

Pêso do mineral	12.0488 gr.
Pêso do óxido salino ($Mn_3 O_4$).	0.0188 gr.
Pêso do manganésio	0.0135 gr..
Percentagem do manganésio no mineral . .	0.11 %

Este valor está compreendido nos limites determinados pela análise espectroscópica.

Notas químico-farmacêuticas

POR

A. S. Cardoso Pereira

Engenheiro-Químico

II — O ácido acetilsalicílico

DISPOSIÇÃO

Preparação. — Propriedades. — Identificação analítica.
— Exame de pureza. — Comentário. — Propriedades terapêuticas, posologia e destino no organismo. — Toxicologia.
— Formas farmacêuticas comerciais. — Um caso de sugestão.
— Comentário. — Falsificações. — Produção. — Um caso de especulação.

Preparação

O ácido acetilsalicílico é o derivado ester acético do ácido salicílico, a que corresponde o pêso molecular 180 e a fórmula química de constituição $CH_3.CO.O.C_6H_4.CO.OH$.

Prepara-se fazendo actuar anidrido acético sobre ácido salicílico à temperatura de ebulição ou tratando esse ácido com cloreto de acetilo a uma temperatura próxima de 80° . A purificação faz-se por cristalização de clorofórmio ou de outro solvente não aquoso apropriado e de preço menos elevado.

Propriedades

É constituído por cristais brancos em forma de agulhas ou lamelas, sem cheiro, de gosto declaradamente amargo, dificilmente soluveis na água (1/300), soluveis em 20 partes de eter, facilmente em alcool, soda cáustica e bicarbonato de sódio. A solução aquosa avermelha o papel azul de tornesol.

Identificação analítica

Funde a 135-137°. Fervendo 0,5 gr. de ácido acetilsalicílico com 5 cc. de soda cáustica a 10 %, 2 a 3 minutos, e adicionando, depois do arrefecimento, cerca de 10 cc. de ácido sulfúrico diluído, obtem-se uma coloração violeta, passageira, e um precipitado branco cristalino, de ácido salicílico. Este pp. recolhido num filtro, lavado e seco, funde a 157° e a sua solução aquosa colora-se de violeta pela adição de soluto de cloreto ferrico. O filtrado do pp. do ácido salicílico cheira a ácido acético e, tratado a quente com álcool e ácido sulfúrico concentrado, emana o aroma característico de acetato de etilo.

Exame de pureza

1 *Ponto de fusão.* — Não deve ser inferior a 135°. A determinação do ponto de fusão deve ser feita evitando a fácil decomposição do ácido acetilsalicílico. Procedese da seguinte maneira: aquece-se o banho, onde se mergulhará o tubo capilar contendo a prova a examinar, primeiramente até cerca de 125°; introduz-se então o tubo capilar e aquece-se com chama abundante de forma que por cada elevação de 1° de temperatura sejam necessários apenas 10 a 15 segundos.

2 *Ácido salicílico livre.* — a) Uma solução, preparada a frio, de 0,1 gr. de ácido acetilsalicílico em 5 cc. de álcool e 20 cc. de água, adicionada imediatamente de uma gota de soluto diluído de cloreto ferrico (1/24) deve dar apenas uma coloração violeta muito ligeira.

b) 2 gr. de ácido acetilsalicílico são agitados fortemente com 5 cc. de uma mistura em partes iguais de eter e benzina (eter de petróleo); filtra-se para uma cápsula pequena de vidro e faz-se evaporar à secura; o resíduo é levantado em 5 cc. de água, passado para um tubo de ensaio, bem agitado e filtrado. O filtrado, adicionado duma gota de soluto diluído de cloreto ferrico (1/24), deve dar apenas uma coloração violeta muito fraca. (Ácido salicílico livre dissimulado por corpos estranhos).

3 *Metais pesados, ácidos clorídrico e sulfúrico.* — O filtrado de 1 gr. de ácido acetilsalicílico, agitado durante 5 minutos com 20 cc. de água, não deve sofrer alteração, quando adicionado de 3 gotas, respectivamente, de solutos de sulfureto de sódio, nitrato de prata e cloreto de bário.

4 *Impurezas inorgânicas.* — 0,2 gr. de ácido acetilsalicílico, sujeitos a calcinação, não devem deixar resíduo.

Comentário

O ácido salicílico constitui a impureza mais dificilmente eliminável. A última edição da farmacopeia germânica (D. A. B. VI. 1927), ao contrário da anterior, atendeu a essa dificuldade de purificação e autoriza o emprego de ácido acetilsalicílico revelando vestígios de ácido salicílico livre, quando a sua presença seja tal que não provoque mais do que uma ligeira coloração violeta com cloreto ferrico, em 0,1 gr. de produto analisado. Em contra-partida indica a maneira de revelar o ácido salicílico livre dissimulado por adição criminosa de corpos estranhos. Reconheceu-se desta forma oficialmente a impossibilidade prática de obtenção de ácido acetilsalicílico absolutamente isento de ácido salicílico livre, ao mesmo tempo que se procura pôr termo á bem mais importante e perigosa dissimulação intencional de ácido salicílico livre. É certo que é admissível a hipótese de os vestígios de ácido salicílico poderem ser provenientes de uma ligeira saponificação do ácido acetilsalicílico, ocasionada durante o próprio exame analítico. Sendo assim, o ácido acetilsalicílico que satisfaça à Farm. Germ. VI. deverá ser já considerado quimicamente puro, se bem que à análise revele vestígios de ácido salicílico livre.

Como neste caso, relativo ao grau de pureza do ácido acetilsalicílico, em muitos outros revela a última edição do código farmacêutico alemão a tendência, aliás também já claramente patente na última edição das farmacopeias inglesa e americana, de exigir menos para, em compensação, ter mais, de facto. Atendeu-se também à circunstância de redundar num verdadeiro esbanjamento o emprego de produtos quimicamente puros, portanto muito mais caros, naqueles casos em que um grau de pureza mais baixo, determinado para cada produto e para cada fim da sua aplicação, já possa satisfazer perfeitamente. Neste sentido há muito a fazer, mas toda a cautela e reflexão é pouca em assunto tão delicado e tão susceptível de exploração criminosa.

Propriedades terapêuticas, posologia e destino no organismo

A aplicação terapêutica do ácido acetilsalicílico foi iniciada em 1899 por Dreser que se serviu deste produto sob a denominação de *Aspirina*. Desde então o ácido acetilsalicílico foi firmando cons-

tantemente os seus créditos como bom sucedâneo do ácido salicílico e salicilatos alcalinos, que substitui completamente nas suas aplicações internas. De sabor mais agradável do que o destes, possui principalmente a grande vantagem de ser bem suportado, não irritando o estômago nem exercendo influência sobre o coração, em virtude de ser apenas decomposto pelo suco intestinal alcalino.

Aplica-se como analgésico e antipirético, antireumático e diaforético, em doses de 0,5 a 1 gr., 4 a 5 vezes ao dia. Pode tomar-se bebendo em seguida um pouco de água assucarada ou com suco de limão. Os alcalinos, como bicarbonato de sódio, bem assim as águas minerais, devem-se, porém, evitar porque são incompatíveis.

O ácido acetilsalicílico é eliminado pela urina: 20 a 25 % como ácido salicílico e 75 a 85 % como ácido salicilúrico (combinação com a glicocola).

Toxicologia

Doentes sensíveis ressentem-se facilmente de surdez e de zumbidos nos ouvidos, outras vezes sofrem mesmo de perturbações visuais. Outras pessoas sentem os sintomas duma verdadeira embriaguez.

Muito interessante é a hipersensibilidade de certos asmáticos para a Aspirina, tão característica que pode mesmo fazer-se o agrupamento desses asmáticos sob a designação de «Grupo da Aspirina». A Aspirina, mesmo em doses mínimas, provoca ataques violentos que, na maioria dos casos, redundam no chamado «Status asthmaticus»; o grupo da Aspirina prefaz cerca de 10 % dos asmáticos.

Importante é ainda o facto de nenhum asmático curável nas altas altitudes das montanhas possuir esta idiosicrasia, o que permite deduzir a seguinte regra de certeza negativa: todo o asmático sensível a Aspirina não pode obter alívio ou cura com os processos usuais de tratamento.

Casos de morte com ácido acetilsalicílico não são conhecidos até agora, ao contrário do que se refere ao tempo em que se administravam grandes doses de ácido salicílico e salicilato de sódio, estes mais venenosos do que aquele.

Há apenas a referir o caso recente (Outubro de 1928) de tentativa de suicídio praticado por uma jovem de 25 anos, por ingestão de 60 comprimidos de $\frac{1}{2}$ gr., ou seja 30 gr., de ácido acetilsalicílico.

Esta dose, sem dúvida muito elevada, fêz passar à creatura em questão um mau bocado, sem contudo ser suficiente para lhe provocar a morte. Conhecem-se, aliás, casos de ingestão de 22 e 26 gr. de ácido acetilsalicílico, em que não se pôde observar absolutamente nenhum sintoma de envenenamento. O factor individual é, portanto, decisivo.

Formas farmacêuticas comerciais

O ácido acetilsalicílico é conhecido em Portugal principalmente pelo nome de Aspirina. São, porém, numerosos os fabricantes que apresentam êste produto com nome de garantia registado. Tais são entre outros:

I. G. Farbenindustrie	Aspirin
v. Heyden	Acetylin
Burrouhgs Wellcome & Co.	Empirine
Sidney Pharm. Association	Eutosal
Rhône-Poulenc	Rhodine

e ainda Aceta, Acetysal, Aspirolina, Asposal, Astropine, Italaspirina, Pyrol, Rheumine, Shlaspin, etc.

Esta lista pode ser completada pela dos farmacêuticos portugueses que se limitam a garantir com a sua marca registada a pureza da sua aspirina sinónimo, adquirida no estrangeiro, pois, como se sabe, não se fabrica êste produto em Portugal.

A forma medicamentosa mais corrente é a de comprimidos de 0,5 gr., que, em geral, se encontram à venda em número de 10 ou 20, em tubos de vidro. São fabricados com uma pequena quantidade de amido ou outra substância inerte que facilite a compressão e ao mesmo tempo provoque uma desagregação rápida do comprimido quando mergulhado em água. Os comprimidos de ácido acetilsalicílico, não sendo convenientemente preparados, apresentam, além duma grande rijeza, um tom avermelhado, proveniente de contacto havido com partes metálicas da máquina empregada na compressão. A côr avermelhada aumenta lentamente de intensidade com o tempo.

Um caso de sugestão

Tem-se perguntado muitas vezes se Aspirina e ácido acetilsalicílico são quimicamente o mesmo produto. Muitos doentes e mesmo médicos dizem notar uma notável diferença nos resultados obtidos

e alguns farmacêuticos afirmam empregar no aviamento de receita o ácido acetilsalicílico, a chamada Aspirina sinónimo, apenas quando este lhes é prescrito expressamente. Caso contrário, caso geral, dizem recorrer à Aspirina verdadeira, isto é, não substituem Aspirina por ácido acetilsalicílico.

Não pode haver dúvida que se trata apenas de sugestão, de desconfiança injustificada pelos chamados produtos sinónimos ou, ainda, de preferência ou vantagem comercial na venda de produtos especializados. Todo o ácido acetilsalicílico que satisfaça às farmacopeias, por ex. à Farm. Germ. VI., deve ser considerado da mesma pureza e do mesmo valor terapêutico que a Aspirina. Se não satisfaz ao grau de pureza exigido pelo código farmacêutico, então, e só então, é que não pode ser colocado ao lado da Aspirina. Quere dizer, a Aspirina não é mais do que um ácido acetilsalicílico de pureza química e valor terapêutico universalmente reconhecido e comprovado, isto é, um ácido acetilsalicílico de primeira qualidade, vendido sob um nome e marca de garantia registados. Essa garantia perpétua está à disposição de todos em troca dum determinado número mais elevado de escudos, como é natural; mas hoje em dia são numerosas as fábricas que produzem Aspirina sinónimo por muito menor preço do que a original e de igual qualidade; e no seu laboratório o farmacêutico pode verificar rapidamente se o produto que lhe oferecem satisfaz ou não. Exactamente também para esse fim existem as farmacopeias, que bem podem ser consideradas como a constituição do farmacêutico profissional.

Colocada a questão neste pé, no entanto ainda se encontram cabeças que abanam e duvidam. É de todos os tempos... Então a Farm. Germ. VI. veio fornecer uma última prova a favor do que acima fica dito. A página 9 encontra-se:

Ácido acetilsalicílico ou Aspirina (marca registada)

Quere dizer, pela Farm. Germ. VI., a Aspirina Bayer é reconhecida como ácido acetilsalicílico satisfazendo à pureza exigida pelo código. Não pode haver pois dúvida alguma. Aspirina e ácido acetilsalicílico são uma e a mesma coisa.

Esta consagração oficial da boa qualidade do produto de comércio Aspirina Bayer estaria muito bem se não estivesse muito mal. Com efeito ela representa um favoritismo inqualificável. Em

primeiro lugar porque a farmacopeia, sendo o código oficial da profissão farmacêutica, para uso e orientação de todos em geral, não deveria incluir o nome de marcas industriais ou comerciais particulares. Em segundo lugar porque a casa Bayer não é de facto a única firma alemã produtora de ácido acetilsalicílico, satisfazendo ao preceituado na farmacopeia daquele país.

Aponto este caso pelo interesse geral que êle próprio tem. Se atendermos a que a casa Bayer (uma firma poderosa que, diga-se de passagem, ao contrário de muitas outras, não tem apenas especulado mas prestado serviços devéras relevantes à humanidade inteira) pertence hoje ao «trust» mais poderoso da indústria química alemã, englobando cêrca de 70 % da produção, e se atendermos ainda à influência manifesta que essa entidade exerce nas estações oficiais do Estado, é lícito perguntar se não se caminha para mais um monopólio monstro, como muitos outros que já existem por êsse mundo fóra, com aquêlê conhecido acompanhamento de privilégios e pressões, onde muitas vezes a moral não brilha nem o interesse da nação é lembrado.

Falsificações

Os comprimidos de ácido acetilsalicílico têm sido falsificados com sulfato de magnésio, lactose e outros produtos; outras vezes não contêm a quantidade indicada de substância activa.

Produção

Da produção mundial desejo apresentar apenas comparativamente a produção italiana, pelo que particularmente revela para nós o exemplo de organização e emancipação económica realizado em nossos dias por um país latino.

1918	3.000 kgr.
1919	6.500 kgr.
1920	12.000 kgr.

Infelizmente esta tabela não pôde ser completada até 1928, apesar dos esforços feitos nêsse sentido, na própria Itália. Contudo, mesmo incompleta, ela diz alguma coisa.

Um caso de especulação

Hertzog refere-se ao seguinte interessante caso, que caracteriza o ano de 1927, em que a investigação científica no campo químico-farmacêutico não conduziu a êxito notável, ao passo que a especulação, essa, proporcionou, em contra-partida, surpresas sensacionais.

Vimos que a Farm. Germ. VI., mais condescendente ou esclarecida do que as anteriores, autoriza a presença de vestígios de ácido salicílico livre no ácido acetilsalicílico medicinal. Eis senão quando a firma B. & S., sociedade anónima como é de uso, lança no mercado os chamados comprimidos Besko de ácido acetilsalicílico «garantido isento de ácido salicílico livre e, portanto, completamente inofensivo para o coração e estômago». Já a embalagem, a chamada embalagem «Sanitape», envolvidos os comprimidos em papel pergaminho em forma de harmonium, era devéras sensacional, mas esta afirmação não o era menos. Tratava-se pois dum ácido acetilsalicílico extraordinariamente puro, duma pureza tal que a própria farmacopeia dir-se-ia não previa ou desprezava. Então um curioso ou malicioso Dr. X... fazia publicar a pg. 1575 da Revista Farmacêutica uma pequena comunicação em que relatava o seguinte: Tinha investigado os comprimidos Besko e, de facto, após a adição de cloreto ferrico, não obtivera coloração violeta e apenas uma coloração amarela característica. Em seguida tomara ácido acetilsalicílico contendo ácido salicílico livre, que tratou da mesma forma, obtendo então a coloração violeta prevista. Quando, porém, juntou a solução n.º 2 (violeta) à solução n.º 1 (amarela), verificou que a côr violeta desaparecia e se tornava amarela. Por outras palavras: os comprimidos Besko continham uma substância estranha, capaz de mascarar a reacção do ácido salicílico.

Tais substâncias eram já conhecidas. São principalmente oxiações ou seus sais, fosfatos, boratos, e ainda ácidos gordos, como ácido fórmico, ácido butírico, etc. A própria Farm. Germ. VI., como vimos, manda atender a essas substâncias. O Dr. X... seguiu o método indicado na farmacopeia e revelou nada menos do que 1,2% de tartarato de potássio.

A comunicação do Dr. X... foi seguida de outras de autoridades na matéria, que confirmaram a existência de tartarato de

potássio nos comprimidos Besko. Então a firma B. & S. tomou a palavra e disse: «Podemos afirmar que desde muito tempo fabricamos comprimidos Besko sem adição de qualquer substância especial». Esquecendo-se de esclarecer quando tivera início «esse muito tempo». A questão foi levada aos tribunais, mas nada se apurou, naturalmente para não faltar à conhecida regra em tais casos.

Algum tempo após o escandalo, a firma B. & S. recolheu toda a produção substituindo-a por novos comprimidos Besko. Sobre estes ainda não há nada conhecido oficialmente. Uns dizem que já não contém, de facto, nem ácido salicílico livre nem substância dissimuladora; outros afirmam não conterem nenhuma substância dissimuladora, é certo, mas sim ácido salicílico livre. Parece que o Estado está resolvido a esclarecer o assunto, pelo que se recomenda aguardar os acontecimentos. Aliás a firma deverá ter entretanto falido e ressuscitado sob a forma de nova sociedade anónima.

Lisboa, Dezembro de 1929.

Instituto de Hidrologia e Climatologia da Universidade do Porto

Proposta da Reitoria da Universidade

Ex.^{mo} Sr. Ministro da Instrução

O conhecimento dos progressos realizados nos Laboratórios das Faculdades de Ciências, Medicina, Engenharia e Farmácia desta Universidade e nos seus estabelecimentos anexos, levou-me, depois de ouvidos alguns professores, a apresentar ao Senado Universitário, que unânimemente as apoiou, as bases da representação que tenho a honra de dirigir a V. Ex.^a.

Resolvido o problema do ensino laboratorial que, em todos os ramos de estudos universitários, está sendo executado em condições que, de ano para ano, se vão tornando mais satisfatórias, impõe-se a urgência de dar imediato desenvolvimento aos laboratórios de investigação e ao lançamento das bases de uma mais larga