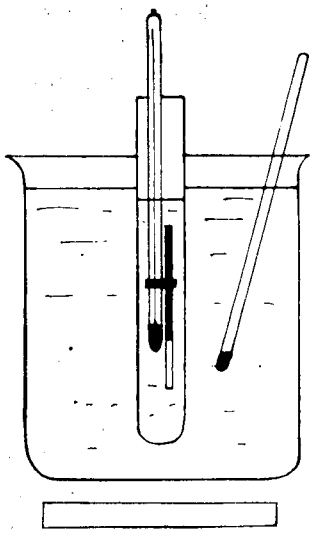


Fig. 4
(Ext. de Not. 0L 0063 Gattefossé)

A temperatura de fusão lê-se no momento em que a substância se começa a tornar transparente ou a subir no tubo. É este o «Steigschmelzpunkt» dos autores suiços e alemães.

O método TGA n.° 69 utiliza um capilar, cheio até cerca de 2/3, ficando a extremidade vazia voltada para baixo (fig. 4).

Capilar em U: descreveremos o método de Wizöff (242) para os corpos gordos, mas que pode também ser empregado com os excipientes hidrosolúveis. Utilizam-se, neste método, tubos capilares de vidro, em forma de U, com 1,4 a 1,5 mm de diâmetro e espessura de parede de 0,15 a 0,20 mm. Um dos ramos do U mede cerca de 60 mm e o outro cerca de 80 mm, sendo o afastamento entre ambos de, aproximadamente, 5 mm. O produto, fundido, é introduzido na haste maior, de modo a constituir uma coluna de cerca de 1 cm a uma distância próxima de 1 cm da curvatura. No caso de gorduras deverá, da mesma forma que no capilar recto, deixar-se o tubo em repouso, depois de carregado, durante 24 h a temperatura fresca (inferior a 10° segundo a técnica citada) ou sobre gelo. O tubo é, seguidamente, adaptado a um termómetro, fazendo coincidir a curvatura com o reservatório deste último. Para a leitura coloca-se o conjunto num copo com água, de tal modo que a abertura dos ramos do tubo fique exterior ao nível do líquido. A temperatura é, então, elevada, de um modo mais lento (1°/minuto, no máximo) nas proximidades da zona de fusão

prevista. Podem marcar-se dois pontos: um que corresponde ao momento em que a substância começa a deslizar no tubo (ponto de fusão inicial) («flieβschmelzpunkt» ou ponto de fluidez de fusão) (200) e um outro que coincide com a temperatura a que a substância, observada contra fundo negro, fica completamente transparente (ponto de fusão transparente).

Os métodos capilares, quando cuidadosamente executados, dão bons resultados na determinação dos pontos de fusão dos excipientes. Já para o caso dos supositórios, sobretudo quando contêm substâncias insolúveis, as coisas são um pouco diferentes, não só porque elas podem dificultar a leitura, mas também por ser muito difícil, quando se carregam os tubos por fusão, obter uma amostra homogénea que mantenha a mesma distribuição do supositório. Este último inconveniente pode ser ladeado enchendo tubos rectos por perfuração ou, melhor ainda, utilizando tubos em U do tipo assinalado na figura 5. Nestes (249), um dos ramos é ligeiramente cónico; por ele se introduz, atacando com uma fina vareta, um pequeno cilindro do corpo em exame, com cerca de 1 cm de comprimento, moldado ou talhado como um bico de lápis (se é duro). Procede-se depois como foi dito mais atrás para o tubo em U.

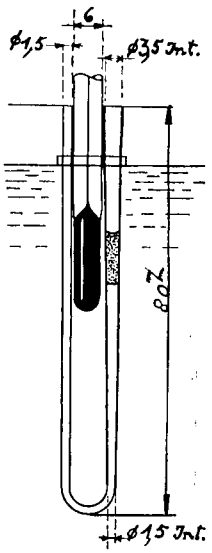


Fig. 5
Tubo capilar em U
(Ext. de Not. 0L 0063, Gattefossé)

Método II da B.P. de 1958 (determinação do ponto de gota): o ponto de gota (140, 200, 250) poderá ser definido como a temperatura para a qual a primeira gota de um corpo, tal como uma gordura, aplicado contra o reservatório de um termómetro se destaca sob a acção da gravidade. É uma determinação que tem um certo interesse para substâncias pastosas e mesmo para gorduras consistentes, sobretudo quando se lhes não pode estabelecer um ponto de fusão definido.

O ponto de gota guarda estreita relação com a viscosidade. Marca-se com o auxílio do aparelho de Ubbelohde, citado na B.P. de 1958 (método II) (figura 6) e que consta, de um modo esquemático, de um cilindro metálico, de adaptação a um termómetro, que leva na sua parte inferior uma espécie de taça com um orifício de 3,1 a 3,2 mm de diâmetro. O conjunto é introduzido, suspenso de uma rolha pelo termómetro, num tubo de vidro e este mergulhado num banho de água com agitação.

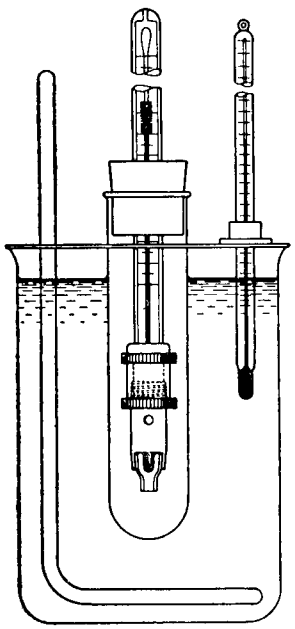


Fig. 6
(Ext. de Münzel, Büchi e Schultz)

No caso de substâncias pastosas, como a vaselina ou a banha, a taça é cheia à espátula. Os produtos duros, como os excipientes para supositórios, são fundidos num copo à temperatura mais baixa possível e o sistema, com a taça adaptada, é mergulhado na massa fundida, deixando-se solidificar. Nestas condições, ficará a taça cheia de massa e nela introduzido o bolbo do termómetro. Limpa-se a superfície externa e monta-se no banho. O aquecimento é conduzido de modo a que a temperatura do termómetro se eleve de 1° por minuto. O ponto de gota será marcado quando a primeira gota do produto fundido se escapa pelo orifício inferior da taça. MÜNZEL e col. (200) definem duas grandezas determinadas com este sistema: o ponto de gota (tropfpunkt) e o ponto de fluidez (flieβpunkt), temperatura a que a gordura surge sob a forma de uma cúpula semi-esférica antes da queda da gota.

Métodos que usam superfícies aquecidas

Como exemplos de sistemas deste tipo poderemos citar as platinas aquecidas, tipo Koffler, ou o bloco Maquenne usado,

por exemplo, no Codex, para a determinação de pontos de fusão instantânea.

Do mesmo tipo é o método de Knapp modificado, usado entre nós para as gorduras alimentares (242): a substância, fundida, é distribuida em pequenas partículas sobre a superfície livre do mercúrio contido numa pequena cápsula; arrefece-se, depois, durante 24 horas, a temperatura inferior a 10° ou sobre gelo. A cápsula, provida de um termómetro introduzido no mercúrio, é colocada num banho de água, elevando-se a temperatura na razão máxima de 1°/minuto. O ponto de fusão corresponderá ao momento em que as partículas da substância se liquefazem.

Estes métodos não alcançam, porém, a sensibilidade dos capilares, sobretudo para as baixas temperaturas a que fundem os excipientes gordos, exactamente aqueles em que o rigor da determinação tem maior significado.

b — *Determinações sobre o supositório inteiro*

Como dissemos, os métodos capilares definem uma grandeza extremamente importante para a apreciação de um excipiente. No caso dos supositórios são, porém, mais adequados os métodos que os utilizam na totalidade, os quais podem servir, também, para o estudo do excipiente puro. Classificá-los-emos em dois tipos fundamentais:

com supositório livre (sem esforço)
compressivos

Métodos com supositório livre

Nestes incluiremos:

determinações de temperaturas de fusão
determinações de tempos de liquefacção (fusão, emulsão ou dissolução)

— *Determinações de temperaturas de fusão* (ponto de fusão total):

POULENC (12) descreve uma técnica simples, que consiste em colocar os supositórios em tubos de ensaio nos quais podem deslizar fàcilmente; estes são introduzidos num banho de água onde se eleva a temperatura lentamente (2°/hora), notando-se as temperaturas correspondentes ao início do aluimento do supositório, ao aluimento de ¼, ½, total e, finalmente, à fusão transparente. Um pouco semelhante é o indicado por DENÖEL (11): funde-se o supositório ou o excipiente num tubo de ensaio, deixando arrefecer, depois, durante 24 horas; o tubo, com um termómetro que serve também como agitador, é colocado em banho de água, que se aquece progressivamente, marcando-se as temperaturas correspondentes ao amolecimento e à fusão completa.

Numa técnica proposta por MALANGEAU (123) a massa, uma vez fundida, é vertida num molde colocando-se, no eixo, uma vareta de metal polido com cerca de 1,2 a 1,5 mm de diâmetro. Uma vez atingida a solidificação, obtém-se um supositório que, suportado pela vareta, é colocado verticalmente num banho com 2 litros de água, de modo a que fique, pelo menos, sob uma camada de 3 cm de água. Eleva-se lentamente a temperatura (1° em cada 2-3 min., acima dos 30°), agitando. A fusão corresponde ao ponto em que a massa, liquefeita, desliza ao longo da haste metálica.

A. del POZO (145) e A. del POZO e col. (132, 136, 148) adoptaram um método, idêntico ao de POULENC, que consiste em introduzir os supositórios em tubos de vidro com 12 × 80 mm os quais, uma vez rolhados, são introduzidos num banho a 21°. A temperatura é elevada na razão de 2° cada 15 minutos, tomando-se como referência um outro termómetro adstrito a uma quantidade de manteiga de cacau equivalente, em volume, ao peso dos supositórios e contida num tubo que também faz parte da série. Anotam-se as temperaturas correspondentes ao início da fusão (deformação do vértice do supositório), fusão homogénea (correspondente à temperatura de vazamento) e fusão total, transparente.

SETNIKAR e FANTELLI (122, 143) introduzem o supositório numa pequena cesta de rede, com malha de 5 mm, colocando o conjunto num banho em que a temperatura é elevada à razão de 0,5° cada 4 horas (cada 8 horas segundo a publicação italiana). Definem, assim, uma «temperatura de liquefacção em termostato», à qual pelo menos 2/3 do supositório passaram, já, através das malhas da rede.

Uma improvisação, extremamente simples e económica, utiliza dois copos de vidro, funcionando o externo como banho-maria e sendo o supositório colocado no interior, que contém um dado volume de água (por exemplo 50 a 100 ml). A elevação da temperatura, lenta, é lida num termómetro que diz respeito ao copo interior. Pode apreciar-se a fusão completa do supositório e também o seu amolecimento (por toque com uma vareta que pode servir, simultâneamente, de agitador).

— *Determinações de tempos de liquefacção*

A medida do *tempo de fusão* de um supositório é, em certos aspectos, mais importante do que o conhecimento do ponto de fusão. Um banho de água, desde que se fixe a temperatura, por exemplo a 37°, pode servir para dar uma ideia da sua ordem de grandeza. A fábrica Erweka patenteou, entretanto, um sistema curioso cuja descrição pode ser encontrada, por exemplo, em NEUWALD (19) TUMA (125) e WEIS-FOGH (192). Consta essencialmente (figura 7) de um tubo (a) alargado na parte média e com uma escala graduada num dos extremos (b); o supositório é colocado na espiral de vidro (c), tapando-se o outro extremo com uma rolha (d) atravessada por um tubo em forma de báculo. O conjunto é

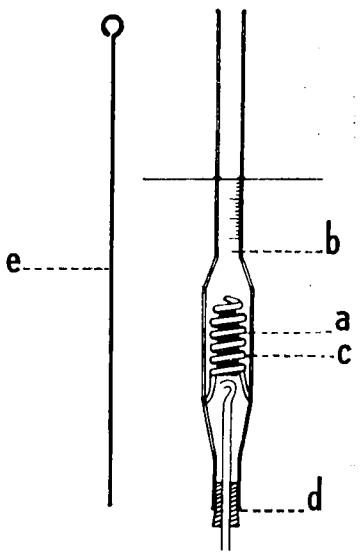


Fig. 7
(Ext. de Weis-Fogh)

introduzindo numa coluna onde circula água a 37°, fazendo coincidir o zero da escala com o níevl do líquido. O tempo que medeia entre o momento em que a água, que penetra no aparelho pelo tubo inferior, atinge o nível do banho e a liquefacção completa do supositório é o valor que se pretende determinar. Se não se observa liquefacção nas condições do ensaio, pode apreciar-se a modificação da consistência por toques com uma vareta metálica (e) a intervalos regulares.

No caso dos excipientes e dos supositórios hidrosolúveis a temperatura ou o tempo de fusão nada significam do ponto de vista da sua actuação. Tem muito mais interesse o conhecimento dos *tempos de dissolução* a uma temperatura vizinha da rectal. O sistema mais elementar para os determinar consiste em colocar o supositório num dado volume de água mantida a uma temperatura constante de 37-38°. Com pequenas diferenças, sobretudo no volume de líquido ou na agitação, a isto se resumem os métodos indicados por muitos autores, como DENÖEL (11) COLLINS e col. (14), HASSLER e SPERANDIO (96), TICE e ABRAMS (205), WARD (225), etc.

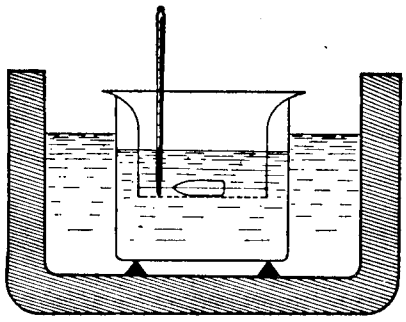


Fig. 8
(Ext. de Cemelli e col.)

CEMELI e col. (109, 115) utilizaram um processo semelhante ao da F.E. IX para a desagregação de comprimidos (figura 8): num copo de 500 ml contendo 350 ml de água é colocado um suporte, com o fundo em rede, sobre a qual se deposita o supositório quando a temperatura se estabiliza nos 38°. Anota-se o tempo necessário para que aquele se dissolva completamente.

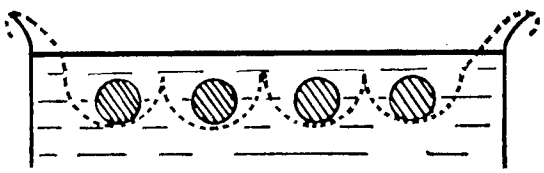


Fig. 9
(Ext. de Ellis)

ELLIS (209) descreve um método semelhante, de que se

serviu para determinar os tempos de dissolução de supositórios de glicerina (fig. 9). Os supositórios, colocados sobre uma rede de aço inoxidável de 16 malhas, são mantidos logo abaixo da superfície da água contida num copo de 1 litro a uma temperatura constante de 37°. Podem ensaiar-se vários supositórios simultâneamente, marcando-se o ponto final quando nada resta sobre a rede.

Métodos compressivos

As temperaturas e os tempos dados pelos métodos anteriormente descritos tendo o seu valor, sobretudo comparativo, não guardam relação com o que se passa ao nível do recto, pelo menos em dois aspectos: em primeiro lugar, não é realmente necessário, no caso dos supositórios gordos, que se atinja o estado de fusão transparente para assegurar a cedência medicamentosa, pois bastará que amoleçam o suficiente; em segundo lugar, os supositórios estão, no recto, sujeitos a uma certa pressão por parte da parede do órgão, o que facilita a sua desagregação e mistura com os líquidos. Daí, terem surgido várias improvisações que pretendem estudar o comportamento do supositório em condições mais próximas das fisiológicas, ou seja sob a acção simultânea da temperatura e de um certo esforço mecânico. Algumas destas medidas traduzem já, pràticamente, um valor da consistência. Considerámo-las aqui pelo facto de determinarem temperaturas, ou tempos, e não cargas.

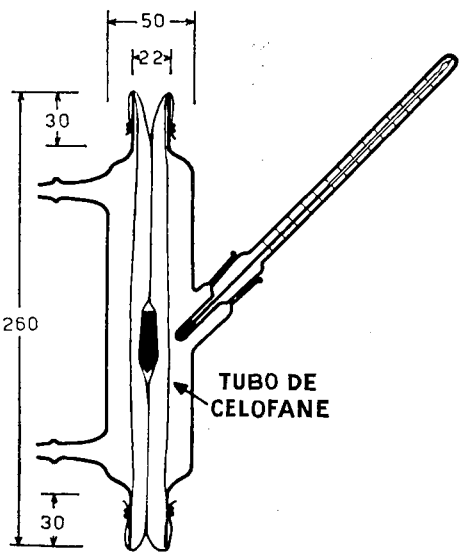


Fig. 10
(Ext. de Setnikar e Fantelli)

SETNIKAR e FANTELLI (25, 143) utilizaram um sistema cuja conformação e medidas se podem ver na figura 10. Está constituído por um tubo de vidro onde circula água a 37°. No interior existe uma manga de celofane para diálise (Fischer) de 3 cm de diâmetro, com os extremos rebatidos sobre os terminais do tubo. Este é colocado verticalmente e mantido numa altura tal, em relação ao banho, que a meio da manga existe uma pressão de cerca de 40 cm de água, a qual vai actuar sobre o supositório. Com este aparelho medem-se tempos de liquefacção e tanto pode ser utilizado para os supositórios gordos como, graças à permeabilidade do celofane, para os supositórios de base hidrosolúvel.

A ERWEKA APPARATEBAU G.M.B.H. adaptou o suporte-motor dos ensaios de desagregação dos comprimidos, segundo a USP, à determinação dos tempos de liquefacção de supositórios. Estes são colocados dentro de pequenos sacos (50 mm × × 100 mm) de polietileno transparente, conjuntamente com 10 ml de água e três pequenas esferas em vidro. Os sacos, que podem ser em número de quatro, são presos com pequenas molas a um suporte em forma de U (figura 11) (os da parte posterior podem ser observados com o auxílio de um espelho), que é introduzido num copo de vidro com água mantida à temperatura adequada. O suporte-motor assegura 30 movimentos por minuto no sentido ascendente-descendente com um curso de 22 mm. A pressão da água sobre as paredes dos sacos desenvolve uma certa carga sobre o conteúdo. Podem medir-se tempos de fusão para

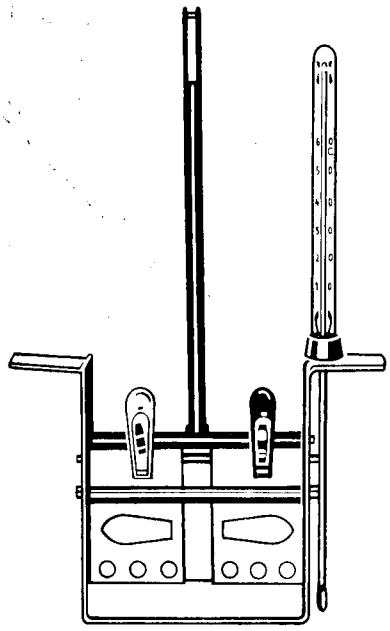


Fig. 11

os supositórios gordos ou tempos de dissolução para os hidrosolúveis.

O sistema proposto por KRÓWCZYNSKI (247) (figura 12) consta, em essência, de um tubo de vidro com um estrangulamento na parte inferior colocado dentro de uma manga onde circula água a 37°. O supositório é introduzido no tubo (onde se haviam lançado 5 ml de água) e sobre ele assenta uma vareta de vidro com o peso de 30 g, achatada num dos topos de modo a encher completamente o lúmen do tubo, mas com uma pequena ranhura que permite, todavia, a passagem da massa fundida. O tempo de fusão marca-se desde a introdução do supositório até ao momento em que a vareta bate na região estrangulada.

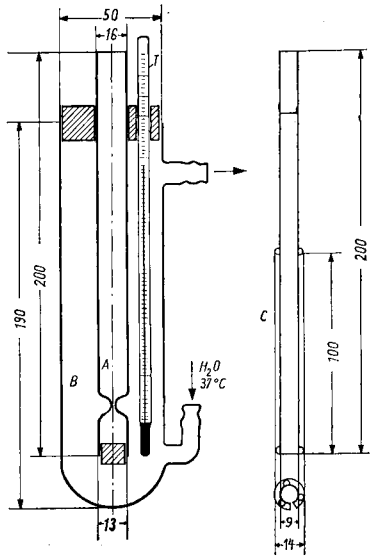


Fig. 12

FAULÍ (248) introduziu algumas modificações no aparelho descrito por KRÓWCZYNSKI. O tubo (A) (fig. 13) apresenta, igualmente, um estrangulamento situado na metade inferior, mas a vareta é substituída por um tubo de vidro contendo grãos de chumbo, de forma a pesar 30 g, fechado nos dois extremos, um dos quais, o inferior, é alargado e esmerilado para, quando no seu sítio, assegurar a vedação contra a super-

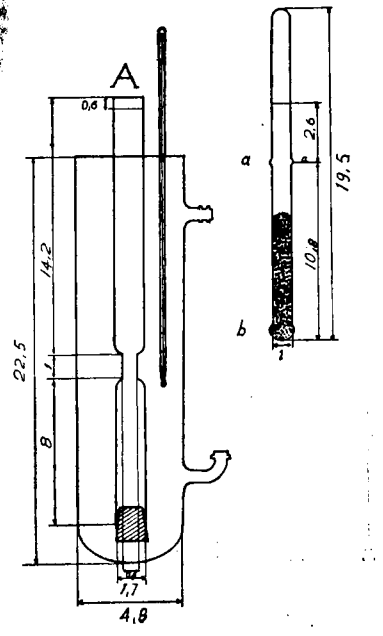


Fig. 13
(Ext. de Faulí)

fície, igualmente esmerilada, da zona vizinha do estrangulamento do segmento superior do tubo (A). A extremidade inferior deste é parcialmente fechada por uma rolha que apresenta uma ranhura. O dispositivo é ligado a um banho com circulação de água a 37°.

Em condições de funcionamento o tubo (A) contém água, entrada pela ranhura da rolha, até à secção superior da zona estrangulada, para cima da qual não pode passar em virtude da vedação assegurada pelo tubo-vareta. Mantêm-se estas condições durante uns 10 minutos; ao fim deste tempo retira-se a vareta ràpidamente, introduz-se o supositório de ponta para baixo, o qual suportará sobre a base a sobrecarga da dita vareta. Aliviando esta ligeiramente, deixa-se passar água para o andar superior do tubo (A) até haver igualdade de nível com o banho exterior. Determina-se, então, o tempo necessário para o supositório achatar bruscamente.

Como variante pode determinar-se o que FAULÍ chama ponto de «fusão-esmagamento», estabilizando-se, inicialmente, a temperatura a 30°, e elevando-a, seguidamente, à razão de 2° cada 15 minutos.

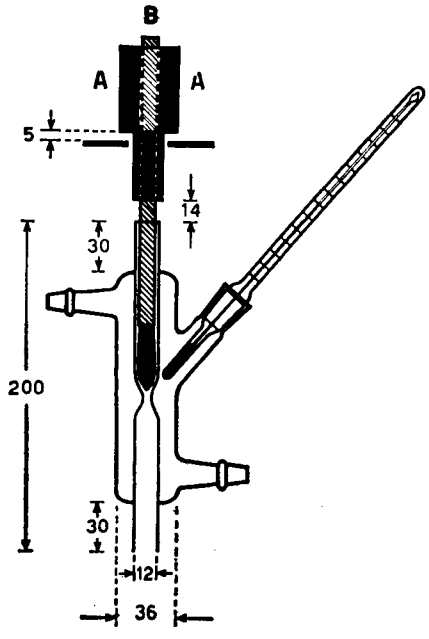


Fig. 14
(Ext. de Setnikar e Fantelli)

O método descrito por SETNIKAR e FANTELLI (122, 143) (figura 14) utiliza um conjunto constituido por um tubo de vidro, com um estrangulamento mediano de 3 mm de diâmetro sobre o qual irá assentar o supositório, rodeado por uma manga onde circula água proveniente de um banho. O supositório suporta, sobre a base, uma vareta munida na sua parte superior de um segmento de tubo de borracha, de tal maneira que quando aquela está colocada sobre o supositório há 14 mm de afastamento entre o bordo superior do tubo e o extremo in-

ferior da borracha. Enfiado na vareta e apoiado na extremidade superior do tubo de borracha existe um cilindro de chumbo (460 g) cuja face inferior fica afastada 5 mm de uma espera. O supositório fica, pois, sujeito ao peso conjunto da carga de chumbo (460 g) e da vareta e manga de borracha (30-40 g) durante o trajecto de 5 mm; daí para diante (9 mm) actua apenas a vareta. As cargas estão calculadas para supositórios de 9-10 mm de diâmetro. Serão reduzidas para supositórios mais pequenos.

Partindo de uma temperatura inicial de 28°, estabilizada durante 1 hora com o supositório em presença, procede-se à sua elevação, à razão de 1/10 de grau por minuto. À temperatura a que o supositório abate sob a acção da sobrecarga total chamam os autores «temperatura de amolecimento»; o segundo ponto a marcar, que corresponde à liquefacção do supositório e é assinalado pela descida final da vareta, será a «temperatura de liquefacção». Excipientes dotados de grande viscosidade poderão passar através do estrangulamento sòmente a uma temperatura um pouco mais elevada («temperatura de fluência»).

A WEIS-FOGH (192) se deve um método de tipo penetrométrico. Os excipientes, moldados, ou os supositórios, são colocados numa forma apropriada (figura 15), suportando uma vareta de latão, com 2 × 70 mm e o peso de 1,8 g, guiada por um tubo de vidro. As formas são de polietileno, aquecidas a banho de água, para supositórios hidro-insolúveis, ou de latão e aquecidas elèctricamente, para qualquer tipo. No caso de excipientes utilizam-se microtubos de ensaio, aquecendo a banho de água. A elevação da temperatura é lenta (1° em cada 10 minutos) acima da de estabilização, reduzindo-se, ainda, para 0,3°/10 minutos ao primeiro sinal de movimento. Anota-se a temperatura correspondente ao primeiro movimento, a 1/4 de penetração e à penetração total.

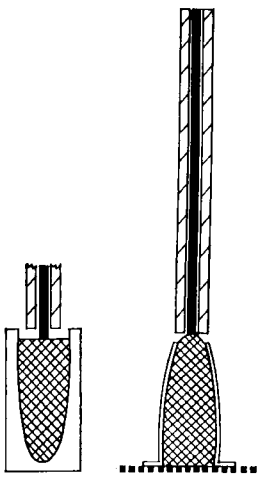


Fig. 15
(Ext. de Weis-Fogh)

O sistema de REZNEK (144) analisa a deformação do supositório a uma temperatura constante, mas, porque esta temperatura é relativamente elevada (37°) e a pressão comparativamente baixa, poderá ser considerado como um meio de apreciação do comportamento do supositório à temperatura rectal em condições esforçadas.

O autor admite, opinião, aliás, largamente seguida, que o critério para apreciação da fusão de um supositório deverá ser, em vez de uma observação estática, o da tendência para a deformação sob uma ligeira pressão a uma dada temperatura. Muitos supositórios conservam, com efeito, a sua forma original a 37°, quando deixados em repouso; o seu aspecto brilhante e a fácil deformação a uma pressão ligeira são, todavia, o indicativo de um estado de fusão suficiente para o desempenho da sua acção farmacológica.

A figura 16 é suficientemente elucidativa para dispensar uma descrição pormenorizada. Um tambor (A), cuja face supe-

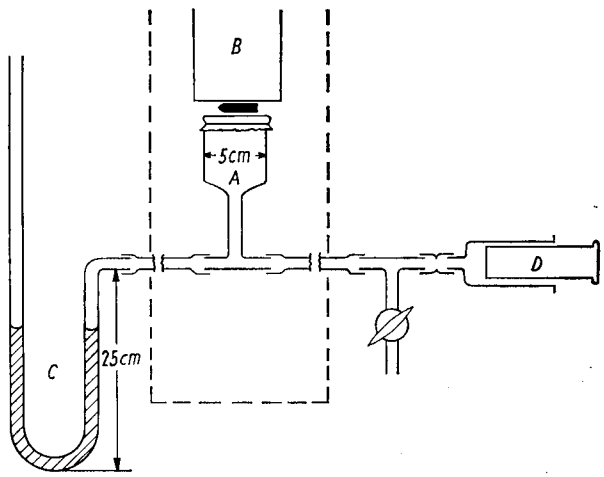


Fig. 16

rior está representada por um diafragma de borracha, sobre o qual assenta o supositório contido num invólucro de celofane com uma abertura para saída do ar, está ligado a um manó-

metro de água (C) e uma seringa de 30 ml (D). Um cilindro de vidro (B) apoia-se, levemente, sobre o supositório, de modo a criar no manómetro uma pressão de cerca de 1 cm de água quando a torneira (E) está fechada. No momento em que o sistema é mergulhado no banho a 37° (o cilindro e o tambor estão fixos ao mesmo suporte) a torneira (E) estará aberta para permitir a saída do excesso de ar, aquecido, do tambor. Atingido o equilíbrio térmico (após cerca de 20 minutos), fecha-se a torneira e injecta-se ar com a seringa, de modo a criar uma pressão de cerca de 20 g/cm² no disco de borracha (equivalentes a 20 cm de água, lidos no manómetro), pressão que, segundo o autor, será suficiente para distinguir entre massas relativamente duras e relativamente moles, a 37°. O critério de classificação baseia-se no aspecto que apresentam os supositórios: nada ou pouco deformados, comprimidos a 3/4, a 1/2 e a 1/4 da espessura original, completamente deformados ou liquefeitos.

2 — *Controlo da solidificação*

Se as características de fusão de um excipiente ou de um supositório têm um interesse fundamental, sobretudo dos pontos de vista terapêutico, de manuseio ou de armazenagem, o *ponto* e o *tempo de solidificação* alcançam a sua maior importância no aspecto técnico-farmacêutico.

Em quase todas as farmacopeias se inscrevem métodos de leitura do ponto de solidificação que, mesmo que não sejam especìficamente indicados para o caso dos excipientes para supositórios, podem, pelo menos, ser com eles utilizados.

A determinação do ponto de solidificação (temperatura de solidificação) obedece a um esquema geral: fusão do produto, por exemplo num tubo, e arrefecimento gradual, em presença de um termómetro mergulhado na massa, até se observar uma breve paragem na descida da temperatura ou o valor máximo de uma ligeira subida (perda do calor latente de fusão). Não se usam, em regra, condições de arrefecimento forçado;

recorre-se, porém, a sistemas de agitação constituídos, por exemplo, por uma vareta ou pelo próprio termómetro. Entre alguns métodos, que nos parecem aplicáveis ao caso dos excipientes, citaremos os da BP de 1958 e da USP XVI, de SHUKOFF e de DALICAN (242) e o indicado por SOOS e BIENER (131).

Importa conhecer, por outro lado, não só a temperatura de solidificação mas também o tempo que o processo demora. A. del POZO e col. (2, 132, 145, 148) procuraram, em ensaios de massas gordas, usar condições aproximadas das que se verificam no trabalho de oficina. E, assim, tendo procedido à fusão de 5 g da substância em tubos (20 mm × 200 mm) providos de rolha e termómetro, levaram-nos a solidificar em banho de água a 18-20°, sem agitação. Poderá ter também interesse, por vezes, observar, como fizeram aqueles autores, a solidificação de amostras submetidas a distintas condições de aquecimento (intensidade ou duração) ou adicionadas de drogas (hidrato de cloral, por exemplo).

3 — *Determinação da consistência*

A *consistência* de um corpo pode ser definida como a resistência que ele opõe à deformação permanente provocada por uma carga. Pode, no caso extremo dos supositórios e dos seus excipientes, ser medida em termos de dureza; de um modo particular nos excipientes gordos, se bem que não guarde relações de proporcionalidade absoluta com a temperatura, diminui ràpidamente à medida que esta aumenta.

Os métodos de estudo da fusão em condições esforçadas que descrevemos não são, em última análise, mais do que modos de apreciação do comportamento da consistência com a elevação da temperatura até um valor fisiológico. O que nos ocupará agora será, porém, a resistência à deformação em condições próximas das ambientes, portanto para temperaturas para as quais as massas conservam, ainda, a sua forma.

Este género de determinações envolve medidas de penetração e da resistência ao esmagamento. No primeiro caso avalia-se a profundidade a que um corpo, de forma e peso conhecidos, penetra na massa durante um tempo pré-fixado, em condições de temperatura padronizadas. Mede-se a consistência «plástica» da massa (sobretudo importante no caso dos corpos semi-sólidos) e os instrumentos que se utilizam são designados por «penetrómetros», entre os quais poderemos citar o da American Society for Testing Materials (cit. in 200, 251, 252) (figura 17), o de MAHLER (cit. in 11, 251) (figura 18) e o da

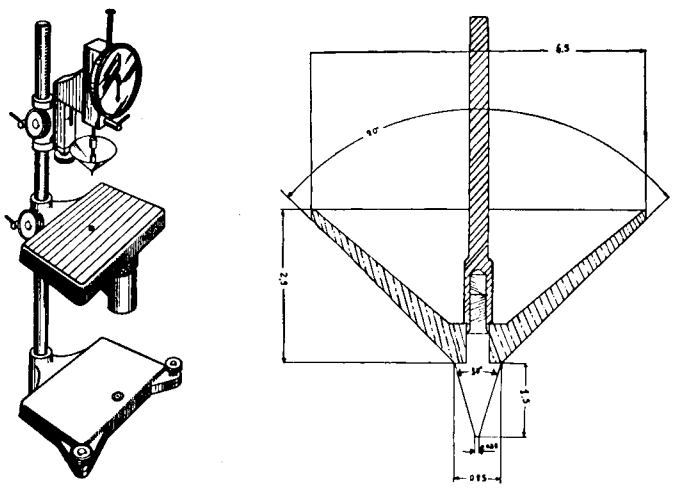


Fig. 17

(Ext. de Bottoni)

USP (XIV e XV), cujas especificações correspondem às da A.S.T.M. São, todavia, menos usados para os supositórios do que o segundo tipo de ensaios, embora alguns autores deles se tenham servido, como MÜHLEMANN e NEUENSCHWANDER (130) (penetrómetro da USP XIV).

As mais comuns são, portanto, as determinações de resistência à rotura a uma dada temperatura. Citaremos algumas das técnicas propostas.

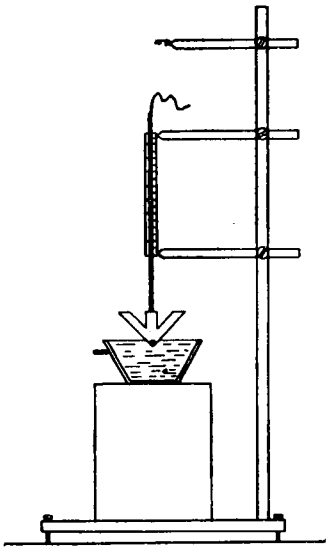


Fig. 18
(Ext. de Bottoni)

MALANGEAU (123) (figura 19) utilizou pequenas amostras da base, constituídas por cilindros com 15 mm de comprimento por 9 mm de diâmetro, colocados verticalmente sob uma haste metálica que suporta um prato com 5-6 cm de diâmetro. Neste prato são colocadas massas, ou mercúrio, até ao esmagamento da amostra. Os ensaios são conduzidos à temperatura ambiente (18-20°) ou a 30° em banho de água. A carga utilizada dá o valor da resistência nas condições do ensaio, a qual vem expressa em g/cm². Fixando a carga (500 g) e elevando a temperatura do banho na razão de 1° por minuto, o aparelho pode ser também usado para medir a temperatura de esmagamento a pressão constante.

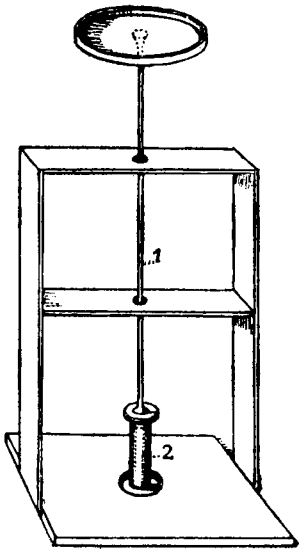


Fig. 19
(Ext. de Malangeau)

A. del POZO e col. (2, 136, 138, 145, 148) e CEMELI e col. (109) serviram-se de um sistema muito semelhante ao de MALANGEAU: um supositório equivalente a 1,2 g de manteiga de cacau é colocado, verticalmente, sob uma haste que suporta um prato (figura 20), pesando o conjunto 60 g. Sobre o prato são colocados pesos, em escala crescente (100, 250, 1000, 4000 g), substituidos de minuto a minuto. Os ensaios são realizados em

estufa a 18° e 30°. Adoptam como valor da consistência, o peso máximo que, nas condições do ensaio, pode deformar, mas não esmagar, o supositório no tempo de um minuto. Consideram-se pouco adequados, na prática, supositórios de consistência inferior a 0,25 kg a 30°.

SOOS e BIENER (131) introduzem o supositório num tubo de vidro de 2 cm de diâmetro, de paredes espessas. A base do supositório assenta sobre um bloco de madeira onde está montado o tubo; o vértice recebe um pistão de diâmetro levemente inferior ao do tubo, munido de um prato onde se colocam, de minuto a minuto, cargas de 100 g. As determinações são conduzidas a 22° e a consistência é definida pela carga total que, nessas condições, é capaz de esmagar o supositório. Pela descrição, o instrumento não é outro senão o citado anteriormente por BÜCHI e OESCH (281), que especificam que o supositório deve ocupar uma posição perfeitamente vertical, tendo, para a manter mais fàcilmente, o vétice cortado (figura 21).

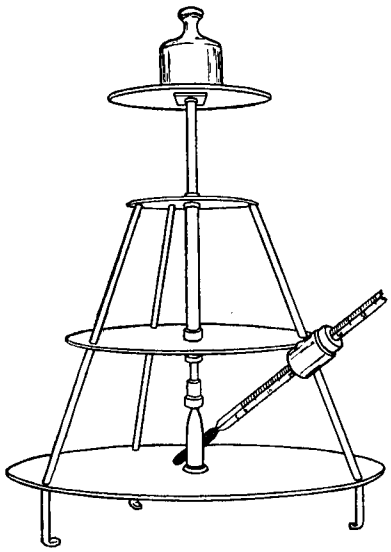


Fig. 20
(Ext. de Cemelli e col.)

A Erweka fornece um dispositivo constituído por uma câmara térmica de dupla parede, fechada à frente por uma placa de vidro. Entre as duas paredes circula água, aquecida num banho termo-regulado. O supositório é colocado verticalmente num sistema de suspensão, com peso de 600 g, a que podem ser adaptadas cargas adicionais de 200 g de minuto a minuto, até à sua rotura.

4 — *Estudo da compatibilidade biológica*

Um novo excipiente ou uma nova formulação em supositórios não devem ser propostos para a prática corrente sem

que sejam investigadas, exaustivamente, as suas possíveis acções lesivas para o organismo humano.

O estudo toxicológico dos excipientes — pressupõe-se que os princípios activos já o sofreram — compreende determinações das doses letais, da toxicidade sub-aguda e crónica por outras vias, nomeadamente a oral, e ensaios teratogénicos. A investigação de acções irritantes pode ser conduzida, numa primeira fase, em animais de experiência. Um ensaio simples consiste na aplicação no olho do coelho, técnica que foi utilizada, por exemplo, por SMYTH, CARPENTER e WEIL (254) para os polietilenoglicois. É possível, pelo menos para certas bases, realizar estudos de sensibilidade cutânea, como os dos autores precedentes, na cobaia (aplicação intracutânea e «patch-tests») e os de SILVERMAN (117) com Lantrol, em seres humanos (aplicação na região ventral do antebraço). Mas, em última análise, o tecido mais indicado para o ensaio dos supositórios e dos seus excipientes é a mucosa rectal; pode recorrer-se a animais de experiência, como o cão (NEUWALD e MEYER-LOHMANN) (cit. in 119), mas é no próprio homem que, segundo LECHAT e BOISSIER (70), são realmente válidas estas pesquisas. E não bastará o exame subjectivo, o conhecimento das queixas do paciente, como sensação de queimadura ou incómodo, ou vontade de defecar. Deve efectuar-se um controle endoscópico, após aplicações repetidas, em grande número de indivíduos. Só se pode julgar perfeitamente depois de um uso largamente expandido e prolongado durante vários anos, afirmam os últimos autores citados. Para eles, a prova do tempo seria definitiva...

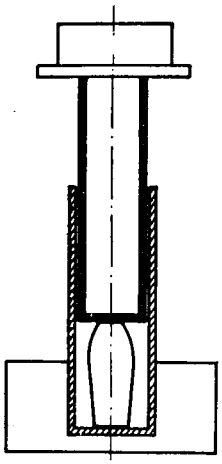


Fig. 21
(Ext. de Büchi e Oesch)

5 — *Estudo da cedência e da absorção medicamentosas*

A finalidade de um supositório é o exercício de uma acção terapêutica que, na grande maioria dos casos, está dependente de princípios activos que lhe são incorporados.

Quando se pretende avaliar esta forma farmacêutica como meio de administração de medicamentos, dois aspectos analíticos devem ser encarados: um diz respeito à maior ou menor facilidade com que os excipientes libertam os fármacos; o outro à sua passagem do lúmen rectal para a corrente sanguínea. O primeiro, que se costuma designar por *cedência,* poderá ser estudado por técnicas «in vitro»»; o segundo, ou seja a *absorção,* fenómeno e propriedade da célula viva, exige o concurso de métodos «in vivo».

Não é fácil discutir o valor relativo dos métodos de estudo da cedência ou da absorção. Quando se pretende conhecer os efeitos farmacológicos de uma droga por via rectal, que dependem de factores muito mais complexos do que a travessia de uma barreira celular, não restam dúvidas quanto à exclusividade da experimentação animal. Mas, quando o fármaco é utilizado como indicador do valor de um excipiente como veículo, já não se pode ser tão peremptório. A própria complexidade fisiológica do ser vivo representa, então, um óbice, sobretudo em ensaios comparativos e de generalização, e é difícil estabelecer regras comuns para diferentes espécies. Dado que o aspecto primário da absorção se desenvolve ao nível da parede rectal, as melhores vantagens seriam oferecidas por um método que permitisse apreciar quantitativamente a sua travessia, livre de interferências alheias. Ninguém conseguiu, até hoje, criar barreiras artificiais que reproduzam as propriedades celulares, já não diremos na sua totalidade, mas pelo menos na sua maioria. Nessa conformidade, posto que na literatura se confunda muitas vezes um aspecto com o outro, os métodos «in vitro» ficam confinados à avaliação das qualidades de excipientes quanto à cedência dos princípios activos; os ensaios no ser vivo estudarão a absorção no seu verdadeiro significado. Uns não excluem, porém, os outros. Os primeiros, geralmente de execução mais rápida e simples, são muito úteis no aspecto comparativo, porque a cedência irá influenciar a absorção, na medida em que esta depende da existência da droga no recto, em condições convenientes. Os segundos representarão o passo final, só decisivo quando são executados no homem.

Por estas considerações, vejamos, resumidamente, algumas técnicas que têm sido utilizadas no estudo da acção dos supositórios.

a) — *Ensaios «in vitro»*

Estes ensaios medem, bàsicamente, a passagem de uma determinada droga do supositório para um meio aquoso. Determinam, assim, a facilidade com que o excipiente «cede» os princípios incorporados.

O sistema mais simples está representado pela introdução do supositório num dado volume de água, à temperatura do organismo, da qual se recolhem partes alíquotas, a espaços, medindo a concentração do fármaco. Embora alguns não desdenhem deste processo, muitos autores estabelecem barreiras artificiais entre o supositório e a água, ela mesma modificada, por vezes, no sentido de se conseguir um meio de composição mais fisiológica.

A. del POZO (111) utilizou a diálise através do colódio. De acordo com as suas indicações o dialisador, que comportará o supositório conjuntamente com 1 ml de água, é moldado em tubos de centrífuga de 15 ml de capacidade; o meio externo está representado por um frasco com 50 ml de água destilada (figura 22), mantido em banho de água a 38°. Usam-se quatro sistemas iguais, simultâneamente, sendo cada um analisado a seu tempo (10, 20, 40, 80 minutos). Como substância dialisante foi usado o iodeto de potássio e como método de doseamento o de Volhard.

A. del POZO e CEMELI (35) e A. del POZO (2) referem dois processos, um a que chamam estático, de difusão em agar, outro, dito dinâmico, de diálise através de celofane. O primeiro é semelhante ao utilizado anteriormente por GINER e A. del POZO (255) para medir a velocidade de difusão em pomadas. Os supositórios são colocados, em tubos, sobre uma camada de agar-cloreto férrico, e mantidos num banho a 38°. Como drogas usam o ácido salicílico e o salicilato de sódio, e a cedência

é medida determinando, de tempos a tempos (2, 4, 8, 16 horas), o progresso da coloração violeta que se desenvolve. Na diálise através de celofane utilizam um dialisador constituído por um tubo de vidro de 20 mm de diâmetro tapado num dos extremos com uma membrana de papel celofane. Coloca-se sobre esta o supositório, juntamente com 2 ml de água destilada. O tubo é, então, introduzido num frasco com 30 ml de água destilada conservado num banho a 38°, sofrendo um movimento ascendente-descendente de curso igual a 1 cm na ca-

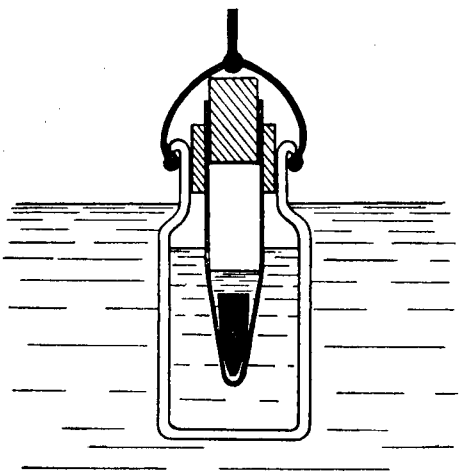


Fig. 22
(Ext. de A. del Pozo)

dência de 100-120 por minuto. Três sistemas são utilizados ao mesmo tempo, para recolha do dialisado aos 15, 30 e 60 minutos. Como droga recorrem ao salicilato de sódio sendo o doseamento efectuado por colorimetria com o cloreto férrico.

Num método proposto por GROSS e BECKER (258) os supositórios, contendo um corante hidrosolúvel, são introduzidos num dado volume de água destilada a 36,4-37,4°. A difusão do corante é medida colorimètricamente e referida a percentagem em relação ao total no supositório. HARTMANN e La

ROCCA (166) e SILVERMAN (117) usaram também esta técnica, com ligeiras modificações.

TICE e ABRAMS (205) fizeram a determinação da actividade bactericida de anti-sépticos liposolúveis (*p*-clorometaxilenol e hexilresorcinol) e hidrosolúveis (Nitromersol e Femerol). Os autores utilizaram tubos com 10 ml de cultura padronizada de *S. aureus* ou *S. typhosa,* nos quais introduziram os supositórios, levando-os seguidamente a um banho de água a 37°. A esterilização dos meios de cultura foi acompanhada com repicagens, a intervalos regulares, para tubos com 10 ml de meio estéril.

Num trabalho de PETERSON e GUIDA (114) encontra-se que supositórios com teofilina ou derivados são embrulhados em papel de filtro (que representa uma barreira, embora grosseira) e colocados em matrases de 50 ml conjuntamente com 10 ml de soro, sendo mantidos a 37° em banho de água. Retiram-se amostras, nas quais se determina o conteúdo em teofilina, refazendo-se o volume inicial nos frascos com soro.

CEMELI e col. (109, 115, 259) e RIUS (147) serviram-se da diálise através de viscose (Viscose tubing 00). Os primeiros utilizaram o sistema que se pode ver na figura 23: o supositório é colocado no interior da pequena manga de viscose cujos extremos se fixam ao ramo horizontal de uma vareta. Quando o meio (água destilada) atinge os 38°, mergulha-se o dialisador fazendo-se colheitas do dialisado aos 10, 20, 40 e, eventualmente, 80 minutos. As substâncias usadas são o ácido salicílico e o salicilato de sódio; o método de doseamento é colorimétrico, com o emprego de sulfato férrico amoniacal. O sistema indicado por RIUS e, também, por CEMELI e A. del POZO (259) difere do

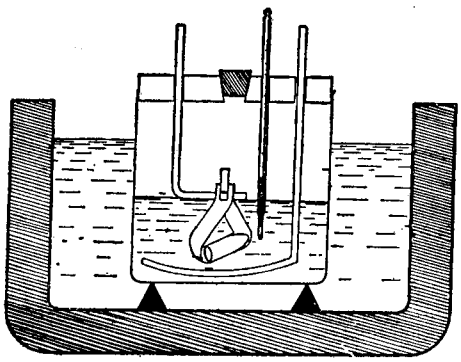


Fig. 23
(Ext. de Cemeli, Doncel e Julia)

precedente em ser o tubo de viscose adaptado hermèticamente, pelos extremos, aos topos dos ramos horizontais de duas varetas.

BARDET e CEMELI (112, 113) usaram, também, membranas dialisadoras de celofane. O princípio activo (fosfato de sódio com ^{32}P) foi incorporado ao excipiente, sendo a massa, fundida, vazada sobre a membrana de um dialisador. Procederam à diálise, após solidificação, contra um dado volume, a 38°, de uma solução de fosfato dissódico da mesma concentração. A cedência foi acompanhada por medidas da radioactividade.

Um método de diálise através de membrana semipermeável é descrito por MÜHLEMANN e NEUENSCHWANDER (130). As substâncias de prova (cloridrato de procaína e dipirina) são,

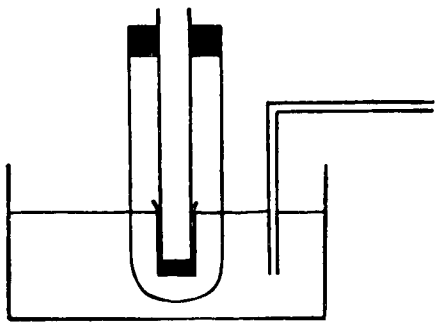


Fig. 24

(Ext. de Mühlemann e Neuenschwander)

do mesmo modo, incorporadas aos excipientes fundidos, extraindo-se por raspagem das misturas, arrefecidas a zero graus, porções de 2 g que se colocam no tubo dialisador (figura 24).

Retiram-se, aos 15, 30, 45, 60 e 90 minutos, 10 ml do tubo exterior, que se substituem por igual volume de água a 37°. O método de doseamento do dialisado é espectrofotométrico.

SILVERMAN (117) faz a medida da actividade antibacterina de supositórios contendo penicilina G potássica, tetraciclina

ou nitrofurazona, usando pequenos segmentos dos supositórios (10 mm × 10 mm) que são colocados sobre placas de agar cultivadas com diferentes microrganismos (*Proteus, K. pneumoniae, M. pyogenes),* incubando a 37°. A extensão da zona de inibição é o indicativo do valor da cedência.

GHAFOOR e HUYCK (257) descrevem uma técnica semelhante à anterior, em que se utilizam supositórios de cloranfenicol e placas de agar-soro cultivadas com *S. aureus.*

Em KRÓWCZYNSKI (256) encontra-se, uma vez mais, a diálise através de celofane. Utilizou várias drogas em forma hidrosolúvel: sulfatiazol, luminal, piramido, hidrato de cloral, cloreto de sódio, lactato de cálcio, ácido bórico.

De acordo com uma técnica proposta por FAULÍ e col. (107) e A. del POZO e FAULÍ (136) os supositórios, contendo 3 % de salicilato de sódio, são suportados por uma vareta de plástico munida de uma espera discoide (figura 25), e mergulhados verticalmente num copo contendo 100 ml de solução a 1 % de cloreto férrico. Retiram-se amostras, após agitação, aos 4, 8, 16, 32, 45 e 64 minutos doseando-se a concentração do salicilato colorimètricamente, após reacção com um sal férrico, em função de uma curva padrão. Os ensaios são conduzidos a temperaturas compreendidas entre 33 e 38°.

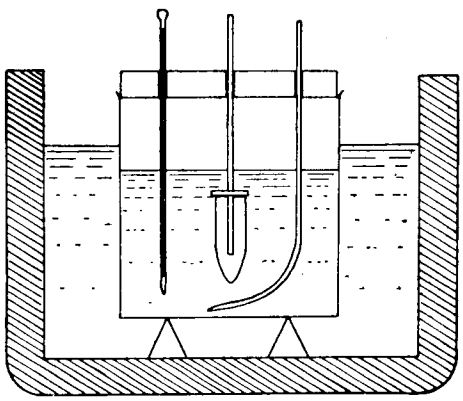


Fig. 25
(Ext. de A. del Pozo e Faulí)

BLISSIT, TINKER e HUSA (280) determinaram a actividade antibacteriana da eritromicina em vários excipientes. Para o efeito colocaram secções dos supositórios em cavidades existentes em placas carregadas com agar semeado com *Staphylococcus aureus,* medindo as zonas de inibição após 22 horas de incubação a 37°.

b) — *Ensaios «in vivo»*

A absorção de drogas pode ser avaliada quer a partir de um «pico» de acção (traduzido num efeito farmacológico ou na concentração atingida num líquido ou tecido do organismo), quer pela evolução dos fenómenos segundo determinações feitas a intervalos de tempo convenientes. É ao que REIGELMAN e CROWELL (57) chamam, respectivamente, ensaios «single point» e ensaios «multi-point».

Como já referimos, os estudos da absorção rectal não permitem, em geral, a análise directa do que se passa ao nível da mucosa, mas sim uma resposta mais ou menos modificada pela interferência do restante organismo. E dizemos em geral, porque algumas técnicas existem, embora raras, que se podem considerar de observação imediata, ou pelo menos circunscrita a fenómenos anteriores à distribuição sistémica das drogas. Entre essas técnicas, umas determinam o grau de desaparecimento de um fármaco no ânus ou no recto, outras medem níveis sanguíneos nos troncos colectores ano-rectais. Do primeiro tipo são os ensaios realizados por KRAMER (87), doseando o cloridrato de efedrina remanescente em recto-tampões após 1/2, 1 e 2 horas de introdução; são-no, igualmente, os de RIEGELMAN e CROWELL (57, 58), que se baseiam na detecção contínua, externa, da radioactividade na área rectal, em ratos após introdução de compostos radiomarcados (iodofórmio, iodeto de sódio, triiodofenol) em diferentes veículos. As do segundo tipo, de detecção no sangue próximo do recto, representam, fundamentalmente, métodos de estudo das vias de absorção ano-rectal. É este o significado das experiências, em cães, citadas por CANALS (29) (medida da passagem de fosfato de sódio radiomarcado em derivações das veias mesentéricas e ilíacas enroladas à volta de contadores Geiger-Müller) e das descritas por FABRE e REGNIER (34) (determinação, em cães, da sulfanilamida no sangue colhido por punções da mesentérica inferior, ilíaca interna e jugular).

As técnicas de estudo que dependem da entrada das substâncias na corrente sanguínea predominam, porém, largamente. Baseiam-se na hipótese de que existe uma relação directa entre

o grau de absorção rectal e a quantidade de produto determinável no sangue ou noutros tecidos e líquidos orgânicos, ou o nível sanguíneo necessário para uma dada resposta farmacológica.

Consoante o tipo de fenómenos que é utilizado como manifestação da absorção poderemos ter, a par de métodos baseados na percepção do próprio indivíduo, outros que se apoiam num facto objectivo, controlado por um observador externo. Entre os primeiros poderemos citar como exemplo:

— o referido por FRIESEN (cit. in 70, 262), que comparou o tempo necessário para a supressão da dor de um cálculo vesicular com supositórios de Postonal e de manteiga de cacau contendo cloridrato de morfina, Pantopon ou extracto de beladona;
— o tempo de aparecimento de um sabor doce, com sacarinato de sódio, ou amargo, com dehidrocolato de sódio (70, 261). LECHAT e BOISSIER (70) ensaiaram esta última substância em supositórios de manteiga de cacau e de Supane, com resultados que se podem considerar significativos.

Estes processos, só possíveis no homem, são, porém, dado o seu carácter subjectivo, imprecisos e os seus resultados de difícil comparação. As medidas objectivas, em animais e no homem, são, por isso mesmo, de uso mais geral. Vejamos algumas técnicas:

— *Determinações na saliva:*

LECHAT e BOISSIER (70) descrevem um método de fácil execução no homem, embora um tanto grosseiro. Consta, essencialmente, da administração de supositórios contendo iodeto de sódio e da apreciação da intensidade de cor azul em cerca de 1 ml de saliva (colhida aos 15, 30, 45 e 60 minutos) após tratamento com ácido azótico e adição de cozimento de amido.

— *Determinações na urina:*

A velocidade de excreção urinária do salicilato de sódio foi utilizada por vários autores. Estão entre eles SCHROFF (em 1931), que também se serviu do iodeto de sódio, BÜHCI (31), que usou igualmente o ácido salicílico e HOFFMANN e HORNBOGEN (cit. in 2, 70, 262). A coloração da urina após administração de azul de metileno foi também usada, por exemplo, por MIDDENDORF (cit. in 32) que comparou a sua absorção a partir de supositórios de manteiga de cacau e de Postonal. Estes ensaios têm a vantagem da sua viabilidade em seres humanos, onde muitos dos citados foram realizados. Todavia, a eliminação urinária, como muito bem fazem notar LECHAT e BOISSIER, (loc. cit.) é influenciada pelo estado renal do indivíduo, pela tensão arterial, pela velocidade circulatória, pela massa sanguínea, etc. E, em muitos casos, os produtos de eliminação podem representar modificações profundas da molécula original.

— *Determinações no sangue ou nos tecidos:*

A pesquisa e doseamento de fármacos no sangue e, acidentalmente, em outros tecidos, são das técnicas mais utilizadas. É fértil a literatura sobre este assunto e é, igualmente, grande a variabilidade dos métodos expostos. Faremos referências a alguns, a título de exemplo.

CANALS, MARIGNAN e CORDIER (43) mediram a radioactividade no sangue e no osso, em ratinhos, após administração de gluconato de cálcio marcado com ^{45}Ca. O seu estudo teve intuitos comparativos entre as vias oral e rectal.

PETERSON, LEE e CHRISTIAN (262) utilizaram, também, medidas da radioactividade em ratos, mantidos em regime deficiente em iodo. Como substância, recorreram ao iodeto de sódio com ^{131}I. Os animais foram sacrificados em tempos convenientes (1/2, 1 ou 2 horas), efectuando-se as leituras no sangue, tiroide e restos dos supositórios e tecidos com eles em contacto (cólon, recto e ânus). A partir da quantidade de iodeto no sangue calcularam o iodo total nos fluidos extracelulares que, conjuntamente com o achado na tiroide, exprime o total

presente no corpo no fim do ensaio. A quantidade absorvida foi expressa a partir da diferença entre o total administrado (tomado como valor 100) e o iodeto residual.

CACCHILO e HASSLER (265) estudaram a absorção rectal do ácido acetilsalicílico em voluntários humanos, doseando colorimètricamente o ácido salicílico no plasma.

NASSI e DETTORI (cit. in 264) mediram a absorção rectal de estreptomicina, seguindo a estreptomicinémia por ensaios em placas com *Micrococcus florentinus*.

C. da ROCHA e PINTO BASTO (266) seguiram a concentração no sangue de seres humanos e no sangue e pulmão de cobaias e coelhos, após administração rectal, do iodidrato do éster *beta*-dietilaminoetílico da benzilpenicilina. A técnica de doseamento foi a dos cilindros em placas cultivadas com *S. aureus*.

S. CARVALHO e col. apreciaram a absorção rectal, no coelho (268) e no homem (271), da estreptomicina, doseando o antibiótico no soro pelo método dos cilindros em placas e utilizando, como microrganismo, o *Bacillus subtilis*. Para a penicilina G benzatínica, que também estudaram em coelhos (269, 270), usaram a *Sarcinea lutea*.

A. del POZO e CEMELI (132, 259) acompanharam a salicilémia, em coelhos, consecutiva à introdução de supositórios com salicilato de sódio, por colheitas de sangue por punção cardíaca aos 10, 20, 40, 80 e 160 minutos. O método de doseamento foi colorimétrico, com sulfato férrico amoniacal.

LECHAT e BOISSIER (70) utilizaram supositórios com 1 g de ácido paraminobenzóico em seres humanos, medindo, colorimètricamente, a sua concentração no soro aos 15, 30, 60 e 120 minutos.

BARDET e CEMELI (112, 113) acompanharam a absorção rectal, em cobaias, de fosfato de sódio com ^{32}P, por medidas da radioactividade na carótida isolada.

RIEGELMAN e CROWELL (59) usaram o triiodofenol, o iodofórmio e o iodeto de sódio radiomarcados, em ratos. Fizeram contagens sobre a área rectal (57, 58, 59), na cabeça (simulando a determinação de níveis sanguíneos) e, após necrópsia ao 60.º minuto, em diferentes líquidos e tecidos (sangue, cora-

ção, baço, pulmões, tiroide, rim, urina, fígado, estômago, intestino, pele).

PICCININI e ANCONA (202) estudaram a absorção da sulfametoxipiridazina em coelhos, doseando a sulfa livre e total no sangue retirado da veia marginal da orelha às 1, 2 e 4 horas.

WHITWORTH (264) utilizou, como droga, o sulfatiazol sódico e, como animal, o coelho (ao qual foi administrada, prèviamente, uma pequena dose de pentobarbital sódico para prevenir os movimentos e o peristaltismo). O doseamento foi efectuado no sangue cardíaco, pelo método de Bratton-Marshall, aos 10 e 20 minutos. Os resultados foram corrigidos com um ensaio em branco para cada uma das bases utilizadas.

PASCALE e MORANDI (267) estudaram a absorção rectal do canfocarbonato de bismuto e do difenilacrilato de bismuto em ratos, por determinações do metal no fígado, baço e rim de animais mortos às 7 e às 14 horas.

A. MORGAN, TRUITT e FREY (72) compararam a absorção oral e a rectal do ácido acetilsalicílico em seres humanos, doseando o salicilato, no soro, pelo método de Brodie modificado.

NEUWALD e col. (272) mediram a absorção, em coelhos, da tolbutamida (extracção e doseamento no soro) e do fenobarbital e seu sal sódico (determinação dos níveis sanguíneos por técnica cromatográfica).

— *Apreciação de um efeito farmacológico:*

Muitos autores consideram as técnicas farmacológicas as mais válidas para o estudo da absorção. Elas sofrem, todavia, a profunda influência do animal a que recorrem mas são, ainda assim, as que mantêm uma relação mais estreita com o efeito das drogas. As possibilidades de escolha são numerosas; umas são de execução e análise relativamente simples, outras, mais complexas ou exigindo o sacrifício do animal, são pouco práticas para estudos em série.

CARONNAT, CHEVILLARD e GIONO (261) aproveitaram a acção vasodilatadora dos ésteres nicotínicos: um par termoeléctrico,

adaptado a um fino disco de cobre, é fixado à orelha do animal (cobaia), registando-se a elevação de temperatura consequente à hiperemia determinada pela administração de supositórios contendo nicotinato de metilo. Inscrevendo em ordenadas as temperaturas e em abcissas os tempos, obtêm-se diagramas em forma de sino, nos quais a base representa a duração da acção (tempo para a temperatura voltar ao normal), o ponto mais elevado a intensidade e a área o efeito quantitativo global.

MASCHERPA (65) administrou, em cães, supositórios com nitrato de atropina (determinando a acção midriática), cloridrato de adrenalina ou cloridrato de efedrina (acompanhando a absorção por registo da pressão sanguínea por método cruento), fosfato de codeína ou cloridrato de lobelina (observando as suas acções bradipneica ou taquipneica, respectivamente, por pneumografia segundo Marey).

DELAY e THUILLIER (69) averiguaram a possibilidade de obter curarização por via rectal. Utilizaram coelhos levemente anestesiados, ligando ao ciático um excitador de pilhas e um feixe do tendão do tibial posterior a um miógrafo. Observaram as modificações da amplitude do traçado, em ritmo constante, após introdução de supositórios contendo um curarizante.

HASSLER e SPERANDIO (96) utilizaram, como drogas, o pentobarbital, o seconal e o amital, todos em forma sódica. A perda do «righting reflex» serviu para medida da velocidade de absorção e a sua recuperação como ensaio de duração da acção.

CEMELI, BOUCARD e BEAULATON (273) mediram a velocidade de absorção rectal da prostigmina em cobaias anestesiadas, utilizando uma preparação gastrocnémio-ciático. Verificaram, no registo miográfico, um aumento mais ou menos brusco da amplitude das contracções, uma vez absorvida a dose liminar de prostigmina. Puderam fixar dois valores: tempo de latência (entre o momento da administração e o início da acção) e tempo para o efeito máximo.

BOUCARD, CEMELI e PUECH (274, 275) utilizaram, em cães, a hiperglicemia provocada pelo cloridrato de efedrina (25 mg/kg). As colheitas de sangue foram efectuadas aos 5, 10, 15, 20, 40, 120 e 180 minutos, sendo os resultados expressos em percentagem em relação ao normal antes da experiência.

WHITWORTH e LAROCCA (263) determinaram o tempo de perda do «righting reflex» em coelhos, após administração de pentobarbital sódico em supositórios.

BOST e RUCKBUSCH (68) estudaram a absorção da eserina base em diferentes excipientes. Elegeram, como efeitos farmacológicos, o reforço da bradicardia acetilcolínica no coelho, a estimulação da motricidade cecal no coelho não anestesiado (comparação com o efeito da eserina por via subcutânea) e o reforço da resposta neuro-muscular do rato com a medula dorsal seccionada (contracção de uma pata posterior por estimulação do ciático).

Finalmente, NEUWALD, KUHNE e SOEHRING (272) serviram-se da medida do diâmetro pupilar, em coelhos, após administração rectal de atropina e sulfato de atropina, e da determinação da hipoglicemia provocada pela tolbutamida e seu sal sódico, igualmente em coelhos.

VIII

INFLUÊNCIA DO EXCIPIENTE E DO MODO DE PREPARAÇÃO DOS SUPOSITÓRIOS SOBRE A CEDÊNCIA E A ABSORÇÃO DAS DROGAS

A absorção rectal é um fenómeno que depende, não só das características do fármaco em causa, mas também, e de um modo igualmente importante, das do excipiente que o veicula. Entram aqui em jogo os dois fenómenos a que já nos referimos como cedência e absorção e que traduzem, em última análise, a facilidade maior ou menor com que uma dada droga se liberta da base e atravessa, depois, a parede rectal para se lançar na torrente circulatória. Existe, entretanto, um condicionalismo por demais intrincado para que se possa traçar com facilidade um esquema dos factores influentes num e, por extensão, no outro fenómeno. A linha de discussão deverá abordar, simultâneamente, no todo, ou pelo menos em parte, os seguintes tópicos:

— Modo de liquefação do excipiente no recto:

fusão
emulsão
dissolução

— Sistema físico do supositório:

suspensão
pseudo-emulsão
emulsão verdadeira (A/O ou O/A)
solução

— Técnica de preparação do supositório:

fusão
compressão

— Relação das solubilidades do excipiente e do medicamento:

Excipiente	lipófilo ou hidrosolúvel ou misto	+	Fármaco solúvel ou insolúvel na água e/ ou nos óleos

Posto que estas diferentes condições sejam difíceis de desarticular numa análise crítica, até porque elas decorrem, sobretudo, de um aspecto — as características de solubilidade das fases intervenientes — tentaremos, mais tarde, esboçar algumas ideias sobre as suas responsabilidades relativas na cedência e na absorção. Por agora, e como remate à revisão a que vimos procedendo, limitamo-nos a abordar o que outros admitiram. Não nos abstemos, entretanto, de lançar um olhar crítico sobre muitas conclusões, umas alicerçadas num surpreendentemente pequeno número de experiências ou formuladas em condições bastante discutíveis, outras pecando por uma generalização que as diferenças entre as técnicas e as espécies animais não permitem.

Nos excipientes gordos destituidos de propriedades emulsivas a libertação dos princípios activos ocorre, apenas, com base na sua fusão e a rapidez de actuação da fórmula estará ligada à velocidade de passagem ao estado líquido. Daí resulta que a zona de fusão do excipiente, ou melhor do supositório como forma definitiva, não deve ultrapassar a temperatura do corpo, sobretudo naqueles destinados a uma acção geral imediata. A. del POZO e ANDREU (152) opinam, entretanto, que é possível aos excipientes que no intervalo 37-39° atinjam um certo estado de amolecimento ou mesmo fusão parcial, liber-

tarem os princípios activos (embora de um modo mais lento), dado o grande aumento da superfície de contacto entre estes e a mucosa, provocada pela plasticidade adquirida no estado pastoso e pelos movimentos (escassos, diga-se) próprios do recto.

Um excipiente que dependa, fundamentalmente, das suas características emulsivas para se liquefazer no recto, estará em franca desvantagem. E isso porque não se pode esperar um processo rápido em face do reduzido conteúdo líquido e da pobreza de movimentos rectais. O emulsionamento seria, sim, um auxiliar apreciável nos excipientes que, não chegando a fusão clara, atingem um estado suficientemente pastoso. Por outro lado, a hipótese de que as massas gordas hidrófobas dificultam a absorção por revestirem, por assim dizer, a mucosa rectal com uma capa impermeável, não nos parece, em face dos factos, excessivamente consistente; nada encontrámos que prove, de um modo nítido, a vantagem, neste aspecto, dos excipientes emulsivos.

A actuação dos supositórios hidrosolúveis está dependente da sua dissolução no recto. O processo é, todavia, mais lento do que a fusão e origina, além disso, a formação de correntes osmóticas em sentido contrário; a viscosidade da solução rectal do excipiente é, normalmente, elevada, dada a concentração que atinge em face da escassez de líquido. Por tudo isto, é de esperar que, ao contrário de uma opinião bastante difundida, a absorção a partir destas bases seja, em geral, menos rápida que com os excipientes gordos, pelo menos os que atingem a fusão transparente à temperatura do corpo. Há, entretanto, dois aspectos a distinguir na acção de um medicamento e um início mais tardio do efeito não significa, necessàriamente, um mau aproveitamento, podendo ser seguido de uma duração mais prolongada.

O problema da influência do excipiente sobre a absorção rectal preocupou, sobretudo nas últimas três décadas, numerosos investigadores. Muitos abordaram apenas técnicas «in vitro» enquanto que outros se estenderam à experimentação animal. Procuraremos, numa análise rápida, dar uma ideia dos pontos que focaram e das conclusões a que puderam chegar.

Ensaios «in vitro»:

A. del POZO (111): *Diálise através de colódio. Substância — iodeto de potássio. Excipientes — manteiga de cacau pura e adicionada de emulgentes (dioctilsulfosuccinato de sódio, Lanette SX, monoestearato de glicerilo, colesterina).*

Conclusões: a influência do emulgente sobre a cedência é escassa nos supositórios suspensão (incorporação a seco); o Aerosol OT aumenta-a ligeiramente, enquanto que os outros a reduzem, particularmente o monoestearato de glicerilo e a Lanette nas concentrações mais elevadas, por aumentarem o ponto de fusão do supositório. A velocidade de cedência aumenta, todavia, e consideràvelmente, para a pseudo-emulsão (incorporação de iodeto de potássio em solução, sem aditivos); a presença de emulgentes (Aerosol OT, Lanette SX, monoestearato de glicerilo, Myrj 53, Tween 60, colesterina, Span 65) não parece ter, neste caso, efeitos positivos.

A. del POZO e CEMELI (35): *Difusão em agar e diálise através de celofane. Drogas — ácido salicílico e salicilato de sódio. Excipientes — manteiga de cacau, massas Imhausen W, H, E, gelatina glicerinada, Postonal, carbowaxes, Myrj 51 + cera + + Aerosol OT + água, estearatos de etilo e de metilo, Agrasup A e H. Aditivos — água e cera.*

Conclusões — *ensaios em agar:* a mais rápida difusão pertenceu ao salicilato de sódio e os melhores resultados foram obtidos com os excipientes hidrosolúveis. A adição de água e cera retardou a difusão em quase todos os casos; os carbowaxes seriam uma excepção quando formulados conjuntamente com a primeira daquelas substâncias;

diálise em celofane: os resultados são superiores para os excipientes liposolúveis, particularmente os de baixo ponto de fusão.

PETERSON e GUIDA (114): *Difusão através de papel de filtro. Drogas — glucofilina, aminofilina e teofilina-acetato de sódio. Excipientes — manteiga de cacau pura e com cera, monoestearato de propilenoglicol, álcool estearílico + álcool oleílico (como lipófilos) e carbowaxes puros e com aditivos (sulfato*

de sódio, Veegum, carboximetilcelulose, propilenoglicol, álcool cetílico), como hidrosolúveis.

Conclusões: a cedência é menor, nas diferentes bases (embora com diferença de grau), no sentido glucofilina—aminofilina—teofilina-acetato de sódio. A adição de sulfato de sódio e de água tem vantagens nos supositórios de aminofilina-carbowaxes, e a de outras substâncias um efeito contraproducente. A manteiga de cacau mostrou-se como a melhor das bases gordas.

TICE e ABRAMS (205): *Medida de actividade antibacteriana. Drogas — p-clorometaxilenol e hexilresorcinol (liposolúveis), Nitromersol e Femerol (hidrosolúveis). Excipientes — manteiga de cacau, carbowaxes, glicerina gelatinada.*

Conclusões: no conjunto, os melhores resultados foram obtidos com a glicerina endurecida. Os anti-sépticos liposolúveis não mostraram actividade bactericida quando usados com a manteiga de cacau e carbowaxes.

A. del POZO e CEMELI (132): *Diálise em celofane. Droga — salicilato de sódio. Excipientes — manteiga de cacau, massas Imhausen H, E, W, V.*

Conclusões: a capacidade de cedência diminui do Imhausen H para a manteiga de cacau e é um pouco menor, ainda, para os Imhausen W e V. O Imhausen E é de cedência mais lenta, o que está em relação com a demora que acusa na fusão.

CEMELI e col. (109): *Diálise em viscose. Drogas — ácido salicílico e salicilato de sódio. Excipientes — manteiga de cacau e misturas de polietilenoglicois.*

Conclusões: a velocidade de diálise é muito superior para o fármaco hidrosolúvel. Verificam-se resultados mais rápidos para o salicilato em manteiga de cacau do que em excipientes hidrosolúveis, mas passa-se o inverso com o ácido salicílico. A velocidade de cedência é, nos polietilenoglicois, tanto mais rápida quanto menor a consistência e o tempo de dissolução.

BARDET e CEMELI (112), 113): *Diálise através de celofane. Droga — salicilato de sódio. Excipientes — manteiga de cacau, Imhausen H, carbowaxes.*

Conclusões: a cedência é mais rápida com a manteiga de cacau e Imhausen H e mais duradoura no caso deste último.

Os carbowaxes são de início lento, mas oferecem valores apreciáveis de cedência na continuação do ensaio, particularmente o 1540.

HARTMAN e LAROCCA (166): *Difusão em água de um corante hidrosolúvel (método de Gross e Becker). Excipientes — Hexadienol, Hexene-ol (misturas de óleo de algodão hidrogenado). Aditivos — Veegum, ácido esteárico, trietanolamina, lanolina, colesterol, monoestearato de glicerilo, água.*

Conclusões: a adição de agentes emulsivos não afectou significativamente a cedência a partir de bases gordas com ponto de fusão mais elevado do que a temperatura do corpo. O Veegum mostrou-se promissor como agente desintegrante.

MÜHLEMANN e NEUENSCHWANDER (130): *Diálise através de uma membrana semipermeável. Drogas — cloridrato de procaína (como muito hidrosolúvel) e dipirina (como pouco hidrosolúvel). Bases—manteiga de cacau, massas Imhausen H, E, V, Stadimol, Estarinum B, Escarinum B, estearina de noz de palma, Suppositol, Suppostal N, NeoSuppostal N, e Massa G 2151 (estearato de polioxietileno), como hidrosolúvel.*

Conclusões: os melhores resultados, quer quanto à velocidade de difusão, quer em relação à percentagem de droga cedida, pertencem à manteiga de cacau nos três sistemas considerados — dipirina em suspensão, cloridrato de procaína em suspensão e cloridrato de procaína em emulsão. Seguem-se o Imhausen H e o Estarinum B. A melhor cedência obtém-se para um produto hidrosolúvel numa base gorda.

CEMELI e A. del POZO (115): *Diálise em viscose. Droga — salicilato de sódio. Excipientes — manteiga de cacau, Imhausen H, polietilenoglicois.*

Conclusões: a velocidade de cedência é maior com os excipientes liposolúveis. Com os hidrosolúveis é menor, mas mais regular, guardando uma relação inversa com o respectivo tempo de dissolução.

ECKERT e MÜHLEMANN (276): *Diálise através de membrana semipermeável. Drogas — cloridrato de procaína e dipirina.*

Conclusões: a cedência é mais lenta e mais sustentada quando a droga está dissolvida na base do que quando está

em suspensão; a cedência depende, no caso de substâncias hidrosolúveis em suspensão numa base gorda, do ponto de fusão desta e do intervalo ponto de fusão ascendente-ponto de fusão transparente (há, quando este é atingido, um súbito aumento da taxa de difusão). A hidrofilia não influi significativamente, desde que o índice de hidroxilo não ultrapasse 50;

— a cedência de uma substância liposolúvel (dipirina) é pouco influenciada pelo estado de fusão e é muito menor em velocidade do que no caso de drogas lipo-insolúveis. É nìtidamente alterada pela hidrofilia, variando na razão inversa do índice de hidroxilo;

— a velocidade de cedência é menor, em todos os casos, e independente do estado de fusão, com os excipientes hidrosolúveis (Myrj G 2151).

Os melhores resultados pertencem, em suma, à suspensão em excipiente gordo.

FAULÍ e col. (107): *Difusão em água. Droga — salicilato de sódio. Excipientes — manteiga de cacau, Imhausen H, Estarinum A e B.*

Conclusões: as gorduras semi-sintéticas consideradas apresentam-se de cedência mais lenta do que a manteiga de cacau, dotada de mais elevada viscosidade. As temperaturas de verdadeira cedência são, sempre, ligeiramente superiores às da fusão.

MÜHLEMANN e GRAFFENRIED (260): *Diálise através de membrana. Drogas — cloridrato de procaína e dipirina. Excipientes gordos — manteiga de cacau, Imhausen H, Estarinum B, Estarinum PI. Excipientes hidrosolúveis — massa G 2151.*

Conclusões: a cedência é apreciàvelmente maior, não só em velocidade como em quantidade, no caso das substâncias hidrosolúveis. Com a dipirina é menor, mais lenta e mais contínua;

— a procaína é mais ràpidamente cedida a partir dos excipientes gordos, que se equivalem neste aspecto, do que do hidrosolúvel. O Myrj G 2151 apresenta maus resultados, quer com o cloridrato de procaína, quer com a dipirina;

— a percentagem de cedência do cloridrato de procaína em bases gordas baixa com o aumento da concentração; o óptimo

atinge-se para os 5%. Com a dipirina a cedência aumenta, nas bases gordas, entre as concentrações de 1 até 10%, estabilizando-se acima deste valor. Com a base hidrosolúvel mantém-se pràticamente constante em todas as concentrações;

— os ensaios foram conduzidos a uma temperatura para a qual os excipientes apresentam fusão franca (38° para os lipófilos e 43° para a massa G 2151).

A. del POZO e FAULÍ (136): *Difusão em água. Drogas — salicilato de sódio. Excipientes—manteiga de cacau, Estarinum A e Estarinum B. Temperaturas de ensaio — de 33 a 38°.*

Conclusões: a manteiga de cacau dá valores de cedência muito próximos entre temperaturas de 34-38°. Com os Estarinum A e B só é apreciável para valores próximos dos fisiológicos (36-38°).

KRÓWCZYNSKI (256): *Diálise através do celofane. Drogas — sulfatiazol, luminal, piramido, hidrato de cloral, cloreto de sódio, lactato de cálcio, ácido bórico (todas em forma hidrosolúvel).*

Conclusões: os excipientes que demonstraram melhor capacidade de cedência foram os Witepsol OG e H, a manteiga de cacau e os Estarinum B e BB. A cedência depende do ponto de fusão da base e da presença de substâncias tensioactivas. Não se observou influência da técnica de preparação dos supositórios.

GHAFOOR e HUYCK (257): *Medida de actividade antibacteriana. Droga—cloranfenicol. Excipientes—manteiga de cacau com aditivos (cera e Aerosol OT) e carbowaxes.*

Conclusões: obtiveram-se, com os carbowaxes, zonas de inibição superiores às da manteiga de cacau; nesta, os melhores resultados correspondem à fórmula com dioctilsulfosuccinato de sódio.

Ensaios «in vivo»

RAPP (cit. in 31): *Pesquisa do azul de metileno na urina. Excipientes — manteiga de cacau, glicerina gelatinada, água.*

Conclusões: a velocidade de absorção decresce no sentido solução molecular (aquosa) — solução coloidal (gelatina) — suspensão (manteiga de cacau).

SCHROFF (cit. in 44): *Absorção de iodeto de sódio e salicilato de sódio. Excipientes — manteiga de cacau pura (supositórios suspensão), com água (pseudo-emulsão), com água e colesterol (emulsão A/O) e com água e lecitina (emulsão O/A).*

Conclusões: os maiores valores de excreção urinária obtêm-se para o caso da emulsão óleo/água e os piores para a incorporação a seco.

BÜCHI (31): *Velocidade de eliminação urinária. Drogas — ácido salicílico e salicilato de sódio.*

Conclusões: a absorção é mais rápida no caso de substâncias hidrosolúveis. É também superior nas emulsões O/A seguindo-se, por ordem, as emulsões A/O, as pseudo-emulsões e, finalmente, as suspensões.

CHARONNAT, CHEVILLARD e GIONO (261): *Elevação térmica na cobaia. Droga — nicotinato de metilo. Excipientes — manteiga de cacau, glicerina gelatinada, polioxietilenoglicois.*

Conclusões: os resultados classificam os excipientes da seguinte maneira: glicerina gelatinada, manteiga de cacau, óxido de etileno polimerizado (com maior dispersão de resultados).

FRIESEN (cit. in 262): *Sedação da dor de um cálculo vesicular. Drogas — extracto de beladona, cloridrato de morfina, Pantopon. Excipientes — manteiga de cacau (fusão e compressão), Postonal+glicerina+lanolina, Postonal+água.*

Conclusões: a resposta mais rápida foi obtida com a manteiga de cacau (supositórios por pressão), seguindo-se o mesmo excipiente trabalhado por fusão e, finalmente, as fórmulas com Postonal.

PETERSON, LEE e CHRISTIAN (262): *Absorção do iodeto de sódio em ratos. Excipientes — manteiga de cacau, glicerina gelatinada, Carbowax 4000, monoestearato de propilenoglicol, Tween 61.*

Conclusões: os melhores valores de absorção pertencem à glicerina gelatinada, seguindo-se o monoestearato de propileno-

glicol, o Carbowax 4000, o Tween 61 e, em último lugar, a manteiga de cacau.

HASSLER e SPERANDIO (96): *Perda do R. R. em ratos. Drogas — pentobarbital sódico, seconal sódico, amital sódico. Excipientes — manteiga de cacau, carbowaxes.*

Conclusões: o pico de acção foi muito mais rápido, com todas as drogas, para a manteiga de cacau, mas a duração foi superior nas fórmulas de polietilenoglicois.

CACCHILO e HASSLER (265): *Salicilémia em seres humanos. Droga—ácido acetilsalicílico. Excipientes—manteiga de cacau, glicerina gelatinada, polietilenoglicois.*

Conclusões: boa absorção com os polietilenoglicois, discreta com a manteiga de cacau e, ainda menor, com a glicerina gelatinada.

CEMELI e A. del POZO (132, 259): *Salicilémia em coelhos. Drogas — salicilato de sódio. Excipientes—manteiga de cacau, massas Imhausen H, W, V, Agrasup A e H, estearatos de etilo e de metilo.*

Conclusões: a velocidade de absorção diminui na seguinte ordem: Imhausen W, Agrasup A, manteiga de cacau, Imhausen H. O máximo é bastante tardio para o Imhausen V (possível influência da viscosidade). De um conjunto de ensaios «in vitro» e «in vivo» concluem que os excipientes se podem dividir, em linhas gerais, em três tipos: uns, de baixo ponto de fusão e absorção rápida (Imhausen W, H, manteiga de cacau e Agrasup A); outros, de velocidade intermédia, possuindo ponto de fusão baixo, mas elevada viscosidade à fusão (Imhausen V) ou ponto de fusão relativamente elevado, mas baixa viscosidade (estearatos de etilo e de metilo); e um terceiro, de efeitos lentos e ponto de fusão alto (Imhausen E, Agrasup H). Portanto, as condições para uma rápida absorção de produtos hidrosolúveis estarão relacionadas com um ponto de fusão baixo dos excipientes e uma pequena viscosidade no estado líquido.

LECHAT e BOISSIER (70): *Elevação térmica na cobaia (nicotinato de metilo); doseamento do ácido paraminobenzoico no sangue (seres humanos); pesquisa de iodeto de sódio na saliva (seres humanos); evidenciação de um sabor amargo com o*

dehidrocolato de sódio. Excipientes — manteiga de cacau, Supane S 36, Supane S 36 EM.

Conclusões: as drogas passam para a circulação com a mesma velocidade, pràticamente, com todos os excipientes considerados.

BARDET e CEMELI (112, 113): *Absorção do fosfato de sódio radiomarcado na cobaia. Excipientes — manteiga de cacau, Imhausen H, carbowaxes.*

Conclusões: a absorção é instantânea quando a droga é incorporada em suspensão num excipiente liposolúvel. Com os polietilenoglicois é mais lenta, mas segura.

CEMELI, BOUCARD e BEAULATON (273): *Técnica farmacológica em cobaias. Drogas — metilsulfato de prostigmina. Excipientes — manteiga de cacau, Imhausen H, carbowaxes, Idropostal (p. f. 44-46.° e p. f. 54-56.°).*

Conclusões: a absorção foi muito mais rápida com os excipientes liposolúveis do que com os hidrosolúveis. Os melhores resultados foram obtidos, quer no tempo de aparecimento dos efeitos (latência), quer no tempo de efeito máximo, com a manteiga de cacau, seguida do Imhausen H, dos carbowaxes (mistura) e dos Carbowax 4000, Idropostal, Carbowax 1540.

BOUCARD, CEMELI e PUECH (274, 275): *Hiperglicemia provocada, em cães. Droga — cloridrato de efedrina. Excipientes — manteiga de cacau, Imhausen H e carbowaxes.*

Conclusões: a absorção é mais rápida com a manteiga de cacau e o Imhausen H (aquela com um pico mais elevado, este com uma maior quantidade global de droga absorvida). Com os polietilenoglicois os resultados são inferiores em velocidade de aparecimento dos efeitos (tempo morto necessário para a dissolução) e nos valores da absorção.

PENNATI e STEIGER-TRIPPI (199): *Doseamento de sulfas no sangue, em coelhos. Drogas — sulfisomidina (2,4-dimetil-6-sulfanilamidopirimidina) (Elkosina), sulfisomidina sódica, sulfacloropiridazina (3-cloro-6-sulfanilamidopiridazina). Excipientes — manteiga de cacau, Massupol, polietilenoglicois, glicerina gelatinada.*

Conclusões: os mais elevados níveis sanguíneos são obtidos com os produtos mais solúveis em água. À frente situa-se

a sulfisomidina sódica em Massupol, excipiente com características emulsivas; apresenta absorção mais lenta em glicerina gelatinada e nos polietilenoglicois. As sulfamidas, quando não se encontram como sais sódicos, sendo muito pouco solúveis na água, apresentam máximos mais elevados com os excipientes hidrosolúveis.

SAMELIUS e ASTRÖM (279): *Anestesia pelo hexobarbital e hexobarbital sódico em coelhos; salicilémia (ácido acetilsalicílico) em seres humanos. Excipientes — manteiga de cacau, massas Imhausen, polietilenoglicois e Tweens.*

Conclusões: no primeiro grupo de ensaios (coelhos) não houve absorção quando se utilizou o hexobarbital. A manteiga de cacau foi o excipiente com melhores provas dadas. Nos ensaios em seres humanos (ácido acetilsalicílico) os excipientes Imhausen permitiram melhores resultados do que a manteiga de cacau ou os carbowaxes.

RIEGELMAN e CROWELL (58): *Absorção do iodeto de sódio e do triiodofenato de sódio em ratos. Veículos — água + carboximetilcelulose ou metilcelulose e adjuvantes tensioactivos (Tween 20, laurilsulfato de sódio, Antarox A 400); polietilenoglicois (solução aquosa).*

Conclusões: a velocidade de absorção do iodeto de sódio é menor nas soluções puras de metilcelulose e carboximetilcelulose do que nas de carbowaxes e, sobretudo, nas primeiras adicionadas de substâncias com acção superficial. Os agentes tensioactivos prejudicam a absorção do triiodofenato.

Os mesmos autores (59) estudaram, em idênticas circunstâncias, a absorção do iodofórmio e do triiodofenol em forma indissociada, servindo-se de veículos do tipo dos anteriores e, ainda, da manteiga de cacau e de carbowaxes sólidos. Concluem que as drogas são melhor absorvidas a partir de soluções ou suspensões aquosas; que as dimensões das partículas influem na absorção; que esta é retardada, de um modo marcado, pela adição de agentes tensioactivos e polímeros do óxido de etileno; que os tempos de absorção são acentuadamente prolongados nas formas de veículo sólido, particularmente no caso das massas gordas.

PICCININI e ANCONA (202): *Administração de sulfametoxipiridazina em coelhos. Excipientes — Suppostal N, Tween 61, Manteiga de cacau, Labrafil M 2251, Imhausen E+H.*

Conclusões: ao fim de uma hora os valores mais elevados pertencem à mistura Imhausen, seguidos do Labrafil (gorduras vegetais hidrogenadas e interesterificadas). Ao fim de 4 horas os melhores níveis sanguíneos são dados pelo Tween 61, enquanto que nas outras bases, com excepção, também, do Suppostal N, se entrou, já, na descendente. Os máximos mais baixos correspondem à manteiga de cacau.

HOBEL e TALEBIAN (89): *Absorção do N-acetil-p-aminofenol.* Excipientes — glicerina gelatinada e «adeps neutralis».

Conclusões: a absorção é mais rápida e mais intensa com os supositórios de glicerina gelatinada.

NEUWALD, KUHNE e SOEHRING (272): *Ensaios farmacológicos e doseamentos no sangue, em coelhos. Drogas — tolbutamida, tiopental, hexobarbital, fenobarbital (e seus sais sódicos), atropina e sulfato de atropina. Excipientes — Witepsol H (como exemplo de «adeps solidus» com índice de hidroxilo inferior a 15) Stadimol (idem com índice entre 40-50), manteiga de cacau.*

Conclusões: a absorção é sempre mais rápida, para os primeiros produtos, quando se utilizam os sais sódicos. Com a atropina e sulfato de atropina obtêm-se, pràticamente, os mesmos resultados (o que se poderia explicar pelo facto de ser uma droga muito activa). Os excipientes de tipo «adeps solidus», em especial o Stadimol, dão resultados mais rápidos que a manteiga de cacau.

KAKEMI, ARITA e MURANISHI (278): *Absorção de sulfamidas em coelhos. Excipientes — PEG 400, Myrj 51, Tween 65, Span 60, manteiga de cacau, Imhausen H e E.*

Conclusões: os autores relacionaram o EHL de um agente tensioactivo com a taxa de absorção rectal. A adição daquelas substâncias a uma base gorda foi acompanhada de aumento da velocidade de absorção.

IX

APERFEIÇOAMENTO DE UM MÉTODO DE ESTUDO DA CONSISTÊNCIA DOS EXCIPIENTES PARA SUPOSITÓRIOS

Quando nos iniciámos na investigação de que iria resultar este trabalho fomos, antes de mais, atraídos por um aspecto que nos pareceu fundamental nos excipientes para supositórios: a evolução da consistência com a temperatura. O que na altura conhecíamos sobre o assunto baseava-se em pouco mais do que os trabalhos de MALANGEAU e de A. del POZO e col., que utilizavam condições de esforço que julgámos exageradas para o que interessa saber sobre o comportamento dos supositórios em manuseio normal. Desejámos, por isso, tentar ver o que se passaria com as massas gordas — para as quais o problema tem verdadeiro significado — quando sujeitas a um pequeno esforço e a um aquecimento progressivo. Verificámos, posteriormente, e de parte do que está feito já demos uma pequena notícia, que esta ideia não era inteiramente original.

Rotulámos o nosso propósito, no início, de «estudo da consistência» designação que acabámos, afinal, por conservar. Surgiu-nos, porém, a certa altura, a dúvida, porque medimos tempos e temperaturas, se não seria mais acertado encará-lo sob os auspícios da fusão; na realidade, neste método, como em outros do mesmo género, apreciam-se aspectos da consistência em zonas em que começa, muitas vezes, a ser legítimo falar-se de fusão.

A «consistência» define a resistência oposta a uma deformação; a «fusão» significa uma mudança de estado físico. Ora o ponto de fusão, que marca a temperatura para a qual um corpo passa do estado sólido ao líquido é, para muitos produtos (entre os quais se encontram os excipientes gordos), uma grandeza

difícil de precisar, já que a transformação final do estado é precedida, nestes casos, por um amolecimento progressivo que se inicia a temperaturas por vezes distantes da de liquefacção. Parece-nos possível considerar, entretanto, um único fenómeno em evolução com o aquecimento: nas primeiras fases o estado do corpo pode ser apreciado por medidas de consistência e definido, até, em termos de dureza; no outro extremo, quando aquele se torna líquido, alcança o verdadeiro significado a temperatura para a qual se processa a mudança de estado (temperatura de fusão). Na região intermédia pode-se assistir a medidas da consistência, ou a leituras de temperaturas quando a alteração atinge um certo valor e é já perceptível por modificações do aspecto, especialmente da transparência. Numa certa extensão, as duas grandezas — consistência e fusão — imbricam-se, justificando a ubiquidade do termo «amolecimento», correntemente utilizado para designar um grau de uma ou da outra. Aliás, a própria fusão, que, como dissemos, pode abranger uma zona de temperaturas relativamente extensa, é apreciada em certos estádios, ou em alguns casos, sob um certo esforço (alterações da forma do corpo sob acção do seu próprio peso, queda de gotas sob acção da gravidade, ou toques, com uma vareta, por exemplo). Com efeito, alguns supositórios ou certos excipientes, quando deixados em repouso, conservam, por razões de coesão, a integridade morfológica em temperaturas para as quais se podem considerar fundidos; este estado só poderá, então, ser apreciado por certas modificações do aspecto da superfície, como, por exemplo, o brilho, ou sob a acção de uma ligeira pressão.

O exposto explica as hesitações que nos assaltaram ao classificar o método que improvisámos. As mesmas dificuldades nos tinham surgido a quando da revisão sobre outros sistemas propostos por vários autores, ao procedermos a uma separação. por vezes muito artificial, de métodos de estudo da fusão e métodos de estudo da consistência. Aparentemente não seguimos, agora, o critério então adoptado. Com efeito, nós também medimos temperaturas ou tempos de elevação térmica; utilizámos uma carga constante; e a temperatura do meio ambiente pode ultrapassar, nas fases finais do ensaio, a da fusão da massa.

Mas, em contrapartida, e este é um aspecto fundamental, a temperatura desta última não acompanha o ritmo de ascensão da do ar que a circunda e não alcança ainda, pelo menos nos excipientes estudados e sobretudo para as cargas mais elevadas, valores, no ponto de fractura, suficientes para que se verifique, realmente, a fusão. Daí, os nossos resultados terem sido apreciados como de evolução de consistência em função da temperatura.

A — Descrição do aparelho e método de trabalho

O sistema que acabámos por adoptar representa o resultado de uma série de aperfeiçoamentos que se traduzem em alguns anos de trabalho. Só há relativamente pouco tempo conseguimos resolver a maior parte das variáveis que interferiam nas leituras, pois o método é suficientemente sensível para exigir condições rigorosamente padronizadas. Porém, o tempo que gastámos nestes acertos (que consumiram cerca de 2000 ensaios) faltou-nos, depois, para estudar o número de massas para supositórios que desejaríamos. Assim, esta parte do nosso trabalho é, mais pròpriamente um «aperfeiçoamento de um método» do que um estudo comparativo de excipientes. Este faz parte dos nossos planos futuros.

O aparelho usado consta de uma câmara térmica de polietileno transparente com as dimensões $6{,}5 \times 10{,}5 \times 9$ cm (figura 26-A). À face aberta é adaptada uma peça de madeira que serve de tampa e permite, simultâneamente, manter a caixa num banho de água, vencida que seja a impulsão, o que se consegue com o auxílio de uns pequenos pesos de chumbo (figura 26-a). O banho é constituído por uma tina de vidro com as dimensões aproximadas de $15 \times 20 \times 20$ cm e dispõe de um termostato e um sistema de agitação da água. Na região que funciona como tampa da câmara de polietileno a placa de madeira tem um rasgamento com $8{,}5 \times 2{,}5$ cm destinado à passagem do suporte B (figura 26). Este, que é também de polietileno, apresenta dois pequenos rolos de madeira, distantes, de eixo a eixo, exactamente 5 cm (figura 17 b), que servem de apoios para a amostra,

a qual recebe na parte média uma sobrecarga, constituída por um cilindro com as mesmas dimensões e composição dos apoios (figura 27-c), ligado a uma delgada haste de tubo de alumínio (d). O peso da sobrecarga (2, 3, 4, 5, 6 ou 8 g.) é acertado por pequenos discos de chumbo enfiados na haste (figura 27-e).

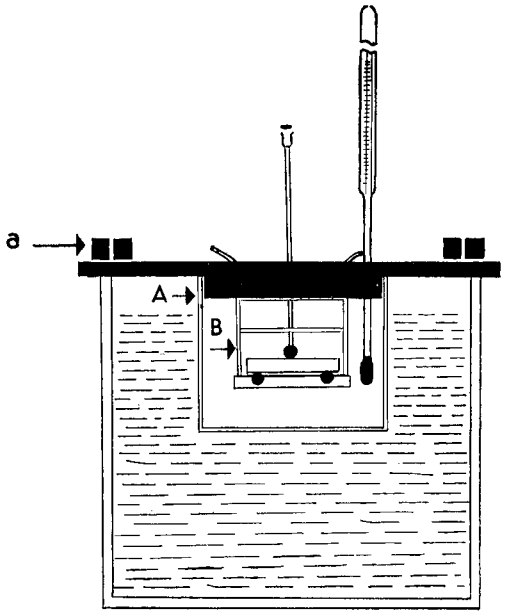


Fig. 26

A atmosfera dentro da câmara está em permanente agitação, durante a execução do ensaio, graças à entrada de uma corrente de ar, de débito baixo mas constante (figura 28), fornecida por uma pequena máquina de vácuo. O ar, prèviamente aquecido ao passar por uma serpentina de vidro mergulhada no banho, é distribuido, a fim de evitar uma agitação demasiado turbulenta ou uma corrente mal dirigida, por um tubo de latão com uma série de perfurações orientadas para a parede posterior da caixa.

Preparação da amostra: o excipiente a analisar é vertido, depois de fundido (para o que se mantém, a temperatura conveniente para que se atinja o ponto de transparência, durante 30 minutos), em moldes de latão apropriados, construídos de

forma a darem cilindros com $8 \pm 0{,}1$ mm e $10 \pm 0{,}1$ mm de diâmetro e cerca de 8 cm de comprimento. Estes cilindros são, posteriormente, acertados por corte, noutros moldes, para um comprimento de 6 cm.

A temperatura de fusão da massa será, normalmente, fixada nos $37^{\circ} \pm 0{,}5^{\circ}$. No caso da manteiga de cacau, atendendo ao seu polimorfismo, recorremos a uma temperatura mais baixa ($35{,}5^{\circ}$). Outros excipientes, como o Suppostal N, requererão temperaturas um pouco mais elevadas. Por outro lado, os glicerídeos semi-sintéticos, como é o caso do Estarinum BB com que trabalhámos, fendem, frequentemente, ao arrefecer, quando lançados em moldes demasiado frios, pelo que tomámos a precaução de os aquecer, prèviamente, numa estufa, a uma temperatura vizinha dos 30°. Quando houve necessidade de lubrificação das formas (caso da manteiga de cacau), recorremos a uma delgadíssima película de solução de sabão, espalhada com a polpa do dedo.

A preparação das amostras é uma operação que requere muitos cuidados. A alguns descuidos ficámos a dever grande parte dos insucessos obtidos, razão por que resolvemos padronizar rigorosamente as condições de temperatura e duração da fusão, e de arrefecimento. Regeitámos, também, todas as amostras que apresentassem fendas ou quaisquer deformações.

Os cilindros assim obtidos, são introduzidos na geleira durante 24 horas, depois de conservados algumas horas à temperatura ambiente. Retiram-se ao fim daquele tempo, aguardando em caixas de cartão a oportunidade do ensaio. Quando, em função das datas, esta surge, levam-se para uma estufa a 27° onde são mantidos nas 24 horas que precedem o trabalho.

Normas para a leitura: uma vez atingida, na câmara térmica e, com o sistema de agitação em funcionamento, a temperatura de 27° (lida num termómetro graduado em $0{,}5^{\circ}$ C), retira-se uma pequena placa que veda o rasgamento existente na tampa e introduz-se, ràpidamente, o suporte no qual foi já montada a amostra. A fim de reduzir ao mínimo, sobretudo no inverno, o risco de arrefecimento durante o trajecto, a estufa foi colocada ao lado do banho. Sempre que possível o

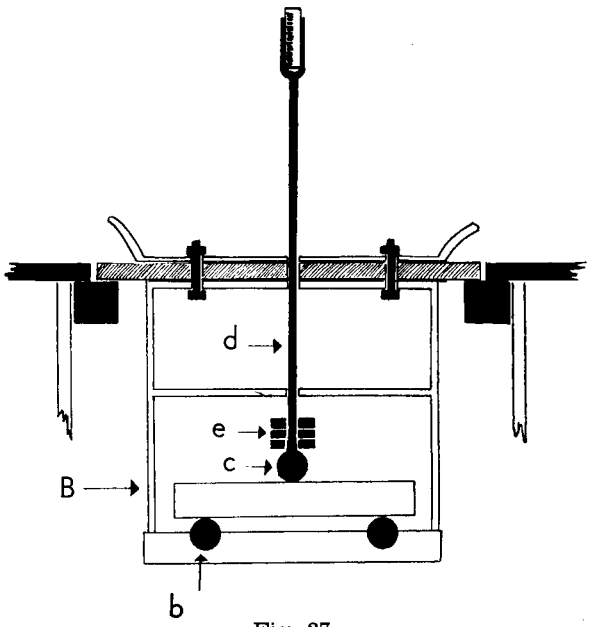


Fig. 27
(Secção longitudinal mediana do suporte)

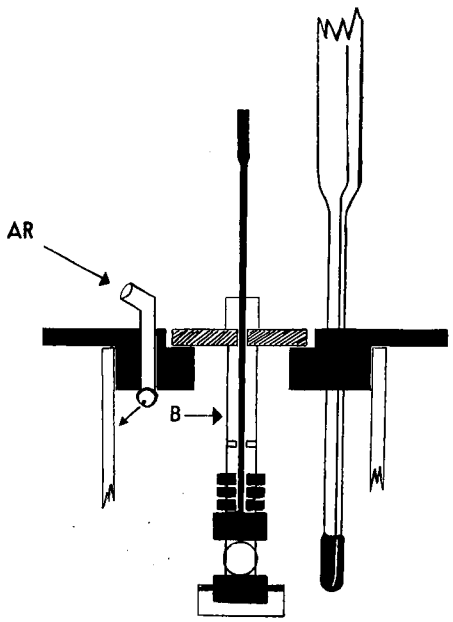


Fig. 28
(Secção transversal mediana do suporte)

cilindro foi conservado durante as 24 horas de estufa já sobre o suporte; quando a necessidade de fazer vários ensaios assim não permitiu, concedeu-se-lhe um período de, pelo menos, 30 minutos naquelas condições, para compensar eventuais perdas de calor durante a operação de colocação (realizada, mesmo assim, dentro da própria estufa, com a porta aberta, e o mais ràpidamente possível).

Cumprido este protocolo e instalada a amostra na câmara, deixa-se estabilizar o conjunto durante 15 minutos, após o retorno da temperatura aos 27° (há sempre um pequeno arrefecimento durante a manobra de introdução do suporte). Decorrido este tempo inicia-se a determinação pròpriamente dita. Assim, mantendo-se sempre as mesmas condições de agitação, eleva-se a temperatura do banho gradualmente, de forma a que o termómetro existente na câmara acuse uma subida de ¼ de grau por minuto, até que o cilindro fracture sob acção da sobrecarga. Este evento não é, porém, brusco, mas precedido por um encurvamento progressivo, função do amolecimento da massa por acção do calor. Assim, há várias grandezas que se podem determinar: o tempo de fractura (que foi, fundamentalmente, o que pretendemos), a temperatura a que ela ocorre e a velocidade de deformação, medida pela descida da haste da sobrecarga (*). Esta dar-nos-ia, verdadeiramente, a evolução da consistência da massa em função do aquecimento; todavia, por razões óbvias, as leituras não são suficientemente homogéneas e precisas para que possamos definir uma curva média com o rigor pretendido. Abandonámos, pelo menos temporàriamente, este aspecto.

B — **Resultados**

Trabalhámos, como dissemos, em diferentes condições de esforço ou seja, com sobrecargas de 2, 3, 4, 5, 6 e 8 g, e com cilindros de 8 e 10 mm de diâmetro. Acrescente-se a isto que

(*) Para este fim a haste leva, no extremo superior, uma pequena escala de 6 mm divididos em 1/10. A deslocação pode ser apreciada com o auxílio de uma luneta fixa, que apresenta um traço de referência. Um sistema de cremalheira permite fazer coincidir, no começo da operação, o traço com a primeira divisão da escala.

realizámos, frequentemente, determinações aos 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 40, 50, 60, 90, 120 e mais dias de preparação da amostra (com três a seis leituras para cada caso) e poderá fazer-se uma ideia da soma de trabalho efectuado. O número de ensaios aproveitados neste sistema definitivo ultrapassou, com efeito, a casa do milhar.

Se uma dissertação de doutoramento fosse, ùnicamente, uma narrativa de sucessos, difìcilmente os nossos resultados actuais teriam aqui cabimento. O tempo que gastámos a aperfeiçoar o método faltou-nos, depois, para as determinações nas condições que, finalmente, adoptámos. Não nos foi possível, dado que nos vimos inicialmente assoberbados com a resolução de uma série de factores de divergência dos resultados, fazer leituras com cilindros com mais de 180 dias. E, o que parece mais grave, nem sempre pudemos utilizar uma amostra verdadeiramente representativa das qualidades médias de um lote. Um tal tipo de pesquisa é, necessàriamente, muito demorado; cada ensaio gasta, em média, entre preparação, leitura, tempo de estabilização, etc., mais de uma hora, o que limita o número de determinações diárias a uma meia dúzia. Trabalhando com seis cargas diferentes e cilindros de dois tipos de diâmetro, torna-se muito difícil cumprir um programa de prazos tão sobrecarregados como o nosso, partindo de amostras preparadas na mesma altura e do mesmo lote. Houve, portanto, necessidade de utilizar, para uma mesma idade, cilindros moldados em épocas por vezes muito afastadas. Sendo assim, mesmo respeitando a identidade do lote, as diferenças impõem-se. Para obter um produto realmente homogéneo, seria necessário ralar e misturar convenientemente uma quantidade de excipiente suficiente para o número de ensaios que iríamos fazer. Estas condições não são, porém, compatíveis com uma boa conservação, particularmente no caso da manteiga de cacau. Além disso, e em qualquer dos casos, um cilindro com n dias, preparado hoje ou algumas semanas, ou mesmo meses, mais tarde, estará sempre influenciado pelo envelhecimento que, entretanto, sofreu o excipiente.

À custa de um grande esforço e de uma multiplicação dos ensaios, de molde a tornar possível obter médias com signi-

ficado, conseguimos, mesmo assim, cumprir grande parte do esquema. Tal como foi traçado e realizado é, reconhecemo-lo, destituido de interesse prático. Mas nos nossos propósitos havia três pontos a tratar: saber, em primeiro lugar, quais as condições de carga e de diâmetro que acusavam, nas condições de ensaio, uma sensibilidade mais adequada e melhor homogeneidade de resultados; avaliar, em segundo lugar, a resistência do excipiente em função da carga; e, finalmente, estudar a evolução da sua consistência com a idade. Julgámos ter conseguido responder, pelo menos em certa medida e com uma boa margem de probabilidades, a estas questões. E pudemos tirar ensinamentos que tornam o método não só de fácil alcance, reduzindo as variáveis, mas também de uma certa utilidade para o estudo da consistência e do comportamento térmico dos excipientes para supositórios. A pronúncia difinitiva sobre a sua validade exige que se faça aquilo para o que nos faltou o tempo: o estudo comparativo de um maior número de excipientes.

Embora tenhamos trabalhado, também, com outros excipientes, só dois foram estudados com a extensão suficiente. São eles a manteiga de cacau, excipiente padrão, digamos assim, para qualquer tipo de ensaio e o Estarinum BB, escolhido como representante dos glicerídeos semi-sintéticos. Os resultados obtidos são apresentados na continuação.

a) *Determinação dos tempos médios de fractura com diferentes sobrecargas*

Utilizámos cilindros de 8 a 10 mm de diâmetro, submetidos a uma sobrecarga de 2, 3, 4, 5, 6 ou 8 g. Contámos, a partir do momento em que se começa a elevar a temperatura do banho acima dos 27° (0,25°/minuto), o tempo necessário para que o cilindro fracture, tomando, por arredondamento, o número inteiro de minutos mais próximo do valor obtido.

Os resultados inscritos correspondem à média dos encontrados ao longo de 90 dias. Da análise dos quadros I e II e dos gráficos 1, 2, 3, 4 (tempos de fractura em função da sobrecarga) pode concluir-se que:

QUADRO I

Sobrecarga (gramas)	Manteiga de cacau	
	Tempos de fractura (minutos)	
	8 mm	10 mm
2	36	42
3	31	37
4	**30**	36
5	29	36
6	26	34
8	**26**	33

QUADRO II

Sobrecarga (gramas)	Estarinum BB	
	Tempos de fractura (minutos)	
	8 mm	10 mm
2	**44**	52
3	42	**49**
4	42	**49**
5	**42**	48
6	40	47
8	40	46

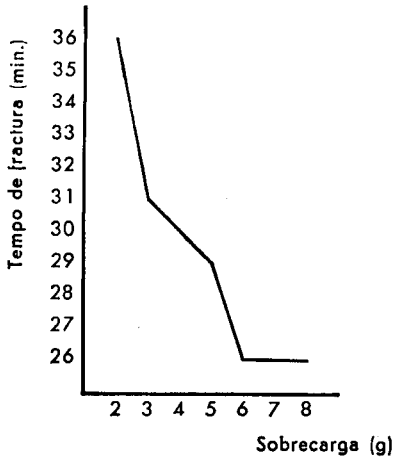


Gráfico 1
Manteiga de cacau
(diâmetro 8 mm)

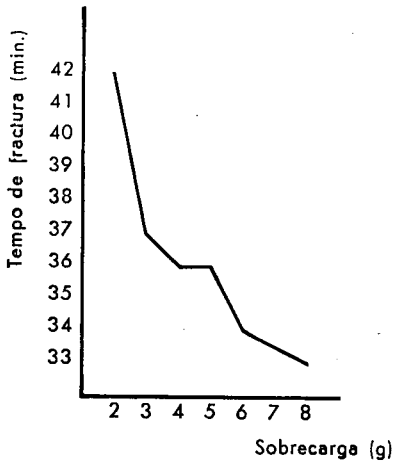


Gráfico 2
Manteiga de cacau
(diâmetro 10 mm)

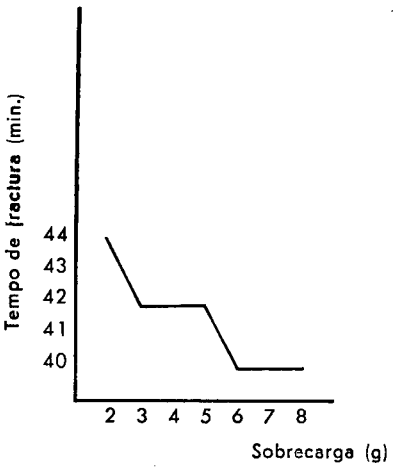


Gráfico 3
Estarinum BB
(diâmetro 8 mm)

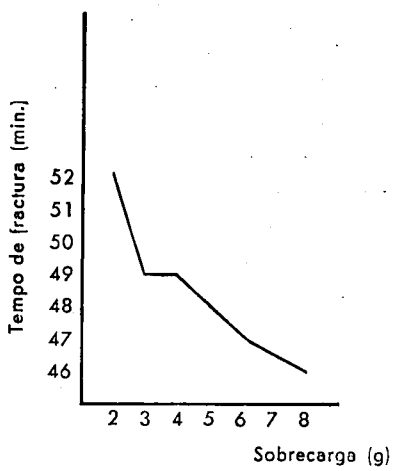


Gráfico 4
Estarinum BB
(diâmetro 10 mm)

1.º — há um evidente paralelismo entre os resultados obtidos com cilindros de 8 e de 10 mm;
2.º — a resistência mecânica do Estarinum BB é apreciàvelmente superior à da manteiga de cacau, facto aliás consistente com o que se encontra referido na literatura;
3.º — existe, no caso do excipiente semi-sintético, uma progressão mais regular do efeito em relação à causa. Na manteiga de cacau a variação mais nítida é sentida, aparentemente, para as sobrecargas de 2 e 3 g;
4.º — a influência nos tempos de fractura é mínima, em todos os casos considerados, para as sobrecargas compreendidas entre 3 e 5 g.

b) — *Determinação da evolução da consistência com o tempo*

Atendendo ao facto de que foi precisamente para as sobrecargas de 3, 4 e 5 g que obtivemos os resultados mais homogéneos, realizámos com estas uma série de ensaios abrangendo períodos de moldagem desde algumas horas a 180 dias. Não pudemos, entretanto, respeitar as condições de amostragem como desejaríamos, e tivemos que utilizar, para algumas datas, cilindros preparados a uma grande distância dos primeiros (nalguns casos com uma diferença superior a dois anos). Os valores que obtivemos para a manteiga de cacau e para o Estarinum BB estão distribuidos nos quadros III e IV. Cada resultado representa a média de 3 a 6 ensaios concordantes.

Algumas conclusões se podem tirar da análise destes quadros e da dos gráficos 5 a 10, onde se referem os traçados da evolução da consistência dos excipientes estudados, nos diâmetros 8 a 10 mm e para as cargas de 3, 4 e 5 g, em função do tempo de armazenagem. O facto mais aparente que se deduz do aspecto das curvas é que na manteiga de cacau a consistência parece ir aumentando progressivamente com a idade, durante o período de 180 dias considerado, enquanto que no Estarinum BB a principal transformação ocorre entre os 20 e os 40 dias. Os nossos resultados são extraordinàriamente con-

QUADRO III
MANTEIGA DE CACAU

Idade (dias)	Tempos de fractura (minutos)					
	Cilindros com 8 mm			Cilindros com 10 mm		
	Sobrecarga (g)			Sobrecarga (g)		
	3	4	5	3	4	5
1	30	29	?	36	36	?
2	30	?	?	37	?	?
4	31	30	29	37	36	36
6	31	29	27	37	37	35
8	31	31	27	36	36	36
10	32	32	28	36	36	36
12	31	31	27	37	35	?
14	31	32	28	37	36	35
16	31	31	28	36	?	37
18	31	?	29	37	36	?
20	31	31	28	37	35	36
25	31	32	28	37	36	36
30	32	31	31	36	37	?
40	32	30	31	37	37	?
50	32	31	?	37	37	?
60	32	31	?	37	37	?
90	34	30	33	38	38	38
120	36	33	?	42	?	?
180	36	34	35	42	40	40

QUADRO IV
ESTARINUM BB

Idade (dias)	Tempos de fractura (minutos)					
	Cilindros com 8 mm			Cilindros com 10 mm		
	Sobrecarga (g)			Sobrecarga (g)		
	3	4	5	3	4	5
1	40	38	38	?	46	45
2	39	39	?	46	46	?
4	41	37	?	47	46	?
6	39	38	38	48	47	44
8	?	38	38	?	45	44
10	41	38	39	46	46	44
12	40	39	39	46	47	45
14	42	41	?	47	48	45
16	40	41	?	46	47	?
18	40	41	?	48	46	46
20	41	39	41	49	47	46
25	42	42	?	49	48	48
30	43	43	?	50	50	48
40	?	46	44	53	52	50
50	?	46	44	?	52	51
60	?	47	44	54	51	?
90	?	46	43	54	52	?
120	46	46	44	54	52	51
180	46	46	43	54	52	50

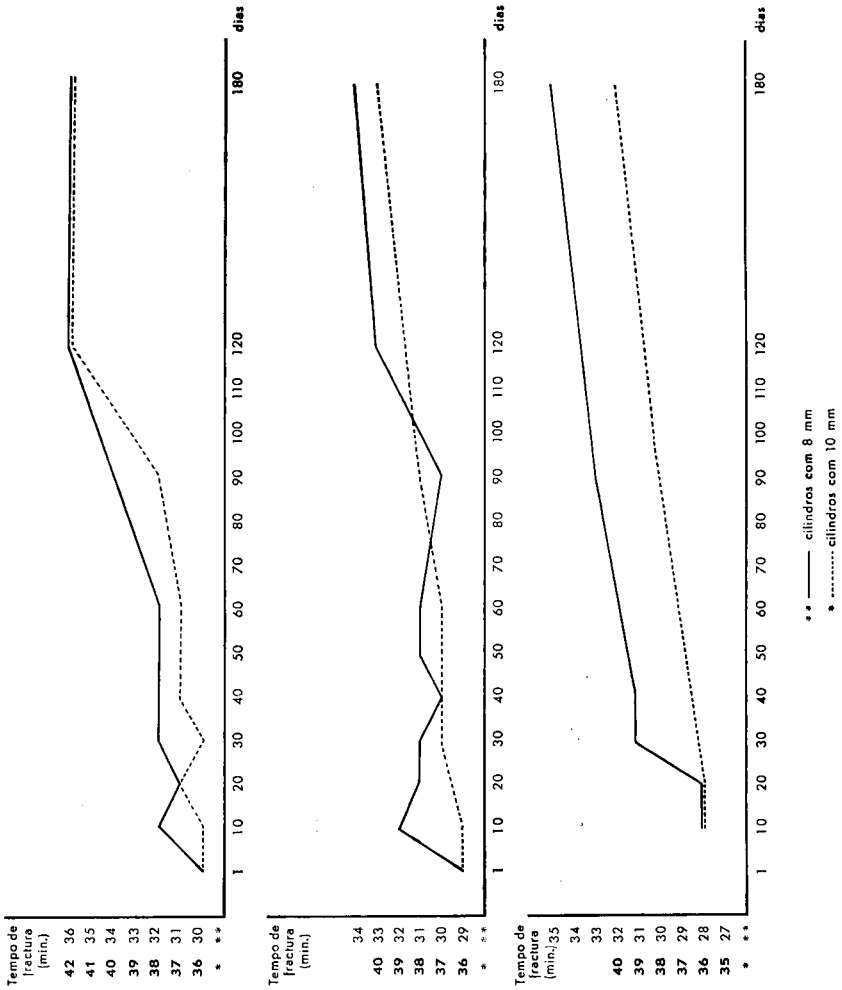


Gráfico 5

Manteiga de cacau
(sobrecarga = 3 g)

Gráfico 6

Manteiga de cacau
(sobrecarga = 4 g)

Gráfico 7

Manteiga de cacau
(sobrecarga = 5 g)

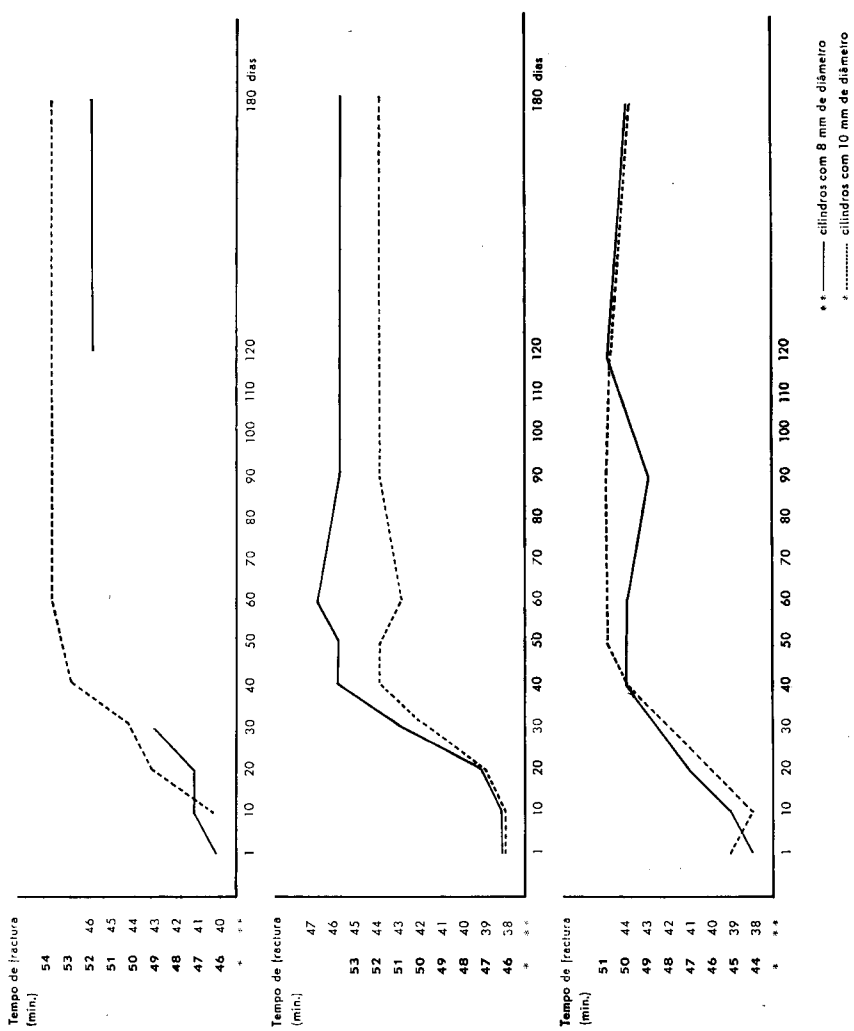


Gráfico 8

Estarinum BB
(sobrecarga = 3 g)

Gráfico 9

Estarinum BB
(sobrecarga = 4 g)

Gráfico 10

Estarinum BB
(sobrecarga = 5 g)

cordantes com os obtidos por SETNIKAR e FANTELLI (122), embora com métodos inteiramente diferentes. Isto poderá significar que a estabilização de um excipiente semi-sintético, como o que estudámos, não se processa tão ràpidamente como correntemente se pretende e que na manteiga de cacau, mesmo que não seja aquecida acima da temperatura de transição, o equilíbrio só será atingido muito tardiamente. É de notar que diferenças como as que encontrámos não são fàcilmente perceptíveis nas determinações do ponto de fusão capilar. Parece, portanto, que nestas massas se continuam a passar fenómenos, cuja natureza exacta ignoramos, mas que poderão ser de tipo cristalográfico, e que não se traduzem, pelo menos para além de certo nível, por alterações sensíveis do ponto de fusão.

Uma outra característica que se depreende dos gráficos é que a consistência do Estarinum BB evolui muito menos desfavoràvelmente com a temperatura do que a da manteiga de cacau ou, por outras palavras, que o primeiro excipiente apresenta sempre, seja qual for o tempo de armazenagem, uma resistência mecânica apreciàvelmente superior à da última gordura. A diferença não está em estreita proporção com a dos pontos de fusão; uma explicação para o facto poderá ser o maior conteúdo em constituintes de baixa fusibilidade que o produto natural apresenta.

A temperatura (temperatura ambiente, entenda-se) a que se processa a rotura dos cilindros pode ser fàcilmente calculada a partir dos tempos. Uma vez que é de 27° a temperatura de partida, aquela será dada por:

$$27 + 0{,}25 \times t$$

em que t é o tempo de fractura em minutos e 0,25 a elevação térmica em cada minuto. Não vemos, porém, muito interesse em utilizar as temperaturas em vez dos tempos, já que, embora elas sejam, no final, vizinhas ou mesmo superiores ao ponto de fusão do excipiente, este não funde (a não ser superficialmente) no tempo que dura a experiência, porque a transmissão do calor é lenta. A fractura verifica-se, por acção da sobre-

carga, quando a baixa da consistência atinge um valor crítico que é perfeitamente definido pelo tempo.

C — Conclusões

As condições em que os nossos ensaios foram conduzidos, aliadas à pouca experiência que possuímos sobre a matéria, não permitem que nos aventuremos demasiado nas conclusões e, sobretudo, nas possíveis explicações para os factos observados. Há, entretanto, duas noções principais que se podem, seguramente, tirar:

1.ª — o Estarinum BB conserva, ainda, uma consistência apreciável para valores de temperaturas que a manteiga de cacau já não suporta;

2.ª — num e noutro excipientes a consistência aumenta com a idade, de um modo contínuo e gradual para a manteiga de cacau, de uma forma mais brusca entre os 20 e os 40 dias para o excipiente semi-sintético.

Pelos resultados expostos não nos parece abusivo considerar o método dotado de certas qualidades. É necessário, entretanto, proceder a ensaios com um maior número de excipientes. Do que nos foi dado observar entendemos que, para um estudo comparativo, se pode recorrer a uma única sobrecarga (por exemplo 4 gramas) e um único diâmetro (8 mm), que dão bons resultados sem alongar demasiadamente o tempo da experiência. São, por outro lado, suficientes as determinações aos 10, 20, 30, 40, 60, 90, 120 e 180 dias devendo, quando não haja sinal de estabilização (caso da manteiga de cacau), proceder-se a ensaios com maior tempo de armazenagem (por exemplo 270 a 360 dias). Nestas condições o método é perfeitamente exequível no plano prático.

X

ENSAIOS DE ABSORÇÃO

Na revisão bibliográfica a que procedemos pode reconhecer-se a falta de concordância que existe entre os diferentes autores sobre o condicionamento da absorção rectal de medicamentos; e pode, também, concluir-se que relativamente pouco tem sido feito sobre a posição que a via rectal ocupa em face das outras vias de administração. Ora estes são assuntos que merecem ser estudados e por isso lhes dedicámos uma boa parte do nosso esforço. Não tivemos ambições excessivas, nem intuitos conclusivos; pretendemos apenas, isso sim, oferecer a nossa, necessàriamente modesta, contribuição.

Dividimos o trabalho em duas partes fundamentais:

— influência do veículo e da droga na absorção rectal;
— comparação dos padrões de absorção no recto com os de outras vias de administração de medicamentos.

Um tal plano exige, indubitàvelmente, um grande número de ensaios. Não podemos considerar o que fizemos como verdadeiramente suficiente, mas, mesmo assim, ao pararmos, por imposição do tempo, estavam decorridos quase cinco anos e realizadas mais de 1400 experiências (referidas, ùnicamente, às duas espécies animais que acabaram por figurar no trabalho).

Aparentemente elevado, aquele número não é, de forma alguma, excessivo, se atendermos à quantidade de questões que foram postas. Nunca nos baseámos, porém, em menos de seis a oito determinações concordantes para cada caso; por vezes bastaram-nos, mas, com muita frequência tivemos de ir mais além. E fizemo-lo, então, por várias razões, que se resu-

mem numa única: o desejo de reduzir ao mínimo a participação do observador num erro eventual. É evidente que não excluímos totalmente esta possibilidade, mas adquirimos uma relativa certeza de que a dispersão dos números, os valores até certo ponto inesperados ou a contradição com observações alheias, estavam ali como uma realidade e podiam, com alguma segurança, ser tomados como elementos de prognóstico.

Hesitámos muito sobre a forma de apresentar os resultados. Para os podermos comparar precisávamos de médias; para obter essas médias nem sempre dispúnhamos de resultados suficientemente concordantes. O facto não surpreende porque em ensaios biológicos, e, ainda mais, do género dos que fizemos, não se pode exigir a homogeneidade e o rigor que se põe, por exemplo, a um ensaio de tipo químico ou físico-químico. É certo que, com algumas fórmulas, os números são suficientemente próximos para ser possível pensar-se num tratamento estatístico; noutras, porém, pode ser posta em dúvida a legitimidade da obtenção de médias. Mesmo assim, arriscámo-nos a calculá-las porque não vimos outra possibilidade mais cómoda ou demonstrativa de pôr lado a lado, com fins comparativos, os resultados dos diferentes tipos de ensaios. Embora tenhamos visto, frequentemente, em trabalhos congéneres, proceder com muito menos reserva, não temos, mesmo assim, ilusões sobre o significado de muitas médias que apresentamos, as quais preferíamos designar de um modo menos comprometedor como, por exemplo, «ordem de grandeza» dos resultados.

Postas estas considerações analisemos, então, cada um dos pontos que nos propusemos tratar.

A — Influência do veículo e da droga na absorção rectal

Escolha das drogas e do método: pelo facto de os ensaios no vivo serem, pelo menos até agora, os únicos verdadeiramente probantes no estudo dos fenómenos de absorção, foi para eles que voltámos a nossa atenção. Tínhamos o maior desejo, aliás legítimo, de comparar não só a influência da droga e do veículo

na absorção, mas também de projectar os resultados que obtivéssemos para a espécie humana. Nessa ordem de ideias, embora o recurso a animais de experiência fosse indispensável numa primeira análise e para ensaios em grande escala, teríamos, em última instância, que utilizar o próprio homem. Tentámo-lo, em dada altura, depois de termos amadurecido os nossos propósitos na experiência animal. Como droga pensámos no Rosa Bengala marcado com ^{131}I, substância que tem sido ensaiada frequentemente, embora por via intravenosa, em estudos de função hepática (282, 283, 284, 285, 286, 287, ...). O interresse da tentativa decorria dos seguintes factores:

— o Rosa Bengala é quase electivamente fixado pelo fígado (nas células poligonais) e de um modo muito rápido, obtendo-se um máximo transitório; a excreção é, também, relativamente rápida, embora cerca de 15 vezes mais lenta que a absorção, aparecendo a droga no intestino delgado ainda dentro dos primeiros trinta minutos (administração intravenosa). Ao fim de 24 horas os valores de retenção hepática são apreciàvelmente baixos;
— o iodo radioactivo está firmemente integrado na molécula do produto, que se mantém eminentemente estável (TAPLIN, MEREDITH e KADE);
— o ^{131}I emite partículas γ, penetrantes, que podem ser detectadas fàcilmente com o auxílio de um contador de cintilição aplicado sobre a área hepática;
— a rápida eliminação do corante, a semi-vida curta do iodo radioactivo e as reduzidas doses de produto necessárias, em face da sensibilidade do método, tornam-no pràticamente inócuo para o paciente.

A nossa pretensão foi encorajada ao tomarmos conhecimento das experiências de RATZKOWSKI e col. (228) no diagnóstico das metástases hepáticas. Os autores utilizaram, porém, o ^{131}I em diluição aquosa, injectado no recto, e mediram a radioactividade hepática por meio dum cintilador colimado, acoplado a um «rate-meter». O Rosa Bengala pareceu-nos, então, singularmente adequado para os nossos propósitos, não

só pela sua subordinação à célula parenquimatosa hepática, mas também pela possibilidade de utilização em forma insolúvel ou como sal sódico. Nessa ordem de ideias, preparámos supositórios com Rosa Bengala com ^{131}I, com a actividade equivalente a 25 μc, e administrámo-los em seres humanos. Durante a experiência os pacientes permaneceram em decúbito dorsal (num caso o ensaio foi conduzido em posição vertical) sendo as medidas feitas de minuto a minuto sobre a área rectal e em diferentes pontos da região hepática. Utilizámos um cintilador colimado, associado a um integrador de impulsos.

Infelizmente, porém, a despeito da boa vontade e da ajuda que encontrámos no Laboratório de Rádio-Isótopos da Faculdade de Medicina do Porto, onde as nossas tentativas foram conduzidas, vimo-nos completamente impedidos de prosseguir pela dificuldade em conseguir voluntários humanos. Pouco mais fizemos do que montar a técnica, da qual continuamos a desconhecer as possibilidades. Se o futuro se mostrar mais favorável será este um assunto que, por certo, não olvidaremos.

Abandonados, por força das circunstâncias, os ensaios no homem, dedicámo-nos exclusivamente aos métodos farmacológicos em animais de experiência. Entre os vários métodos que nos pareceram possíveis escolhemos três: avaliação da acção de hipertensores no cão, acção da estricnina no coelho e administração de barbitúricos em gatos. A primeira técnica foi-nos sugerida ao investigarmos a actividade taquifilática de uma amina simpaticomimética, a mefentermina (gráfico 11); aliás, MASCHERPA (65) tinha utilizado no estudo da absorção rectal a efedrina (substância que também ensaiámos) e a adrenalina. Porém, o registo da tensão arterial por método cruento, como o que seguimos, não coloca o animal em condições ideais para o fim que tínhamos em vista e não se presta, também, com facilidade, para ensaios em série. Voltámo-nos, pois, exclusivamente, para os outros fármacos. O uso da estricnina não o vimos, ainda, referido em estudos do género do nosso; os barbitúricos têm sido utilizados algumas vezes, embora em animais diferentes do gato, no ensaio de supositórios.

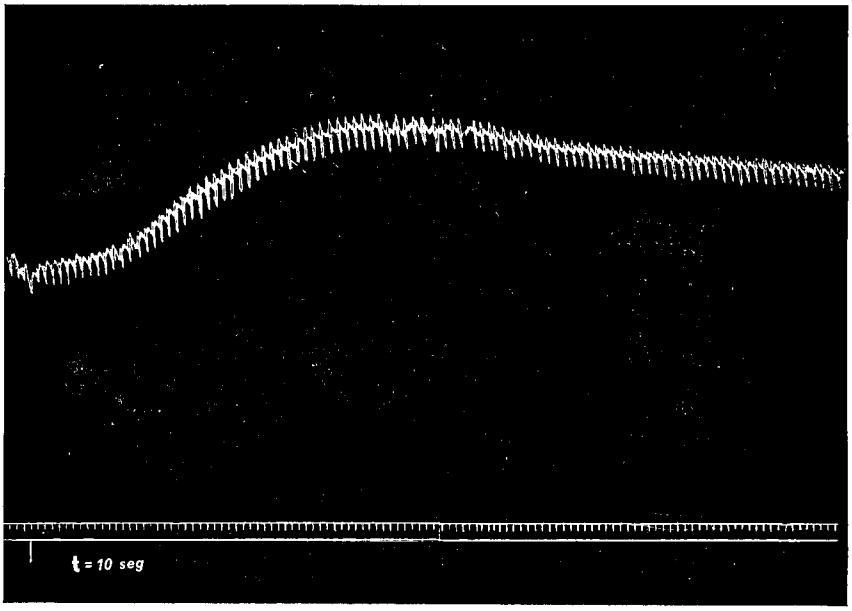


GRÁFICO 11

Elevação de tensão arterial no cão, anestesiado pelo pentobarbital sódico, após administração de 0,025 g/Kg de sulfato de mefentermina em supositório de manteiga de cacau

Houve um propósito na escolha destas substâncias. A estricnina foi tomada como exemplo de produto activo em concentrações muito pequenas, de molécula electropositiva no estado dissociado; como barbitúrico recorremos ao pentobarbital [ácido 5-etil-5-(1-metilbutil)-barbitúrico, Nembutal], composto que actua em doses comparativamente mais elevadas e se ioniza dando um anião activo . Os primeiros ensaios são do tipo «single point»; para os segundos adoptámos um critério de absorção que permite definir vários pontos de acção.

Ambos os fármacos foram usados nas formas insolúvel (estricnina, pentobarbital) e solúvel na água (sulfato de estricnina, pentobarbital sódico).

Escolha dos veículos: o nosso propósito fundamental foi o estudo da forma *supositório,* mas usámos, também, fórmulas de veículo líquido com uma dupla finalidade: poder estabelecer comparações com o que se passa noutras vias de administração de medicamentos e analisar em que medida a absorção rectal pode ser influenciada pela incorporação do fármaco num veículo sólido. Interessou-nos, também, apreciar o que se passaria em relação ao sistema físico do supositório (suspensão, pseudo-emulsão, emulsão verdadeira e solução) e aos seus métodos de comparação. Usámos os seguintes veículos:

— Veículos líquidos:

1 — Água destilada

2 — Azeite neutralizado

— Excipientes para supositórios:

3 — Manteiga de cacau

4 — Manteiga de cacau	90	p.
Água	10	p.
5 — Manteiga de cacau	98	p.
Espermacete	2	p.
6 — Manteiga de cacau	100	p.
Água	12	p.
Aerosol OT	0,6	p.
7 — Manteiga de cacau	100	p.
Água	10	p.
Espermacete	2	p.
Aerosol OT	0,6	p.

8 — Estarinum BB (preparação por fusão)

9 — Estarinum BB (preparação por compressão)

10 — Massa Mf 13

11 — Suppocire AM

12 — Suppocire AS_2

13 — Suppocire BS_2

14 — Massa G 35/37 M

15 — Aldo 25 (estearato de propilenoglicol, p.f. 43-46°)

16 — Suppostal N

17 — NeoSuppostal N

18 — Myrj 51	91,5 p.
Água	5 p.
Cera	3 p.
Aerosol OT	0,5 p.
19 — Tween 61	60 p.
Tween 60	40 p.
20 — Glicerina gelatinada, F. P.	
21 — Carbowax 4000	90 p.
Carbowax 1500	10 p.
22 — Carbowax 4000	80 p.
Carbowax 1500	10 p.
Água	10 p.

Algumas destas fórmulas foram aproveitadas de trabalhos de vários autores para termos pontos de referência nos nossos ensaios. Não representarão, por vezes, misturas perfeitas do ponto de vista galénico, dando supositórios de consistência pouco conveniente (especialmente as fórmulas 18, 19 e 22) ou com más características de conservação. Alheámo-nos, todavia, destes aspectos. O primeiro, porque se afastava dos nossos intuitos, o segundo, porque não representava um problema dentro dos prazos em que iríamos usar as fórmulas. Os excipientes indicados foram utilizados, na sua maior parte, simultâneamente com as duas técnicas farmacológicas que iremos descrever. Houve algumas reduções no caso dos coelhos (mo-descrever.

Preparação das fórmulas: procurámos, sempre, assegurar uma perfeita distribuição dos princípios activos nos veículos. Trabalhámos, por isso, com pequenos lotes (50 g) e as drogas,

quando suspensas no excipiente, foram prèviamente pulverizadas e passadas por tamis de 1 000 malhas/cm^2.

A concentração nos supositórios foi determinada de forma a que, preparando-os com diferentes pesos (pelo enchimento desigual das formas), fosse possível encontrar, geralmente, algum com uma quantidade de fármaco muito próxima da exigida pela corpulência do animal a que se destinava. A finalidade desta precaução foi a de reduzir ao mínimo os erros resultantes de uma má distribuição por sedimentação ou separação de emulsões, os quais seriam avolumados se houvesse necessidade de fazer grandes cortes nos supositórios para os levar ao peso requerido. Para as massas gordas utilizámos a técnica de fusão em creme, aquecendo à temperatura mais baixa possível. As fórmulas de suspensão em veículo líquido foram mantidas em agitação constante nos 5 minutos que precederam a tomada de ensaio, a qual se realizou sem interromper o movimento; sendo a água a fase dispersante aumentámos-lhe um pouco a viscosidade pela adição de 0,2% de carboximetilcelulose sódica.

Não nos servimos de supositórios com menos de três nem mais do que 30 dias de moldagem (a não ser com a finalidade expressa de investigar uma possível perda de actividade no decurso do tempo); as fórmulas líquidas foram preparadas na altura da administração. Interessou-nos, sobretudo, o aspecto da absorção em condições de integridade da fórmula, o que nos assegurou um campo de acção suficientemente vasto para que dispensássemos a inclusão sistemática de maior número de variáveis nestes estudos.

Com o intuito de despistar um possível erro numa fórmula utilizámos, no mesmo tipo de ensaio, pelo menos duas séries com a mesma composição.

1 — *Absorção da estricnina e do sulfato de estricnina, por via rectal, em coelhos*

Se se pretende, num ensaio farmacológico, que haja uma proporcionalidade directa e fàcilmente assinalável entre o efeito e a quantidade de droga absorvida, a estricnina apresenta,

então, condições bastante vantajosas. Como animal de experiência o coelho satisfaz, também, perfeitamente, as exigências, já porque se torna fàcilmente manejável, já porque responde singularmente bem à acção daquele alcalóide.

Servimo-nos, nestes ensaios, de animais de ambos os sexos com pesos compreendidos entre 2 e 3,2 kg (média 2,4 kg). A dose do fármaco foi fixada, depois de várias tentativas, em 0,002 g/kg de peso (expressos em substância base). Os supositórios titulavam 0,003 g/g e as fórmulas líquidas 0,003 g/ml (em base).

Os coelhos foram mantidos em jejum nas 24 horas que precediam o ensaio. Para a realização deste foram colocados em suportes comuns, sujeitos ùnicamente pelo pescoço. Uma vez esvaziado o recto de fezes, por manipulação compressiva, administrou-se o produto. Os líquidos foram injectados com uma seringa de vidro ligada a uma pequena cânula introduzida no recto até uma profundidade de 3 cm. Os supositórios foram empurrados, na mesma extensão, com o auxílio de uma vareta de vidro. Uma vez cumprida esta operação, fechou-se o canal anal com uma pequena mola de aço do tipo utilizado para prender papéis, com a finalidade de reduzir o risco de evacuação.

Os animais foram estimulados, a partir da administração, a intervalos adequados, mais frequentemente quando acusavam uma excitabilidade muito marcada, anotando-se o tempo decorrido até ao aparecimento da primeira convulsão típica.

Logo após o tétano foram os coelhos anestesiados com uma injecção intravenosa de pentobarbital sódico. Conseguimos, assim, recuperar um número apreciável de animais. Não os voltámos a utilizar, todavia, senão decorridos, pelo menos, 15 dias e nunca em mais de duas experiências.

Os resultados obtidos encontram-se nos quadros V e VI. Antes de os discutirmos desejamos fazer alguns reparos:

— utilizámos, como dissemos, quase sempre fórmulas com tempo de preparação curto, mas não inferior a 3 dias. Por vezes alargámos os prazos (nalguns casos fomos até cerca de um ano) e, embora a afirmação não possa ser dogmática, porque não houve uma investigação sis-

QUADRO V

Tempos de aparecimento do tétano após administração de Estricnina por via rectal

Veículo N.º	(Tempo minutos)													Médias	Eliminados	Nulos
1	13	13	15	13	21	14	17							15,1	2	0
2	30	32	43	43	40	34								37,0	1	4
3	45	60	33	42	50	36	55	60	33	36	54	44	36	44,9	1	1
4	60	48	60	37	48	32	50	42	32					45,4	1	2
6	26	26	26	21	28	22								24,8	0	0
8	22	22	32	28	26	26	30							26,6	1	1
9	22	35	21	29	28	26	35							28,0	3	2
11	38	35	30	41	35	46								35,8	0	3
13	89	72	88	80	79	90								83,0	3	0
14	53	54	73	62	59	57								59,7	0	1
16	50	51	75	53	50	49	76	53	65					58,0	5	2
17	70	65	75	50	49	62								61,8	1	1
18	36	37	35	33	35	33								34,8	0	0
19	80	80	100	90	105	96								91,8	2	3
20	30	32	29	25	24	34								29,0	0	0
21	34	30	30	33	35	31	36	40						33,6	2	0
22	40	33	41	40	43	38								39,1	0	0

QUADRO VI

Tempos de aparecimento do tétano após administração de Sulfato de estricnina por via rectal

Veículo N.º	Tempo (minutos)														Médias	Eliminados	Nulos
1	6	11	5	5	10	6	10	7	5	7	9	8			7,4	2	0
2	18	20	17	20	12	16	12	14	20	13					16,2	2	1
3	12	19	19	12	10	17	17	11	11	14	14	19	19	12	14,7	1	0
4	10	10	12	10	9	7	10								9,7	0	0
6	22	22	21	24	23	22									22,3	0	0
8	14	19	13	20	14	14	14	15	18						15,7	1	0
9	15	19	12	20	13	20	16	13							16,0	1	0
11	20	18	24	25	18	19									20,7	0	0
13	29	26	31	24	27	39									29,3	0	1
14	73	77	67	80	75	60									72	2	1
16	24	28	35	22	25	19	19	25							24,6	0	0
17	23	35	28	29	33	31									29,2	0	0
18	24	23	24	21	21	22									22,5	0	0
19	67	60	65	70	53	72	63	65	66						64,6	3	3
20	32	32	35	36	37	31									33,8	0	0
21	19	18	17	19	23	25	16								19,6	1	0
22	22	25	23	20	24	27									23,5	0	0

temática, o certo é que não observámos uma influência, pelo menos marcada, da idade das fórmulas. Há uma única excepção, aliás nítida: a estricnina em azeite, com a qual não obtivemos tétanos em preparações com mais de 2 dias;

— de todos os excipientes o pior suportado parece ser a glicerina gelatinada, com a qual a percentagem de rejeições dos supositórios atingiu, a despeito da oposição da mola, quase 50%;

— os resultados indicados como eliminados foram-no, quase sempre, por serem francamente excessivos em relação à ordem de grandeza da maioria. Não surpreendem, dado o número de factores que podem alterar a resposta. Aguardámos o aparecimento do tétano até um máximo de duas horas; a partir daí ele seria extremamente improvável e considerámos, então, esses resultados como nulos. Como seria de esperar, respostas excessivas ou mesmo negativas aparecem, sobretudo, com excipientes que dão tempos de absorção longos. Mais estranhamente, mas também como sucesso muito raro (fórmula 16/base, fórmula 14/sulfato...), observámos tétanos muito precoces em relação ao que seria de esperar e que se tornam difíceis de explicar, mesmo com base em irregularidades de dosificação do supositório.

A primeira noção que se tira dos quadros é a de uma maior velocidade de absorção em todas as fórmulas, com excepção de duas, em que entra a droga hidrosolúvel. Essas duas excepções são a glicerina gelatinada e a Massa G 35/37 M (fórmulas 14 e 20). Tem-se, também, a sensação de maior irregularidade nas respostas com a estricnina base, para a qual são mais frequentes os resultados aberrantes e as respostas nulas, as quais só aparecem, pràticamente, em excipientes de fraca cedência.

No caso do sulfato de estricnina os melhores resultados por via rectal foram obtidos com a solução aquosa, embora sofrendo uma dispersão de certo modo acentuada, o que se pode, talvez, explicar, visto se tratar de uma forma de rápida absorção, pela incerteza da extensão da mucosa rectal que é abran-

gida pelo processo quando se injecta o produto. A esta solução aquosa seguem-se, em ordem de velocidade de absorção, a pseudo-emulsão em manteiga de cacau (fórmula 4), os excipientes gordos hidrófobos (n.os 2 e 3), com aparente benefício (o que não pode ser, todavia, diagnosticado com certeza, em face de tempos tão aproximados) para o veículo sólido, e o Estarinum BB (práticamente sem influência do método de preparação) (fórmulas 8 e 9). O sistema emulsivo manteiga de cacau+Aerosol OT+água (fórmula 6), o Suppocire AM, (fórmula 11), o Suppostal N (fórmula 16), o Myrj (fórmula 18) e os carbowaxes com água (fórmulas 21 e 22) constituem, depois, um grupo de resultados aproximados e cêrca deles estão, ainda, o NeoSupostal N (n.º 17), o Suppocire BS_2 (n.º 13) e a glicerina endurecida (n.º 20). Os mais desfavoráveis serão os excipientes 19 e 14 (Tweens e Massa G 35/37M). Surpreendeu-nos um pouco a diferença acusada pelos Suppocire AM e Suppocire BS_2, parentes próximos, da mesma família (glicerídeos semi-sintéticos); a explicação do facto poderá estar nos distintos pontos de fusão que acusam (35-36º o primeiro e 37-37,5º o Suppocire da série B) e numa possível diferença de hidrofilia.

Evitando, para já, entrar em mais considerações parece-nos, entretanto, que se pode inferir destes resultados que, para uma droga deste tipo, activa em pequenas proporções e hidrosolúvel, as melhores condições de absorção pertencem, no domínio dos supositórios, aos excipientes hidrófobos; que os excipientes com características emulsivas e os hidrosolúveis são menos favoráveis, parecendo haver uma certa relação entre o aumento dos tempos de absorção e a hidrofilia do excipiente; que é fundamental para uma rápida absorção que as bases gordas atinjam, à temperatura rectal, um grau acentuado de fusão.

O estudo dos resultados obtidos com a estricnina base sugere-nos que a absorção mais rápida pertence, com grande vantagem, à suspensão aquosa (fórmula 1), depois às massas com características emulsivas, seguindo-se as hidrosolúveis e as gordas hidrófobas. Os piores tempos são dados pelos excipientes G 35/37 M, Suppostal N, NeoSuppostal N, Suppocire

BS_2 (ainda, provàvelmente, pelo menos em parte, em razão do seu ponto de fusão) e Tweens.

Os valores fornecidos pela manteiga de cacau são particularmente irregulares, tornando difícil formar uma opinião, e o mesmo se passa em relação à pseudo-emulsão. É de assinalar a maior constância que se verifica com as massas emulsivas. Assim, se tivessemos que escolher um excipiente para supositórios de uma droga muito activa mas insolúvel em água, daríamos a preferência aos gordos hidrófilos de baixo ponto de fusão ou aos excipientes hidrosolúveis. O método de preparação dos supositórios (fusão, compressão) continua, aparentemente, a não ter influência.

2 — *Absorção do pentobarbital e do pentobarbital sódico, por via rectal, em gatos*

Os barbitúricos têm sido utilizados, algumas vezes, no estudo da absorção rectal, servindo como animais de experiência o ratinho, o rato e o coelho. Lançámos mão, também, de uma técnica deste género, escolhendo como drogas o pentobarbital e o seu sal sódico, e, como animal, o gato.

O procedimento foi, em esquema, o seguinte:

— preparação das amostras: com as precauções já descritas moldámos supositórios contendo 45,6 mg de pentobarbital ou 50,0 mg de pentobarbital sódico, por grama; as fórmulas de veículo líquido continham, respectivamente, 36,5 mg e 40,0 mg por mililitro. A dose administrada foi de 40,0 mg/kg para o pentobarbital sódico ou o correspondente (36,5 mg/kg) para o pentobarbital;

— os animais (utilizámos gatos de ambos os sexos com o peso de 2,0 a 4,0 kg, sendo a média de 2,7 kg) foram mantidos em jejum, excepto quanto à água, nas 24 horas antecedentes ao ensaio. Quinze a dezoito horas antes sofreram um clister de limpeza de cerca de 150 ml de água, administrado com uma pequena pera de borracha. Um intervalo mais curto não se revelou conveniente, dada a ocasional retenção de líquido que iria complicar o ensaio. Uma vez que o cativeiro tem uma grande influência no comportamento dos

gatos, nomeadamente do ponto de vista alimentar, procurámos não os fazer esperar mais do que 4-5 dias, não os usando (até porque isso tornaria impossível a sua preparação) senão decorridas 24 horas;

— os produtos líquidos foram administrados com uma seringa de vidro ligada a uma pequena cânula, a qual foi introduzida, no recto, numa extensão de cerca de 3 cm. Os supositórios foram empurrados até à mesma profundidade com uma vareta de vidro. Como nos coelhos, o ânus foi fechado com uma pequena mola de aço para prevenir a dejecção. A despeito disso, os esforços da defecação, sobretudo com certas massas com características laxativas, conseguiram, por vezes, vencer a resistência da mola;

— os animais foram utilizados apenas uma vez.

É evidente que o gato não é um animal que se deixe manobrar com muita facilidade. O problema foi, entretanto, resolvido com o auxílio do sistema de contenção indicado nas figuras 29,

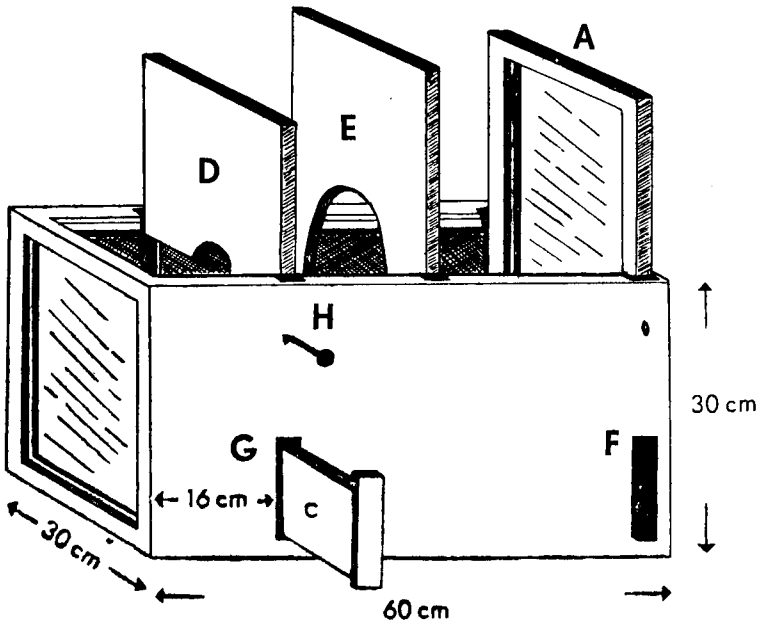


Fig. 29

30 e 31, o qual consta de uma caixa de madeira em forma de paralelipípedo, com as dimensões 60×30×30 cm. As duas faces mais pequenas estão representadas por janelas envidraçadas, que permitem observar o interior, sendo uma amovível (figura 29-A). A face superior (figuras 30 e 31-B), corre, igualmente, em calhas abertas na espessura das laterais e pode ser retirada fàcilmente; quando no seu sítio impede a saída da janela (A). Três placas de madeira com o formato e as dimensões indicadas nas figuras 29, 30 e 31 (C, D, E) permitem imobilizar

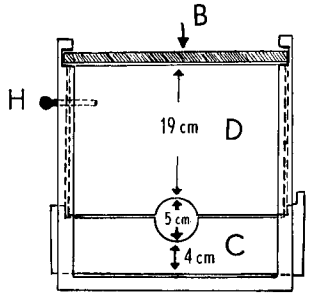


Fig. 30

o animal, uma vez destacadas as faces (A) e (B); a primeira placa, (C), é introduzida, prèviamente, por uma ranhura existente nas faces laterais (figura 29-F e G) e define, uma vez colocada a peça (D) que desliza em sulcos à maneira de guilhotina, uma abertura circular de diâmetro igual a 5 cm onde o

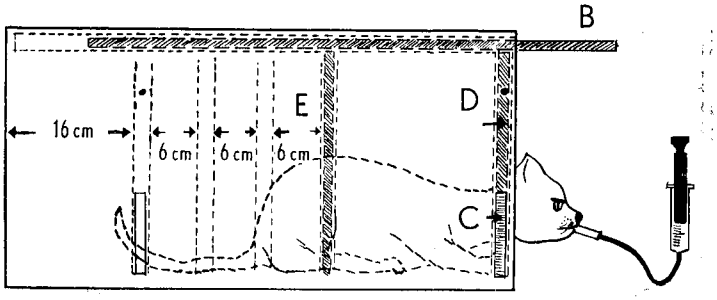


Fig. 31

gato fica preso pelo pescoço. Esta peça é mantida em posição, uma vez instalado o animal, com o auxílio da cavilha (H) e ela própria serve de travão para a placa (C). A peça (E), também

em sistema de guilhotina, irá auxiliar a imobilizar o animal impedindo, ao mesmo tempo, que as suas patas dianteiras atinjam o observador. É muito fácil, nestas condições, proceder não só às aplicações rectais, como a injecções intramusculares ou intraperitoniais.

Após a administração coloca-se a janela (A) no seu sítio e depois a tampa (B). Na altura conveniente (no caso da via rectal convém aguardar um pouco para permitir a liquefacção do supositório e para que a droga comece a actuar, a fim de reduzir os riscos de defecação) retiram-se as peças (E), (D) e (C), pela ordem indicada, correndo, ao mesmo tempo, a tampa (B). O animal fica, assim, livre dentro da caixa.

O manejo do gato para dentro ou para fora da caixa efectua-se com uma tenaz de ferro que o prende pelo pescoço, suficientemente longa para manter, quem a utiliza, livre da agressão por parte do animal.

*
* *

Como indicativo do grau de absorção dos barbitúricos usa-se, geralmente, um critério farmacológico, como a perda de «righting reflex» (96,263) ou o seu doseamento no sangue (272).

Servimo-nos do primeiro processo. Todavia, na apreciação do desaparecimento do reflexo do levantamento intervém muito do critério pessoal do observador. RAYNAUD (291) afirma que «o critério do sono é a perda do «righting reflex», o qual consiste na reposição em pé dos animais quando deitados sobre o dorso» e que este reflexo «só se torna positivo quando os animais estão acordados». MALONE, GIBSON e MIYA (289) marcam a abolição do RR logo que o animal permanece deitado após quatro voltas consecutivas à mão; a recuperação do reflexo corresponderá ao momento em que aquele, mantendo-se de pé, resiste, prontamente, a quatro tentativas seguidas para o deitar para um lado e para o outro. Afirmam, entretanto, que este ponto não pode ser utilizado para comparar acuradamente a acção dos barbitúricos e definem, assim, para determinar o fim da narcose, o que designam por tempo de «normalcy», que é marcado logo que o investigador não consegue colocar

em extensão, em quatro manobras consecutivas, primeiro à direita e depois à esquerda, as patas posteriores do animal quando este, no chão, se mostra já grosseiramente livre da ataxia.

No decurso dos nossos ensaios no gato verificámos que é possível assinalar diferentes graus de desenvolvimento da intoxicação barbitúrica, o que dá ao método um certo carácter «multi-point». Isto é mais viável, entretanto, quando a acção se desenrola de um modo não muito rápido, senão as diferentes fases quase se confundem. Assim, tomámos como marcos da extensão da absorção os seguintes graus ou fases sucessivas:

I — corresponde à perda do «righting reflex». Como critério de marcação adoptámos o momento, contado a partir da introdução, em que o animal consente em ficar deitado sobre o dorso, sem encurvar o corpo, durante um mínimo de trinta segundos, em duas manobras sucessivas, uma para a direita e outra para a esquerda. A observação realiza-se na caixa, rodando-a num ou noutro sentido, sem brusquidão;

II — esta fase designará a altura em que o animal suporta, sem fazer tentativas nítidas para se levantar, uma rotação completa da caixa (quatro movimentos sucessivos, no mesmo sentido, até à posição de partida), para um lado e para o outro;

III — o animal, retirado do suporte, é colocado no chão. Está, neste momento, numa fase de pronunciada ataxia, mas ainda se desloca, por vezes com dificuldade e quando estimulado. O tempo será marcado, então, quando perde por completo a capacidade de andar;

IV — é o tempo de relaxamento muscular completo. Pode reconhecer-se, por exemplo, suspendendo a cabeça do animal por uma orelha e deixando-a cair livremente;

V — equivale à instalação da anestesia;

VI — será o tempo necessário para a recuperação (R),

Nem sempre é possível, certamente, marcar estas diferentes fases com a mesma facilidade com que se descrevem. Umas vezes, porque são tão próximas que mal se distinguem; outras, porque são imprecisas, mascaradas pelo temperamento do próprio animal. As mais constantes e que nos parecem de localização mais segura, são as fases I e III; a II é mais incerta e enferma muito do critério pessoal e da prática do observador.

No conjunto, esta seriação de estados poderá dar uma ideia da rapidez com que se processa a absorção e o número de graus ou fases atingidas, da sua profundidade. A duração do efeito (R) tomámo-la contando o tempo decorrido até o animal se mostrar de novo, sensìvelmente, na fase III, em que manifesta impossibilidade de andar, em grande parte por incoordenação motora (de resto, o animal está desperto, conservando-se de olhos abertos e seguindo os objectos com aparente atenção). Encontrámos, porém, muitas dificuldades nesta determinação, o que é compreensível, e os tempos que assinalámos não podem ser olhados como uma aproximação superior a $\pm$ 30 minutos. Além disso, não tomámos nota deste tempo senão esporàdicamente; a principal razão do facto foi a impossibilidade, em face do elevado número de ensaios e da sua longa duração, de acompanhar os animais durante o tempo necessário.

Os resultados fazem parte dos quadros VII e VIII. Como referências prévias diremos que:

— não observámos, na maior parte dos casos, embora nem em todos dispuséssemos de elementos para uma pronúncia segura, influência marcada da idade de fabrico (até cerca de 1 ano) nos tempos de absorção, com excepção, talvez, das fórmulas com carbowaxes + água;
— os resultados eliminados são, as mais das vezes, muito superiores à média. Mas incluem, também, com mais frequência do que no caso da estricnina, números de nível muito baixo, sobretudo nas fórmulas líquidas e na manteiga de cacau, para os quais se torna difícil uma explicação. A imprecisão é maior com o pentobarbital;
— a presença de uma interrogação nas colunas de resultados assinala aqueles que não pudemos marcar com segurança,

QUADRO VII

Tempos de acção do *Pentobarbital* por via rectal

Veículo N.º	Fase	Tempo (minutos)												Médias	Eliminados	Nulos
1	I	24	18	36	30	34	15	20	38	32	27	30	34	15-38	1	0
	II	30	22	?	45	41	39	42	?	?	35	?	?	22-45		
	III	60	?	61	?	56	75	?	63	?	?	?	?	63,0		
	IV	88	—	86	110	66	—	—	—	—	87	—	—	87,4		
	V	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—			
	R	—	—	?	?	—	—	—	—	—	—	—	>3h			
2	I	38	27	23	18	15	25	23	25	31	22	36		15-38	1	1
	II	?	32	33	23	23	33	33	34	45	32	?		32		
	III	?	48	43	40	?	60	45	57	63	45	?		50,1		
	IV	100	78	85	98	?	90	88	100	?	?	?		91,3		
	V	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—				
	R	?	4h	—	?	?	?	?	—	—	>8h	—				
3	I	39	50	41	49	42	35	54	60	36	36	48	58	45,7	6	0
	II	46	?	51	60	49	?	?	65	?	73	?	80	60,6		
	III	?	70	56	73	54	80	70	?	85	99	68	108	76,3		
	IV	105	95	66	—	—	—	—	95	110	—	95	—	94,3		
	V	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—			
	R	?	?	3h	—	—	—	—	5h	?	—	4h	—			
4	I	38	48	55	40	37	47	?	39	60				42,7	3	2
	II	?	55	63	—	?	55	57	46	70				54,8		
	III	70	70	73	—	58	75	80	61	87				67,4		
	IV	100	—	83	—	133	—	—	—	140						
	V	—	—	—	—	—	—	—	—	—						
	R	?	—	4h	—	?	—	—	—	?						
5	I	40	?	41	38	51	49	41	?	36	42	?		42,3	5	2
	II	?	46	?	63	61	75	?	46	?	?	53		57,3		
	III	79	—	52	68	70	90	61	—	85	75	—		72,5		
	IV	—	—	106	83	120	—	—	—	—	100	—				
	V	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—				
	R	—	—	?	?	?	—	—	—	—	?	—				
6	I	48	40	30	?	48	?	?	36	34				39,3	4	2
	II	—	45	45	42	?	50	?	43	?				45,0		
	III	—	55	52	?	89	80	?	51	65				65,3		
	IV	—	—	88	—	—	—	86	110	—						
	V	—	—	—	—	—	—	—	—	—						
	R	—	—	6h	—	—	—	?	?	—						

QUADRO VII
(Continuação)

Veículo N.º	Fase	Tempo (minutos)												Médias	Eliminadas	Nulos
7	I	33	30	32	?	30	45	45	?	34	46	31		36,2	4	2
	II	?	?	?	50	?	?	58	60	46	50	?		52,8		
	III	?	?	?	80	51	?	78	90	79	81	56		73,6		
	IV	—	—	68	—	57	—	—	—	—	—	—				
	V	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—				
	R	—	—	?	—	?	—	—	—	—	—	—				
8	I	34	40	36	35	45	42	47	36	31	45	35	38	38,7	4	2
	II	45	48	50	43	50	?	?	47	40	?	48	?	46,3		
	III	?	72	69	52	76	65	75	56	49	75	75	50	64,9		
	IV	70	—	90	—	—	—	—	—	—	?	—	85			
	V	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—			
	R	3h	—	?	—	—	—	—	—	—	—	—	—			
9	I	30	40	45	30	40	?	46	50					40,1	3	1
	II	42	?	60	45	50	?	?	?					49,3		
	III	57	55	78	55	57	76	58	73					63,6		
	IV	?	80	—	90	87	100	—	—							
	V	—	—	—	—	—	—	—	—							
	R	—	?	—	2h	3h	?	—	—							
10	I	25	25	36	35	32	39	36	28	28	35	?		31,9	4	3
	II	35	?	?	?	45	46	?	35	33	?	?		38,8		
	III	50	42	56	?	50	80	?	?	46	57	60		55,1		
	IV	—	—	—	—	75	—	50	—	?	—	—				
	V	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—				
	R	—	—	—	—	?	—	3h	—	—	—	—				
11	I	30	22	30	26	32	40							30,0	1	0
	II	40	26	41	37	36	50							38,3		
	III	52	45	44	51	?	60							50,4		
	IV	—	?	—	70	—	—									
	V	—	—	—	—	—	—									
	R	—	—	—	4h	—	—									
12	I	30	26	42	24	23	26	?						28,5	0	0
	II	42	35	50	29	?	37	?						38,6		
	III	51	50	63	?	48	41	38						48,5		
	IV	102	—	—	—	—	—	90								
	V	—	—	—	—	—	—	—								
	R	?	—	—	—	—	—	4,5h								

QUADRO VII
(Continuação)

Veículo N.º	Fase	Tempo (minutos)												Médias	Eliminados	Nulos
13	I	36	37	38	49	36	39							39,2	1	0
	II	40	50	?	?	50	49							48,6		
	III	43	60	?	53	70	81							61,4		
	IV	73	—	—	—	—	—									
	V	—	—	—	—	—	—									
	R	3h	—	—	—	—	—									
14	I	39	38	48	35	41	48							41,5	3	1
	II	?	?	?	50	?	?							?		
	III	70	88	87	75	80	85							80,8		
	IV	—	115	118	120	105	130							117,6		
	V	—	—	—	—	—	—									
	R	—	3h	?	?	5h	—									
15	I	—	—	—										—	0	3
	II	—	—	—										—		
	III	—	—	—										—		
	IV															
	V															
	R															
16	I	60	?	?	75	45	?	73						45-75	1	2
	II	—	?	?	85	?	50	?						?		
	III	—	128	130	120	75	82	108						107,1		
	IV	—	—	160	—	—	—	—								
	V	—	—	—	—	—	—	—								
	R	—	—	1h	—	—	—	—								
17	I	60	?	48	39	53	85	70						59,2	2	2
	II	?	?	?	57	?	—	?						?		
	III	85	50	63	67	88	—	95						74,3		
	IV	—	—	95	—	113	—	—								
	V	—	—	—	—	—	—	—								
	R	—	—	4h	—	?	—	—								
18	I	38	37	30	28	37	29	21	22	37				31,0	2	1
	II	?	50	39	38	42	?	?	40	?				41,8		
	III	76	72	46	?	53	60	42	?	80				61,3		
	IV	—	—	—	—	92	—	—	110	110						
	V	—	—	—	—	—	—	—	—	—						
	R	—	—	—	—	?	—	—	?	?						

QUADRO VII
(Continuação)

Veículo N.º	Fase	Tempo (minutos)												Médias	Eliminados	Nulos
19	I	—	—	—	—	—								—	0	5
	II	—	—	—	—	—								—		
	III	—	—	—	—	—								—		
	IV															
	V															
	R															
20	I	50	44	45	38	55	48	?	38	40	52	70		47,0	3	0
	II	?	?	53	49	?	53	54	49	?	?	70		54,7		
	III	72	82	73	70	?	?	?	68	?	72	95		76,0		
	IV	—	—	—	—	—	—	80	—	—	—	—				
	V	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—				
	R	—	—	—	—	—	—	?	—	—	—	—				
21	I	17	19	17	25	?	16	16	?	18	?	20		18,5	1	0
	II	22	25	?	30	21	24	21	24	27	20	?		23,8		
	III	29	40	30	35	29	?	28	31	?	?	29		31,2		
	IV	37	?	55	—	48	?	36	39	?	40	?		42,5		
	V	—	—	—	—	—	—	—	54	—	—	—				
	R	5h	5h	?	—	7h	—	?	3h	—	?	—				
22	I	16	20	17	15	17	14					(34)	(33)	16,5	0	0
	II	22	23	19	18	22	?					(37)	(37)	20,8		
	III	25	29	22	21	30	21					(40)	(41)	24,7		
	IV	48	55	47	29	50	?					(82)		45,8		
	V	—	65	—	40	—	—									
	R	—	7h	8h	?	9h	—									

QUADRO VIII

Tempos de acção do pentobarbital sódico por via rectal

Veículo N.º	Fase	Tempo (minutos)											Médias	Eliminados	Nulos
1	I	3	5	5	5	5	4	3					4,3	0	0
	II	3	6	6	6	6	5	4					5,1		
	III	4	6	6	7	6	5	4					5,4		
	IV	5	10	7	10	10	10	7					8,4		
	V	6	12	8	10	12	?	9					9,5		
	R	?	?	?	5h	?	9h	?							
2	I	6	5	8	6	5	5	6	8	9			6,4	2	2
	II	7	6	9	8	8	7	6	10	11			8,0		
	III	10	7	12	10	10	?	8	13	13			10,4		
	IV	?	10	15	15	?	13	11	15	15			13,4		
	V	—	?	?	?	—	34	14	?	?					
	R	—	?	4h	6h	—	9h	9h	?	?					
3	I	7	6	6	7	6	9	9	6				7,0	0	0
	II	8	7	7	9	7	11	12	7				8,5		
	III	10	8	8	11	8	14	14	9				10,3		
	IV	16	13	13	?	?	?	?	14				14,0		
	V	30	35	23	?	22	?	?	?				25,0		
	R	?	?	8h	?	?	?	?	6h						
4	I	7	9	6	7	10	8	9	10	6	11	7	8,2	0	0
	II	11	14	13	10	13	10	12	13	10	12	9	11,5		
	III	13	17	14	12	15	12	15	16	13	16	13	14,2		
	IV	21	30	?	?	31	22	?	29	?	23	?	26,0		
	V	?	50	?	?	?	?	?	?	?	?	?			
	R	?	?	?	?	?	?	?	5h	?	5h	?			
5	I	9	6	7	6	?	8	8	8	6			7,3	1	1
	II	11	8	9	9	?	11	11	12	7			9,8		
	III	14	?	10	12	15	14	15	14	10			13,0		
	IV	26	21	30	?	25	26	40	20	?			26,9		
	V	?	?	?	?	—	—	—	?	?					
	R	?	?	?	?	—	5h	?	?	?					
6	I	7	8	8	12	10	?	8	9	8	11	7	8,8	2	0
	II	11	12	14	17	13	14	12	12	10	?	9	12,4		
	III	15	19	20	21	15	?	15	16	16	18	13	16,8		
	IV	21	?	—	?	19	30	?	28	?	?	18	23,2		
	V	—	?	—	—	—	—	—	—	?	?	28			
	R	?	—	—	—	?	?	—	>7h	—	—	?			

QUADRO VIII
(Continuação)

Veículo N.º	Fase	Tempo (minutos)											Médias	Eliminados	Nulos
7	I	9	8	7	5	8	7	9	8				7,6	0	0
	II	11	10	9	6	11	8	11	10				9,5		
	III	13	13	11	8	14	10	13	12				11,8		
	IV	—	20	?	11	—	15	—	?						
	V	—	—	—	—	—	?	?	?						
	R	—	?	—	2h	3h	?	—	—						
8	I	12	12	10	9	10	9	10	?				10,3	2	0
	II	?	16	15	13	11	12	12	15				13,4		
	III	14	20	17	15	13	14	16	20				15,6		
	IV	18	—	25	24	27	?	17	28				23,2		
	V	?	—	—	—	—	?	28	—						
	R	?	—	?	6h	?	—	8h	?						
9	I	10	8	9	8	10	10	?	?				9,2	0	0
	II	?	12	10	11	12	13	16	13				12,4		
	III	13	18	12	16	14	14	20	?				15,3		
	IV	23	?	?	24	22	?	28	25				24,4		
	V	?	—	—	?	?	—	?	?						
	R	?	—	—	?	?	—	?	?						
10	I	12	13	14	16	13	?	12	13	11	?		13,0	3	0
	II	14	15	17	18	17	?	14	18	13	?		15,8		
	III	14	17	20	21	19	17	?	21	?	?		18,4		
	IV	24	24	32	?	30	26	39	35	22	22		22,2		
	V	49	—	—	—	36	?	—	—	?	?				
	R	5h	—	2h	—	?	—	—	—	—	>8h				
11	I	8	8	9	12	10	8						9,2	0	0
	II	10	10	11	14	12	11						11,3		
	III	11	12	15	17	14	12						13,5		
	IV	20	18	21	26	22	19						21,0		
	V	—	—	—	—	—	?								
	R	6h	5h	?	?	?	?								
12	I	15	13	13	15	11	13						13,3	1	0
	II	20	17	16	18	14	19						17,3		
	III	26	22	21	23	18	21						21,8		
	IV	—	48	33	?	?	—								
	V	—	—	—	—	—	—								
	R	—	?	8h	—	—	—								

QUADRO VIII
(Continuação)

Veículo N.º	Fase	Tempo (minutos)												Médias	Eliminados	Nulos
13	I	12	11	13	12	15	12							12,5	1	0
	II	14	13	16	15	19	16							15,5		
	III	18	16	20	19	23	19							19,2		
	IV	23	39	?	28	35	25							30,0		
	V	—	—	—	—	—	—									
	R	4h	4h	?	3h	?	?									
14	I	13	14	10	10	12	10							11,5	0	0
	II	16	16	15	13	14	12							14,3		
	III	19	18	22	15	19	15							18,0		
	IV	55	31	?	?	24	40									
	V	—	—	?	?	34	61									
	R	?	?	—	—	?	3h									
15	I	—	—	—	—									—	0	4
	II	—	—	—	—									—		
	III	—	—	—	—									—		
	IV															
	V															
	R															
16	I	?	14	?	14	16	?	10	13	16				13,8?	2	0
	II	?	20	?	17	20	?	15	16	20				18		
	III	?	31	?	20	25	22	18	19	30				23,6		
	IV	63	60	?	?	?	?	45	84	73				65		
	V	—	81	72	?	?	?	?	?	?						
	R	?	?	?	—	?	—	?	?	?						
17	I	21	23	20	25	19	19							21,2	0	0
	II	?	?	22	?	?	?							?		
	III	32	30	26	?	26	25							27,8		
	IV	—	?	—	—	—	—									
	V	—	—	—	—	—	—									
	R	—	—	—	—	—	—									
18	I	45	42	40	37	48	?	?	38	38	27	?		39,4	3	0
	II	55	53	48	58	?	43	47	?	58	37	40		48,8		
	III	80	60	56	78	58	?	?	?	68	53	?		64,7		
	IV	?	82	86	—	64	60	73	60	—	?	—		70,8		
	V	—	—	—	—	75	—	—	—	—	?	—				
	R	—	?	?	—	?	6h	?	?	—	—	—				

QUADRO VIII
(Continuação)

Veículo N.º	Fase	Tempo (minutos)												Médias	Eliminados	Nulos
19	I	95	79	72	—	60								?	0	5
	II	120	99	—	72	80								?		
	III	—	—	—	—	—								—		
	IV															
	V															
	R															
20	I	22	30	19	20	25	?	30	21	?	25	?		24,0	4	2
	II	27	?	?	32	?	32	?	26	?	43	30		31,7		
	III	39	50	?	44	35	?	40	?	55	55	?		45,4		
	IV	55	—	—	—	?	47	75	—	—	78	49		60,8		
	V	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—				
	R	1h	—	—	—	—	2h	?	—	—	?	?				
21	I	18	14	16	12	15	11	18	13	16	?	?	?	14,8	3	2
	II	24	20	23	25	20	26	27	22	26	26	23	21	23,6		
	III	29	25	29	35	25	?	35	30	46	?	?	?	31,8		
	IV	44	45	42	?	32	?	60	?	—	?	?	?	44,6		
	V	—	—	50	65	—	71	—	—	—	—	—	85	67,7		
	R	6h	—	9h	?	—	?	—	—	—	—	—	5h			
22	I	15	12	15	10	11	12	?	?					12,5	1	0
	II	21	16	19	16	16	20	?	?					18,0		
	III	24	19	22	20	24	24	29	31					24,1		
	IV	32	27	40	—	46	31	47	50					39,0		
	V	—	—	—	—	—	—	—	79							
	R	?	?	?	—	?	?	?	> 4h							

por qualquer razão, geralmente por nos terem surgido dúvidas quanto à sua localização mais provável, em face do peculiar comportamento do animal. As outras ausências correspondem a fases que não foram atingidas;

— de um modo igual ao que já acontecera com os coelhos, os supositórios de glicerina foram os mais difìcilmente tolerados, com uma percentagem de rejeições da ordem dos 40 %.

Ao analisar os resultados do pentobarbital tem-se a sensação de uma grande dispersão de resultados, que torna discutível, em muitos casos, a obtenção de médias. Depois, e para um dado excipiente, porque nem todos os animais obedecem à mesma lógica, certas fases estão ausentes, umas vezes por não chegarem realmente a aparecer, outras porque são tão imprecisas que a sua marcação seria uma aventura. É também aparente que na maioria dos casos a absorção não atinge valores suficientemente elevados (ou suficientemente rápidos em face da velocidade de eliminação) para que se verifique uma profundidade superior à fase III, pelo menos com um mínimo de constância.

Os melhores veículos para o pentobarbital parecem ser, dentro dos estudos, os polietilenoglicois, nos quais, pormenor que merece ser destacado, aquela droga se dissolve. Teremos, depois, as fórmulas líquidas (com vantagem, talvez, para o azeite) (fórmula 2), o Myrj (fórmula 18), os glicerídeos semi-sintéticos e outras gorduras emulsionáveis (melhores as fórmulas 12, 11, 10 e menos favorável o Estarinum BB), a manteiga de cacau com Aerosol OT (n.os 7 e 6) e o Suppocire BS_2. Seguem-se a Massa G 35/37 M (fórmula 14), a manteiga de cacau (n.os 3, 4, 5), a glicerina endurecida (fórmula 20) e, ainda mais distantes, o Suppostal N e o NeoSuppostal N (n.os 16 e 17). Não permitem absorção assinalável o estearato de propilenoglicol com p.f. 43-46° (fórmula 15) e os Tweens (fórmula 19).

De tudo isto é, porém, muito pouco o que se pode estabelecer com uma certeza razoável, porque a apreciável dispersão dentro de cada série não favorece conclusões a partir de mé-

dias que não ocupem escalões nìtidamente diferentes. Assim, teríamos em resumo, como excipientes de escolha para supositórios de pentobarbital (quando a rapidez de absorção é condição) os carbowaxes, em especial na fórmula com o número 22 (que, todavia, não tem viabilidade prática); como substitutos só poderemos apontar alguns glicerídeos semi-sintéticos (há uma certa relação entre a hidrofilia da massa e a velocidade de absorção) e a fórmula com Myrj 51, mas esta corrigida, como haveria de ser, na sua consistência e no ponto de fusão (pelo aumento da quantidade de cera), talvez já não viesse a mostrar um aspecto tão favorável. De um modo geral, o pentobarbital não é uma droga adequada para administração rectal (excepto, em certa medida, incorporado em carbowaxes), a não ser que se pretenda um efeito mais tardio ou menos intenso e mais duradouro.

Com o barbitúrico solúvel (pentobarbital sódico) o quadro muda completamente; a absorção é franca e rápida na maior parte dos casos. Os veículos líquidos têm, ainda, a primazia, em especial a água. Segue-se uma série de bases gordas, de tipo glicerídico e, embora as diferenças não sejam de molde a permitir uma proposição concreta, fica-se com a impressão de que a hidrofilia da massa é um factor negativo. Dos excipientes para supositórios o melhor é, ainda, a manteiga de cacau; produtos fortemente emulsivos, que absorvem grandes quantidades de água, como são as fórmulas 17, 18 e 19, dão tempos mais longos. Os polietilenoglicois (n.os 21 e 22) situam-se num plano intermédio. Os piores números são os da glicerina gelatinada (n.º 20), do Myrj (n.º 18) e dos Tweens (n.º 19). O Aldo 25 não permite quaisquer efeitos.

É muito difícil explicar as diferenças encontradas apenas com base nas características até aqui enunciadas, porque há muitos aspectos nos diferentes excipientes que podem influir marcadamente. Deixá-los-emos, porém, para uma análise conjunta dos resultados dos vários ensaios, ficando para já a ideia de que o pentobarbital sódico se absorve muito bem por via rectal, sobretudo em solução aquosa, e que dentro dos exci-

pientes para supositórios se deve preferir uma massa gorda, pouco hidrófila, com um ponto de fusão clara nìtidamente inferior à temperatura do corpo (manteiga de cacau, por exemplo).

Se inscrevermos num sistema de eixos coordenados as várias fases de acção em função dos tempos, obtemos, em pràticamente todos os veículos, quer para o pentobarbital quer para o sal sódico, uma representação quase linear para as três primeiras fases, o que é um indicativo de uma progressão regular da absorção (gráficos 12 e 13). A inclinação da recta depende, fundamentalmente, de duas circunstâncias opostas: velocidade de absorção e velocidade de eliminação. Num aspecto comparativo os traçados são, porém, perfeitamente idóneos para representar a absorção a partir das diferentes fórmulas, para as quais sugerem, mais do que qualquer outra coisa, a capacidade de cedência.

No caso do pentobarbital sódico a fórmula 1 mostra, a par de um início mais precoce, o desenvolvimento mais rápido, evidenciando que não há aqui, pràticamente, interferência do veículo (gráfico 12-a). Esta vai-se acentuando, progressivamente, nas fórmulas 2, 3, 5, 7, 4, etc., (em ordem ao estabelecimento da fase I). Se compararmos o que se passa com as fórmulas 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14 e mesmo a 17 (gráficos 12-c, d, e, f, g, h, i, j, k, m, n, p), podemos reconhecer que a recta tem, nestes casos, uma inclinação aproximadamente semelhante, mas que o seu ponto de partida se situa em tempos diferentes, por vezes apreciàvelmente afastados: aos 7 minutos, por exemplo, para a manteiga de cacau (fórmula 3), cerca dos 10 min. para o Estarinum BB (n.º 8), próximo dos 13 min. para o Massa Mf 13 (n.º 10) e à volta dos 21 minutos no caso do NeoSuppostal N (n.º 17). Isto poderia significar que há diferenças iniciais nestes excipientes no que respeita à passagem a um estado compatível com a libertação da droga em condições de ser absorvida, a qual é depois cedida de modo a que não haja entraves na marcha da absorção. Já para o excipiente n.º 12 e, ainda mais, para os n.ºs 18, 20, 21 e mesmo 22 (menos acentuadamente) (gráficos 12-l, q, r, s, t), a cedên-

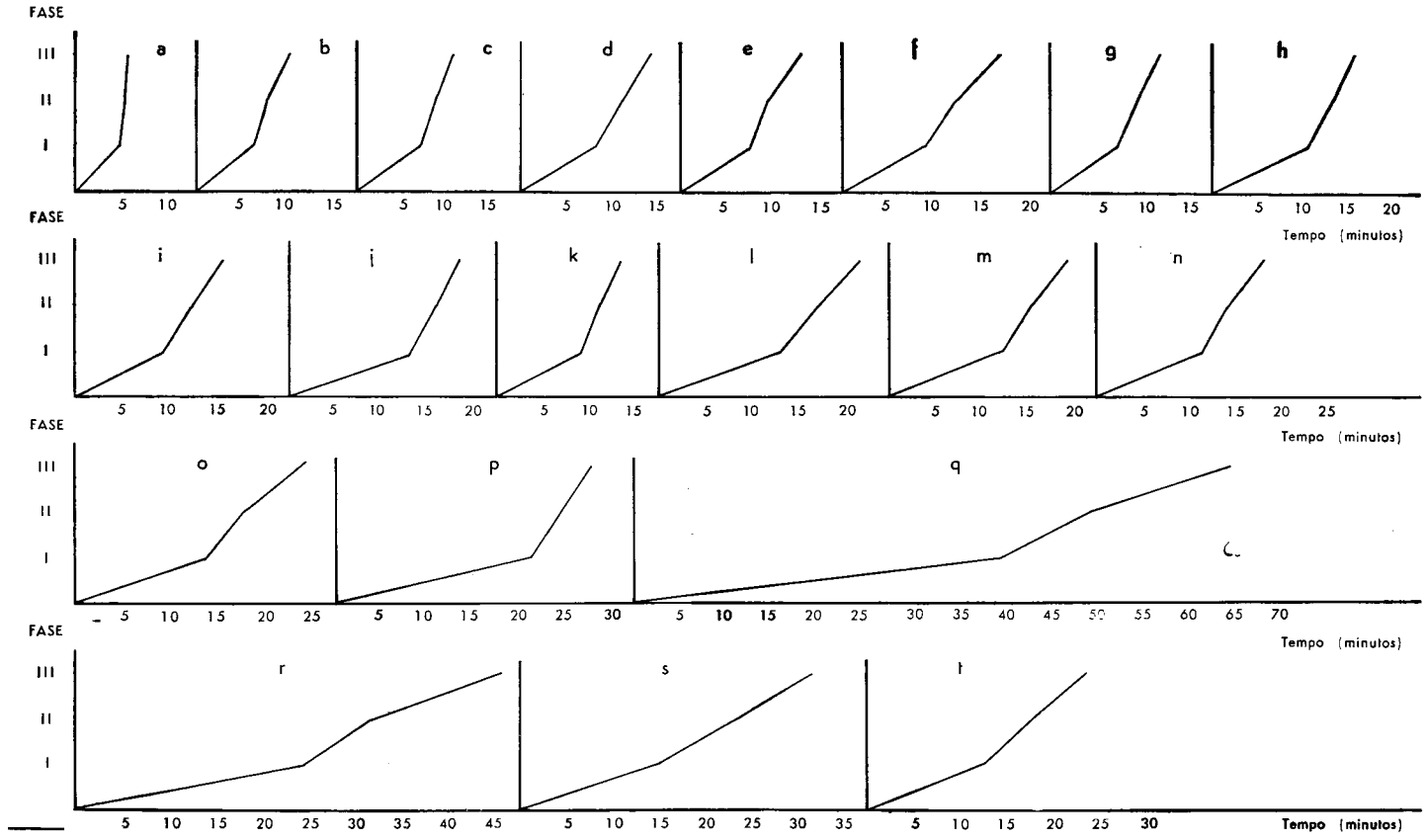


Gráfico 12 (a-t)

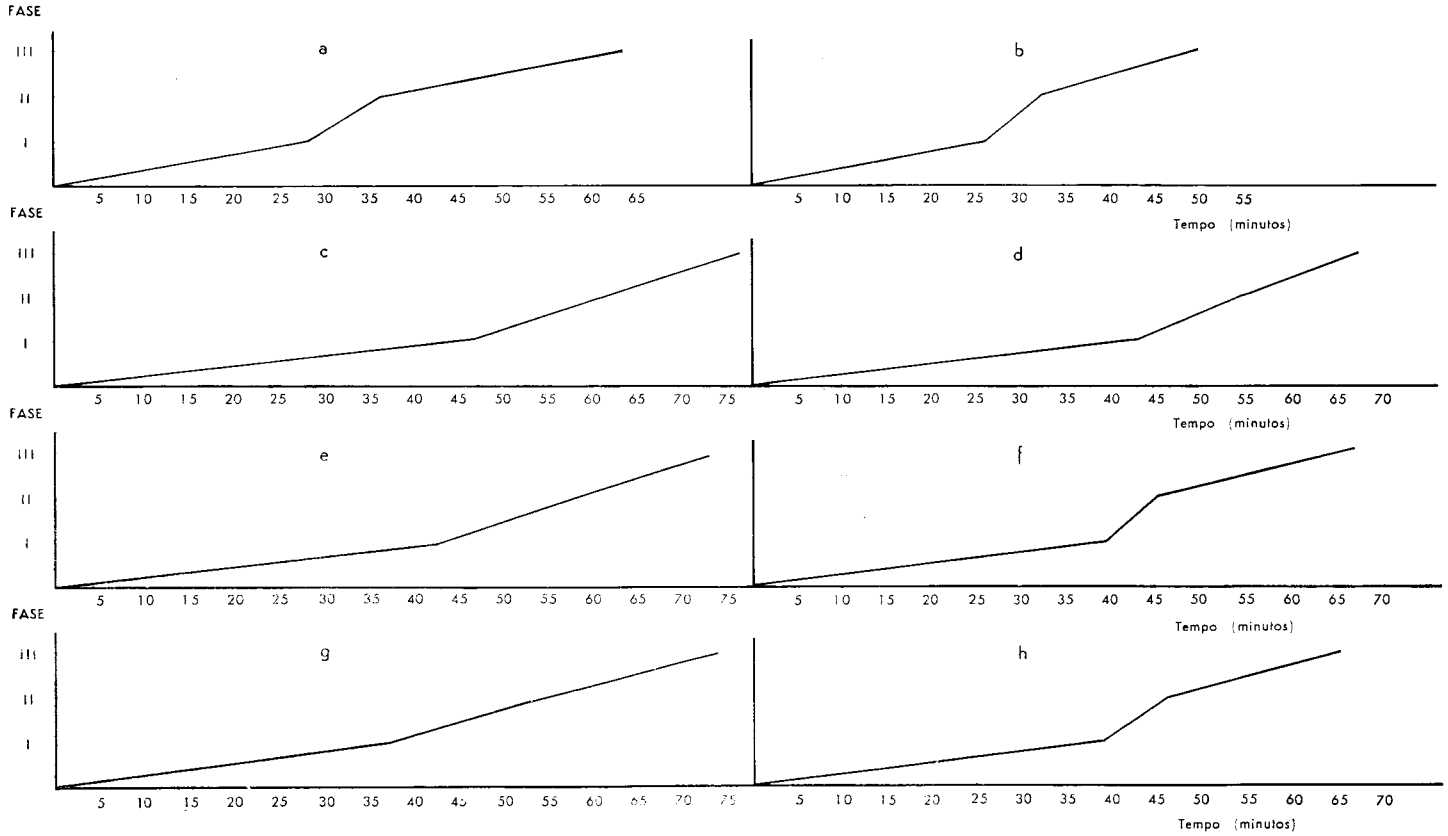


Gráfico 13 (a-h)

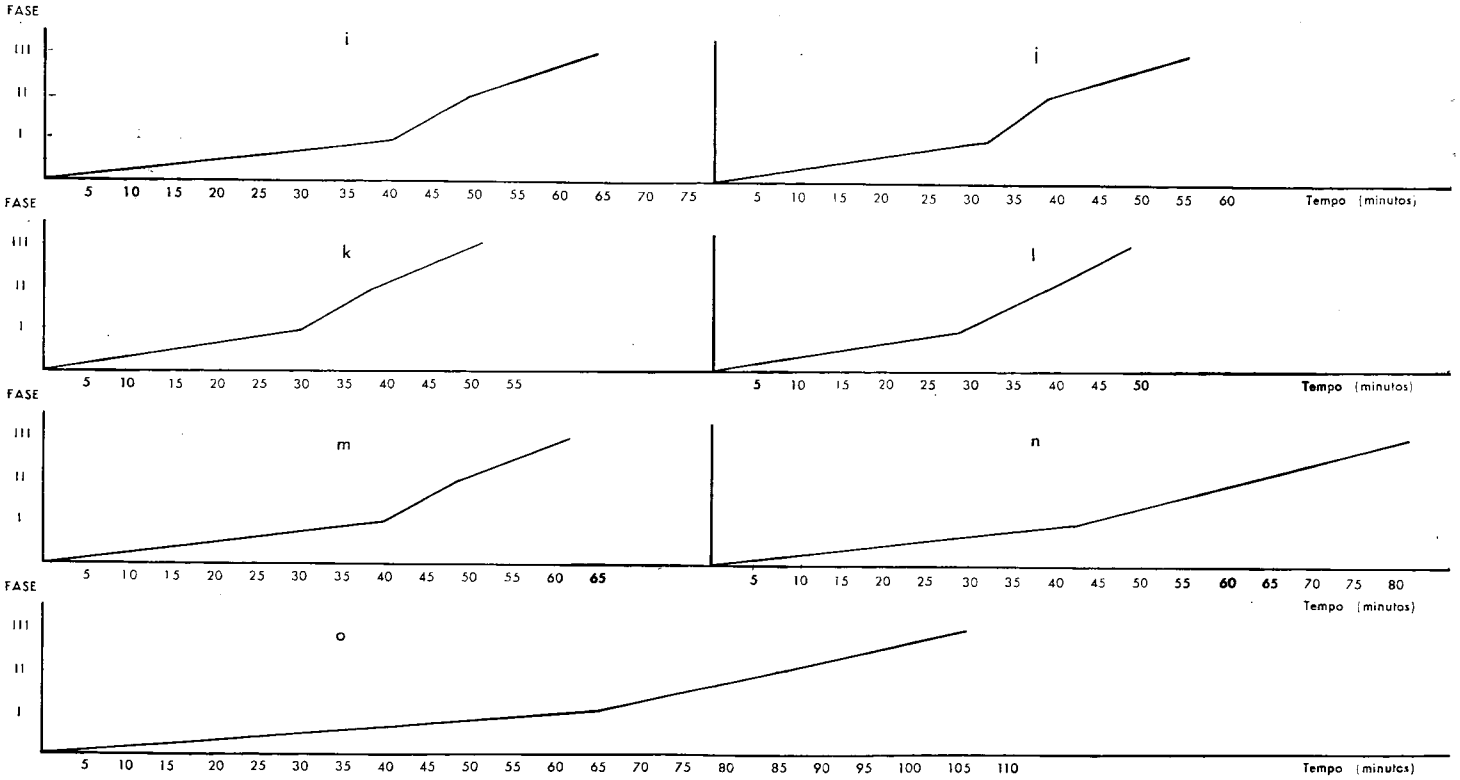


Gráfico 13 (i-o)

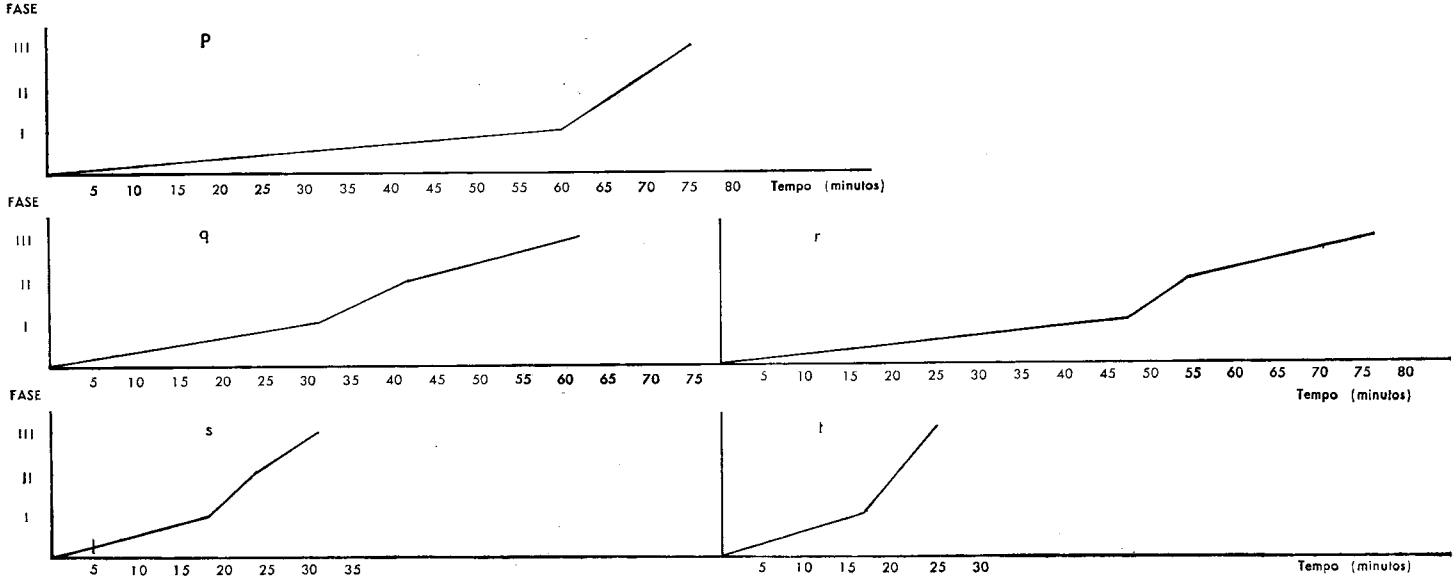


Gráfico 13 (p-t)

cia não parece suficientemente rápida em face da absorção. Não é só o início do processo, mas também a inclinação dos traçados que mostram diferenças nítidas; comparem-se, com efeito, os casos n.os 10, 21, 22 (gráficos 12-j, s, t): o tempo de latência é da mesma ordem de grandeza, mas na primeira fórmula a progressão das fases é mais brusca e nas seguintes mais gradual e contínua.

Vejamos, agora, o caso do pentobarbital: para além dos factores inerentes ao próprio veículo, existe, e numa extensão tal que os pode mascarar, a dificuldade que o barbitúrico encontra em ser absorvido (fórmula 1, gráfico 13-a). Na realidade, a este tipo de representação se subordinam a maior parte dos traçados do pentobarbital na forma ácida, sinónimo de uma absorção lenta e gradual. Se a droga em si é mal absorvida, poderá ver as suas possibilidades ainda mais reduzidas quando se encontra num excipiente pouco conveniente. Os gráficos do pentobarbital ilustram uma série de casos, dos quais tomámos, para exemplo, dois extremos: o Suppostal N (fórmula 16, gráfico 13-o), tipo de base que dificulta o amplo contacto da droga com a mucosa durante o processo, e os carbowaxes (fórmulas 21 e 22, gráficos 13-s, t), que cumprem melhor com as suas funções, que serão, não só a de servir de suporte, mas também a de oferecer a droga em melhores condições, vencendo algumas das suas próprias limitações.

Se bem que a análise da evolução da absorção possa dar informações bastantes úteis sobre as qualidades de um excipiente, não é, todavia, essencial para o estudo comparativo que temos em vista. Criar-nos-ia uma certa confusão lidar, simultâneamente, com uma série de pontos; desde que a absorção parece desenvolver-se com apreciável regularidade tomaremos, daqui em diante, ùnicamente os tempos correspondentes à fase I, sem dúvida a mais importante como índice do processo.

3 — *Determinações dos tempos de liquefacção dos supositórios*

Vários autores a que já fizemos referência, como A. del Pozo, Cemeli, Eckert, Mühlemann, Horsch, Reznek, etc.,

apontam que o estado de fusão à temperatura rectal tem, nos supositórios de base gorda, um papel fundamental nos valores da absorção dos princípios activos. A. del POZO (111) admite, como possível explicação para as diferenças de cedência e absorção a partir de excipientes gordos e hidrosolúveis, o facto de o tempo de dissolução ser mais elevado, nestes últimos, do que o tempo de fusão nos primeiros, e CEMELI e A. del POZO (115) adiantam que o factor que influi principalmente na cedência de bases solúveis em água é o tempo que estas levam a solubilizar-se. SETNIKAR e FANTELLI (25, 143) estabelecem que o supositório deve, para cumprir a sua acção terapêutica, liquefazer-se no recto no mais breve espaço de tempo possível e que este tempo é de tal modo importante para fórmulas de acção geral que lhe devia ser estabelecido um limite. Para REZNEK (144) será de pressupor que um supositório liposolúvel só se torna eficaz quando atinge uma consistência mais ou menos líquida, pelo que a sua escala de fusão não deve exceder a temperatura do corpo. A. del POZO e ANDREU anotam, entretanto, como já vimos, que, se bem que a fusão franca, aumentando a fluidez da massa, permita a melhor separação das substâncias activas (o que foi também apontado nas experiências «in vitro» de ECKERT e MÜHLEMANN), um estado de fusão parcial é compatível com uma boa cedência, embora mais lenta, devido ao grande aumento da superfície de contacto entre o medicamento e a mucosa provocado pela plasticidade no estado pastoso e favorecido pelos movimentos próprios do recto.

Na busca de explicações para as diferenças que observámos entre os valores de absorção com os vários excipientes que utilizámos nos nossos ensaios, admitiremos a possível influência desse aspecto. Até que ponto o tempo de liquefacção de um supositório comandará a absorção? Esta é uma pergunta fundamental mas de difícil resposta. Na realidade, além daquele factor, muitos outros intervêm, uns relacionados com a composição e estrutura física do excipiente, outros, não menos importantes, com as características de solubilidade dos fármacos ou a sua própria natureza química, como notou, por exemplo, HENNIG (cit. in 260). E podem, ainda, passar-se outros fenómenos, dependentes da presença de substâncias auxiliares,

fenómenos de absorção nos veículos emulsão ou mesmo pseudo-emulsão, como apontou CZETSCH-LINDENWALD (221), etc.

Procurámos, então, apreciar os tempos de absorção que obtivemos à luz das características de liquefacção dos excipientes. Para isso utilizámos, simultâneamente, como vimos, dois veículos líquidos (a água e o azeite), de tempo de liquefacção igual a zero, e medimos, por outro lado, este tempo nos sólidos, em determinadas condições. É evidente que, para que haja verdadeiramente pontos de contacto com a realidade, estes ensaios terão que semelhar o mais possível o que se passa no recto. O sistema que improvisámos, se não corresponde a este quesito dá, em todo o caso, resultados que não se afastam muito da lógica e são, sobretudo, úteis para fins comparativos.

Na revisão que fizemos sobre técnicas de estudo dos tempos de fusão ou de dissolução dos supositórios, indicámos algumas em que se adopta o simples princípio de os imergir em água a uma temperatura próxima da do corpo. Um método puramente estático é, porém, muito pouco significativo, porque o supositório pode conservar, ainda, a sua forma a temperaturas para as quais a diminuição da consistência seja compatível com a cedência dos princípios activos no recto. Este modo de ver está patente nas diversas improvisações, que também referimos, de ensaios em condições de esforço.

O aparelho que utilizámos responde às principais exigências básicas. Não é inteiramente original, porque se trata, no fundo, de um conhecido sistema da Erweka Apparatebau G.M.B.H. para determinação dos tempos de desagregação de comprimidos, no qual introduzimos algumas modificações com vista a torná-lo mais adequado para o caso dos supositórios. O aparelho primitivo consta, esquemàticamente, das seguintes partes:

— um copo de vidro, de 1 litro de capacidade, que se enche com o líquido conveniente, mantido, a 37°, num banho termoregulado;
— um suporte de material plástico cujo fundo (sobre o qual irá assentar o comprimido) é de rede de aço com

cerca de 2 mm de abertura e cerca de 0,2 mm de diâmetro de fio. Sobre o comprimido apoia-se uma espécie de calcador, em plástico perfurado, ligado a uma haste que vai fazer funcionar um interruptor de mercúrio quando aquele desce o suficiente em consequência da desagregação da forma farmacêutica.

— um motor eléctrico ligado a uma roda de ressaltos que confere ao suporte um movimento oscilante, constituído por 9 deslocações curtas e rápidas e 1 mais profunda, em repetição periódica. Acciona, simultâneamente, um mecanismo de relojoaria que dá, por leitura directa, os tempos de desagregação. Estes movimentos são sustidos quando a inclinação do interruptor atinge um grau suficiente.

As modificações a que procedemos podem ser vistas na figura 32 e foram, fundamentalmente:

— a substituição do termómetro de contacto, que é de temperatura fixa (37°), por um de temperatura variável. Escolhemos, por ser mais próxima da dos dois animais com que trabalhámos, a temperatura de 38°;

— a substituição da roda de ressaltos por outra que permite um movimento constante, mais lento (12 oscilações por minuto), sem golpes bruscos e mais profundo (12 mm de amplitude). Tivemos por finalidade defender o supositório de choques que, esmagando-o prematuramente, pudessem falsear os resultados;

— a substituição do calcador por um de base não em plástico perfurado, mas de rede igual à do fundo do suporte e com o peso total de 15 gramas. Consegue-se, assim, uma melhor circulação da água à volta do supositório e podem ensaiar-se massas dotadas de grande viscosidade ou que não atingem a fusão franca à temperatura considerada. O peso do calcador foi estabelecido de acordo com os excipientes com que trabalhámos, suficiente para achatar o supositório quando este amolece, mas não

excessivo, para evitar uma deformação precoce, distante, ainda, de uma zona compatível com o processo da absorção rectal;

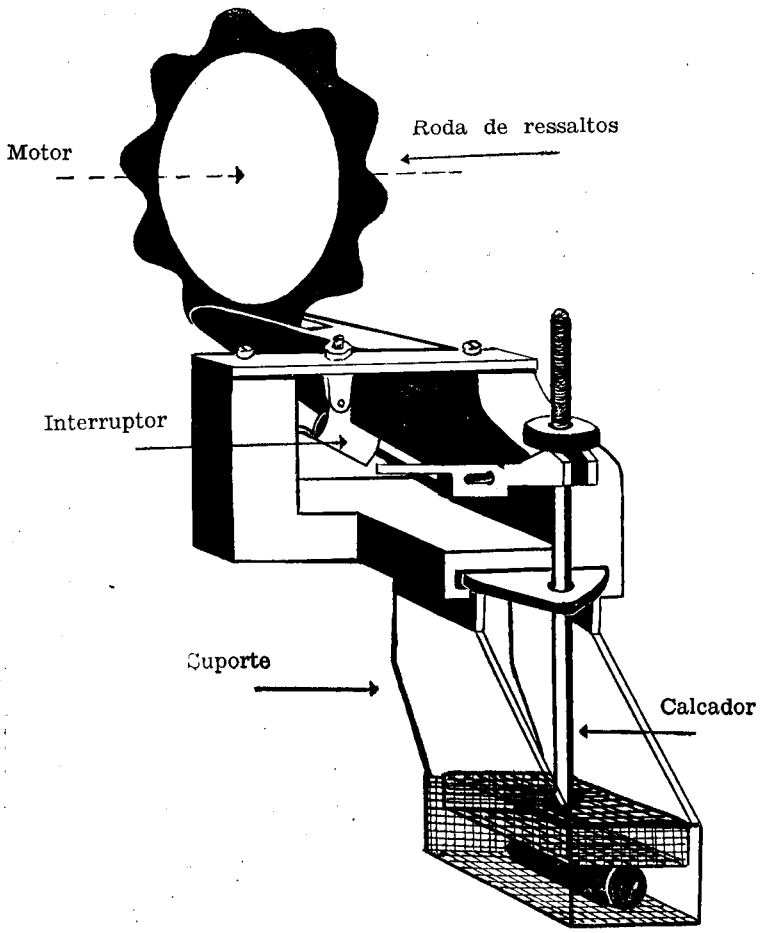


Fig. 32

— a adaptação de um sistema de agitação da água do copo, constituído por um agitador de argola que se desloca verticalmente com uma frequência de 30 movimentos por minuto. Assegura-se, deste modo, uma

melhor constância de temperatura e uma distribuição mais uniforme no seio da massa líquida sem que se criem, contudo, correntes demasiado intensas, susceptíveis de falsear os tempos de liquefacção, sobretudo os de dissolução das massas hidrosolúveis.

Como meio líquido utilizámos a água destilada.

Numa primeira série de ensaios determinámos os tempos de liquefacção dos excipientes puros; para isso moldámos supositórios com 2 gramas, que é a ordem de grandeza dos que utilizámos nos ensaios em animais. Noutro grupo de ensaios encarámos o que se passa com os supositórios medicados.

Os resultados constam do quadro IX. Nele se podem ver os tempos de liquefacção das formas aproximadamente correspondentes, em idade, às utilizadas nos ensaios de absorção e, para apreciar o efeito do envelhecimento, em supositórios com alguns meses ou anos de armazenagem.

Análise dos resultados

A principal crítica que, quanto a nós, se pode por ao método, é o grande volume de água que se utiliza (cerca de 1 litro). Nos excipientes gordos, mesmo com características emulsivas, mas que fundem ou amolecem apreciàvelmente a uma temperatura inferior à rectal, a influência será, certamente, menos de considerar. Outrotanto não acontece, todavia, com os excipientes hidrosolúveis, muito particularmente no caso dos Tweens (fórmula 19), que se dissolvem num tempo curto naquele volume de água, mas que, com quantidades reduzidas (portanto mais de acordo com o que encontrarão no recto), tomam um aspecto de mucilagem, mais ou menos consistente, a partir da qual a cedência se fará, provàvelmente, com alguma dificuldade. Este facto é confirmado pelos desfavoráveis tempos de absorção que encontrámos com este excipiente. Nas restantes bases hidrosolúveis os tempos de dissolução não se afastam, sensìvelmente (talvez com uma

QUADRO IX

Tempos de liquefacção de vários excipientes e supositórios (minutos)

Veículos N.º	Excipiente puro		Com estricnina		Com Sulfato de estricnina		Com Pentobarbital		Com Pentobarbital sódico	
	Idade	T. L.	Idade	T. L.	Idade	T. L.	Idade	T. L.	Idade	T. L.
3	3 dias	3,4	3 dias	3,5	5 dias	3,3	3 dias	3,3	3 dias	3,6
			1 ano	5,3			1 mês	4,3	1 mês	5,2
	2 anos	4,6	2 anos	6,0	18 meses	5,7	6 meses	6,3	1 ano	6,7
			3 anos	7,5	3 anos	6,7	18 meses	6,6	18 meses	7,6
4			3 dias	4,0	3 dias	3,8	5 dias	3,6	5 dias	3,7
			1 ano	5,3			8 meses	?	8 meses	?
			3 anos	7,7	3 anos	5,4	1 ano	6,0	1 ano	13,5
5			4 dias	3,6	5 dias	3,4	3 dias	3,7	3 dias	3,8
							15 dias	4,0	15 dias	4,1
			2 anos	6,9	2 anos	6,6	4 anos	7,0	4 anos	6,8
6			10 dias	3,3	3 dias	3,0	6 dias	3,4	3 dias	4,3
									6 meses	7,3
			1 ano	5,0	1 ano	5,2			1 ano	8,0
			2 anos	6,0	2 anos	5,8	18 meses	4,3	18 meses	9,3
7			10 dias	3,2	3 dias	3,1	3 dias	3,1	3 dias	3,7
							6 meses	6,0	6 meses	7,5
			2 anos	5,5	2 anos	5,3	18 meses	?	18 meses	10,3
8	5 dias	7,0	3 dias	7,0	3 dias	7,5	6 dias	7,7	6 dias	7,8
	15 meses	11,5	2 anos	11,2	2 anos	11,2	1 ano	11,5	1 ano	18
			3 anos	15,0	3 anos	15,8			15 meses	21,8
9	3 dias	9,1	3 dias	9,3	3 dias	9,5	5 dias	9,0	4 dias	9,8
	2 meses	9,4					6 meses	13,8	6 meses	24,0
			2 anos	15,5	2 anos	13,8				
10	3 dias	6,0	4 dias	6,0	4 dias	6,2	3 dias	6,3	4 dias	6,3
	1 ano	6,1					1 ano	6,5	2 anos	85?
	2 anos	6,2	2 anos	5,8	2 anos	5,5	2 anos	6,8	3 anos	95?
11	3 dias	6,0	3 dias	6,3	4 dias	6,0	3 dias	6,5	5 dias	6,3
	30 dias	6,0					6 meses	6,2		
			1 ano.	9,0	1 ano	8,8			1 ano	25?
12	3 dias	6,8					4 dias	6,8	4 dias	7,1
	6 meses	7,2					6 meses	7,0	6 meses	?
	1 ano	7,0								

QUADRO IX

(continuação)

Veículos N.º	Excipiente puro		Com Estricnina		Com Sulfato de estricnina		Com Pentobarbital		Com Pentobarbital sódico	
	Idade	T. L.	Idade	T. L.	Idade	T. L.	Idade	T. L.	Idade	T. L.
13	5 dias	7,9	3 dias	7,8	3 dias	7,8	7 dias	7,5	4 dias	7,6?
	6 meses	8,9	6 meses	7,5			6 meses	8,0	6 meses	30
			1 ano	10,0	1 ano	9,6	1 ano	11,0		
14	4 dias	6,0	6 dias	6,5	6 dias	6,7	3 dias	5,8	5 dias	6,0
	30 dias	10,3	30 dias	?	30 dias	?	6 meses	?	6 meses	?
16	1 dia	20,0	5 dias	16,3	4 dias	18,6	3 dias	17,0	4 dias	17,0
	8 dias	24,0	6 meses	10,5	6 meses	10,0				
	1 mês	24,0	1 ano	10,5	18 meses	8,8				
	>4 anos	16,5	3 anos	9,6			2 anos	7,5?	2 anos	40,5
17	1 hora	50,0	8 dias	12,5	3 dias	13,8	3 dias	10,0	3 dias	11,3
	1 dia	32,5	15 dias	11,5	1 mês	14,5	2 meses	14,0	15 dias	8,8
	3 dias	32,0	1 mês	10,0					3 meses	16,0
	3 meses	23,0								
	>4 anos	9,5								
18	3 dias	5,0	3 dias	5,5	5 dias	6,0	3 dias	3,8	8 dias	6,2
	1 mês	10,0							15 dias	12,0
							6 meses	32,3		
			3 anos	67,0	3 anos	65,0	2 anos	47,0	18 meses	45,0
19	5 dias	6,0	3 dias	6,8	3 dias	6,2	3 dias	7,0	3 dias	7,0
	1 mês	8,5?					2 meses	7,5		
			2 anos	11,2	2 anos	9,7	1 ano	7,8	1 ano	?
20	1 dia	12,0?	3 dias	8,1	3 dias	7,9	5 dias	8,0	4 dias	6,9
	2 meses	8,3					3 meses	14,0	3 mees	7,8
							18 meses	27,0	16 meses	7,0
	2 anos	?	3 anos	7,0	3 anos	6,8	30 mees	30,0	18 meses	8,0
21	3 dias	26,0	3 dias	28,0	3 dias	27,5	3 dias	31,0	3 dias	30,5
	1 mês	26,5					6 meses	36,0		
	3 meses	26,0	18 meses	36,0			18 meses	33,0	1 ano	39,0
			2 anos	39,0	3 asos	24?	38 meses	36,0	18 meses	40,0
22	3 dias	23,0	3 dias	21,0	3 dias	21,0	3 dias	23,0	3 dias	25,0
	3 meses	23,5	1 ano	37,5	1 ano	40,0	1 ano	40,0	1 ano	37,0
			3 anos	50?	4 anos	44,5				

NOTA: a presença de uma interrogação à frente de um resultado significa que não pudemos dispor de elementos de confirmação e que essa é a tradução de um único ensaio. Quando não existe número, mas apenas um ponto de interrogação, isso significa que os tempos são longos e muito imprecisos por transformação do supositório numa massa mucilaginosa.

T.L. = tempo de liquefacção

certa reserva para a glicerina gelatinada) (fórmula 20), dos encontrados por outros autores, nem contrariam as taxas de absorção rectal que verificámos.

No que se refere aos excipientes gordos, encontrámos à cabeça, com menor tempo de liquefacção, a manteiga de cacau. Isto não surpreende em face do seu mais baixo ponto de fusão e da temperatura que utilizámos no banho. Deve notar-se, todavia, que pode haver diferenças apreciáveis segundo a procedência da amostra. Assim, pudemos encontrar noutro lote (que não foi o utilizado nos ensaios de absorção) 4,8 minutos aos três dias e 5,1 minutos ao fim de um ano.

À manteiga de cacau seguem-se uma série de excipientes do tipo dos glicerídeos semi-sintéticos (n.os 8, 9, 10, 11, 12, 13), o Myrj (n.º 18) e os Tweens (n.º 19), todos com tempos aproximados, pelo menos inicialmente, sendo um pouco mais elevado o do Estarinum BB trabalhado por pressão. Este achado é, porém, pouco representativo porque poderá, eventualmente, variar em função da pressão exercida durante o fabrico dos supositórios.

O Suppostal N e o NeoSuppostal N (excipientes 16 e 17) apresentam tempos de liquefacção a princípio relativamente altos. Os resultados são um pouco erráticos, já que estas bases não fundem completamente, nem se dissolvem, antes amolecem, dando lugar a uma espécie de papa que dificulta e torna pouco previsível a descida do calcador.

Este tipo de ensaios não nos ocorreu senão tardiamente, pelo menos em relação à época em que iniciámos os nossos estudos sobre supositórios. Não conseguimos, por isso, dispôr sempre de amostras com o tempo de armazenagem conveniente, o que deu origem a algumas lacunas. A despeito disso, temos ainda elementos que nos permitem tecer algumas considerações sobre o comportamento da maior parte das bases com a idade e sobre a influência que as drogas incorporadas poderão ter nos tempos de liquefacção. Encaremos, em particular, cada uma das fórmulas:

— manteiga de cacau (fórmulas 3, 4, 5, 6 e 7): há, ao que parece, um moderado aumento do tempo de fusão

com o envelhecimento. Este aumento será influenciado de um modo semelhante pelas diferentes drogas. Torna-se muito mais nítido, todavia, nas fórmulas pseudo-emulsão, que contêm água (n.os 4, 6 e 7), em presença do pentobarbital sódico. Estes últimos supositórios, quando contam alguns meses ou anos de preparação, não se liquefazem completamente, transformando-se, ao fundir, numa massa gelatinosa;

— Estarinum BB (fórmulas 8 e 9): é sensível, também, quer nas fórmulas preparadas por fusão quer nas comprimidas, a diminuição da fusibilidade com o tempo. Embora estes supositórios não tenham levado água, o pentobarbital sódico age no mesmo sentido do observado na manteiga de cacau e até de uma forma mais pronunciada;

— Massa Mf 13 (fórmula 10): não há, aparentemente, alterações dos tempos de liquefacção com excepção, ainda, nos supositórios com pentobarbital sódico. A espécie de papa em que estes se transformam torna pràticamente impossível a observação do termo do ensaio;

— Suppocire (fórmulas 11, 12 e 13): nota-se um aumento, embora pouco acentuado, dos tempos de liquefacção com a idade. A falta de supositórios para as datas convenientes não nos permite adiantar mais, excepto que, pelo menos para o Suppocire AM e o Suppocire BS_2, se pode reconhecer um efeito do barbitúrico sódico semelhante ao já atrás citado;

— Massa G 35/37 M (fórmula 14): sòmente em supositórios recentes é possível marcar o tempo de liquefacção, que é baixo. As fórmulas com mais de 30 dias amolecem ao fim de poucos minutos, mas não se liquefazem, impedindo a queda da sobrecarga;

— Suppostal N (fórmula 16): este excipiente não funde completamente à temperatura considerada e as medidas sofrem, com esse facto, no que diz respeito à precisão. Há, entretanto, uma sugestão de que o tempo de liquefacção, em vez de aumentar, com a idade, diminui, sendo essa baixa favorecida ou acelerada pela presença das

drogas, com excepção do pentobarbital sódico. Assinale-se que o amolecimento, embora ainda não consentâneo com o termo do ensaio (passagem da massa através da rede do calcador), é mais precoce do que o que os tempos marcados fazem supor. Notemos, também, por outro lado, as variações, por vezes acentuadas, que se verificam com supositórios da mesma fórmula;

— NeoSuppostal N (fórmula 17): observámos, com esta base, uma circunstância extremamente curiosa, já aparente no Suppostal N, como referimos, mas aqui mais seguramente diagnosticada. Repare-se que o tempo de liquefacção de um supositório (diríamos, com mais propriedade, o tempo de amolecimento crítico porque, como acontece com o Suppostal, esta massa não se liquefaz), que é de cerca de 50 minutos ao fim de 1 hora de preparação, baixa para os 32 minutos ao fim de alguns dias, para cerca de 20 minutos ao cabo de 3 meses e é, depois de alguns anos, inferior a 10 minutos. As drogas consideradas trazem imediatamente este tempo de liquefacção para valores baixos. Não conseguimos, por muito que nos pese, encontrar uma explicação satisfatória para o fenómeno;

— excipiente com Myrj 51 (fórmula 18): as medidas são pouco constantes porque os supositórios, mesmo de idêntica proveniência, algumas vezes dissolvem-se, mas outras amolecem. É evidente, todavia, que o tempo de liquefacção, inicialmente baixo, aumenta com o decorrer dos meses.

— Tweens (fórmula 19): os tempos de liquefacção são reduzidos e não há indicações seguras de um aumento apreciável nem com o envelhecimento nem com a adição de fármacos. Todavia, como assinalámos, os Tweens solubilizam-se fàcilmente em presença de uma tão avultada quantidade de água como a que faz parte do banho. Outrotanto não acontece se o volume líquido é pequeno;

— glicerina gelatinada (fórmula 20): os supositórios com estricnina e sulfato de estricnina não mostram

diferenças notáveis, mesmo quando considerados a grande distância; há, talvez, uma pequena tendência para uma diminuição dos tempos de dissolução. Nos supositórios com pentobarbital sódico este estado de coisas parece ter-se invertido. Todavia, as diferenças não são suficientemente marcadas para, em face da sensibilidade do método, podendo ser consideradas como ponto assente. Já não restam dúvidas, entretanto, no caso do pentobarbital, em que se encontra uma subida muito acentuada e regularmente progressiva da duração da dissolução;

— carbowaxes (fómula 21) e carbowaxes adicionados de água (fórmula 22): faltaram-nos, aqui, os elementos para uma pronúncia segura em todos os casos. Podemos adiantar, entretanto, que o envelhecimento se acompanha de aumento dos tempos de dissolução, o que ocorre, também, pràticamente, em todos os casos da fórmula 22. Isto não surpreende, todavia, porque os supositórios com água, embora de início mais ràpidamente solúveis, vão-se desidratando com o decorrer do tempo, tornando-se, em geral, secos, duros, granulosos e friáveis.

As conclusões destes ensaios podem resumir-se do seguinte modo: em quase todos os excipientes se observa uma subida dos tempos de liquefacção com a idade; a glicerina gelatinada, o Suppostal N e o NeoSuppostal N serão excepções, com a particularidade de, nestes últimos, o fenómeno tomar um caminho inverso; os excipientes gordos adicionados de água ou dotados de características emulsivas não fundem tão ràpidamente (nalguns casos não chegam mesmo a fundir completamente, mas apenas a amolecer) quando são formulados com pentobarbital sódico; o tempo de dissolução dos supositórios de pentobarbital em glicerina endurecida aumenta, progressivamente, no decurso da armazenagem.

Os supositórios foram quase sempre vazados em moldes-embalagem de polietileno e conservados, em condições ambientes, dentro de caixas de cartão. Nos casos em que o seu destaque dos moldes era muito difícil (fórmulas 18 e 20) procedeu-se ao fabrico em formas metálicas, envolvendo-os, depois, em

papel de estanho, o que se fez, também, para os preparados por pressão (fórmula 9).

Quando se comparam os tempos de liquefacção dos supositórios, obtidos dentro dos primeiros dias de fabrico (próximos, portanto, das datas mais frequentes de utilização), com os resultados dos ensaios de absorção (quadro X) não se pode dizer, na realidade, que se infira imediatamente uma relação tão evidente que possa, por si só, explicar as diferenças nas respostas dos animais. Há, todavia, duas circunstâncias a ter em conta: a primeira diz respeito ao método, que não reproduz, necessàriamente, o que se passa ao nível do recto (*); todavia, se os resultados carecem de fidelidade em valor absoluto (muito embora estejam dentro do que seria legítimo esperar e não se afastem, exageradamente, do que tem sido sugerido por ensaios «in vivo» para algumas massas), outrotanto não sucede quando considerados em valor relativo, pelo menos para a maioria das fórmulas. Como segunda circunstância, pode apontar-se que as diferenças entre os tempos de absorção não podem ser explicadas apenas com base na demora da liquefacção rectal. São tantas, com efeito, as condicionantes da absorção que, afora os casos extremos (como a transição de veículos líquidos para sólidos, tempos de fusão exagerados ou tempos de dissolução excessivos), não se pode discutir este aspecto isoladamente. É essa a razão por que nos dispensamos de o fazer neste momento, deixando-o para a análise final dos resultados.

(*) — Uma falha deste método, bem como de outros de igual fundamento, diz respeito ao tempo de liquefacção que se determina, o qual corresponde a uma fase de consistência compatível com a passagem da maior parte do produto através da rede do aparelho. Quer isto dizer que o processo pode ser igualmente veloz numa massa gorda que atinge o ponto da transparência à temperatura do ensaio e numa outra que a tal não chega, mas amolece apreciàvelmente. Ora o estado da fusão parece ser, exactamente, um dos factores de maior importância nos mecanismos da absorção. O facto já tinha sido apontado por vários autores e, recentemente ainda, NEUWALD E KUNZE (294) o evidenciaram em seres humanos.

QUADRO X

Comparação entre os tempos de liquefacção (T. L.) em minutos, e os tempos de acção (minutos) das diferentes fórmulas utilizadas

Veículo N.º	Estricnina		Sulfato de Estricnina		Pentobarbital		Pentobarbital sódico	
	T. L.	Tétano	T. L	Tétano	T. L.	Fase I	T. L.	Fase I
1	0	15,1	0	7,4	0	28,9	0	4,3
2	0	37,0	0	16,2	0	20,9	0	6,4
3	3,5	44,9	3,3	14,7	3,3	45,7	3,6	7,0
4	4,0	45,4	3,8	9,7	3,6	42,7	3,7	8,2
5	3,6	—	3,4	—	3,7	42,3	3,8	7,3
6	3,3	24,8	3,0	22,3	3,4	39,3	4,3	8,8
7	3,2	—	3,1	—	3,1	36,2	3,7	6,7
8	7,0	26,6	7,5	15,7	7,7	38,7	7,8	10,3
9	9,3	28,0	9,5	16,0	9,0	40,1	9,8	9,2
10	—	—	—	—	6,3	31,9	6,3	13,0
11	6,3	35,8	6,0	20,7	6,5	30,0	6,3	9,2
12	—	—	—	—	6,8	28,5	7,1	13,3
13	7,8	83,0	7,8	29,3	7,5	39,2	7,6	12,5
14	6,5	59,7	6,7	72,0	5,8	41,5	6,0	11,5
15	—	—	—	—	∞	nulo	∞	nulo
16	16,3	58,0	18,6	24,6	17,0	45-75	17,0	13,8?
17	12,5	61,8	13,8	29,2	10,0	59,2	11,3	21,2
18	5,5	34,8	6,0	22,5	3,8	31,0	6,2	39,4
19	6,8	91,8	6,2	64,6	7,0	nulo	7,0	60-95?
20	8,1	29,0	7,9	33,8	8,0	47,0	6,9	24,0
21	28,0	33,6	27,5	19,6	31,0	18,5	30,5	14,8
22	21,0	39,1	21,0	23,5	23,0	16,5	25,0	12,5

B — **Absorção por via oral, via intramuscular e via intraperitoneal**

Quando se pretende discutir as vantagens da administração por via rectal a absorção surge, lògicamente, como um dos aspectos fundamentais. E interessa, então, saber não sòmente que circunstâncias pertinentes aos fármacos e ao veículo a podem influenciar, mas também qual o seu valor em relação a outras vias de introdução de medicamentos. Este ponto tem sido, porém, segundo pudemos depreender, preterido em relação ao primeiro, já que são mais raros os trabalhos que o tratam e, na sua maioria, quase inconsistentes, pois só muito raramente aqueles dois eventos terão sido encarados em conjunto e com idêntica profundidade. A verdade é que, para se poderem avaliar os méritos da via rectal, há que proceder primeiro, dada a considerável influência do binómio excipiente-medicamento na absorção, a um estudo neste campo e estendê-lo, depois, a outras vias com as mesmas drogas e nas mesmas espécies animais. Este foi, por isso, um dos assuntos por que nos interessámos, embora sem ter por pretensão o preenchimento de uma lacuna, mas apenas a de conferir um maior alcance aos resultados que obtivemos nos ensaios por via rectal.

Como animais usámos, ainda, o coelho e o gato. As drogas foram as consideradas anteriormente, administradas, agora, pelas vias oral, intramuscular e intraperitoneal. Dispensámos a via intravenosa porque, nesta, a velocidade de instalação dos efeitos é, numa formulação adequada, extremamente rápida e bem conhecida, e não há aqui, pròpriamente, fenómenos de absorção que condicionem os níveis sanguíneos responsáveis pelas acções farmacológicas das drogas.

Os veículos utilizados foram apenas a água e o azeite neutro, este como representante lipófilo, ambos ensaiados, também, por via rectal (o que tem um certo interesse comparativo) e que podem, sem grande distorção do que acontece na prática, ser fàcilmente administrados pelas vias que considerámos. Seria interessante analisar, igualmente, o comportamento de emulsões, a influência de agentes tensioactivos ou de veículos

hidrosolúveis como os polietilenoglicois. Isto levar-nos-ia, porém, muito longe e para o que pretendíamos, ou seja «medir» a velocidade e a extensão da absorção rectal pelos padrões de outras vias, bastavam-nos os casos considerados.

As disposições experimentais que seguimos subordinaram-se, na escolha dos animais e nas suas condições de manutenção e de preparação (com exclusão, evidentemente, da limpeza do recto, aqui desnecessária) às já referidas. Obedecemos às mesmas precauções na confecção das fórmulas e servimo-nos de uma posologia idêntica à da vida rectal.

A administração foi efectuada com uma seringa de vidro, adaptada, no caso da via oral, a uma delgada sonda de polietileno flexível. Para a sua passagem introduzimos, prèviamente, entre os dentes do animal, um pequeno tubo metálico. Para o caso dos gatos servimo-nos do sistema que já descrevemos, com as adaptações que se podem ver na figura 32.

Os resultados estão incluídos nos quadros XI e XXII

Estricnina e sulfato de estricnina

É notório que, quaisquer que sejam as formas da droga ou os veículos, os tempos de aparecimento do tétano após administração oral são extremamente irregulares. A estricnina em azeite não é absorvida em níveis significativos; as restantes formulações comportam-se de molde a não permitir que se apontem vantagens seguras para uma ou outra. Talvez a suspensão oleosa do sulfato apresente, ainda assim, uma escala de valores um tanto menos elevada. De concreto, porém, só se pode dizer que este alcalóide se absorve mal «per os» no coelho. Esta conclusão é, aliás, apoiada pelas palavras de VALETTE (296), que indica que a mucosa gástrica dos herbívoros é pouco permeável para os alcalóides e, ainda mais, por SOLMANN (297), para quem a estricnina não será absorvida no estômago do coelho. Haverá a contar com a incerteza do trânsito para o intestino, com as condições locais do pH, etc. A esta incerteza some-se, algèbricamente, a certeza de que este alcalóide é eliminado ou destruído no organismo relativamente depressa (SOLMANN) e ter-se-á, a

QUADRO XI

Tempos de aparecimento do tétano após administração de Estricnina por via oral

Veículo N.º	Tempo (minutos)												Médias	Eliminados	Nulos
1	80	69	38	65	30	86	40						30-86	0	1
2	—	—	—	—	—	—	—						—	0	6

QUADRO XII

Tempos de aparecimento do tétano após administração de Sulfato de estricnina por via oral

Veículo N.º	Tempo (minutos)												Médias	Eliminados	Nulos
1	30	60	69	80	43	97	64	70					30-97	0	3
2	59	60	26	45	38	52							26-60	0	4

QUADRO XIII

Tempos de aparecimento do tétano após administração de Estricnina por via intramuscular

Veículo N.º	Tempo (minutos)												Médias	Eliminados	Nulos
1	16	15	13	14	18	13							14,8	0	0
2	11	12	10	14	15	12	12	9	8				11,4	2	0

QUADRO XIV

Tempos de aparecimento do tétano após administração de Sulfato de Estricnina por via intramuscular

Veículo N.º	Tempo (minutos)												Médias	Eliminados	Nulos
1	5	6	6	5	5	5							5,3	0	0
2	8	6	7	6	6	7							6,7	0	0

QUADRO XV

Tempo de aparecimento do tétano após administração de Estricnina por via intraperitoneal

Veículo N.º	Tempo (minutos)												Médias	Eliminados	Nulos
1	10	15	13	12	10	9	15						12,0	1	0
2	17	24	16	22	20	16							19,2	0	0

QUADRO XVI

Tempo de aparecimento do tétano após administração do Sulfato de estricnina por via intraperitoneal

Veículo N.º	Tempo (minutos)												Médias	Eliminados	Nulos
1	5	4	5	3	4	3							4,0	0	0
2	7	9	10	8	8	6	9						8,1	0	0

QUADRO XVII

Tempos de acção do Pentobarbital por via oral

Veículo N.º	Fase	Tempo (minutos)												Médias	Eliminados	Nulos
1	I	16	15	19	20	16	14	12	11					15,4	3	0
	II	20	?	?	?	?	?	19	12					?		
	III	33	32	30	30	31	29	27	31					30,2		
	IV	53	47	70	49	?	?	43	?					52,4		
	V	—	—	—	—	—	—	—	—							
	R	8h	7h	6h	>5h	?	?	3h	?							
2	I	14	12	17	11	12	10	14	?	?				12,9	4	1
	II	16	15	?	13	15	13	?	18	20				15,7		
	III	18	18	24	15	18	15	21	?	22				18,9		
	IV	30	38	32	25	?	?	31	28	33				32,1		
	V	?	?	?	44	?	?	54	?	50						
	R	?	7h	?	?	—	—	7h	?	?						

QUADRO XVIII

Tempos de acção do Pentobarbital sódico por via oral

1	I	5	6	4	5	5	5							5,0	0	0
	II	7	7	5	6	6	6							6,2		
	III	9	7	6	8	6	7							7,2		
	IV	?	12	7	12	11	9							10,2		
	V	28	25	?	15	14	11									
	R	?	7h	?	5h	>9h	>9h									
2	I	4	3	4	2	2	3	4	5	4				3,4	4	0
	II	6	3	5	3	3	5	5	6	5				4,6		
	III	7	5	6	4	4	8	7	7	6				6,0		
	IV	9	7	11	6	6	?	10	12	10				8,9		
	V	12	9	13	6	7	?	12	?	12				10,1		
	R	?	9h	?	6h	>9h	?	?	?	8h						

QUADRO XIX

Tempos de acção do Pentobarbital por via intramuscular

Veículo N.º	Fase	Tempo (minutos)								Médias	Eliminados	Nulos
1	I	38	39	45	53	40	52	39	31	42,1	3	3
	II	?	44	?	?	?	65	49	41	49,7		
	III	62	48	56	?	60	86	74	46	61,7		
	IV	—	?	62	—	—	—	—	70			
	V											
	R											
2	I	8	9	10	8	13	15	14		11,0	2	0
	II	10	11	14	12	?	?	?		?		
	III	20	20	21	23	25	30	21		22,9		
	IV	40	49	40	43	50	?	38		43,3		
	V	?	—	55	53	—	?	?				
	R	?	?	7h	>7h	9h	?	>7h				

QUADRO XX

Tempos de acção do Pentobarbital sódico por via intramuscular

1	I	4	6	6	6	5	6	6					5,6	1	0
	II	5	7	6	8	7	7	8					6,9		
	III	7	8	7	8	8	8	9					7,9		
	IV	11	12	15	9	9	10	11					11,0		
	V	14	14	18	?	15	?	?					15,3		
	R	?	?	8h	6h	>9h	?	6h							
2	I	6	6	8	?	10	8	10	9				8,1	0	0
	II	9	10	12	?	12	12	14	11				11,4		
	III	10	13	17	18	?	17	19	15				15,6		
	IV	19	33	?	27	22	30	28	25				26,3		
	V	24	?	?	?	?	—	—	35						
	R	>8h	?	5h	5h	?	5h	>8h	6h						

QUADRO XXI

Tempos de acção do Pentobarbital por via intraperitoneal

Veículo N.º	Fase	Tempo (minutos)												Médias	Eliminados	Nulos
1	I	4	6	4	5	5	3							4,5	0	0
	II	6	7	5	6	6	4							5,7		
	III	7	9	7	7	6	4							6,7		
	IV	9	10	9	12	9	6							9,2		
	V	13	12	11	15	14	10							12,5		
	R	7h	7h	>8h	5h	5h	?									
2	I	9	7	6	7	10	7	?						7,6	1	0
	II	10	10	10	9	?	9	?						9,6		
	III	11	15	20	11	13	10	?						13,3		
	IV	16	19	?	15	18	12	22						17,0		
	V	25	23	25	17	30	16	25						23,0		
	R	>9h	>9h	>8h	>8h	?	>8h	6h								

QUADRO XXII

Tempos de acção do Pentobarbital sódico por via intraperitoneal

1	I	3	3	3	3	2	2							2,7	0	0
	II	3	3	4	4	2	3							3,2		
	III	3	4	4	5	4	4							4,0		
	IV	4	5	6	6	7	6							5,7		
	V	7	6	7	8	8	8							7,3		
	R	6h	6h	5h	9h	9h	>9h									
2	I	4	3	3	4	3	4							3,5	0	0
	II	5	4	4	5	3	5							4,3		
	III	5	5	6	5	4	5							5,0		
	IV	7	7	9	8	5	7							7,2		
	V	15	14	13	15	12	13							13,7		
	R	?	>6h	?	9h	?	?									

despeito do coelho ser um animal bastante sensível à estricnina, uma possível explicação para os resultados.

Por via intramuscular, os tempos mais curtos são fornecidos pela solução aquosa de sulfato de estricnina, seguida de perto pela suspensão em azeite. Mais elevados são os números dados pela base, mas com a particularidade de o óleo ser agora, aparentemente, o veículo mais favorável (*).

Por via intraperitoneal, o tétano é extremamente precoce quando se administra o sulfato em água e também relativamente rápido (embora menos que por via intramuscular) quando é formulado em azeite. A base é, aqui, ligeiramente melhor absorvida do que no músculo se está em suspensão aquosa; mas verifica-se o inverso quando é incorporada em azeite.

Pentobarbital e pentobarbital sódico

O barbitúrico hidrosolúvel é, como se pode ver, muito ràpidamente absorvido por via oral, sobretudo quando suspenso em azeite. É-o mais lentamente o pentobarbital, embora se mantenha, ainda, o predomínio do preparado oleoso. Há uma certa dispersão de números, muito menos acentuada, em todo o caso, do que a observada com a estricnina. A boa absorção que encontrámos «per os» para as duas formas do pentobarbital concorda com a indicação de vários autores, entre os quais GOTH (298), de que os barbitúricos são fàcilmente absorvidos no segmento gastro-intestinal.

A suspensão aquosa de pentobarbital parece ser muito pouco indicada para a via intramuscular; os tempos são altos e a incerteza é grande. Uma escolha rigorosa dos resultados eliminará muitos excessivamente prolongados e mesmo nulos, mas também alguns acentuadamente baixos. Vários

(*) Há, ao que parece, uma marcada influência da idade nestas fórmulas base-azeite. Verificámos que, quer por via intramuscular quer por via intraperitoneal (na oral não houve, em qualquer dos casos, resposta), o tétano chega a estar ausente quando o produto não é utilizado no próprio dia da preparação.

factores poderão estar em causa, desde irregularidades de distribuição da droga no veículo, uma vez que a suspensão difìcilmente se mantém homogénea (não quisemos fazer intervir estabilizantes, além de uma pequena quantidade de carboximetilcelulose sódica), até às características próprias de cada animal (nomeadamente, e de um modo muito particular, o estado circulatório da área). O pentobarbital dá, por esta via, resultados muito mais rápidos em azeite do que em água. Para o barbitúrico sódico a resposta é precoce em solução aquosa e ligeiramente mais lenta quando se usa o azeite como veículo.

A via intraperitoneal é, das consideradas, a de absorção mais rápida e intensa. As vantagens pendem para o pentobarbital sódico, sobretudo em água. O próprio pentobarbital actua em tempo breve quando colocado em contacto com a serosa, melhor em veículo aquoso, um pouco mais lentamente em azeite.

No que se refere à profundidade da acção é, também, a via intraperitoneal a que alcança maior número de fases, dado que, quase por sistema, os animais atingem o estado de anestesia. A progressão é muito rápida, sendo por vezes difícil separar as fases iniciais. A duração da acção não nos diz nada que possa servir de elemento certo de distinção entre as diferentes vias. De um modo geral, a uma absorção mais rápida corresponde uma acção mais intensa e, uma vez que tomámos como tempo de recuperação um nível que requere, ainda, um estado de acentuada intoxicação, são, em geral, as vias e as formas de melhor absorção (intraperitoneal e pentobarbital sódico, respectivamente) as que se acompanham de uma recuperação mais demorada.

B — Discussão e interpretação dos resultados

De posse dos resultados de um tão elevado número de experiências, tínhamos dois caminhos a seguir: ou admiti-los, pura e simplesmente, ou tentar compreendê-los e mesmo justificá-los. A primeira solução é, sem dúvida, a mais cómoda e a que acarreta menos responsabilidades; espíritos bem mais

esclarecidos do que o nosso têm evitado, em geral, uma interpretação de causas, o que se justifica plenamente pela aridez do tema e pelo desconhecimento, quase total, dos processos de absorção ao nível do recto. Muito mais, porém, do que a exposição seca de números que é, afinal, o corpo deste trabalho, fascinou-nos o porquê dos fenómenos, a razão por que uma mesma droga apresenta tempos de acção tão diferentes conforme o excipiente que a transporta. Sem tempo, sem meios e, certamente, sem as qualidades básicas para um tal tipo de investigação, mal amparados pela experiência ou pela opinião dos outros (pràticamente inexistente em letra impressa), pouco mais nos restava do que dar largas à imaginação. De tanto pensarmos sobre estes assuntos foram cristalizando algumas hipóteses, às vezes muito frágeis, geralmente muito tímidas que, (como a ignorância é atrevida), acabámos por incluir nesta discussão. Se o futuro nos fosse benigno seria este um campo a que gostaríamos de dedicar uma boa parte da nossa atenção. E, então, talvez viéssemos a sorrir das palavras que iremos escrever e a negar, por incongruentes, as ideias que ora nos povoam o espírito...

*
* *

Quando se olham as conclusões dos ensaios de absorção rectal feitos por diferentes investigadores (e alguns dos quais citamos noutra parte do trabaho), tem-se a sensação de um tal desencontro de opiniões que se torna difícil ficar com a noção do que é mais provável. Na realidade, as divergências são, pelo menos em muitos casos, mais aparentes que reais, porque as drogas utilizadas foram diferentes, como o foram também as disposições experimentais. É quase possível, entretanto, distinguir duas épocas nestas concepções: uma, à volta dos anos trinta, dominada sobretudo pelos trabalhos de RAPP, MIDDENDORF, SCHROFF e BÜCHI, em que se admitem vantagens para as drogas hidrosolúveis em meio aquoso ou veículos hidrosolúveis ou, ainda, em sistemas emulsão O/A (era a manteiga de cacau o excipiente geralmente usado), em detrimento

da incorporação a seco em massas gordas; outra, posterior, em que, apesar de um certo desentendimento, se começa a sugerir que, para princípios solúveis em água, se obtêm resultados mais favoráveis em massas gordas não emulsivas, ficando para trás os excipientes hidrosolúveis, como os polietilenoglicois e a gelatina glicerinada. Todavia, a maior parte destes ensaios foram conduzidos com drogas hidrosolúveis; poucos se têm servido de substâncias insolúveis em água e, mais raros ainda, das duas formas da mesma droga simultâneamente. Isto faz com que as suas conclusões sejam encaradas com um certo espírito crítico; um ponto sobressai, entretanto, mais afastado do campo das dúvidas: a hidrosolubilidade do fármaco depõe a favor de uma melhor absorção.

É curioso notar que resultados «in vitro», de difusão e diálise através da membrana, suportam muitas das ideias actuais; os nossos próprios resultados são compatíveis com alguns achados já descritos, como os de ECKERT, MÜHLEMANN e NEUENSCHWANDER, entre outros. Isto não torna, evidentemente, essas técnicas piloto substitutos válidos para o trabalho no animal, mesmo porque lidam, sobretudo, com fármacos solúveis na água, mas o facto deve ser apontado, até pelo que parece sugerir de interferência de mecanismos físicos nos processos de absorção. NEUWALD e KUNZE (293, 294) afirmam, como resultado de ensaios de diálise em celofane e experiências no homem, com ácido acetilsalicílico, acetilsalicilato de cálcio e salicilato de sódio, em excipientes gordos, que as primeiras técnicas não podem servir como base de apreciação para o que se passa no ser humano e que, se a hidrosolubilidade da droga tem um papel fundamental na diálise, é de interesse muito mais reduzido quando se considera a absorção no vivo, onde o que tem mais influência é a sua natureza química. A despeito de tudo, porém, os níveis orgânicos mais altos obtiveram-nos, os autores, com o salicilato de sódio, mais hidrosolúvel, embora entre as outras duas substâncias não houvesse, aparentemente, diferenças significativas a despeito das distintas solubilidades em água (1:300 e 1:6, respectivamente).

A resposta de um animal a uma droga está condicionada por um sem número de factores que interferem desde o mo-

mento da sua administração até que ela exerça o seu efeito. No espírito comparativo com que encararemos, em cada espécie animal, os resultados de cada fármaco, abstrair-nos-emos, porém, de tudo o que se passa para além da barreira epitelial, considerando-o enquadrado dentro dos limites da variabilidade biológica (que pode justificar, entretanto, parte da dispersão dos resultados que serviram para a obtenção das diferentes médias). Tomaremos como condicionantes os seguintes pontos principais:

— dependentes da droga:
solubilidade na água e nos lípidos
ionização em solução aquosa

— dependentes do veículo:
hidrofilia
mudança de estado (fusão, emulsão, dissolução)
temperatura de fusão; tempo de liquefação
viscosidade à temperatura rectal
extensão em que dissolve a droga

— dependentes do tipo de formulação:
método de preparação dos supositórios (fusão, compressão)
tipo de distribuição da droga no veículo (solução, suspensão, emulsão, pseudo-emulsão)

— dependentes do animal:
temperatura
pH no local de absorção.

É evidente que um tal esquema não cobre, mesmo assim, todas as circunstâncias que podem interferir na absorção. Mas, para chegarmos a conclusões, tínhamos que nos limitar apenas a algumas e, assim, procurámos escolher as que, não só pudéssemos invocar com mais facilidade, mas também apresentassem uma relação mais evidente com os casos que considerámos ou, ainda, que encontrassem algum apoio na literatura.

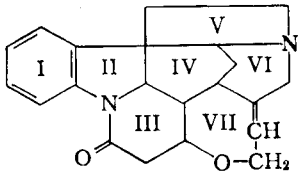
A maior parte dos que se têm dedicado a estes assuntos, quando se preocupam em encontrar alguma relação entre as condições que usaram e os resultados que encontraram, fazem-no apoiados numa ou noutra característica das drogas e numa ou noutra particularidade do excipiente. Ora numa conjuntura tão complexa não nos parece possível considerar aspectos isolados, a não ser quando são tão evidentes que se possam pôr todos os outros de parte. Geralmente, porém, um facto que se pode relacionar com o que se passa numa fórmula pode tornar-se embaraçoso e ser, até, desmentido, numa outra. Teremos, assim, que admitir uma simultaneidade de causas e considerar que as respostas patenteadas num grupo de ensaios resultam da sua soma algébrica.

Aspectos físicos das massas e o seu especial comportamento no recto têm sido, com certa frequência, postos em equação, embora encarados apenas no âmbito da relação e não no da explicação. Para ir muito mais além seria necessário, entretanto, conhecer alguns promenores fundamentais do processo íntimo da absorção rectal de drogas e esse é um campo ainda pràticamente inexplorado. Mas, perguntamo-nos, à falta de outras evidências, será maltratar muito a lógica ir buscar, por extensão, o que se admite noutras superfícies absorventes, especialmente nos segmentos anteriores do tubo digestivo? Como já citámos noutra parte deste trabalho, os ensaios de SHORE e de SCHANCKER e col., etc., são compatíveis com a existência de processos de base idêntica do estômago até ao cólon, que se apoiam na concepção lipídica da limitante superficial das células, permeável apenas para a forma indissociada das drogas (na sua maior parte ácidos ou bases fracos). Numa tal conjectura de absorção passiva, baseada na difusão por liposolubilidade, a extensão da penetração celular dependerá, então, da ionização da substância, regulada pelo seu pK_a e condicionada pelo pH do meio e, ainda, do coeficiente de partilha óleo-água da forma não ionizada. A teoria, aliás, não é inteiramente nova e assenta em observações com muitos anos, como as de OVERTON, e em hipóteses de constituição celular como as de DAVSON, DANIELLI ou HARVEY, encontrando-se referências a mecanis-

mos deste tipo em edições relativamente antigas de livros de Farmacologia (299).

Se, na realidade, as coisas se passarem assim até aos cólons, é possível que tenham, também, características semelhantes no recto, revestido na sua maior extensão por um epitélio do tipo do do restante intestino. O esquema mais simples que podemos encarar no momento (membrana lipídica-liposolubilidade da forma indissociada da droga) oferece-nos uma base de especulação para os resultados que obtivemos. Não pretendemos, entretanto, demonstrá-lo aqui, nem ignorar ou excluir outros modos de absorção, intracelulares ou mesmo extracelulares.

As substâncias que utilizámos foram, como vimos, a estricnina (base e sulfato) e o pentobarbital (ácido e sal sódico). A primeira é uma base relativamente fraca; possui dois átomos de azoto, um amínico e outro amídico, mas, para o caso que nos ocupa, interessa considerar apenas a ionização devida ao primeiro, a que corresponde um $K_1 = 10 \times 10^{-7}$ e, portanto, um $pK_1 = 6$ (a 15°) (constante da dissociação básica) (165).

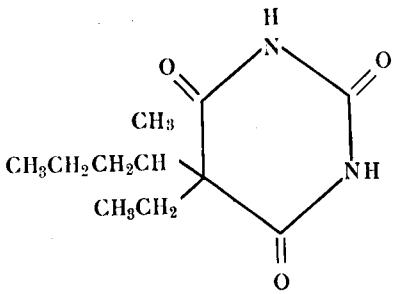


Fórmula da estricnina (300)

O pentobarbital é um ácido muito fraco em solução aquosa. Os barbitúricos, possuindo dois grupos NH compreendidos entre três agrupamentos carbonílicos, apresentam duas possibilidades de ionização (301); a primeira verifica-se a um pH inferior a 10,5 e é definida por um pK_1 que estaria compreendido, conforme a natureza do produto, entre 7,1 e 7,8 (301). Esta é a que, realmente, nos interessa, porque a segunda aparece, apenas, em pH fortemente alcalino.

BRODIE (304) indica para esta substância um $pK_a = 8{,}1$

Na forma iónica, como sais, a estricnina (sulfato) e o pentobarbital (sódico) são fácilmente solúveis em água, mas não o são no estado neutro. O alcalóide é, como base, solúvel em



Fórmula do pentobarbital

água na ordem de grandeza de 1 g : 6400 ml, e na de 1 g : 35 ml como sulfato (165). O pH de uma solução a 1 % deste último situar-se-á nos 5,5 e o de uma solução saturada de base nos 9,5 (165) (*). O pentobarbital sódico é francamente solúvel em água e, pelo contrário, o pentobarbital é-o muitíssimo pouco. Embora não seja uma figuração segura da liposolubilidade em valor absoluto, o coeficiente de partilha clorofórmio-água do pentobarbital é de 28,0 (SCHANKER), o que o situa entre os barbitúricos relativamente mais liposolúveis.

*
* *

Consideremos, dos nossos ensaios, em primeiro lugar o caso das fórmulas em que o veículo é a água e os fármacos estão em suspensão (estricnina e pentobarbital) (quadro XXIII). Quando as injectámos no recto dos animais ou quando as administrámos por via oral teremos, no lúmen do órgão, um número limitado de moléculas de estricnina (que designaremos por *E*) ou de pentobarbital (a que chamaremos *P*) em solução e predomínio das mesmas drogas em suspensão, na qual o tamanho das partículas será função da tenuidade do pó empregado. *E* ou *P* em solução aquosa estão, como sabemos, em equilíbrio com

(*) — Nas fórmulas com que trabalhámos, encontrámos os seguintes valores de pH:

— suspensão aquosa de estricnina base = 8,5
— solução a 0,4% de sulfato de estricnina = 8,5
— suspensão aquosa de pentobarbital = 6,5
— solução a 4% de pentobarbital sódico = ca . 10

QUADRO XXIII

Comparação dos tempos de acção das drogas administradas por diferentes vias

	Via rectal				Via oral				Via intra-muscular				Vila intra peritonial			
	E.	S. E.	P.	P. S.	E.	S.E.	P.	P. S.	E,	S. E.	P.	P. S.	E.	S. E.	P.	P. S.
1	15,1	7,4	12--38	4,3	30--86	30--97	15,4	5,0	14,8	5,3	42,1	5,6	12,0	4,0	4,5	2,7
2	37,0	16,2	10--38	6,4	—	26--60	12,9	3,4	11,4	6,7	16,4	8,1	19,2	8,1	7,6	3,5
3	44,9	14,7	45,7	7,0												
4	45,4	9,7	42,7	8,2												
5	×	×	42,7	7,3												
6	24,8	22,3	39,3	8,8												
7	×	×	36,2	7,6												
8	26,6	15,7	38,7	10,3												
9	28,0	16,0	40,1	9,2												
10	×	×	31,9	13,0												
11	35,8	20,7	30,0	9,2												
12	×	×	28,5	13,3												
13	83,0	29,3	39,2	12,5												
14	59,7	72,0	41,5	11,5												
15	×	×	nulo	nulo												
16	58,0	24,6	45--75	13,8												
17	61,8	29,2	59,2	21,2												
18	34,8	22,5	31,0	39,4												
19	91,8	64,6	nulo	60--95												
20	29,0	33,8	47,0	24,0												
21	33,6	19,6	18,5	14,8												
22	39,1	23,5	16,5	12,5												

LEGENDA

E — Estricnina
S. E. — Sulfato de estricnina
P. — Pentobarbital
P. S. — Pentobarbital sódico

VEÍCULOS

1 — Água
2 — Azeite
3 — Manteiga de cacau
4 — Manteiga de cacau + água
5 — Manteiga de cacau + espermacete
6 — Manteiga de cacau + água + Aerosol OT
7 — Manteiga de cacau + água + espermacete + + Aerosol OT
8 — Estarinum BB (fusão)
9 — Estarinum BB (compressão)
10 — Massa Mf 13
11 — Suppocire AM
12 — Suppocire AS_2
13 — Suppocire BS_2
14 — Massa G 35/37 M
15 — Aldo 25
16 — Suppostal N
17 — Neosuppostal N
18 — Myrj 51 + cera + água + Aerosol OT
19 — Tween 60 + Tween 61
20 — Glicerina gelatina F. P.
21 — Carbowax 4 000 + Carbowax 1 500
22 — Carbowax 4 000 + Carbowax 1 500 + água

as respectivas formas iónicas, sendo a extensão da dissociação comandada pelo pH local e pelos pK_a das drogas. De uma forma muito esquemática poderá, então, escrever-se:

$$E + OH_2 \rightleftharpoons EH^+ + OH^-$$

ou

$$pK_a = pH + \log \frac{[EH^+]}{[E]}$$

e:

$$P \rightleftharpoons PH$$

$$PH + OH_2 \rightleftharpoons P^- + OH_3^+$$

equilíbrios a que corresponde a equação:

$$pK_a = pH + \log \frac{[P]}{[P^-]}$$

Assim, conforme o pH, haverá mais ou menos moléculas íntegras (*); segundo a concentração destas, a absorção será mais ou menos intensa.

(*) — Uma pequena variação do pH local pode afectar apreciàvelmente a extensão da ionização. No caso da estricnina, por exemplo, haverá, admitindo-lhe um pK_a de 8, igualdade de concentrações das formas dissociadas e indissociadas a pH = 8. Para baixo deste valor, tomando [E] como unidade, $[EH^+]$ decuplica cada vez que o pH baixa de uma unidade, diminuindo, pelo contrário, de dez vezes, sempre que o pH aumenta de uma unidade acima de 8. Assim, a pH neutro há predomínio de iões, e concentrações significativamente mais elevadas de moléculas íntegras só se obtêm em zonas alcalinas de pH. No caso do pentobarbital, para o qual tomaremos um $pK_a = 8{,}1$, haverá, na solução, concentrações iguais de P e P^- a pH = 8,1. A pH = 7 a relação $[P]/[P^-]$ será de 12,6, mas a pH = 9 será só de 1/7,95, aproximadamente, aumentando a concentração de iões 10 vezes por cada unidade de subida do pH. Isto significa que a pH neutro há predomínio franco das formas indissociadas e que uma ionização de certo modo extensa só se obtém numa zona de pH apreciàvelmente alcalino. Estas oscilações da concentração das diferentes formas de uma droga tem, portanto, uma importância considerável, porque variações relativamente pequenas das condições de pH junto das superfícies absorventes poderão influenciar marcadamente os padrões da absorção.

Desconhecendo as condições do pH rectal dos diferentes animais após a injecção das drogas (*) não é possível tirar conclusões sobre a grandeza relativa das concentrações de moléculas ou iões. Seja como for, porém, as condições locais nunca devem ser demasiado drásticas (a pH próximo de 8 haverá, para a estricnina ou para o pentobarbital, concentrações aproximadamente iguais das duas formas da droga). À medida que se desenvolve a absorção vão sendo retiradas da solução moléculas íntegras, deslocando-se os equilíbrios no sentido da sua formação e, para que estes se mantenham, é necessário que novas moléculas se dissolvam a partir dos agregados que se encontram em suspensão. Este é um processo lento , muito mais lento do que o que ocorre quando a presença das formas indissociadas em solução resulta da existência prévia de iões, pelo que, naquele caso, a solubilização das drogas em água se tornará, realmente, o factor limitante da absorção (* *).

(*) — Por uma técnica, de certo modo grosseira, com papeis indicadores, encontrámos, no recto dos coelhos, um pH situado, habitualmente, entre 7,5 e 8,5 e, nos gatos, entre 8 e 9. Resta saber o que estes números poderão significar, realmente, em face do pH da própria superfície absorvente. E interessa, também, o modo como o pH do conteúdo se modifica pela administração de líquidos relativamente ácidos ou alcalinos, por vezes com um poder tampão acentuado, como os que injectámos.

Esta poderia ser uma causa importante para as variações individuais observadas nas respostas às substâncias que ensaiámos.

(**) — Esta é uma opinião que, segundo pudemos verificar, tem bom apoio. LEES (304) admite que a absorção no canal alimentar pode ser limitada pela solublidade dos fármacos, cuja dissolução se favorece pela apresentação em partículas o mais pequenas possível. GORRINGE e SPROSTON (304) apontam, também, que a velocidade de dissolução de uma droga é o factor que condiciona, principalmente, a sua velocidade de absorção no tubo digestivo. É destes últimos autores que tirámos as seguintes indicações que nos parecem úteis para a compreensão destes fenómenos:

— as dimensões das partículas das substâncias escassamente solúveis influenciam notàvelmente a sua taxa de dissolução. Esta ocorre, com efeito,

Quando se administram os sais destas drogas, muito mais hidrosolúveis (aliás completamente dissolvidos nas soluções que se utilizaram), o quadro muda completamente de aspecto.

Consideremos o caso do sulfato de estricnina. Esta droga encontra-se, em água, apreciàvelmente dissociada. De um modo esquemático teremos que:

1) $$SO_4H_2 + OH_2 \underset{b}{\overset{a}{\rightleftharpoons}} SO^2{}_4{}^- + 2OH_3{}^+$$

2) $$2OH_3{}^+ + 2E \underset{b}{\overset{a}{\rightleftharpoons}} 2OH_2 + 2EH^+$$

Para o valor do pH que corresponde a esta solução a concentração de moléculas será muito baixa; a sua absorção deve ser, entretanto, rápida e, além disso, o pH da solução, uma

---

a partir da superfície, cuja área é dada por $\frac{6}{d} \times \frac{W}{D}$, em que d é o diâmetro médio das partículas (expresso em micra), W o peso da droga e D a sua densidade; $\frac{W}{D}$ será o volume do produto (centímetros cúbicos). Assim, de um grau de extensa divisão das partículas pode resultar uma grande superfície;

— a velocidade de dissolução de uma substância num dado solvente é expressa matemàticamente pela lei de Noyes e Whitney, segundo a qual $\frac{da}{dt} = K \cdot S \cdot (C_s - C)$, sendo a a quantidade de droga, t o tempo, K uma constante relacionada com a temperatura, agitação, pH, etc., S o valor da superfície da droga, C a sua concentração no solvente e C_s a concentração numa solução saturada. Resulta daqui, que a velocidade de dissolução é tanto maior quanto mais afastada estiver a solução da saturação, diminuindo, em oposição, quando ela se aproxima deste estado. No organismo vivo a forma mais hidro-insolúvel, não iónica, é a que é retirada ràpidamente da solução, porque é absorvida, pelo que C, em face da velocidade deste processo e da lentidão do de dissolução no solvente (neste caso a água), pode tomar um valor desprezável, simplificando-se, então, a equação para:

$$\frac{da}{} = K \cdot S \cdot C_s$$

vez no recto, subirá (*). Temos, assim, dois termos que baixam no primeiro membro da equação 2), o que significa que a velocidade da reacção se desloca no sentido *b*, ou seja, no de formação de moléculas íntegras.

Sem invocar outras razões, a facilidade e, portanto, a rapidez extrema de neutralização da carga dos iões (em solução na totalidade da dose administrada) ultrapassa, largamente, a velocidade de dissolução da estricnina base, o que equivale, para o efeito da absorção, a uma disponibilidade quase ilimitada da forma liposolúvel.

No caso do pentobarbital sódico pode desenvolver-se um raciocínio do mesmo género. Teríamos, de um modo simplificado:

$$PNa \underset{\leftarrow}{\overset{OH_2}{\rightarrow}} P^- + Na^+$$

$$+$$

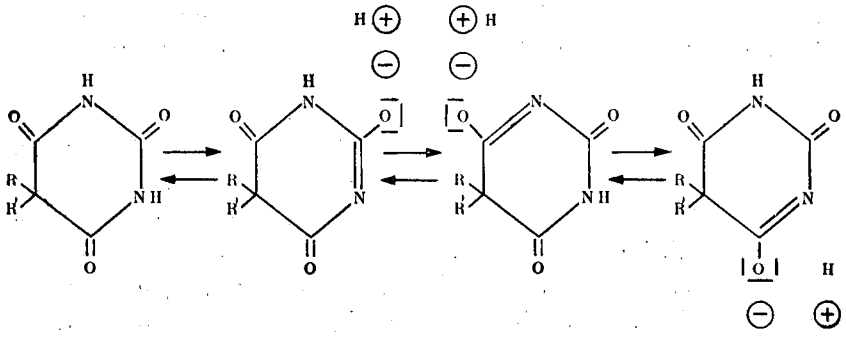
$$OH_2 \rightleftarrows PH + OH^-$$

$$\uparrow\downarrow$$

$$P$$

A molécula do barbitúrico oferece, entretanto, três possibilidades de ionização que estão em equilíbrio:

(*) — Não é provável, todavia, que as condições se tornem tão desfavoráveis que concorram para uma precipitação, pelo menos extensa, da droga. O mesmo se poderia dizer quanto à solução de pentobarbital sódico. A absorção é muito rápida, traduzida no desaparecimento das formas menos solúveis e, além disso, estes sais são dotados de um certo poder tampão, particularmente marcado no barbitúrico solúvel. Mas, mesmo que se viesse a verificar precipitação completa haveria, ainda, mais facilidade de redissolução destas partículas, de muito menores dimensões do que as do pó utilizado na preparação das suspensões de estricnina ou pentobarbital.



Neste exemplo há, também, como no caso do alcalóide, dois factores — concentração hidroxiliónica e moléculas de pentobarbital — que, baixando progressivamente, concorrem para a formação de novas moléculas indissociadas a partir das formas iónicas. E aqui, também, estas reacções, passadas com partículas em solução, serão muito mais rápidas do que a dissolução, difícil, do pentobarbital em água ou mesmo num meio que não seja apreciàvelmente alcalino. A concentração de *P* será, anàlogamente, fortemente influênciada pelo pH do meio após a administração e pela maneira como ele se recupera para valores mais fisiológicos.

Em conclusão, para um electrólito fraco, solúvel em água, a velocidade de absorção dependerá do seu pK , do pH no lúmen do órgão (ou na superfície absorvente) e o factor limitante será a liposolubilidade da forma não dissociada, admitindo que esta é a principal, senão a única, responsável pela entrada da substância na célula; no caso das formas moleculares neutras correspondentes, escassamente hidrosolúveis, ademais dos citados factores a verdadeira limitante da absorção será a velocidade de dissolução em água ou, com mais propriedade, no fluido existente no orgão ou tecido com o qual elas são postas em contacto. Tomarão aqui particular importância, então, considerações sobre o volume de líquido (por exemplo no lúmen do órgão), temperatura, presença de movimentos e, de um modo destacado, as dimensões das partículas em suspensão.

Os resultados da absorção oral do alcalóide e do barbitú-

rico não são, também, incompatíveis com estas especulações. Muitos autores, como VALETTE (293), concedem muito pouca importância às funções absorventes da mucosa gástrica, considerando-as negligenciáveis em face das do intestino. MODELL (302) indica que os fármacos devem passar para o delgado para que a sua absorção se inicie e o próprio GADDUM (303) afirma que as substâncias administradas pelo recto se absorvem mais rápidamente do que por via oral porque não sofrem o atraso da permanência gástrica. Na realidade, esta opinião, pràticamente geral nos tratados clássicos de Fisiologia e Farmacologia, está um pouco contra a evidência dos trabalhos de TRAVELL, SCHANKER, BRODIE, HOGBEN, etc., que já citámos; muitos fármacos (nomeadamente os barbitúricos) poderão ser realmente absorvidos com certa rapidez pela mucosa gástrica desde que as suas possibilidades de ionização joguem favoràvelmente com as condições locais de pH. Segundo BRODIE (304) «os resultados indicam que o estômago pode ter um papel importante na absorção de drogas», e «o ácido salicílico, o tiopental e a aspirina são absorvidos, no estômago, mais rápidimente que o etanol, outrora considerado excepcional a este respeito». Os ácidos fracos, de pK_a superior a 2,5, são absorvidos ràpidamente (uma vez que se encontram muito pouco ionizados nas condições do pH local), mas o mesmo não acontece com ácidos mais fortes; bases muito fracas, de pK_a inferior a 2,5 , como a antipirina, podem ser absorvidas, mas não outras mais fortes, como a amidopirina, a quinina e a efedrina. Por outro lado, compostos de molécula muito pouco liposolúvel, como é o caso do barbital, ácido fraco, escapam a uma absorção apreciável, posto que estejam muito pouco ionizados.

Os nossos resultados foram obtidos, todavia, em condições de integridade anatómica do animal e deles não é possível tirar ilações que minimizem ou exaltem a mucosa gástrica como superfície absorvente. Há, em todo o caso, alguns aspectos que são de assinalar. Assim, por exemplo, a estricnina e o sulfato de estricnina foram absorvidos de uma forma muito lenta; já vimos que se admite, usualmente, que o estômago, muito particularmente o do coelho, não é favorável à penetração deste alcalóide. É significativo, entretanto, que o pH do conteúdo

gástrico destes animais seja extremamente baixo (encontrámos, com papeis indicadores, valores à volta de 1,5). É também aparente dos nossos ensaios em gatos que o pentobarbital foi mais ràpidamente absorvido, em média, por via oral do que por via rectal. Sem excluir outras razões, talvez mais válidas, pode admitir-se que esta droga encontre na parte superior do tubo digestivo uma melhor superfície absorvente (sobretudo se o trânsito para o duodeno for breve), melhores condições de pH, movimentos que auxiliem a sua dissolução num líquido que existirá em maior volume, etc. Já com o pentobarbital sódico não há desníveis tão seguros entre os valores rectais e orais mas, se for legítimo conferir um certo significado a uma diferença tão pequena, os favores pendem, agora, para a via rectal. É de supor que, sendo a absorção do sal sódico muito mais rápida do que a do pentobarbital, a extensão em que ela interessa ao intestino poderá ser menor; poderá, também, haver uma certa insolubilização do barbitúrico hidrosolúvel, em relação ao recto, quando ele atinge o ácido meio gástrico (*); e poderá haver, o que nos merece também uma certa aceitação, influência da participação hepática, que deverá ser total para a absorção sanguínea nos segmentos mais altos do tubo digestivo e parcialmente repartida com a via directa no caso do recto. Seja como for, porém, os resultados da via oral continuam fieis à hipótese de que um dos factores que condicionam a absorção das drogas é a extensão em que elas se encontram dissolvidas quando chegam ao órgão onde aquela se pratica.

Quando em vez da água se utiliza o azeite (fórmula 2), os tempos do tétano da estricnina e do respectivo sulfato sobem, na administração rectal, de uma forma que sugere que as dificuldades aumentam na mesma proporção para uma e outro.

(*) — Em gatos não medicados encontrámos, com o auxílio de papeis indicadores, um pH de cerca de 5 (entre 5 e 6) para o conteúdo gástrico após a abertura do orgão. Noutros animais o pH era vizinho de 7 cerca de 10 minutos após a administração da dose conveniente de pentobarbital sódico (portanto já dentro de um franco desenvolvimento da acção). Não existiam, pelo menos nesta altura, sinais evidentes de droga precipitada.

Como o veículo não será, certamente, absorvido neste local, as drogas terão que ser primeiramente cedidas para a água, da qual serão retiradas pelas células.

Na suspensão do sulfato em azeite não haverá fenómenos de ionização a assinalar e a hidrosolubilidade da droga favorece a sua passagem para a fase aquosa aonde existirão, então, iões, entrando-se, portanto, no mesmo género de considerações que já fizemos a propósito das soluções aquosas, com a reserva de que o óleo poderá funcionar como um competidor, em relação à mucosa, para as moléculas indissociadas, liposolúveis; não haverá em presença, imediatamente, uma solução de concentração máxima, mas uma solução que se enriquece com o fármaco que vai sendo retirado do óleo. Para a estricnina base, a passagem do azeite para a água deve ser muito mais difícil, uma vez que ela é muito pouco hidrosolúvel e, pelo contrário, mais liposolúvel. Neste caso, a fase oleosa, que contém droga em excesso (a maior parte em suspensão), não representará um competidor, uma vez que está, provàvelmente, saturada. Cria-se um gradiente de difusão no sentido da limitante celular, com um obstáculo, necessário, de permeio: a água. Em adição ao caso das fórmulas de veículo hídrico e admitindo considerações de género igual sobre influência do pH, pK_a, etc. há, no caso das gorduras, que somar, portanto, a maior ou menor facilidade com que a droga as abandona em favor de um meio aquoso. Assim, e no que se refere à via oral, o obstáculo que o azeite representa para a estricnina e para o sulfato de estricnina, já de si mal absorvidos em água, traduz-se por ausência de tétano na primeira e resultados muito irregulares e aproximadamente da ordem de grandeza dos da solução aquosa, no sulfato.

Os números do pentobarbital e do pentobarbital sódico são um tanto mais surpreendentes, já que, aparentemente, eles são melhor absorvidos em azeite do que em água. São pequenas diferenças que gostaríamos de ver apoiadas pela literatura ou confirmadas numa série mais extensa de ensaios, embora tenhamos posto o máximo escrúpulo nestas observações. Dentro do nosso plano de trabalho, as outras vias de administração além da rectal serviram-nos, apenas, como elemento de comparação, pelo

que não tivemos a pretensão de pormenorizar o que nelas se passava. Todavia, os mais baixos tempos obtidos com estas suspensões oleosas sugerem-nos algumas possibilidades, não tanto com carácter interpretativo, mas mais como uma linha de investigação: aumento dos tempos de permanência gástrica (onde as condições de pH são mais favoráveis), absorção do próprio veículo no intestino ou maior participação da absorção linfática. No caso do pentobarbital sódico poderia pensar-se, ainda, que a inclusão no azeite protege a droga de uma eventual precipitação no lúmen gástrico ou que a sua libertação, mais gradual, evita uma marcada subida do pH local favorecendo, assim, a presença de moléculas indissociadas em concentração mais elevada.

Voltemos, novamente, ao caso da administração rectal. Ao passar dos veículos líquidos para os excipientes de supositórios encontrámos, certamente, muitos dos aspectos já discutidos, complicados, agora, pela natureza especial destes excipientes. A intimidade dos fenómenos da absorção é, com toda a probabilidade, a mesma.

Como noção geral tira-se do quadro XXIII que um veículo sólido dilata, em geral (excepto nalguns casos particulares), os tempos de acção das drogas. Numa vista de olhos pela literatura, que aliás não é muito fértil sobre a injecção rectal de fármacos, podem encontrar-se conclusões semelhantes, desde os antigos trabalhos de RAPP até aos de RIEGELMAN e CROWELL (58, 59), que puderam observar um atraso considerável na absorção de algumas drogas em excipientes sólidos, particularmente massas gordas, em relação às suas soluções ou suspensões aquosas.

Como premissa inicial põe-se, o que é intuitivo, que um excipiente sólido deve, para libertar os princípios activos, liquefazer-se prèviamente no recto; e, nestas condições, ficará num plano menos favorável em face de veículos que são antecipadamente líquidos. O azeite (fórmula 2) e a manteiga de cacau (fórmula 3), corpos de origem vegetal com o mesmo tipo de composição, ilustram, como já dissemos, a passagem de um caso extremo, de tempo de liquefacção igual a zero, para o de um produto que leva alguns minutos a fundir no

recto. Todavia, as diferenças observadas nos diversos exemplos dos casos 2 e 3 não podem ser fàcilmente explicadas apenas nessa base. Como indicámos no quadro IX, os tempos de fusão são, para todas as fórmulas com manteiga de cacau, vizinhos dos 3,5 minutos. Ora para a estricnina e pentobarbital (em especial este último) a distância entre os resultados da absorção no azeite e no óleo de cacau ultrapassa, largamente, esse valor; é, por outro lado, muito pequena (inferior a um minuto) com o pentobarbital sódico e inverte-se, aparentemente (embora com números pouco significativos), no caso do sulfato de estricnina.

Talvez haja menos incongruência do que parece à primeira vista nestes resultados. Um supositório, quando funde, espalha-se no recto numa extensão mais ou menos limitada, ao que não são alheias a imobilidade em que se encontra o animal e a escassez de movimentos do órgão. Pelo contrário, a injecção pode fazer progredir o líquido numa zona considerável e muito variável (o que pode explicar uma maior dispersão das respostas) (*). Drogas de absorção deficiente, como a estricnina ou o pentobarbital, que se encontram sobretudo em suspensão no veículo e têm, como vimos, que passar ao estado de solução (o que é um processo difícil), são favorecidas pela maior superfície que abrangem no recto, não só pelo aumento da zona de contacto, mas também pelo maior volume de líquido de que passarão a dispor.

O pentobarbital sódico é, entretanto, uma droga muito solúvel e, o que é mais, encontra-se em proporção apreciável na fórmula. É, portanto, cedido rápidamente e em concentrações elevadas por qualquer dos veículos. A pequena diferença notada entre o azeite e a manteiga de cacau pode resultar, em parte, da necessidade desta gordura fundir; mas não é suficientemente grande para que corresponda à demora de uma fusão completa. Na realidade, se a cedência total da droga implica a fusão integral do supositório, o facto é que a absorção se inicia, logo que

(*) — SMYTH (304) cita que MATTS mostrou, em 1960, que um fluido injectado no recto humano pode atingir, dentro de alguns minutos, uma distância surpreendente no cólon.

este é introduzido, a partir das camadas superficiais, incrementando-se à medida que a fusão vai progredindo. Temos assim que, neste caso, a facilidade de passagem do barbitúrico solúvel para o líquido rectal e a sua elevada concentração no supositório podem bastar para assegurar quantidades suficientes para satisfazer, pràticamente desde o início, uma corrente de absorção intensa. O problema do sulfato de estricnina é um pouco diferente do do barbitúrico solúvel: para este, a absorção a partir de um veículo gordo, em comparação com a de uma solução aquosa, é pouco mais demorada; no caso do alcalóide, a passagem da água para o azeite cifra-se num aumento de tempos de tétano de cerca de 9 minutos.

A pequena vantagem que, aparentemente, a manteiga de cacau apresenta sobre o azeite no caso do sulfato de estricnina sugere-nos a possibilidade de uma participação, em proporções diferentes, da travessia hepática num caso e noutro, ao que não será, provàvelmente, alheia a maior ou menor altura que o produto atinge no recto ou mesmo no cólon. O fígado é, exactamente, segundo indica SOLMANN, um órgão importante na desintoxicação deste alcalóide, por destruição ou imobilização sob a forma de uma combinação pouco estável.

À manteiga de cacau seguem-se uma série de excipientes (n.os 4, 5, 6, 7) que representam outras tantas modificações daquela gordura natural. A variante n.º 5 (adição de uma pequena quantidade de espermacete), não sendo acompanhada de um aumento dos tempos de fusão que importe para o nível de temperatura dos animais (quadro IX), mostra-se pràticamente igual ao excipiente puro. As fórmulas 4, 6 e 7 contêm água, a primeira sob a forma de pseudo-emulsão; nas duas últimas, porém, a quantidade de água não é compatível com a constituição de emulsões O/A no supositório, a despeito de eles conterem um emulgente desse tipo. Elas poderão formar-se, entretanto, no lúmen rectal.

Os resultados da absorção dos fármacos a partir destes excipientes, conjuntamente com os das fórmulas seguintes, sobretudo do grupo dos glicerídeos semi-sintéticos (n.os 7 e 13) (quadro XXIII), permitem alguma especulação. Este grupo de fórmulas envolve, exactamente, algumas das questões que

mais vezes têm ocupado a atenção dos que se têm dedicado ao estudo dos excipientes para supositórios, como sejam a posição da manteiga de cacau perante as bases emulsivas, a influência das características de fusão, do estado em que a droga se encontra (dissolvida ou suspensa no veículo), etc. Todavia, a maior parte dessas informações têm que ser olhadas de um modo um tanto crítico, porque nem sempre consideram com suficiente clareza as duas faces do problema, que tem que ser encarado para produtos que se dissolvem (em extensão apreciável, evidentemente) ou não se dissolvem na água.

A manteiga de cacau tem sido, por assim dizer, o excipiente padrão de quase todos os ensaios; é, também, o mais antigo em uso, tendo merecido os favores de uns e o descrédito de muitos outros. Diferentes condições e distintas drogas não tornam muito fácil um apanhado bibliográfico que possa, no aspecto absorção, ser comparado com os resultados que obtivemos, e que sugerem uma leve vantagem para aquela gordura, em relação aos excipientes emulsivos, nos casos da estricnina e do pentobarbital hidrosolúveis, e o inverso para as mesmas drogas quando insolúveis. Em todo o caso, ensaios como os de CEMELI e A. del POZO (132, 259) com salicilato de sódio em coelhos, CEMELI, BOUCARD e BEAULATON (273) com metilsulfato de prostigmina em cobaias, BOUCARD e col. (274, 275) com cloridrato de efedrina em cães ou SAMELIUS e ASTRÖM (270) com hexobarbital e hexobarbital sódico em coelhos, entre outros, bem como as experiências de diálise de MÜHLEMANN e NEUENSCHWANDER (130) ou as de difusão com salicilato de sódio por FAULÍ e col. (107), são um indicativo das boas condições que a manteiga de cacau oferece para esses tipos de substâncias.

Na opinião de vários autores haveria vantagem em dissolver as substâncias solúveis em água antes de as incorporar em um excipiente gordo. Muitos outros, entretanto, opõem-se (tantas vezes baseados, apenas, na experiência alheia) a este ponto de vista. Para ERBE (9), a substância deverá existir, se se pretende a sua rápida entrada na circulação, em suspensão numa massa na qual não seja solúvel, procedendo-se de modo contrário quando se requer uma absorção lenta; HORSCH (10) opta pela incorporação a seco e acrescenta que o exci-

piente não deve ter características emulsivas importantes. CZETSCH-LINDENWALD afirma que os supositórios suspensão são melhores, do ponto de vista da cedência, que os emulsivos, referindo como inconveniente a solução prévia do medicamento e subsequente emulsionamento na massa gorda. Por seu lado, NEUWALD e KUNZE (293, 294) encontraram que o conteúdo das massas gordas em ésteres parciais e outros emulgentes é importante nos ensaios «in vitro», porque favorece a difusão; o mesmo não aconteceria no homem, onde o papel fundamental diz respeito ao ponto de fusão.

Muitas outras opiniões poderíamos citar aqui, mais ou menos concordantes, mais ou menos desencontradas. Todas elas são, sem dúvida, muito respeitáveis, sobretudo quando derivam dos próprios resultados. Não se podem discutir, e muito menos negar, os achados alheios, a menos que se parta do princípio que o trabalho foi feito em más condições ou se publicaram números errados. E a uma tal conclusão se poderá ser levado quando se pretendem fazer generalizações nestes assuntos. É, porém, absolutamente errado querer forçar todas as respostas da aministração rectal de drogas a padrões fixos, porque cada droga, cada veículo, são casos particulares que podem sofrer, ainda, a influência das técnicas por que foram ensaiados.

Ao admitirmos que a razão pode assistir, simultâneamente, a vários, encontrámos, pràticamente, apoio para os nossos próprios resultados que, conforme a droga considerada, assim estão em acordo mais ou menos pronunciado com uma ou outra corrente de opinião.

Abordando o caso do excipiente n.º 4 (pseudo-emulsão) vemos resultados pràticamente equivalentes aos da manteiga de cacau (excipiente n.º 3, suspensão) para a estricnina base; respostas muito próximas, e por isso mesmo com pouca margem para discussão, para o pentobarbital; um aumento moderado dos tempos do pentobarbital sódico e, pelo contrário, uma baixa, bem nítida, para o sulfato de estricnina. Haveria aqui um aparente contra-senso, em relação à utilidade da pseudo-emulsão, entre o alcalóide e o barbitúrico solúveis. Existem, a nosso ver, duas justificações possíveis: a primeira, baseada na menor concentração em que o sulfato de estricnina se encontra no supo-

sitório e a segunda, na eventualidade da fórmula com o barbitúrico sódico não representar, realmente, um caso de pseudo-emulsão mas sim de emulsão verdadeira.

O sulfato de estricnina é, como se sabe, razoàvelmente solúvel na água (na proporção de 1:35) (165). A quantidade de água que existe nestes supositórios (10 %) assegura cerca de 25 ml para cada grama de substância; pode supor-se, assim, que a maior parte do alcalóide se encontra dissolvida e que a pseudo-emulsão, lábil, mantida à custa do estado sólido da fase externa, se separe quando o supositório funde no recto, o que é favorecido, ainda, pela presença de um electrólito, representado pelo sal de estricnina. Ao separar-se, a água saturada da droga comportar-se-ia, assim, como a injecção de uma solução aquosa (caso n.º 1), atrasada pelo tempo que o excipiente leva a fundir. Misturando-se com os líquidos rectais, esta solução deixa de ficar saturada e será cada vez menos concentrada à medida que a droga vai sendo absorvida, o que é de certo modo rápido, favorecendo a dissolução do excesso que se encontra em suspensão no supositório.

Para o pentobarbital sódico, a água existente é muito pequena em face da sua concentração (0,1 g/0,2 ml de água num supositório de 2 g). Mas essa mesma água e a presença de uma substância apreciàvelmente alcalina, como o barbitúrico sódico, poderão contribuir durante a manipulação (que é feita a cerca de 36º e relativamente demorada, porque a manteiga de cacau não solidifica ràpidamente) para a formação de sabões de sódio, por neutralização dos ácidos livres da gordura e mesmo por uma saponificação moderada dos ésteres (*). Estes sabões alcalinos são agentes emulsivos de tipo O/A; abandonámos, assim, o tipo pseudo-emulsão para entrarmos no caso das

(*) — Se repararmos nos tempos de liquefacção das fórmulas com manteiga de cacau que levaram água (n.os 4, 6 e 7) (quadro IX) podemos reconhecer que eles aumentam apreciàvelmente com o tempo formando-se, durante o ensaio, não um produto de fusão límpida, como normalmente acontece, mas uma massa gelatinosa. Isto sugere, evidentemente, reacção entre a droga e o excipiente, a qual pode ter início durante a preparação dos supositórios, embora sem alcançar, nessa altura, uma extensão tal que interfira com o tempo de fusão.

emulsões verdadeiras. É também significativo que a fórmula n.º 7, que contém água e espermacete, dá com o pentobarbital sódico tempos de absorção mais próximos dos da manteiga de cacau pura e com espermacete (casos n.os 3 e 5). Não estará aqui em jogo o equilíbrio hidrófilo-lipófilo, deslocado apreciàvelmente pelos sabões, mas de certa maneira compensado pela presença de um tensioactivo A/O como o espermacete? Seria um ponto interessante para investigar...

Nas fórmulas n.os 6 e 7 teremos, com certeza, emulsões O/A (e, provàvelmente, no caso n.º 4 com pentobarbital sódico) as quais, se não existem como tal no supositório, se poderão constituir no recto. O mesmo tipo de emulsões se pode formar a partir da série de glicerídeos semi-sintéticos (n.os 8 a 13) e, ainda, de alguns outros excipientes, como o Suppostal N (n.º 16), que nos merecerão outro género de considerações. Embora não dispunhamos, em todos os casos considerados, de um conhecimento da hidrofilia que nos permita considerações absolutamente seguras, desejamos chamar a atenção para o que se passa com as fórmulas n.os 6 e 7, que contêm um bom emulgente O/A (Aerosol OT), a manteiga de cacau pura, pràticamente hidrófoba (I. hidroxilo = 1,2), o Estarinum BB, (I. hidroxilo = = 15) o Suppocire AM (índice de hidroxilo muito baixo), os Suppocire AS_2 e BS_2 (índice de hidroxilo próximo de 35) e, ainda, a Massa Mf 13, também francamente hidrófila; poderão, então, estabelecer-se relações de certa probabilidade entre o aumento da hidrofilia do excipiente e a baixa dos tempos de acção da estricnina e do pentobarbital ou o aumento dos do sulfato de estricnina e do pentobarbital sódico. Nalguns casos, como o do Suppocire AS_2, por exemplo, esta relação poderá estar, aparentemente, ausente, possìvelmente porque sofre a interferência de outras características físicas das massas, como o ponto de fusão.

Procurámos imaginar se, dentro dos aspectos puramente físicos envolvidos na constituição destas emulsões e pseudo-emulsões, não haveria algum material que pudesse servir de base para a compreensão dos resultados. Uma pequena sugestão já nos tinha sido dada pela pretensa separação da água a partir dos supositórios da fórmula n.º 4 com sulfato de estricnina.

Tomemo-la novamente como exemplo, juntamente com os outros casos que se podem verificar:

1 — Supositórios pseudo-emulsão com sulfato de estricnina (fórmula 4) (figura 33)

Podemos admitir, como vimos, que após a fusão no recto as fases se separem, de um modo mais ou menos completo, misturando-se a água com os líquidos rectais.

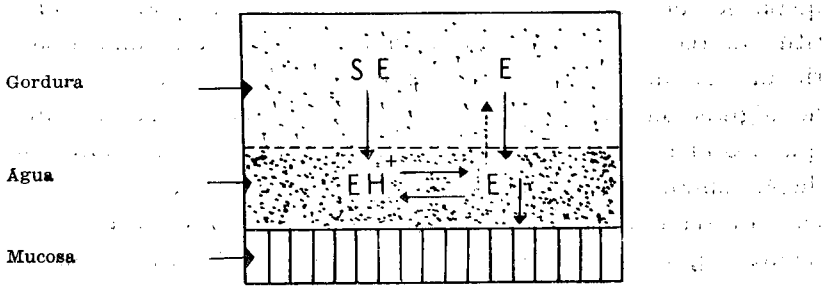


Fig. 33

A droga encontra-se, em solução aquosa, dissociada segundo as condições de equilíbrio que já descrevemos. É, como sal, muito mais hidrosolúvel que liposolúvel (*), pelo que passa ràpidamente para a água à medida que, nesta, a concentração baixa por diluição e por absorção das moléculas neutras. Poderá pensar-se que o próprio excipiente represente, pela sua natureza gorda, uma espécie de competidor, em relação às células, para estas moléculas; mas a pequena superfície de contacto óleo-água, aliada ao rápido desaparecimento da substância da célula em direcção ao sangue (contra a tendência para a saturação que se manifesta no excipiente), criam um sentido de difusão favorável à penetração celular. A principal diferença entre este caso e o do sulfato de estricnina em manteiga de

(*) — Nesta série de raciocínios admitiremos, o que não andará longe da verdade, que as formas indissociadas destas drogas são sobretudo liposolúveis, ocorrendo o inverso com os iões.

cacau pura reside em que, neste último, toda a droga está em suspensão, enquanto que na pseudo-emulsão grande parte do trabalho de dissolução já está feito.

2 — Supositórios pseudo-emulsão com estricnina ou pentobarbital (fórmula 4) (figura 34)

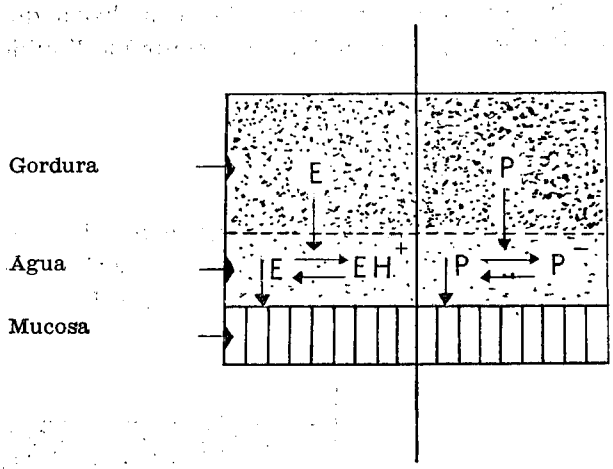


Fig. 34

Tomemos, como exemplo, a primeira droga: ela encontra-se, sobretudo, em suspensão no excipiente, mas também um pouco em solução por força da sua liposolubilidade. Quando os supositórios fundem no recto, a água separa-se da gordura diluindo-se no conteúdo do órgão. Uma pequena proporção de estricnina base existirá, então, dissolvida em água (em equilíbrio com a forma iónica), a partir da qual difunde para as células. Não existem, aqui, pràticamente, riscos de competição por parte do excipiente; pelo contrário, sendo a droga retirada prontamente da mucosa para o sangue, estabelece-se uma corrente de difusão no sentido celular, limitada pela fraca solubilidade do alcalóide na fase aquosa intermédia e regulada, também, pelas condições de equilíbrio que já definimos.

A pequena superfície de contacto entre o veículo gordo e a água dificulta, de certo modo, estes mecanismos de transferência.

Pouca diferença será de esperar entre os resultados desta fórmula e os da manteiga de cacau pura (n.º 3).

O caso do pentobarbital é sobreponível ao anterior. Não se verifica, também, um afastamento notório em relação aos resultados do excipiente não modificado. Aliás, deve haver inteira identidade de processos entre estes dois tipos de formulação, já que o reduzido volume de água que os supositórios encerram pouco pode significar, quer em relação à droga que podem veicular em solução, quer em relação ao conteúdo líquido do recto.

3 — Supositórios emulsivos (O/A) com sulfato de estricnina ou pentobarbital sódico (figura 35)

Consideraremos, neste caso, não só as modificações da manteiga de cacau (incluindo a fórmula n.º 4 com o barbitúrico solúvel), mas também os restantes excipientes gordos com características emulsivas O/A.

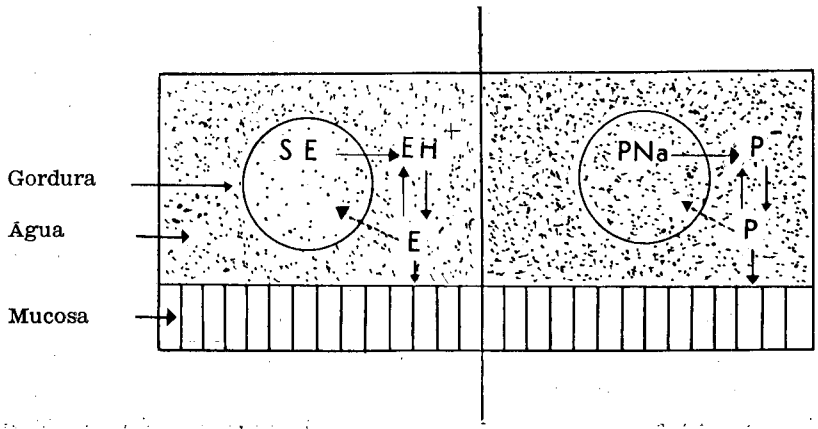


Fig. 35

Como já referimos, estas emulsões formar-se-ão apenas após a fusão do supositório no recto. Inicialmente a droga encontrar-se-á, assim, em suspensão no excipiente (e, naquelas fórmulas que contêm uma pequena quantidade de água, dissolvida nesta, em certa extensão, o que poderia, aparentemente, representar um certo avanço sobre as fórmulas anidras). Constituida a emulsão, a grande superfície de contacto óleo-água

permitirá a cedência mais fácil do fármaco hidrosolúvel para a fase aquosa, aonde ele obedecerá ao equilíbrio entre iões e moléculas neutras. Parece, portanto, que estes tipos de excipientes deveriam apresentar vantagens sobre as massas não emulsivas, exactamente pela sua maior facilidade de mistura com a água. Entretanto, os resultados não favorecem esta ideia. Dificultará a fase oleosa o contacto da água com a mucosa? Ou poderá representar, dado o aumento de superfície que resulta da sua divisão em gotículas, um competidor mais sério, pelo menos inicialmente, no que respeita às formas indissociadas, liposolúveis? Ou haverá, ainda, fenómenos de adsorção da droga por parte da gordura emulsionada, como admitiu CZETSCH-LINDENWALD (221)?

O caso do pentobarbital sódico afasta-se um pouco do do sulfato de estricnina, no qual os fenómenos poderão influir mais desfavoràvelmente em face da pequena quantidade de droga no supositório. O barbitúrico, presente, pelo contrário, em apreciável quantidade e muito hidrosolúvel, assegurará, na água, uma formação intensa de moléculas indissociadas a partir dos iões, à medida que elas vão sendo solicitadas pela mucosa ou mesmo pelo excipiente.

4 — Supositórios emulsivos (tipo O/A) com estricnina base ou pentobarbital (figura 36).

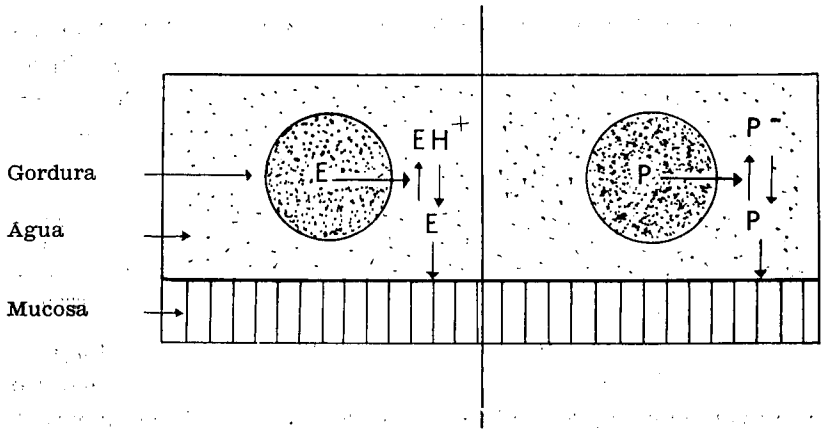


Fig. 36

A grande superfície de contacto resultante da emulsão da gordura na água do recto, tanto maior quanto melhor for o poder emulsivo do excipiente, favorece a passagem de moléculas, de si pouco solúveis, para a fase aquosa. A fase lipídica não representará, aqui, um competidor para as moléculas neutras, porque as conterá em grande excesso; as que se vierem a encontrar em solução na água serão, assim, tomadas ràpidamente pelas células. Cria-se entre o excipiente e a limitante celular uma corrente de droga, dificultada pela interposição de uma fase aquosa. A absorção será, então, limitada pela capacidade de dissolução do produto na água. A diferente extensão em que o processo emulsivo parece afectar os resultados da estricnina e do pentobarbital poderá resultar das suas diferenças de solubilidade em água e nos lípidos e, também, da diferente proporção em que se encontram no supositório.

É muito difícil concluir dos nossos resultados, sobretudo dos do pentobarbital sódico, que estes sejam, realmente, os mecanismos responsáveis pelas diferenças dos tempos, uma vez que estas podem ser ditadas, ou interferidas, por outras características das massas. E é, também, difícil fazer previsões sem saber como e em que espaço de tempo estas emulsões se formam, realmente, num órgão pobre de movimentos e com reduzido conteúdo líquido. Estes raciocínios coadunam-se, entretanto, na generalidade, com os achados numéricos.

É provável, por outro lado, que estes vários fenómenos, a serem verídicos (sobretudo o papel de competição da gordura), adquiram um significado relativamente menor quando se consideram em animais de porte mais elevado, como o homem. Nos ensaios que serviram de base para este trabalho foram utilizados, como vimos, apenas animais relativamente pequenos (o coelho e o gato) e os supositórios oscilaram, em regra, à volta dos dois gramas, pelo que a relação quantidade de gordura/superfície da mucosa será apreciàvelmente mais elevada do que no caso do homem, onde também será muito maior o volume de líquido presente no recto. Isto sugeriria, portanto, a conveniência (sobretudo no caso de drogas hidrosolúveis) de utilizar supositórios de pequeno tamanho.

Se as características emulsivas de um excipiente podem regular, de certo modo, a cedência e, com ela, a absorção de uma dada droga, não chegam, por si sós, para justificar as diferenças que se observam entre os resultados das várias formulações de uma mesma droga. Considerando, ainda, o caso das massas gordas, há outras grandezas a encarar, entre elas as características de fusão e a viscosidade, fundamentais numa discussão do género da que nos ocupa, não só pelo seu valor intrínseco, mas também pelo que poderão interferir com a formação das próprias emulsões.

A influência do ponto de fusão na cedência e na absorção de drogas a partir de excipientes gordos para supositórios tem sido apontada por muitos autores, nomeadamente CEMELI e A. del POZO (132, 259), ECKERT e MÜHLEMANN (276), etc. Estes concluiram das suas experiências «in vitro» que a cedência de substâncias liposolúveis aumenta, bruscamente, acima do ponto de transparência da massa. NEUWALD e KUNZE (293, 294) tiraram, de ensaios de diálise e no homem, com várias massas gordas, que o aspecto que tem verdadeira importância «in vivo» é o ponto de fusão. HORSCH (10) considera muito elevado o limite de fusão de 36,6° aceite por muitos, porque está já dentro da escala de temperatura do corpo humano.

A temperatura rectal dos animais com que trabalhámos situa-se nas imediações dos 38-39° sendo, portanto, alta em relação à do homem. De acordo com a literatura ou as informações dos próprios fabricantes, os excipientes de predomínio gordo que utilizámos (até ao número 16) têm (com excepção do n.° 15) pontos de fusão que atingem o máximo de 38°. Todavia, estes pontos são, em geral, os determinados no tubo capilar e o ponto de transparência e, com maior interesse, a temperatura de fusão total são, como regra, um pouco mais elevados. Teremos, assim, que, das massas citadas, a Massa Mf 13 (ponto de fusão 37°) (n.° 10), a Massa G 35/37 M (p.f. 35-37°) (n.° 14), o Suppocire BS_2 (p.f. 36-37,5°) (n.° 13) e o Suppostal N (p.f. 37-38°) (n.° 16) se aproximam perigosamente da zona crítica. Mais favoráveis serão a manteiga de cacau (p.f. 30-35), que faz parte das fórmulas 3, 4, 5, 6 e 7, o Estarinum BB (p.f. 34-36°) (n.os 8 e 9) e mesmo os Suppo-

cires da série A (p.f. 35-36,5°) (n.os 11 e 12). Compreende-se que, a admitir que a cedência das drogas é, realmente, máxima no ponto de transparência, pequenas diferenças de pontos de fusão entre dois excipientes, associadas, ainda, a diferenças da temperatura entre os animais (que chegam a ser de 1° ou mais), podem corresponder a grandes variações nos resultados.

Considerando o caso do pentobarbital sódico, os tempos de perda do «righting reflex» com os excipientes 8 a 14, mais elevados do que quando se usa a manteiga de cacau como veículo, poderão ser parcialmente explicados numa base de pontos de fusão. Mas também se pode reconhecer, pela ausência de proporcionalidade e porque não chega para explicar as diferenças entre as várias modificações da manteiga de cacau, que este aspecto não será o único. É mais evidente, entretanto, a influência dos pontos de fusão em casos extremos, isto é, quando se aproximam demasiado da temperatura do organismo e, sobretudo, quando se consideram supositórios com drogas de difícil absorção ou em pequena concentração, para as quais a liquefacção completa e rápida é um elemento preponderante (para uma substância fàcilmente hidrosolúvel e relativamente abundante pode haver passagem para o fluido rectal, em proporções significativas, logo que o supositório amoleça o suficiente). Poderá uma explicação deste teor servir para as respostas do Suppocire BS_2, mais elevadas, em relação aos outros Suppocire, nos casos da estricnina, do sulfato de estricnina e do pentobarbital, mas de nível sensìvelmente da mesma ordem no caso do pentobarbital sódico? Não sabemos; na ignorância das exactas características e da composição destes excipientes, nada mais podemos fazer do que raciocinar sobre os aspectos que lhes conhecemos.

Até aqui temos feito intervir, apenas, duas condicionantes para os resultados: a hidrofilia das massas gordas e a sua temperatura de fusão. Alguns autores, como CEMELI e A. del POZO (132, 259), sugerem também a possível influência da viscosidade. Segundo cremos, porém, esta, tal como os pontos de fusão, não deve ter um interesse muito marcado, ou pelo menos o papel principal, senão quando toma valores de certo modo extremos. Diferenças de viscosidade não são suficientes

para explicar o que se passa com a manteiga de cacau e os glicerídeos semi-sintéticos que utilizámos. Determinámos a viscosidade de alguns destes excipientes, tendo encontrado, a 38° (viscosímetro de Hoeppler), os seguintes números:

azeite	38,1 cP
manteiga de cacau	45,3 cP
manteiga de cacau + espermacete	45,8 cP
Estarinum BB	35,1 cP
Massa Mf 13	33,3 cP
Suppocire AM	32,8 cP

Dos sólidos à temperatura ambiente, o mais viscoso, a manteiga de cacau, é o que dá, precisamente, tempos mais baixos com as substâncias hidrosolúveis.

Já a Massa G 35/37 M (fórmula 14) apresenta uma viscosidade muito elevada (da ordem dos 77 cP a 38°). O tempo de liquefação dos seus supositórios é baixo e o ponto de fusão não é incompatível com um processo, de certo modo completo, no recto dos animais. Cremos que a sua grande viscosidade, a despeito de uma hidrofilia elevada (I. hidroxilo = = 90-110) pode dificultar o contacto com as secreções rectais e, portanto, a cedência das drogas; como excepção teremos, ainda, o pentobarbital sódico que, mais uma vez acentuamos, solúvel e abundante, passa fàcilmente para a água mesmo em condições relativamente desfavoráveis. É importante apontar, também, que este excipiente apresenta características emulsivas de tipo água em óleo.

O Suppostal N (fórmula 16) é um excipiente muito complexo, que deve conter componentes com distintos pontos de fusão. Embora amoleça o suficiente para permitir leituras de tempos de liquefacção de cerca de 17 minutos no sistema que utilizámos, tem um ponto de fusão muito elevado (37-38°) que não corresponde, mesmo assim, a uma fusão clara. Não lhe determinámos a viscosidade a 38°, porque o produto é ainda muito turvo a esta temperatura, com constituintes em suspensão; encontramos 29,03 cP a 40° (contra 21,53 referidos na literatura). O índice de água situar-se-á entre 50 e 100.

Dada a sua complexidade, é difícil relacionar características bem evidentes com os resultados da absorção. Não é uma massa favorável, no aspecto fusão, sobretudo para substâncias dificilmente solúveis ou em baixa concentração na fórmula. Além disso, não dá grande constância de respostas.

O NeoSuppostal N (fórmula n.º 17) representa uma espécie de transição entre os veículos gordos e os hidrosolúveis. Não funde a 38º mas sim a 39-40,5º, segundo a casa produtora, e é fortemente hidrofílico (I. água = 100). As más características de fusão justificam os maus tempos de absorção; a elevada hidrofilia poderá, também, contribuir negativamente no caso das substâncias hidrosolúveis e ser pràticamente encoberta pelo ponto de fusão no caso das hidro-insolúveis.

A fórmula n.º 18 é quase completamente constituída por substâncias mucilaginosas, com grande predomínio do Myrj 51. Contém uma pequena quantidade de cera branca como corrector do ponto de fusão. GROSS e BECKER (3) descrevem-lhe um ponto de fusão de 49-51º que a deixará, para se liquefazer no recto, pràticamente na dependência da água. Os seus tempos de liquefacção são inicialmente mais baixos, (calculados, todavia, num volume de água muito grande). Os supositórios são quase impraticáveis com barbitúricos, exigindo, provàvelmente, uma maior quantidade de cera. Não tem, como excipiente para supositórios, boas características. Tìpicamente hidrófilo, facilita, em todo o caso, em relação à manteiga de cacau, a absorção das substâncias hidro-insolúveis e dificulta a das solúveis em água.

A fórmula n.º 19 resulta da mistura de dois Tweens com características muito diferentes: o 60, de E. H. L. = 14,9, baixo ponto de solidificação e solúvel em água, e o 61, de E. H. L. = 9,6, céreo à temperatura ambiente e insolúvel em água. O conjunto é muito mau no aspecto de consistência e apresenta, mesmo a 40º, uma viscosidade elevadíssima. Nos ensaios de liquefacção dá tempos muito baixos, mas este é exactamente um dos casos em que o excessivo volume de água justifica esse achado. No recto, onde o conteúdo líquido será muito mais reduzido, dá, a não ser, provàvelmente, num tempo excessivamente longo, um produto de consistência

pastosa a partir do qual a cedência deve ser muito difícil, tanto mais difícil quanto piores as características de hidrosolubilidade das drogas. Não surpreendem, por isso, os maus resultados de que se acompanha.

A glicerina endurecida (n.º 20) dissolve-se bem nos ensaios de liquefacção. Serão igualmente baixos os tempos de dissolução rectal, onde a água é comparativamente escassa? Por outro lado, o elevado conteúdo em glicerina deve criar correntes osmóticas no sentido do lúmen rectal. É muito difícil prever em que extensão estes supositórios podem atrair água para dar uma solução cuja viscosidade é bastante elevada para diluições pequenas, mas que diminui ràpidamente à medida que a quantidade de água aumenta. Apresenta, em todos os casos, piores características de absorção do que um veículo aquoso simples. Para o alcalóide e o barbitúrico solúveis o aumento dos tempos de acção é quase da mesma ordem de grandeza, a sugerir uma identidade de processos, baseados, talvez, na liquefacção rectal. Para a estricnina é melhor do que os veículos gordos hidrófobos, líquidos ou sólidos, mas o mesmo não acontece em relação ao pentobarbital. A estricnina é, todavia, mais solúvel na glicerina do que na água (1 g dissolve-se em cerca de 320 ml daquele álcool) e há, na fórmula, aproximadamente 20 ml de glicerina para 0,150 g de alcalóide.

Os polietilenoglicois (fórmulas 21 e 22) atrasam os tétanos e a perda do R.R., em relação às soluções aquosas (com excepção do caso do pentobarbital), de uma forma que pode ter alguma relação com os seus tempos de dissolução, relativamente elevados. O excesso não é tão grande, em todo o caso, como se poderia admitir a partir dos tempos de liquefacção. É possível, porém, que o processo rectal seja mais rápido, mas o mais provável é que, embora a dissolução não seja instantânea, o desgaste progressivo do supositório a partir da periferia assegure alguma droga em condições de ser absorvida.

No caso do pentobarbital os polietilenoglicois são, como vimos, os melhores excipientes, superiores, aparentemente, à própria suspensão aquosa, a despeito da demora da liquefacção. Em relação com este facto deve estar a circunstância do barbitúrico se dissolver nestes polímeros. O principal obstáculo

para a absorção de uma droga hidro-insolúvel é, precisamente, a dificuldade que ela encontra em passar de um veículo no qual existe em suspensão, feita à base de partículas relativamente volumosas, para a solução em água. Estes polietilenoglicois que, com toda a probabilidade, não são absorvidos no recto, permitirão, mantendo a droga dissolvida, um abastecimento da solução aquosa muito mais fácil e rápido do que uma suspensão. Há também a possibilidade da droga vir a precipitar no recto; verificámos, com efeito, que para uma temperatura relativamente baixa como é a do organismo, a adição de um certo volume de água à fórmula se acompanha de precipitação mais ou menos extensa. Mesmo que isto aconteça à totalidade do fármaco, o grau de divisão deste precipitado será muito maior do que o do pó utilizado nas suspensões, o que favorece a sua dissolução à medida que a absorção a justifica. O pentobarbital sódico dissolve-se, também (embora aparentemente de um modo menos completo) nestas fórmulas de carbowaxes, sobretudo nas que contêm água. Seja como for, porém, ele é já hidrosolúvel e um veículo sólido só poderá representar um estorvo.

Como já indicámos, a absorção ocorre mais fàcilmente, na opinião de vários autores, a partir de supositórios suspensão do que quando as drogas se encontram dissolvidas no excipiente (deixamos aqui de parte as fórmulas de veículo líquido, que são um caso especial). De acordo com a nossa experiência isso é realmente verdade para as substâncias hidrosolúveis e não admira que assim seja porque, por razões de partilha, elas se deslocam com muito mais facilidade de um suporte no qual não se dissolvem (como os excipientes gordos) para um meio no qual são solúveis. Mas já não nos parece que aconteça assim, pelo menos com carácter geral, no caso de substâncias hidro-insolúveis; e isto é igualmente lógico porque, mais uma vez repetimos, o principal obstáculo que estas oferecem à absorção é a sua entrada em solução e tudo aquilo que a favoreça resulta na presença mais fácil de moléculas num meio a partir do qual elas serão absorvidas.

São muitas as dificuldades que se opõem, ao conhecimento da extensão exacta em que as drogas que utilizámos se dissol-

vem nos diferentes veículos. Seria uma informação muito útil, por certo, mas só pudemos ficar com uma ideia naqueles casos em que a dissolução foi muito extensa, completa ou quase completa. Entretanto, aquelas fórmulas sobre as quais temos uma opinião mais segura enquadram-se perfeitamente dentro destas considerações que vimos fazendo. Assim, teremos:

— fórmula 18: pentobarbital (dissolve-se); pentobarbital sódico (dissolve-se, parcialmente pelo menos);
— fórmula 20: estricnina (deve dissolver-se parcialmente); sulfato de estricnina (dissolve-se); pentobarbital sódico (dissolve-se);
— fórmulas 21 e 22: pentobarbital (dissolve-se); pentobarbital sódico (dissolve-se, pelo menos parcialmente).

Nos veículos gordos, a solubilidade dos sais deve ser pràticamente nula.

É evidente, todavia, que estas relações da solubilidade com a absorção têm que ser filtradas através de uma série de outras circunstâncias, algumas das quais foram encaradas no nosso estudo.

Para terminar esta série de considerações referiremos que encontrámos bastante apoio na literatura, quer em ensaios «in vitro», quer «in vivo», para os nossos resultados, sobretudo para os que dizem respeito às substâncias solúveis em água. Numa rápida resenha citaremos, ao acaso:

— CEMELI e col. (109) *(diálise):* estes autores indicam resultados mais rápidos para o salicilato de sódio em manteiga de cacau do que em polietilenoglicois e o inverso para o ácido salicílico;
— MÜHLEMANN e NEUENSCHWANDER (130) *(ensaios «in vitro»)*: a melhor cedência foi obtida para drogas hidrosolúveis em bases gordas;
— CEMELI e del POZO (115) *(ensaios «in vitro»):* o salicilato de sódio em massas liposolúveis (manteiga de cacau, Imhausen) terá melhores condições de cedência do que em polietilenoglicois;
— HASSLER e SPERANDIO *(ensaios «in vivo»)* (96): a absorção de barbitúricos alcalinos é mais rápida se são incor-

porados em manteiga de cacau do que em polietilenoglicois (com estes seria mais duradoura);

— CACCHILO e HASSLER (265) *(ensaios em seres humanos):* a absorção da aspirina em polietilenoglicois seria melhor do que em manteiga de cacau e pior, ainda, em gelatina glicerinada;

— BARDET e CEMELI (112, 113) *(ensaios «in vivo»):* é mais intensa a absorção do fosfato de sódio quando em suspensão em massas liposolúveis (manteiga de cacau, Imhausen H) do que em carbowaxes;

— CEMELI e col. (273): a absorção de metilsufato de prostigmina será melhor a partir de supositórios de manteiga de cacau, depois de Imhausen H e, finalmente, de polietilenoglicois;

— BOUCARD e col. (274, 275) *(ensaios «in vivo»):* a velocidade de absorção será maior quando se utiliza a manteiga de cacau e o Imhausen H, e menor quando se usam os polietilenoglicois;

— PENATTI e STEIGER-TRIPPI (199): para sulfamidas muito pouco hidrosolúveis os máximos mais elevados foram obtidos com excipientes hidrosolúveis;

— SAMELIUS e ASTRÖM (279): o hexobarbital sódico foi mais ràpidamente absorvido a partir de bases gordas do que de hidrosolúveis.

* * *

Deixámos propositadamente para uma discussão à parte os resultados das vias intramuscular e intraperitonial e, também, a sua comparação com os achados da via rectal. Fizemo-lo porque desconhecemos os processos que se passam naquelas zonas ainda mais do que os do tubo digestivo; e, também, porque existem condições anatómicas, histológicas e mesmo fisiológicas muito diferentes que tornam difícil considerar tudo num mesmo conjunto.

Muito pouco, pràticamente nada, se encontra, na literatura que pudemos consultar, sobre os mecanismos da absorção intra-

muscular ou intraperitonial. Ou os fenómenos são tão simples e evidentes que dispensam comentários ou têm despertado pouco a atenção dos investigadores. MODELL (302) diz, referindo-se à absorção parenteral, que os factores que aí interferem incluem a solubilidade dos princípios activos (na água ou nos fluidos do corpo), a sua natureza química e o tamanho das partículas e estrutura cristalina no caso das suspensões. São factos, não há dúvida, mas que não nos ajudam muito a compreender por que razão a estricnina e o pentobarbital (sobretudo este) foram, nos nossos ensaios, mais ràpidamente absorvidos no músculo quando veiculados em azeite do que em suspensão aquosa. Não podemos trazer para aqui, com facilidade, ideias do tipo das que se admitem para a entrada de drogas em membranas celulares como as do tubo digestivo, porque no músculo elas são depositadas entre os feixes de fibras, difundindo numa certa extensão, sendo, então, retiradas por vasos sanguíneos e linfáticos que apresentarão condições de permeabilidade diferentes das daqueles epitélios. Além disso, as drogas colocadas no interior de um tecido encontrarão, por certo, condições de mobilização diferentes das que conseguem quando são postas no lúmen dum órgão cavitário.

Jogando com os factos, verifica-se (quadro XXIII) que as soluções aquosas estão, ainda, em vantagem. O óleo atrasa, mas moderadamente; as suspensões aquosas dão tempos mais elevados, o que é compreensível, porque com o seu diâmetro de partícula não poderão entrar nos vasos e as substâncias terão que ser dissolvidas, ou de qualquer forma divididas e veiculadas. Há uma demora muito grande, sobretudo para o pentobarbital, que poderá depositar-se no músculo sob a forma de grumos, mais ou menos volumosos, de difícil dissolução.

O caso do azeite perturba-nos, mais por não o conseguirmos compreender claramente do que pela manifestação em si, pois encontrámos, como já vimos, sugestões do mesmo tipo em outras vias. Normalmente, a inclusão em óleo é utilizada, exactamente, para prolongar a absorção das drogas e não para a encurtar. Poder-se-á pensar na absorção, conjuntamente com o veículo, destas drogas hidro-insolúveis e predominantemente liposolúveis, se é que esse veículo pode ser absorvido com rela-

tiva rapidez? (*). O facto é que com a substituição do azeite por outro produto, igualmente oleoso mas não hidrolisável, de grande estabilidade química, como a vaselina líquida, os tempos de tétano da estricnina base, por via intramuscular, aumentam substancialmente; obtivemos, com efeito, 38, 24 e 29 minutos em três animais que ensaiámos.

As serosas são constituídas por um epitélio pavimentoso muito delgado que se deixa atravessar fàcilmente por líquidos introduzidos nas cavidades que forram. De acordo com SOLMANN (297) a absorção é, aqui, quase inteiramente física, porquanto se realiza também em animais mortos, posto que seja mais rápida no vivo onde os produtos que entram na célula se eliminam ràpidamente.

A absorção das soluções aquosas das drogas que utilizámos foi extremamente rápida por via intraperitoneal; a das mesmas formas, mas em suspensão em azeite, foi apenas um pouco mais lenta. Por sua vez, as formas insolúveis correspondentes foram, mesmo em suspensão aquosa, de efeitos rápidos (sobretudo o pentobarbital) e menos rápidos quando se usou o óleo. Além da própria permeabilidade da serosa, a superfície abrangida, certamente muito grande, justifica os baixos tempos que se observam. Uma vez que o azeite se deve absorver de um modo muito lento em relação aos tempos de acção determinados (**), há, com toda a probabilidade, uma cedência prévia das drogas para uma fase aquosa.

(*) — Segundo SOLMANN (297) as soluções aquosas difundem muito ràpidamente durante a injecção muscular. Os óleos foram inicialmente um glóbulo, difundindo depois ao longo das fáscias durante 5 a 10 minutos.

(**) — SCHWARTZ (cit. in 297) refere que os óleos são absorvidos muito lentamente por via intraperitoneal. KLISSINIUS e DOSI (292) utilizaram esta via, mas para emulsões a 50 % de azeite, no estudo da protecção que este ofereceria, eventualmente, contra a intoxicação barbitúrica.

CONCLUSÕES GERAIS

Aperfeiçoamento de um método de estudo da consistência dos excipientes para supositórios

Num sistema que improvisámos fizemos determinações da evolução da consistência com a temperatura em dois excipientes para supositórios: a manteiga de cacau e um glicerídeo semi-sintético (Estarinum BB). As medidas (tempos de fractura) foram conduzidas sobre cilindros com 8 e 10 mm de diâmetro (preparados por fusão) sofrendo uma carga, constante, compreendida entre 2 e 8 gramas e submetidos a uma elevação progressiva da temperatura acima dos 27° (0,25°/min.).

No presente trabalho aproveitaram-se, apenas, cerca de um milhar de quase três mil ensaios realizados; os excedentes foram rejeitados nas sucessivas fases de aperfeiçoamento do método. Os resultados sugerem que este é susceptível de dar informações úteis sobre o comportamento térmico e resistência dos excipientes gordos para supositórios. Dos dois casos estudados é possível tirar, imediatamente, duas noções fundamentais, a primeira num jeito de confirmação do que é geralmente admitido, a segunda com um relativo carácter de originalidade:

1 — a resistência mecânica do Estarinum BB é apreciàvelmente superior à da manteiga de cacau, uma vez que se mantém sem deformação em temperaturas e condições de esforço que esta última gordura já não suporta;

2 — há um evidente aumento da consistência destes excipientes com o decorrer do tempo. No caso da manteiga de cacau, os tempos de fractura dos cilindros subiram gradualmente, sem tendência marcada para a estabilização (pelo menos até aos 180 dias, limite utilizado nesta série de ensaios); o glicerídeo semi-sintético

acusou um aumento mais acentuado entre os 20 e os 40 dias após a moldagem das amostras, não se notando, posteriormente, variações acentuadas.

Determinação dos tempos de liquefacção de supositórios

Como elemento informativo para os ensaios de absorção determinámos os tempos de liquefacção, em água a 38.°, de diversos excipientes puros, moldados em forma de supositório, bem como dos supositórios com as drogas (estricnina, sulfato de estricnina, pentobarbital e pentobarbital sódico) utilizadas naqueles ensaios. Introduzimos, para o efeito, um certo número de modificações num aparelho Erweka de medida dos tempos de desagregação de comprimidos. Posto que não reproduza, de forma alguma, as condições rectais, o método fornece, em todo o caso, indicações bastante significativas no aspecto comparativo, entre as quais citaremos:

1 — de todos os excipientes, o que acusou tempos de liquefacção mais baixos foi a manteiga de cacau, pura ou nas diferentes modificações utilizadas. O envelhecimento, facto aliás comum em todos os excipientes de tipo glicerídico, acompanhou-se de um moderado aumento daqueles tempos, mais acentuado nas fórmulas de manteiga de cacau que continham, simultâneamente, água e nos excipientes semi-sintéticos;

2 — à manteiga de cacau seguiram-se uma série de fórmulas com excipientes de natureza por vezes muito diferente, entre os quais se incluíam os glicerídeos semi-sintéticos. a Massa G 35/37 M, um excipiente à base de Myrj 51, uma mistura de Tweens (60 + 61) e, ainda, a glicerina solidificada. Todos apresentavam, inicialmente, tempos de liquefacção da mesma ordem de grandeza. Estes resultados não são, todavia, inteiramente comparáveis, porque o significado do método difere um pouco quando se consideram os excipientes fusíveis e os solúveis na água ou dispersíveis, em que a quantidade de líquido desempenha um papel muito mais importante. Um outro facto a assinalar é que o tempo e as drogas

influenciaram de um modo distinto algumas daquelas fórmulas. Com os glicerídeos semi-sintéticos os tempos de fusão aumentaram com a idade, em todos os casos, fosse o excipiente puro ou adicionado de drogas, mais acentuadamente quando se usou o pentobarbital sódico. Com a Massa G 35/37 M as leituras tornaram-se impossíveis, nas condições do ensaio, pràticamente ao fim de algumas semanas. No caso do Myrj o aumento foi, a partir de alguns meses de preparação, muito elevado. O mesmo não aconteceu com a glicerina gelatinada, em que o tempo de dissolução só aumentou, e então marcadamente, quando existia pentobarbital em presença.

3 — o Suppostal N e o NeoSuppostal N (de um modo mais nítido e melhor diagnosticado este último) revelaram, ao invés do que normalmente verificámos noutros excipientes, uma diminuição dos tempos de liquefacção com a idade (eles eram, inicialmente, relativamente elevados) favorecida, aparentemente, pela presença de drogas. Todavia, nas fórmulas de Suppostal N com pentobarbital sódico verificou-se, uma vez mais, aumento; com o NeoSuppostal ficámos com a impressão de que viria a suceder o mesmo;

4 — finalmente, os carbowaxes, sendo substâncias que se dissolvem na água, fazem-no de uma forma um tanto lenta. Sentiram, nìtidamente, a influência da armazenagem e de modo pràticamente idêntico nas diferentes formulações consideradas. As fórmulas que continham água deram resultados um pouco mais baixos apenas inicialmente.

Ensaios de absorção

Das considerações que fizemos sobre os processos de absorção, em particular no recto (que foi, afinal, o objectivo fundamental da nossa investigação), torna-se aparente que se trata de um campo onde a interpretação dos fenómenos e as generalizações são particularmente difíceis. Aventurámo-nos, então,

talvez demasiadamente, no campo das hipóteses, em grande parte porque não encontrámos, em outros, evidências que respondessem às perguntas que nos fizemos. Como hipóteses que são, não inferiorizarão o seu autor, ao que esperámos, se se vierem a revelar inconsistentes. Sentir-nos-íamos, entretanto, recompensados de todo o trabalho que tivemos se uma só dentre elas se mostrasse verdadeira.

Se as hipóteses estão arriscadas à opinião contrária e mesmo ao descrédito total, outrotanto não deverá suceder aos factos em si, porque desses tivemos uma experiência que ultrapassou largamente o milhar de ensaios, feitos sempre com a desconfiança e o medo de errar no pensamento. Isto não significa, entretanto, que estejamos de tal modo imbuídos de auto-confiança que excluamos toda e qualquer possibilidade de erro. Longe disso. Simplesmente, supomos não ter ficado, no conjunto dos resultados, muito longe da realidade. As substâncias que utilizámos foram a estricnina e o sulfato de estricnina, o pentobarbital e o pentobarbital sódico. Os veículos, em número de 22, incluíam dois líquidos (água e azeite) e uma série de excipientes para supositórios. Como animais de experiência servimo-nos do coelho e do gato; no primeiro, o índice de absorção foi o tétano estrícnico e, no segundo, uma série de pontos observados em parte numa caixa concebida especialmente para o efeito; todavia, para fins comparativos utilizámos sòmente o que tomámos como perda do «righting reflex». Como conclusões fundamentais oferecem-se-nos as seguintes:

a) — *Influência do veículo e do fármaco na absorção rectal:*

1 — a absorção é, em geral, mais rápida quando se usam soluções (sobretudo estas) ou suspensões aquosas dos fármacos. O pentobarbital dá, entretanto, resultados muito variáveis em meio aquoso e menos favoráveis, no conjunto, do que quando é incorporado em excipientes sólidos do tipo dos polietilenoglicois;

2 — quando se usa como veículo o azeite a absorção é muito mais lenta, especialmente com a estricnina e o sulfato

de estricnina, presentes em concentrações relativamente baixas;

3 — num conjunto de excipientes glicerídicos, hidrófobos ou com capacidade emulsiva, a manteiga de cacau pura parece ser, ainda, um dos mais favoráveis para as drogas hidrosolúveis. A adição de uma pequena quantidade de água (pseudo-emulsão) é francamente útil no caso do sulfato de estricnina;

4 — a passagem de um veículo gordo líquido (azeite) para um excipiente glicerídico sólido não emulsivo atrasa marcadamente a absorção das formas hidro-insolúveis;

5 — num conjunto de excipientes do tipo dos glicerídeos semi-sintéticos e da manteiga de cacau com um emulgente (Aerosol OT) os resultados apontam para uma certa diminuição da absorção das substâncias hidrosolúveis, beneficiando, pelo contrário, as não solúveis em água. É possível que haja alguma relação entre os desvios dos tempos e o valor numérico da hidrofilia das massas. Outros factores poderão, entretanto, influenciar os resultados;

6 — o comportamento dos supositórios gordos no recto é um aspecto fundamental a considerar. De um modo geral as condições mais favoráveis são ditadas por aqueles que atingem a transparência ràpidamente à temperatura do corpo. Drogas fortemente hidrosolúveis e presentes em concentração elevada, como o pentobarbital sódico, podem acusar menos nìtidamente a influência de uma fusão pouco intensa. Todavia, os pontos de fusão de muitas massas comerciais parecem-nos demasiado elevados para aplicação humana, se atendermos aos menos bons resultados que deram, já, na experimentação em animais de temperatura rectal comparativamente mais elevada;

7 — a viscosidade do excipiente à temperatura de fusão no recto pode ser um factor muito desfavorável para a absorção dos fármacos quando for relativamente elevada. São, pelo contrário, difìcilmente imputáveis diferenças numa zona de viscosidade baixa, como a da man-

teiga de cacau e da maior parte dos glicerídeos semi-sintéticos;

8 — os excipientes complexos, formados por misturas de vários compostos fusíveis e hidrosolúveis, não nos parecem convenientes, sobretudo se a sua zona de fusão se situa junto ou para cima da temperatura do organismo;

9 — os excipientes mucilaginosos, como os Tweens, que necessitam de elevadas quantidades de água para dar um produto fluido, cedem difìcilmente as drogas incorporadas dando tempos de absorção muito elevados;

10 — a dissolução do medicamento num excipiente para supositórios parece-nos favorável, ùnicamente, quando aquele é hidro-insolúvel. Fármacos solúveis em água, incorporados em excipientes também hidrosolúveis, dão resultados inferiores aos de uma suspensão em bases gordas (sobretudo quando estas são pouco hidrófilas);

11 — as influências desfavoráveis tornam-se mais aparentes, em geral, quando a substância é escassamente solúvel em água e quando existe em pequena proporção no supositório (substâncias muito activas);

12 — não se observa influência do método de preparação dos supositórios (fusão, compressão).

Se quiséssemos estabelecer o valor de cada fármaco na absorção rectal e escolher-lhe o veículo mais conveniente, teríamos, em resumo:

— Estricnina:

Absorção: fraca
Melhor veículo: àgua
Melhores excipientes para supositórios: massas glicerídicas com características emulsivas, de baixo ponto de fusão e baixa viscosidade (manteiga de cacau com Aerosol OT, Estarinum BB);

— Sulfato de estricnina:

Absorção: boa
Melhor veículo: água
Melhores excipientes para supositórios: manteiga de cacau (pseudo-emulsão), seguida de outros excipientes glicerídicos de baixo ponto de fusão e pequena viscosidade e com características emulsivas pouco acentuadas (manteiga de cacau pura, Estarinum BB)

— Pentobarbital:

Absorção: fraca
Melhor veículo e melhores excipientes para supositórios: carbowaxes. Seguem-se, a grande distância, os excipientes gordos emulsivos.

— Pentobarbital sódico:

Absorção: muito boa
Melhor veículo: água
Melhores excipientes para supositórios: massas gordas, sobretudo de tipo glicerídico, com hidrofilia pouco marcada, seguidas dos polietilenoglicois.

b) *Comparação da via rectal com outras vias de administração de medicamentos:*

1 — a via intraperitoneal foi a que nos permitiu os resultados mais rápidos para o pentobarbital e o seu sal sódico, quer em água, quer em azeite. Igual conclusão se pode tirar para a estricnina e para o sulfato de estricnina em água;

2 — a via intramuscular não se mostrou como a mais conveniente para o barbitúrico. Só ultrapassou a rectal, e não de uma forma muito nítida, quando se utilizou uma suspensão oleosa de pentobarbital sódico;

3 — depois da via intraperitoneal, a oral foi, no conjunto dos veículos usados, a de melhores resultados para o barbitúrico. Permitiu resultados extremamente baixos para o pentobarbital sódico em suspensão em azeite. Para a estricnina revelou-se, em todos os casos, a pior;

4 — as fórmulas de veículo líquido deram resultados apreciàvelmente baixos por via rectal (sobretudo as soluções aquosas);

5 — todas estas conclusões foram tiradas da administração em igualdade de formulação (água e azeite). Considerando o caso mais frequente na via rectal — o dos supositórios — podemos dizer que estes não ocupam uma posição desfavorável sobretudo para as substâncias hidrosolúveis e quando o excipiente é convenientetemente escolhido. Nestas condições, a posologia poderá ser, então, considerada numa base aproximada da da via oral ou mesmo intramuscular;

6 — finalmente, e posto que esse não tinha sido o propósito da pesquisa, os resultados dos nossos ensaios não se afastaram da possibilidade da existência de uma barreira celular de tipo lipídico na superfície das células do epitélio rectal, análoga à admitida para os segmentos anteriores do tubo digestivo; são compatíveis, também, dentro dessa base, com a absorção predominante de moléculas indissociadas por simples difusão.

BIBLIOGRAFIA

(1) — JOÃO DE JESUS MARIA (Fr.) — Pharmacopoea Dogmática, 1772

(2) — A. del POZO OJEDA — An. Real Acad. Farm. *XX*, 543 (1954)

(3) — GROSS, H. M. e BECKER, C. H.—J. Amer. Pharm. Assoc. (Sc.Ed.) *XLII*, 90 (1953)

(4) — STESTSNER, I, T. — Monitor Farm. Terap. *LXVII*, 109 (1961)

(5) — BOUISSOU, P. — Conf. Soc. Tech. Pharm. 1952, p. 139

(6) — FUMANERI, A. E. — Boll. Chim. Farm. *99*, 654 (1960)

(7) — SIMON, I. — An. Real Acad. Farm. *XXIV*, 135 (1958)

(8) — DUARTE RODRIGUES, L. — Rev. Port. Farm. *XI*, 30 (1961)

(9) — ERBE, S. — Pharmazie *15*, 486 (1960)

(10) — HORSCH, W. — Pharmazie, *15*, 419 (1960)

(11) — DENOEL, A. — Cours de Pharmacie Pratique, Les Presses Univ., Liege (1955)

(13) — ASENCIO AMOR, I. — Monitor Farm. Terap. *LV*, 267 (1949)

(14) — COLLINS, A. P., HOHMANN, J. R. e ZOPF, L. C. — Am. Profess. Pharmacist *23*, 231 (1957)

(15) — TESTUT, L. e JACOB, O. — Précis d'Anatomie Topographique, G. Doin & C.ie, Paris (1930)

(16) — ROUVIÈRE, H. — Compendio de Anatomia y Diseccion, Salvat S. A., Barcelona (1953)

(17) — POIRIER, P., CHARPY, A. e NICOLAS, A. — Traité d'Anatomie Humaine, Masson & C.ie, Paris (1912)

(18) — QUEVAUVILLER, A. e M.lle JUND, Y. — Ann. Pharm. Franç. *IX*, 593 (1951)

(19) — CELESTINO da COSTA, A. e CHAVES, P. R. — Tratado Elementar de Histologia e Anatomia Microscópica, Luso-Espanhola, Lisboa (1944)

(20) — RAMON y CAJAL, S. e TELLO y MUÑOZ, J. F. — Elementos de Histologia Normal y de Tecnica Micrográfica, Diana, Madrid (1950)

(21) — Di FIORE, M. S. H. — Diagnóstico Histologico, El Ateneo, Buenos Aires (1955)
(22) — MÜLLER, L. R. — Sistema Nervioso Vegetativo, Labor, Barcelona (1937)
(23) — FULTON, H. — Tratado de Fisiologia, Labor, Buenos Aires (1951)
(24) — BARD, P. — Medical Physiology, The C. V. Mosby Co., St. Louis (1956)
(25) — SETNIKAR, I. e FANTELLI, S. — J. Pharm. Sci. *51,* 566 (1962)
(26) — BEST, C. H. e TAYLOR, N. B. — The Physiological Basis of Medical Practice, The Williams & Wilkins Co., Baltimore (1961)
(27) — YOUMANS, W. B. — Fundamentals of Human Physiology, The Year Book Publishers Inc., Chicago (1957)
(28) — ZUNZ, E. — Elements of Pharmacodynamie Générale, Masson & C.ie, Paris (1930)
(29) — CANALS, E. — Galenica Acta, *VI,* 7 (1953)
(30) — PAGANI, G. — Farmaco, Ed. Pr., *XIV,* 765 (1959)
(31) — BÜCHI, J. — Galenica Acta *I,* 288 (1948)
(32) — CHEYMOL, J., BUFFET, J. e LECHAT, P. — Ann. Pharm. Franç. *V,* 59 (1947)
(33) — PROENÇA da CUNHA, A. — Separata de Bol. Escola Farm. Univ. Coimbra (1959)
(34) — FABRE, R. e M.lle RÉGNIER, M. T. — Conf. Soc. Tech. Pharm. (1952), p. 17
(35) — A. del POZO e CEMELI, J. — Galenica Acta *VI,* 193 (1953)
(36) — FABRE, R., M.lle RÉGNIER, M. T. e GRASSET, E. — Ann. Pharm. Franç. *V,* 585 (1947)
(37) — FABRE, R., M.lle RÉGNIER, M. T. e GRASSET, E. — Ann. Pharm. Franç. *VII,* 413 (1949)
(38) — FABRE, R., M.lle RÉGNIER, M. T. e GRASSET, E. — Ann. Pharm. Franç. *VII,* 423 (1949)
(39) — FABRE, R., M.lle RÉGNIER, M. T. e GRASSET, E. — Ann. Pharm. Franç. *VIII,* 693 (1950)
(40) — FUMANERI, A. E. — Boll. Chim. Farm. *101,* 62 (1962)
(41) — BUCHER, K. — Helv. Physiol. Pharmacol. Acta *6,* 821 (1948)
(42) — CANALS, E., MARIGNAN, R. e M.lle CORDIER, S. — Ann. Pharm. Franç. *VIII,* 526 (1950)
(43) — CANALS, E., MARIGNAN, R. e M.lle CORDIER, S. — Ann. Pharm. Franç. *IX,* 318 (1951)
(44) — SOOS, E. — Sci. Pharm. *20,* 233 (1952)
(45) — HENNIG, W. — Arch. Pharm. 11, 190 (1960)
(46) — BELL, G. H., DAVIDSON, J. N. e SCARBOROUCH, H — Textbook of Physiology and Biochemistry, E. & S. Livingstone Ltd, Edinburgh (1959)
(47) — SCHANKER, L. S. — J. Pharmacol. Exptl. Therap. *126,* 283 (1959)

(48) — SCHANKER, L. S., TOCCO, D. J., BRODIE, B. B., e HOGBEN, C. A. M. — J. Pharmacol. Exptl. Therap. *123,* 81 (1958)
(49) — SCHANKER, L. S. — J. Med. Pharm. Chem. *II,* 343 (1960)
(50) — MONNIER, A. M. e MONNIER, A. — Actualités Pharmacol. *15,* 139 (1963)
(51) — CASADIO, S. — Tecnologia Farmacêutica, Cisalpino, (1960)
(52) — HOGBEN, C. A. M., TOCCO, D. J., BRODIE, B. B. e SCHANKER, L. S. — J. Pharmacol. Exptl. Therap. *125,* 275 (1959)
(53) — SHORE, P. A., BRODIE, B. B., e HOGBEN, C. A. M. — J. Pharmacol. Exptl. Therap. *119,* 361 (1957)
(54) — SCHANKER, L. S., SHORE, P. A., BRODIE, B. B. e HOGBEN, C. A. M. — J. Pharmacol. Exptl. Therap. *120,* 528 (1957)
(55) — DOLUISIO, J. T. e SWINTOWSKY, J. V. — J. Pharm. Sci. *53,* 597 (1964)
(56) — HAWK, P. B., OSER, B. L. e SUMMERSON, W. H. — Practical Physiological Chemistry, McGraw-Hill Book Co., Inc., N. Y. (1954)
(57) — RIEGELMAN, S. e CROWELL, W. — J. Amer. Pharm. Assoc. (Sc. Ed.), *XLVII,* 115 (1958)
(58) — RIEGELMAN, S. e CROWELL, W. — J. Amer. Pharm. Assoc. (Sc. Ed.), *XLVII,* 123 (1958)
(59) — RIEGELMAN, S. e CROWELL, W. — J. Amer. Pharm. Assoc. (Sc. Ed.), *XLVII,* 127 (1958)
(60) — WAGNER, J. G. — J. Pharm. Sci. *50,* 359 (1961)
(61) — LEES, K. A. — J. Pharm. Pharmacol. *XV* (Supl.), 43 T (1963)
(62) — JAROWSKY, C. I. — Drug Cosmetic Ind. *82,* 450 (1958)
(63) — FUMANEIRI, A. E. — Boll. Chim. Farm. *95,* 78 (1956)
(64) — WELLAUER, J., BUONO, M., ORY, A. M. e STEIGER-TRIPPI, K. — Pharm. Acta Helv. *35,* 619 (1960)
(65) — MASCHERPA, P. — Trabalho efect. Univ. Pavia, (1952), Cópia enviada por Medifarma S. R. L., Milão.
(66) — TSCHUDI-STEINER, I. — Schweiz. Apoth.-Ztg. *91,* 937 (1953)
(67) — FABRE, R., M.lle RÉGNIER, M. T. e GRASSET, E. — Ann. Pharm. Franç. *V,* 594 (1947)
(68) — BOST, J. e RUCKBUSCH, Y. — Bull. Tech. Gattefossé *P. M. 58,* 47 (1960-1961)
(69) — DELAY, J. e THUILLIER, J. — Compt. Rend. Soc. Biol. *146,* 185 (1952)
(70) — LECHAT, P. e BOISSIER, J. R. — Ann. Pharm. Franç. *XIII,* 683 (1955)
(71) — DIEBOLD, A. — Gaz. Med. France *68,* 211 (1961); ref. Q. S. *XII,* 266 (1961)
(72) — MORGAN, A., TRUITT, E. B. e FREY, G. H. — Am. J. Digest. Diseases *6* (N. S.), 11 (1961)
(73) — BACKE-HANSEN, K. — Scand. J. Clin. Lab. Invest. *9,* 170 (1957); ref. J. Pharm. Pharmacol. *X,* 136 (1958)

(74) — BECKLOFF, G. e HEWITT, M. — Am. J. Med. Sci. *246,* 285 (1963)
(75) — CAVALLITO, C. J. e JEWELL, R. — J. Amer. Pharm. Assoc. (Sc. Ed.) *XLVII,* 165 (1958)
(76) — DRILL, V. A. — Pharmacology in Medicine, 2nd ed., Ed. McGraw-Hill Book Co., Inc., N. Y. (1958)
(77) — WILSON, A. — Pharm. J., Oct. 3 (1959), 191
(78) — ABDERHALDEN, E. — Química Fisiológica, Científico-Médica, Barcelona (1953)
(79) — STARLING, E. H. e EVANS, C. L. — Princípios de Fisiologia Humana, Aguilar, S. A., Madrid (1959)
(80) — NEUROTH, M. L. — Husa's Pharmaceutical Dispensing, Mack Publishing Co., Easton (Pennsylvania) (1959)
(81) — Remington's Practice of Pharmacy, Mack Publishing Co., Easton (Pennsylvania) (1961)
(82) — British Pharmaceutical Codex, The Pharmaceutical Press, London (1963)
(83) — BOZZOLA, R. — Boll. Chim. Farm. *101,* 236 (1958)
(84) — J. Amer. Pharm. Assoc. (Pr. Ed.), *XIX,* 7 (1958)
(85) — ALBERT, S. N., HENLEY, E. E., ALBERT, C. A. e ECCLESTON Jr., H. N. — Anesthesia Analgesia *38,* 56 (1959)
(86) — KRAMER, P. — Am. Profess. Pharmacist *22,* 520 (1956)
(87) — KRAMER, P. — Schweiz. Apoth.-Ztg. *96,* 513 (1960)
(88) — WIDMANN, A. — Pharm. Weekblad *96,* 669 (1961)
(89) — HÖBEL, M. e TALEBIAN, M. — Arzneimittel-Forsch. *10,* 653 (1960)
(90) — Farmacopeia Portuguesa, 4.ª ed., Imprensa Nacional, Lisboa (1946)
(91) — Farmacopeia Portuguesa, Supl. à 4.ª ed., Imprensa Nacional, Lisboa (1961)
(92) — Pharmacopeia of the United States, XVI, (1960). Mack Publishing Co., Easton, Pa. (1960)
(93) — Farmacopea Ufficiale del Regno D'Italia, 6.ª ed., Istituto Poligrafico delle Stato (1940)
(94) — JENKINS, G. L., FRANCKE, D. E., BRECHT, E. A. e SPERANDIO, G. J. — The Art of Compounding, (1951)
(95) — HEFFERREN, J. J. — Drug Std. *28,* 88 (1960)
(96) — HASSLER, W. H. e SPERANDIO, G. J. — J. Amer. Pharm. Assoc. (Pr. Ed.), *XIV,* 26 (1953)
(97) — Pharmacopée Belge, F. & N. Dantinne, Strée (Hainaut)
(98) — STRICKLAND, W. A. — Husa's Pharmaceutical Dispensing, Mack Publishing Co., Easton (Pennsylvania) (1959)
(99) — Pharmacopée Française, Paris (1949)
(100) — HAZARD, R. — Précis de Thérapeutique et de Pharmacologie, Masson & C.ie, Paris (1959)

(101) — CEMELI, J. e SUÑÉ ARBUSSÁ, J. M.ª — Galenica Acta *VIII*, 129 (1955)
(102) — SUÑÉ, J. M.ª e CEMELI, J. — Galenica Acta *XI*, 3, 25 (1958)
(103) — ASTRUC, A. — Traité de Pharmacie Galénique, Maloine et Fils, Paris (1921)
(104) — MONTEIRO, I. — Rev. Port. Farm. *XI*, 117 (1961)
(105) — BIBARD, J. — Ann. Pharm. Franç. *XIII*, 502 (1955)
(106) — CONCILIO, C., GALEAZZI, E. e TRIVELLATO, E. — Boll. Chim. Farm. *96*, 3 (1957)
(107) — FAULÍ, C., CEMELI, J. e A. del POZO — Galenica Acta *XIV*, 439 (1961)
(108) — SUÑÉ ARBUSSÁ, J. M.ª — Galenica Acta *IX*, 115 (1956)
(109) — CEMELI, J., DONCEL, A. e JULIA, F. — Medicamenta (Ed. Farm.) *VII*, 37 (1955)
(110) — PAGANI, G. — Farmaco (Ed. Pr.) *XIV*, 765 (1959)
(111) — A. del POZO — Galenica Acta *VI*, 91 (1953)
(112) — BARDET, L. e CEMELI, J. — Trav. Soc. Pharm. Montpellier *XIV*, 200 (1956)
(113) — CEMELI, J. e BARDET, L. — Galenica Acta *IX*, 235 (1956)
(114) — PETERSON, C. F. e GUIDA, A. J. — J. Amer. Pharm. Assoc. (Sc. Ed.) *XLII*, 537 (1953)
(115) — CEMELI, J. e A. del POZO — Galenica Acta *X*, 87 (1958)
(116) — SCHMALFUSS E HELLER — segundo ref. da Edelfettwerke, G.M.B.H., Hamburg
(117) — SILVERMAN, H. I. — J. Amer. Pharm. Assoc. (Sc. Ed.) *XLIX*, 716 (1960)
(118) — FOURNIER, R. — Lyon Pharm. *11*, 195 (1960)
(119) — NEUWALD, F. — J. Pharm. Belg. *XIV*, 392 (1959)
(120) — CZETSCH-LINDENWALD, H. — Pharm. Ind. *20*, 544 (1958)
(121) — Anónimo — Pharm. Weekblad *95*, 900 (1960)
(122) — SETNIKAR, I e FANTELLI, S. — J. Pharm. Sci. *52*, 38 (1963)
(123) — MALANGEAU, P. — Ann. Pharm. Franç. *VI*, 50 (1948)
(124) — M.me CHAMBON, J., MAHLER, E. e GAYTE, M. — Labo-Pharma *6*:54, 17 (1958)
(125) — TUMA, R. — Arch. Pharm., Mitt. dtsch. pharmaz. Ges., *33*, 137 (1963)
(126) — LOMBARD, A — Bull. Tech. Gattefossé, *P. M. 58*, 45 (1960-1961)
(127) — CORDERAS de BORJAS, J. e SUÑER VILLAR, P. — Galenica Acta *XIII*, 279 (1961)
(128) — SUÑÉ ARBUSSÁ, J. M.ª e TRILLO, C. F. — An. Real Acad. Farm. *XXVI*, 387 (1960)
(129) — ROBERTSON, J. S. — J. Pharm. Sci. *50*, 21 (1961)
(130) — MÜHLEMANN, H. e NEUENSCHWANDER, R. H. — Pharm. Acta Helv. *31*, 305 (1956)
(131) — SOOS, E. e BIENER, H. — Sci. Pharm. *21*, 48 (1953)

(132) — A. del POZO e CEMELI, J. — Galenica Acta *VII*, 137 (1954)
(133) — OSOL, A., FARRAR, G. E. e PRATT, R. — The Dispensatory of the United States of America, J. B. Lippincott Co., Philadelphia (1960)
(134) — CALDWELL, A. F. — Quart. J. Pharm. Pharmacol. *XII*, 680 (1939)
(135) — SCHAEFER, R. — France Pharm. *6*, 183 (1953)
(136) — A. del POZO e FAULÍ, C. — Galenica Acta *15*, 1 (1962)
(137) — Pharmacopoea Helvetica, Centrale Fédérale des Imprimés et du Matériel, Berne (1949)
(138) — CHIARLO, B. — Farmaco (Ed. Pr.) *XIII*, 400 (1958)
(139) — SELLÉS FLORES, E. — Galenica Acta *X*, 103 (1958)
(140) — British Pharmacopoeia, Pharmaceutical Press, London (1958)
(141) — STERLING, C. — Food Res. *25*, 770 (1960)
(142) — SIMON, G. I. e SLAVIN, R. K. — Am. J. Hosp. Pharm. *20*, 259 (1963)
(143) — FANTELLI, S. e SETNIKAR, I. — Farmaco (Ed. Pr.), *XVII*, 218 (1962)
(144) — REZNEK, S. — J. Amer. Pharm. Assoc. (Sc. Ed.), *XLV*, 246 (1956)
(145) — A. del POZO OJEDA — Separata de Farm. Nueva, Outub. 1955
(146) — KETTLITZ, V., GALLO, U. e VENTURA, C. — Boll. Chim. Farm. *93*, 83 (1954)
(147) — Rius, R. M. — Galenica Acta *VII*, 295 (1954)
(148) — A. del POZO, SUÑÉ, J. M.ª e CEMELI, J. — Galenica Acta *XI;* 6, 17 (1958)
(149) — FAULÍ, C. e A. del POZO — Galenica Acta *15*, 89 (1962)
(150) — BÜCHI, J. e OESCH, P. — Pharm. Acta Helv. *18*, 333 (1943)
(151) — FAHRIG, W. — Pharm. Ind. *16*, 162 (1954); ref. Medicamenta *VII*, 217 (1955)
(152) — A. del POZO OJEDA e BRAVO ANDREU, D. — Galenica Acta *VIII*, 43 (1955)
(153) — WEIS-FOGH, O. — Arch. Pharm. Chemi *61*, 736 (1961); ref. Pharm. J., Oct. 9, 219 (1961)
(154) — A del POZO e CEMELI, J. — Galenica Acta *X*, 63 (1958)
(155) — A. del POZO OJEDA e BRAVO ANDREU, D. — Galenica Acta *VII*, 261 (1954)
(156) — A. del POZO e CEMELI, J. — Galenica Acta *XI:* 5, 13 (1958)
(157) — ALEMANY VERDAGUER, P. — Galenica Acta *XII*, 165 (1959)
(158) — Anónimo — Bull Tech. Gattefossé *P. M. 59*, 19 (1961-1962)
(159) — WAXMAN, P. e EILER, J. J. — J. Amer. Pharm. Assoc. (Pr. Ed.) *VI*, 232 (1945)
(160) — JUMELLE, H. — Les Huiles Végétales, J. B. Bailliére et Fils, Paris (1921)
(161) — MÜNZEL, K. — J. Pharm. Belg. *XXXV*, 221 (1953)

(162) — Monitor Farm. Terap. *LIX,* 332 (1953)
(163) — PLANCHON, L., BRETIN, P. e MANCEAU, P. — Précis de Matière Médicale, Maloine, Paris (1946)
(164) — POULENC, M. P. — Ann. Pharm. Franç. *I,* 123 (1943)
(165) — The Index Merck, Merck & Co. Inc., N. Y. (1960)
(166) — HARTMAN, C. W. e LaROCCA, J. P. — J. Amer. Pharm Assoc. (Sc. Ed.) *XLV,* 86 (1956)
(167) — SCHOLFIELD, C. R. e DUTTON, H. J. — J. Am. Oil Chemists' Soc. *XXXVI,* 325 (1959)
(168) — Technical Bull. n.° 29, R. T. Vanderbilt Co., Inc., N. Y.
(169) — Technical Bull. n.° 53, R. T. Vanderbilt Co., Inc., N. Y.
(170) — GFELLER, H. — Pharm. Acta Helv. *9,* 13 (1934)
(171) — ROSENTHALER, L. e SEILER, K. — Pharm. Ztg. *100,* 1218 (1955)
(172) — GORIS, A., LIOT, A., JANOT, M. M. e GORIS, A. — Pharmacie Galénique, Masson et C.ie, Paris (1949)
(173) — GRIGNARD, V., DUPONT, G. e LOCQUIN, R. — Traité de Chimie Organique, T. V., Masson et C.ie, Paris (1937)
(174) — LUTTON, E. S. — J. Am. Oil Chemists' Soc. *27,* 276 (1950)
(175) — Monitor Farm. Terap. *LXVI,* 202 (1960)
(176) — 64eme N. T. Pro Pharm. — Ann. Pharm. Franç. *XVIII,* 258 (1960)
(177) — Anónimo — France Pharm. *13,* 23 (1960)
(178) — LEHMANN, H. e MÜLLER, J. — Oster. Apoth.-Ztg. *14,* 282 (1960)
(179) — A. del POZO e BRAVO ANDREU, D. — Galenica Acta *VIII,* 43 (1955)
(180) — HOMBERGER, K., LEHMANN, H. e MÜNZEL, K. — Schweiz. Apoth. Ztg. *90,* 781 (1952)
(181) — Anónimo — Bull. Tech. Gattefossé *P. M. 59,* 63 (1961-1962)
(182) — Anónimo — Bull. Tech. Gattefossé *P. M. 59, 25* (1961-1962)
(183) — SOOS, E e KASTEL, A. — Oster,. Apoth.-Zig. *10,* 224 (1956)
(184) — SCHAEPPI, J. H. — transcrição de Deut. Apoth. n.° 1, Jan. 1961
(185) — BIEDEBACH, F. — Deut. Apoth.-Ztg. *94,* 884 (1954)
(186) — CZETSCH-LINDENWALD, H. — Suppositorien, Ed. Cantor, Aulendorf i. Württ, (1958), ext. de Der Pharmazeutische Betrie N.° 2
(187) — SCHAEPPI, J. H. — transcrição de Deut. Apoth. n.° 12, Dez. 1960
(188) — SZABÓ JUDIT — Gyógyszerészet *VII,* 166 (1963)
(189) — Parecer da «Comission des Assais de Medicaments», Paris (1954) (fornecido por Imhausen Werke, Witten-Ruhr)
(190) — BOGS, U. — Pharmazie *13* (1958), Pharm. Praxis n.° 11, 121
(191) — NEUWALD, F. e BOHLMANN, W. — Pharm. Ztg. *105,* 621 (1960)
(192) — WEIS-FOGH, O. — Arch. Pharm. Chemi *68,* 949 (1961)
(193) — GIACOMINI, G. e MASCITELLI, E. — Somministrazione dei Farmaci per Via Rettale, Gitti, Milano (1954)

(194) — KOHL, E. — Separata de Prakt. Chem. n.º 9 (1951)
(195) — URCHS, R. — Separata de Deut. Apoth.-Ztg. *93*, 799 (1953)
(196) — JÄGER, H. — Separata de Deut. Apoth.-Ztg. *91*, 832 (1951)
(197) — SOULSBY, J. e HOPKINS, S. J. — Pharm. J., April 7 (1956)
(198) — PAVIOUR, J. — Separata de Australian J. Pharm., Sept. 30 1027 (1957)
(199) — PENNATI, L. e STEIGER-TRIPPI, K. — Pharm. Acta Helv. *33*, 663 (1958)
(200) — MÜNZEL, K., BÜCHI, J. e SCHULTZ, O.-E. — Galenisches Praktikum, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft MBH., Stuttgart (1959)
(201) — ARNOLD, H. J. e BRÜCKELS, M. — Separata de Deut. Apoth.-Ztg. n.º 5, 105 (1953)
(202) — PICCININI, F. e ANCONA, A. — Boll. Chim. Farm. *98*, 104 (1959)
(203) — SUÑÉ ARBUSSÁ, J. M.ª e FAULÍ TRILLO, C. — An. Real Acad. Farm. *XXVI*, 387 (1960)
(204) — Monitor Farm. Terap. *LXII*, 51 (1956)
(205) — TICE, L. F. e ABRAMS, R. E. — J. Amer. Pharm. Assoc. (Pr. Ed.) *XIV*, 24 (1953)
(206) — TICE, L. F. e MOORE, A. W. — J. Amer. Pharm. Assoc. (Pr. Ed.) *XI*, 565 (1950)
(207) — TICE, L. F. e ABRAMS, R. E. — Am. Profess. Pharmacist *18*, 327 (1952)
(208) — MURALTI, G. A. — Boll. Chim. Farm. *89*, 169 (1950)
(209) — ELLIS, M. A. — Pharm. J., Aug. 3, 177 (1962)
(210) — RAINE, G. — Pharm. J., Dec. 3, 509 (1955)
(211) — KUNERT, G. e AWE, W. — Pharm. Ztg. *85*, 322 (1949)
(212) — JAMINET, F. — J. Pharm. Belg. *X*, 361 (1955)
(213) — SHAFFER, C. B. e CRITCHFIELD, F. H. — J. Amer. Pharm. Assoc. (Sc. Ed.) *XXXVI*, 152 (1947)
(214) — 51.eme N. T. Pro-Pharm. — Ann. Pharm. Franç. *XVI*, 442 (1958)
(215) — Deutsches Arzneibuch 6. Ausgabe, 1926 (ed. 1951)
(216) — DAB 6, 3. Nachtrag (1959)
(217) — Ergänzungsbuch zum Deutschen Arzneibuch — 6. Ausgabe (1953)
(218) — JAMINET, F. — J. Pharm. Belg. *IX*, 318 (1954)
(219) — McCLELLAND, C. P. e BATEMAN, R. L. — J. Amer. Pharm. Assoc. (Pr. Ed.) *X*, 30 (1949)
(220) — MEYERS, D. B., NADKARNI, M. V. e ZOPF, L. C. — J. Amer. Pharm. Assoc. (Pr. Ed.) *XI*, 32 (1950)
(221) — CZETSCH-LINDENWALD, H. — Pharm. Ind. *22*, 101 (1960)
(222) — KEDVESSY, G. e REGDON, G. — Pharm. Ind. *25*, 445 (1963)
(223) — The Extra Pharmacopeia (Martindale), Vol. I, The Pharmaceutical Press, London (1958)
(224) — ROTTEGLIA, E. — Boll. Chim. Farm. *89*, 368 (1950)

(225) — WARD, W. C. — J. Amer. Pharm. Assoc. (Sc. Ed.) *XXXIX,* 265 (1953)
(226) — GROSS, H. M. e BECKER, C. H. — J. Amer. Pharm. Assoc. (Sc. Ed.) *XLII,* 498 (1953)
(227) — KASTEL, A. — Oster. Apoth.-Ztg. *10,* 91 (1956)
(228) — NEVILLE, J. e SWAFFORD, W. B. — Am. J. Pharm. *132,* 301 (1960)
(229) — DAVIES, R. E. M. — Pharm. J., Nov. 3, 347 (1950)
(230) — WENNING, H. — Deut. Apoth.-Ztg. *101,* 1407 (1961)
(231) — LUTTON, E. S. — J. Am. Oil Chemists' Soc. *XXXIV,* 521 (1957)
(232) — CLARKSON, C. E. e MALKIN, T., Part II — J. Chem. Soc., 985 (1948)
(233) — LUTTON, E. S. — J. Am. Chem. Soc. *67,* 524 (1945)
(234) — FRYKLÖF, L. E. e SANDELL, E. — Arch. Pharm. Chemi (1956); ref. Galenica Acta *X,* 229 (1958)
(235) — MÜNZEL, K. — Pharm. Acta Helv. *28,* 163 (1953)
(236) — MÜNZEL, K. — Schweiz. Apoth.-Ztg. *91,* 681 (1953)
(237) — JERNAS, A. — Prace Komisji Farm. *1,* 59 (1962); ref. Chem. Abst. *58,* 7790 b (1963)
(238) — SOLDI, A., GIALDI, F. e PONCI, R. — Farmaco (Ed. Sc.) *VIII,* 22 (1953)
(239) — GIALDI, F. e PONCI, R. — Farmaco (Ed. Pr.) *VIII,* 123 (1953)
(240) — A. del POZO e ALEMANY, P. — Galenica Acta *XI:* 3, 7 (1958)
(241) — MANGRANÉ, D. — Progresos en la Química de los Aceites, Grasas y Derivados Industriales, Epasa-Calpe, Madrid (1944)
(242) — Métodos Oficiais para Análise das Gorduras Alimentares Imp. Nacional, Lisboa, (1956)
(243) — SUÑÉ ARBUSSÁ, J. M.ª — Galenica Acta *VIII,* 173 (1956)
(244) — MAHLER, E. — Bull. Tech. Gattefossé *P. M. 60* (1962-1963)
(245) — GUILLOT, B. — Labo-Pharma *10,* 36 (1962)
(246) — ERBE, S. — Arch. Pharm., Mitt. dtsch. pharmaz. Ges. *30,* 157 (1960)
(247) — KRÓWCZYNSKI, L. — Dissertationes Pharm. *XI,* 273 (1959)
(248) — FAULÍ, C. — Galenica Acta *XIV,* 488 (1961)
(249) — Notice OL 0063 Gattefossé
(250) — A. del POZO e IRIARTE, E. G. — Enciclopédia Farmaceutica, Tomo III, Científica-Médica, Barcelona (1963)
(251) — BOTTONI, E. — Boll. Chim. Farm. *98,* 109 (1959)
(252) — HAIGHTON, A. J. — J. Am. Oil Chemits' Soc. *XXXVI,* 245 (1959)
(253) — Pharmacopeia of the United States, XIV, Mack Publishing Co. Easton, PA (1950)
(254) — SMYTH, H. F., CARPENTER, C. P. e WEIL, C. S. — J. Amer. Pharm. Assoc. (Sc. Ed.) *XXXIX,* 349 (1950)
(255) — GINER, A. e A. del POZO — Galenica Acta *V,* 345 (1952)

(256) — KRÓWCZYNSKI, L. — Acta Polon. Pharm. *XIX*, 127 (1962)
(257) — GHAFOOR, M. A. e HUYCK, C. L. — Am. J. Pharm. *134*, 63 (1962)
(258) — GROSS, H. M. e BECKER, C. H. — J. Amer. Pharm. Assoc. (Sc. Ed.) *XLII*, 96 (1953)
(259) — CEMELI, J. e A. del POZO — Galenica Acta *VII*, 249 (1954)
(260) — MÜHLEMANN, H. e GRAFFENRIED, D. — Pharm. Acta Helv. *36*, 186 (1961)
(261) — CHARONNAT, R., CHEVILLARD, L. e GIONO, H. — Ann. Pharm. Franç. *VII*, 627 (1949)
(262) — PETERSON, C. F., LEE, C. O. e CHRISTIAN, J. E. — J. Amer. Pharm. Assoc. (Sc. Ed.) *XLII*, 731 (1953)
(263) — WHITWORTH, C. W. e LaROCCA, J. P. — J. Amer. Pharm. Assoc. (Sc. Ed.) *XLVIII*, 353 (1959)
(264) — WHITWORTH, C. W. — Drug Std. *28*, 57 (1960)
(265) — CACCHILLO, A. F. e HASSELER, W. H. — J. Amer. Pharm. Assoc. (Sc. Ed.) *XLIII*, 683 (1954)
(266) — CARDOSO ROCHA, J. e PINTO BASTO, L. — Medicina Moderna *II*, 210 (1954)
(267) — PASCALE, V. e MORANDI, A. — Boll. Chim. Farm. *99*, 801 (1960)
(268) — SILVA CARVALHO, L. e M.ª L. PAIS da SILVA — Rev. Port. Farm. *IV*, 121 (1954)
(269) — SILVA CARVALHO, L. e M.ª L. ALVES SANTOS — Rev. Port. Farm. *IV*, 237 (1954)
(270) — SILVA CARVALHO, L. e M.ª L. ALVES SANTOS — Rev. Port. Farm. *V*, 173 (1955)
(271) — SILVA CARVALHO, L. e M.ª L. PAIS da SILVA — Rev. Port. Farm. *IV*, 225 (1954)
(272) — NEUWALD, F., KUHNE, J. e SOEHRING, K. — Pharm. Ztg. *107*, 25 (1962)
(273) — CEMELI, J., BOUCARD, M. e BEAULATON, I. S. — Galenica Acta *IX*, 109 (1956)
(274) — BOUCARD, M., CEMELI, J. e PUECH, A. — Trav. Soc. Pharm. Montpellier *XVII*, 30 (1957)
(275) — CEMELI, J., BOUCARD, M. e PUECH, A. — Galenica Acta *X*, 97 (1958)
(276) — ECKERT, V. e MUHLEMANN, H. — Pharm. Acta Helv. *33*, 649 (1958)
(277) — VAECK, S. V. — Rev. Int. Choc. *6*, 100 (1951)
(278) — KAKEMI, K., ARITA, T. e MURANISHI, S. — Yakuzaigaku *23*, 39 (1963); ref. Chem. Abst. *59*, 13771 d (1963)
(279) — SAMELIUS, U. e ASTRÖM, A. — Acta Pharm. Tox. Kbh. *14*, 240 (1958); ref. J. Pharm. Pharmacol. *X*, 715 (1958)
(280) — BLISSIT, C. W., TINKER, R. B. e HUSA, W. J. — J. Pharm. Sci. *50*, 56 (1961)

(281) — BÜCHI, J. e OESCH, P. — Pharm. Acta Helv. *19*, 365 (1944)
(282) — TAPLIN, G. V., MEREDITH, O. M. e KADE, H. — J. Lab. Clin. Med. *45*, 665 (1955)
(283) — RAMOS de MAGALHAES, A., CARVÃO GOMES, F. e MARTINS da ROCHA, R. P. — Separata de Garcia da Orta *8*, 543 (1960)
(284) — FEE, D. A. e FEDORUK, S. O. — New Engl. J. Med. *262*, 123 (1960)
(285) — BROWN, C. H. e GLASSER, O. — J. Lab. Clin. Med. *48*, 455 (1956)
(286) — TAPLIN, G. V. e JOHNSON, D. E.—Reprint of Exhibit 414 AMA Meeting, Miami, Florida
(287) — TAPLIN, G. V., HAYASHI, J. JOHNSON, D. E., DORE, E. — J. Nucl. Med. *2*, 204 (1961)
(288) — RATZKOWSKI, E., BLONDHEIM, S. H., BEN-PORATH, M., HOCHMAN, A. e KELETI, A. — Am. J. Med. Sci. *245*, 283 (1963)
(289) — MALONE, M. H., GIBSON, R. D. e MIYA, T. S. — J. Amer. Pharm. Assoc. (Sc. Ed.) *XLIX*, 529 (1960)
(290) — CLARKSON, C. E. e MALKIN, T., Part. I — J. Chem. Soc., 666 (1934)
(291) — RAYNAUD, G. — Prod. Pharm. *16*, 99 (1961)
(292) — KLISSINIUS, N. e DOSI, J. — Therapie *XIII*, 1054 (1958)
(293) — NEUWALD, F. e KUNZE, F. — Arzneim.-Forsch. *14*, 1029 (1964)
(294) — NEUWALD, F. e KUNZE, F. — Arzneim.-Forsch. *14*, 1162 (1964)
(295) — ARIËNS, E. J. — Molecular Pharmacology, Vol. I, Academic Press, N. Y. (1964)
(296) — VALETTE, G. — Précis de Pharmacodynamie, Masson & C.ie, Paris (1959)
(297) — SOLLMANN, T. — Farmacologia, Salvat., Barcelona (1955)
(298) — GOTH, A. — Medical Pharmacology, C. V. Mosby Co., St. Louis, (1961)
(299) — MEYER, H. H. e GOTTLIEB, R. — Farmacologia Experimental, Saturnino Calleja, S. A., Madrid (1930)
(300) — FIESER, L. F. e FIESER, M. — Organic Chemistry,Reinhold Publishing Corp., N. Y. (1958)
(301) — BOURDON, R. e YONGER, L. — Ann. Biol. Clin. *XIX*, 131 (1961)
(302) — MODELL, W. — Drugs of Choice 1964-1965, The C. V. Mosby Co., St. Louis (1964)
(303) — GADDUM, J. H. — Farmacologia, Reverté, S. A., Barcelona, (1955)
(304) — BINNS, T. B. — Absorption and Distribution of Drugs, E. & S. Livingstone, London (1964)

FACULDADE DE FARMÁCIA DO PORTO BIBLIOTECA

Composto e impresso nas:
Of. Gráficos Reunidos, Lda.
R. Alvares Cabral, 22 — PORTO