

R 12907.89
02/12/00

JOSÉ ARTHUR DE CARVALHO

DO USO DE AGENTE DE SUPERFÍCIE
NA PREPARAÇÃO DAS SUSPENSÕES
MAGISTRAIS DAS TETRACICLINAS

IMPRENSA UNIVERSITÁRIA DO CEARÁ
1959

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
Centro de Ciências da Saúde

Universidade Federal do Ceará
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
BIBLIOTECA

Reg. N. 771-

Em 09 / 10 / 80

*Tese apresentada à FACULDADE
DE FARMÁCIA E ODONTOLOGIA
DA UNIVERSIDADE DO CEARÁ,
para DOCÊNCIA LIVRE DE FAR-
MÁCIA GALÊNICA*

HOMENAGEM ESPECIAL, à memória de meu idolatrado pai, o grande amigo que silenciou.

PREITO DE GRATIDÃO ao Dr. Aldo Cavalcante Leite, meu introdutor na Faculdade de Farmácia e Odontologia como Assistente de Cátedra.

HOMENAGENS à minha mãe, irmão, esposa e filhos que sempre me encorajaram e me confortaram com palavras de estímulo durante a confecção dêste despretencioso trabalho.

*AGRADECIMENTOS AO CORPO DOCENTE DA
FACULDADE DE FARMÁCIA E ODONTOLOGIA DA UNI-
VERSIDADE DO CEARÁ, PELA ATENÇÃO SEMPRE BONDOSA
QUE TEM DADO AO MODESTO AUTOR DESTA OBRA.*

**FRASES QUE ENCORAJAM E QUE ESTIMULAM
OS FRACOS, TORNANDO-OS FORTES E ALTANEIROS**

1) — O HOMEM PODE NA PROPORÇÃO DO QUE SABE. (Bacon)

**2) — NÓS MESMOS NOS FAZEMOS O QUE SOMOS, E PENETRANDO-NOS
DO ESPÍRITO DE TÔDAS AS COISAS, FORÇOSAMENTE, TEREMOS
DE SER SÁBIOS.**

(Wordsworth)

**3 — SOMOS UM CONJUNTO DE CORAÇÕES HERÓICOS, ENFRAQUECI-
DOS PELO TEMPO E PELO DESTINO, MAS DE VONTADE FORTE
PARA LUTAR, PROCURAR, ACHAR E NUNCA RENDER-SE.**

(Tennyson)

I N T R Ó I T O

Três explicações são devidas neste “INTRÓITO”:

- 1) — a que justifica a escolha da cadeira de Farmácia Galênica para concurso de docência-livre;
- 2) — a que analisa a razão do tema para “TESE”, e
- 3) — a que demonstra agradecimentos a diversos colaboradores que contribuíram, substanciosamente, para a confecção desta pálida obra.

P O R M E N O R E S

a) — Quando resolvi inscrever-me na cadeira de Farmácia Galênica com o fim de realizar concurso para “docência-livre”, várias razões me levaram a tal. Entre muitas outras, como a mais forte, ponho em realce aquela que diz respeito à existência de uma verdadeira “tendência familiar”, já que meu avô paterno, meus pais, vários tios, primos e único irmão têm, como eu, militado ou militaram, por tôda a vida, dentro da Farmácia, como técnicos manipuladores, uma das especialidades da profissão.

Assim sendo, justificativa maior não poderia eu alegar para a decisão tomada. Foi esta a facêta da profissão que de pequeno conheci e que, desde então,

aprendi a amar. Embora reconheça minha pequenez como profissional, sinto-me, no entanto, Farmacêutico convicto e apaixonado, pois nesta carreira técnico-científica e neste setor da Farmácia vislumbro um dos mais honestos e belos meios de se ganhar o pão de cada dia.

b) — Quanto ao tema que verso: “Do uso de agente de superfície na preparação das suspensões magistrais das Tetraciclina”, outra não foi minha idéia senão trazer à minha tese assunto atualizado, e, porque não dizer, palpitante, já que trata de três ângulos diferentes da Farmácia, todos eles interessantes:

I — dados sobre antibióticos;

II — apreciações sobre agentes ativos de superfície, e

III — considerações sobre as vantagens da manipulação magistral, demonstrando que ela, com os recursos fáceis que apresenta, pode oferecer preços magnificamente acessíveis à bolsa do pobre ou do componente da classe média, quando na aquisição de medicamentos.

c) — Em Fortaleza, é quase impraticável a elaboração de um trabalho técnico-científico de Farmácia Galênica, isto, naturalmente, entre outras coisas, por falta de material necessário à boa marcha do mesmo. Embora tenha a Universidade do Ceará proporcionado melhores oportunidades para os que se aventuram em busca da ciência nesta terra, contudo ainda não nos podemos considerar totalmente aparelhados para determinados tipos de pesquisas e análises. Não obstante, com toda esta deficiência, persisti e na ânsia de apresentar uma “tese” pelo menos regular, embora não possuindo, por mim só, idéias e conhecimentos su-

ficientes a tamanha empreitada, procurei, como muitos outros candidatos a concursos semelhantes o fazem, dos mais sábios mestres de nossa terra, citando entre outros:

Dr. Aldo Cavalcante Leite, médico, farmacêutico, odontólogo e catedrático da cadeira de Farmácia Química da Faculdade de Farmácia e Odontologia da Universidade do Ceará;

Dr. Joaquim Juarez Furtado, farmacêutico, advogado e catedrático de Química Orgânica e Biológica da Faculdade de Farmácia e Odontologia da Universidade do Ceará;

Dr. João Ramos Pereira da Costa, médico, catedrático de Química Industrial Farmacêutica da Faculdade de Farmácia e Odontologia da Universidade do Ceará;

Dr. João Monteiro Gondim, médico e Assistente da cadeira de Química Biológica da Faculdade de Medicina da Universidade do Ceará;

Dra. Zeneida Vieira Bruno, farmacêutica, técnica de Laboratório da Faculdade de Medicina da Universidade do Ceará;

Dr. Norões Milfont, farmacêutico, advogado e catedrático de Farmácia Galênica da Faculdade de Farmácia e Odontologia da Universidade do Ceará;

Dr. José Pimenta Coelho, farmacêutico e técnico contratado de Química Industrial Farmacêutica da Faculdade de Farmácia e Odontologia da Universidade do Ceará;

Dra. Miriam Pinheiro, farmacêutica e instrutora da cadeira de Química Industrial Farmacêutica;

Dr. Osvaldo Rabelo, farmacêutico e catedrático de Química Analítica da Faculdade de Farmácia e Odontologia da Universidade do Ceará;

Dr. José Maurício Duarte Matos, farmacêutico e assistente da cadeira de Farmacognosia da Faculdade de Farmácia e Odontologia da Universidade do Ceará, e

Dr. Darci Araújo Correia, farmacêutico e instrutor de Física Aplicada à Farmácia,

orientação eficiente para organizar e publicar este trabalho. Com a ajuda dos mesmos, mercê de Deus, tornei-me mais otimista e corajoso para enfrentar tão árdua missão que, se por acaso vitoriosa, dar-me-á a honra inestimável de mostrar a todos o esforço obstinado de um modesto boticário cearense.

Cabe-me agora, dentro dos princípios de gratidão e humildade em que meus queridos pais me forjaram o caráter, agradecer, de viva voz, tôda colaboração recebida dos mestres, colegas e amigos, antes mencionados, sem a qual nada de positivo e proveitoso poderia ter realizado, especialmente sob o ponto de vista “orientação e técnica”.

OBSERVAÇÃO — Neste ponto, entendo que devo imprimir uma modificação de trato, passando do plano pessoal para o coletivo, visto que aquilo que pretendo expor é fruto de um trabalho de equipe.

SUSPENSÕES — Antes de encararmos diretamente o assunto das Suspensões, teremos de tecer algumas considerações sobre outras formas galênicas afins, para maior esclarecimento e definição daquelas. Assim, vejamos o que são:

Dispersões e Soluções coloidais.

Dispersões = De uma maneira geral, as soluções são consideradas sistemas dispersos, segundo De Felice (1). Compõem-se da substância dispersa ou fase interna e do meio dispersante ou fase externa. Segundo o grau de dispersão, teremos:

- a) — simples dispersões;
- b) — dispersóides, e
- c) — dispérsides.

As simples dispersões, cujos componentes da fase interna são maiores do que 0,1 micron, apresentam-se de uma forma generalizada como **SUSPENSÕES**. (2)

Os dispersóides, cujos componentes da fase interna são de diâmetro compreendido entre 0,1 micron e 0,001 micron, pela diminuição de tamanho, já não se separam por filtração e nem são visíveis, senão ao **ULTRAMICROSCÓPIO**. Têm como exemplo principal as soluções coloidais. (Albumina em água).

Os dispérsides são dispersões cujos componentes da fase interna apresentam-se menores do que 0,001

mícron e invisíveis mesmo com o uso do ULTRAMICROSCÓPIO.

Os dois primeiros tipos de dispersões caracterizam-se como falsas soluções, e o terceiro constitui o que chamamos de solução verdadeira. Estas “soluções verdadeiras” por sua vez, dito a grosso modo, dividem-se em: soluções iônicas (soluções de sais, bases e ácidos), e

(3) soluções moleculares, (soluções de sacarose).

Soluções Coloidais = Segundo Graham, são soluções à base de substâncias que, uma vez dissolvidas, possuem uma capacidade de difusão escassa e carecem de propriedades osmóticas para atravessar as membranas do pergaminho. Aqui, podemos fazer apreciações sobre as soluções cristalóides, já que as mesmas antagonizam-se às coloidais, por terem um grande poder de capilaridade através das membranas acima relatadas. Não obstante, estas duas definições tornam-se, pela variabilidade de dissolventes do colóide ou do cristalóide, paradoxais, já que colóides, às vezes, e, cristalóides, outras, apresentam comportamento físico-químico inverso. Exemplos: os sabões, em geral, dão com a água misturas coloidais, e, no etanol, dissolvem-se. O cloreto de sódio, que na água dá solução perfeita, comporta-se como colóide, no Benzeno.

Suspensões — (4). As simples dispersões são exemplificadas pelas Suspensões. Todavia, será interessante que, numa explanação mais complexa, digamos algo também sobre as Emulsões que, realmente, são tipos característicos, embora particularizados, de Suspensões.

Então, Suspensões são dispersões grosseiras através das quais a fase interna não atravessa o papel filtro, oferecendo perfeita visibilidade ao microscópio e sedimentando por ação da gravidade. Estas, farmacotécnica-

mente falando, têm sua fase dispersa constituída de sólidos suspensos. Já as Emulsões são Suspensões que têm como fase interna uma substância oleosa, quer mineral, animal ou vegetal. Ainda sobre Suspensões, diremos que são formas farmacêuticas que oferecem maior possibilidade de conservação para diversos “agentes químicos” porque muitos dêles, em simples soluções, entre outros inconvenientes, hidrolisam-se, perdendo o fundamento de sua ação farmacológica. A Terramicina ou Oxitetraciclina pode ser citada como um daqueles agentes químicos que, em solução, hidrolisa-se. (5)

Na confecção das Suspensões, por serem preparações mistas, lança-se mão de vários outros elementos, tais como: Intermediários, Corretivos, Aromatizantes e Conservadores, além, como é natural, da fase interna e externa.

Vejamos, então, em definições breves, o que representa realmente

o Veículo,
a Fase Interna,
o Intermediário,
o Corretivo,
o Aromatizante e
o Conservante,

para as Suspensões.

Veículo = Nas Suspensões, usamos como veículo, de modo geral, a água destilada. A Farmácia portenha intitula o veículo com outras denominações, a saber: fase média, fase dispersante ou fase contínua, isto, naturalmente, ainda, em observação aos princípios ditados pelas dispersões.

Aproveitando, será interessante dizer que nestas “simples dispersões”, conforme foi dito antes, a fase dis-

persa é representada por sólidos perfeitamente pulverizados e misturados ao veículo, compondo um todo que tão bem caracteriza as Suspensões. Com estas considerações sobre a fase interna, passaremos ao Intermediário.

Intermediário = São os intermediários agentes indispensáveis à manipulação de qualquer tipo de Suspensão, seja a fase interna um sólido pulverizado ou uma substância oleosa. Possuem os mesmos qualidades por demais úteis a estas formas farmacêuticas, porque, pelas suas características físicas, permitem o melhor acomodamento possível da fase dispersa no veículo, às vezes como simples suporte, e, em outros casos, como diminuidores da tensão superficial da fase dispersante. Podemos citar, como exemplos de intermediários,

as Mucilagens e
os Estabilizantes.

Mucilagens = São compostos orgânicos, geralmente de origem vegetal e que se prestam para suspender algumas substâncias que não têm solubilidade no meio dispersante, ou, às vezes, embora solúveis, perdem com esta característica físico-química particularidades intrínsecas de suas aplicações. Como exemplos de mucilaginosos, podemos citar a Goma Arábica (*Acacia senegalensis*), a Goma Adragante ou Alcátira (*Astragalus vera*), Musgo Islândico (*Cetraria islandica*) e outros. (6)

Estabilizantes = São compostos que têm a propriedade (mais acentuada do que os mucilaginosos) de distribuir uniformemente, por toda a superfície da fase externa, a substância dispersa. Deve-se tamanha particularidade, entre outras, à diminuição da tensão su-

perfcial do meio líquido ou fase contínua, provocada por êsses estabilizantes. Reportar-nos-emos pormenorizada-mente sôbre os mesmos, mais adiante.

Corretivos = São tidos como tal o xarope simples de glicose ou de sacarose e até mesmo a sacarina que, adicionados à água destilada que compõe o veículo, dão à preparação sabor mais tolerável, especialmente quando a base medicamentosa ou fase interna não possui gôsto dos melhores. Êstes corretivos acima citados, como não se poderia negar, são os edulcorantes mais usados na preparação das Suspensões. No que se reporta à sacarina, de maior uso nos dias atuais, segundo tratados farmacêuticos americanos e argentinos, apresenta o grande conveniente de ser também antisséptico. Ainda poderíamos citar, como corretivo, a Glicerina.

Aromatizantes = Na confecção das Suspensões, como na de muitas outras formas farmacêuticas para uso interno, é permitido o acréscimo de substâncias aromatizantes, com a finalidade de disfarçar o odor, às vêzes, nauseabundo ou apenas desagradável de determinados medicamentos, quando compondo a fase dispersa dessas preparações. Assim, usamos como aromatizantes de eleição a Essência de Baunilha natural e a Vanilina, se bem que esta última, com o decorrer dos tempos, se decomponha, apresentando, então, cheiro que recorda o fenol, pois sua composição é a seguinte: aldeído-metil-proto-catéquico. (7) Também é de uso corriqueiro a essência de limão, de anis, essência de amêndoas amargas, salicilato de metilo, tintura framboesa, desde que não ocorra a formação de incompatibilidades.

Conservantes = Embora esteja previsto que, durante a elaboração das Suspensões, deva existir o máximo princípio de higiene, pois operamos obrigatoriamente

com material asséptico e com produtos (alguns) esterilizados, nem assim seria interessante deixarmos à margem a introdução nas mesmas de agentes conservadores, para maior segurança e duração destas preparações. Por natureza, os “agentes corretivos”, com exceção da sacarina, favorecem o desenvolvimento de vários tipos de microrganismo. Entre outros, citamos: algas microscópicas, bactérias sacarolíticas e proteolíticas e, especialmente, bolores (fungos), pois, conforme os compêndios de micclogia, em superfícies ou ambiente doces, têm êstes maior capacidade de desenvolvimento. Ora, por esta previsão que nos cedem os tratados sôbre Cogumelos, outra alternativa não poderia ser tomada como medida preservativa, senão a de incluir em tais preparações agentes químicos atóxicos (pelo menos na dosagem usada), que venham impedir o desenvolvimento atual ou futuro daqueles microrganismos. Entre muitas substâncias de ação conservadora, lançamos mão, vez por outra, das seguintes:

álcool etílico,
ácido benzóico,
ácido salicílico,
clorofórmio,
benzoato de sódio,
glicerina,
ácido bórico e, mui especialmente, derivados do ácido benzóico, tais como: Nipasol (éster propílico do ácido p-hidroxibenzóico, sal sódico),
Nipagin (éster do ácido p-oxibenzóico),
Butoben, (n - butil - p-hidroxibenzoato Merck),
Metilparaben (metil-p-oxibenzoato),
Propilparaben (propil-p-hidroxibenzoato, e Nipa-49, éster não tóxico, de acôrdo com

os fabricantes que, todavia, mantêm a sua estrutura química em segredo.

AGENTES QUE DIMINUEM A TENSÃO SUPERFICIAL DO MEIO LÍQUIDO OU ESTABILIZANTES = (8). Quando se misturam azeite e água, a dispersão inicial do primeiro é muito instável, pois as gotículas de óleo unem-se com rapidez, até que caem inteiramente, separando-se da água. Quando tal fato ocorre (mistura inicial do azeite n'água), diz-se que houve aumento da energia superficial livre do sistema, originada pela dispersão do azeite; todavia, pela reunião de tôdas as gotículas oleosas que estavam dispersas, ou seja, pela coalescência do material gorduroso, esta energia superficial livre do sistema alcança, outra vez, seu valor mínimo.

Para se obter uma emulsão estável, é preciso que haja uma terceira substância, chamada estabilizante (agente emulsificante), que impeça a coalescência das gotículas de azeite. Estes agentes estabilizantes, que são vários, embora com modo de ação ligeiramente diferente, têm suas denominações como sinônimas. Entre outros, conhecemos os seguintes: detergentes, (9) (que facilitam o desprendimento das partículas de sociedade), dispersivos, emulsivos, penetrantes, solubilizadores, (depressores da tensão superficial). Uma outra denominação que também é oficial entre os estabilizantes é: agente umectante, ou seja, aquela substância que diminui o ângulo de contacto ou ângulo de umectação.

Ângulo de contacto é o ângulo formado entre uma gotícula de líquido e a superfície plana de uma lâmina de vidro, para melhor exemplificar. Quando este ângulo é alto, a superfície de contacto do líquido estará diminuída; todavia, quando é mais baixa, automaticamente, ficará aumentada. O agente umectante, tendo a propriedade de tornar menor o ângulo de contacto, reduz a

os fabricantes que, todavia, mantêm a sua estrutura química em segredo.

AGENTES QUE DIMINUEM A TENSÃO SUPERFICIAL DO MEIO LÍQUIDO OU ESTABILIZANTES = (8). Quando se misturam azeite e água, a dispersão inicial do primeiro é muito instável, pois as gotículas de óleo unem-se com rapidez, até que caem inteiramente, separando-se da água. Quando tal fato ocorre (mistura inicial do azeite n'água), diz-se que houve aumento da energia superficial livre do sistema, originada pela dispersão do azeite; todavia, pela reunião de tôdas as gotículas oleosas que estavam dispersas, ou seja, pela coalescência do material gorduroso, esta energia superficial livre do sistema alcança, outra vez, seu valor mínimo.

Para se obter uma emulsão estável, é preciso que haja uma terceira substância, chamada estabilizante (agente emulsificante), que impeça a coalescência das gotículas de azeite. Êstes agentes estabilizantes, que são vários, embora com modo de ação ligeiramente diferente, têm suas denominações como sinônimas. Entre outros, conhecemos os seguintes: detergentes, (9) (que facilitam o desprendimento das partículas de sociedade), dispersivos, emulsivos, penetrantes, solubilizadores, (depressores da tensão superficial). Uma outra denominação que também é oficial entre os estabilizantes é: agente umectante, ou seja, aquela substância que diminui o ângulo de contacto ou ângulo de umectação.

Ângulo de contacto é o ângulo formado entre uma gotícula de líquido e a superfície plana de uma lâmina de vidro, para melhor exemplificar. Quando êste ângulo é alto, a superfície de contacto do líquido estará diminuída; todavia, quando é mais baixa, automaticamente, ficará aumentada. O agente umectante, tendo a propriedade de tornar menor o ângulo de contacto, reduz a

tensão superficial do líquido e, por essa razão, está incluído entre os agentes tensão-ativos.

Como as emulsões, onde as gotículas da substância gordurosa estão em suspensões uniformes, por ação do agente estabilizante, também as suspensões de substâncias sólidas pulverizadas têm condição de homogeneidade bastante melhorada pelo desempenho físico que desenvolvem os agentes de superfície, quando nelas introduzidos.

Várias teorias explicam o fenômeno da ação dos estabilizantes. Em seguida, relataremos algumas, que, embora dirigidas às emulsões, são, outrossim, extensivas às suspensões, pois sabemos que a diminuição da tensão superficial influi não só na forma superficial dos líquidos como também na embebição, difusão e distribuição de substâncias introduzidas nos mesmos.

A) 'Teoria da viscosidade das emulsões (10). Explica a estabilização dessas, pelo obstáculo que a mesma viscosidade opõe à coalescência das gotículas de óleo. Alguns autores acreditam ser esta oposição, não a causa básica da emulsificação, porém, apenas, um meio que facilita a operação.

B) — Teoria da hidratação = Ditada por Fischer, diz que só é possível a formação de uma emulsão quando o líquido que serve de meio dispersante produz um composto hidratado com o agente de superfície, que age como estabilizante.

C) — Teoria da película adsorvida = É hoje bem aceita pela escola americana, embora a teoria da "tensão superficial" seja mais moderna. Fundamenta-se a Teoria da película adsorvida nas observações de Bancroft, Clowes, Bhatnagar que dizem ser o agente emulsi-

ficante uma fase separada, em forma de película adsorvida ao redor do glóbulo de óleo.

D) — Teoria da cunha orientada = Trata de explicar a classe de emulsão, mediante o mínimo de radicais de ácido graxo que existe na molécula do sabão que se emprega.

E) — Teoria da Tensão Superficial (11) = Por ser a teoria da tensão superficial a escolhida para justificar o nosso trabalho, dela trataremos com minúncias. Esta teoria é a que diz haver homogeneidade nas emulsões, pela diminuição da tensão superficial livre do sistema, provocada pela presença de um agente tensãoativo. Como agentes estabilizantes, de uso nesta teoria, citamos, segundo Donnam e Potts, os sais sódicos dos ácidos compreendidos entre o acético e o láurico, que reduzem acentuadamente a tensão superficial. Esta razão de atuar é superior nos sais de ácidos de maior pêso molecular. Já a partir do “caprilato de sódio”, obtém-se resultado bastante manifesto.

De uma maneira geral, os agentes de atividade superficial são aplicados em tôdas as teorias aludidas, pois regulam, intrinsecamente, a perfeita uniformidade das dispersões simples. Dividem-se em quatro tipos:

agentes de atividade superficial ANIÔNTICOS,
agentes de atividade superficial CATIÔNTICOS,
agentes de atividade superficial NÃO IÔNTICOS, e
agentes de atividade superficial ANFIÔNTICOS.

Em considerações rápidas, diremos que

aniônticos são os que, pelos radicais aniônticos ácidos, funcionam como agentes de atividade superficial. Ex.: sabões domésticos que contêm estearatos, palmita-

tos e oleatos. Existem hoje muitos preparados industrializados, como “drefit, drene e teel” (americanos), à base de laurilsulfato de sódio e apresentam ação aniônica.

Catiônicos, aqueles em que o catíon ou radical básico possui atividade superficial. Ex.: sais de amônio quaternário. Estes, além de penetrantes, têm ação ainda como potentes bactericidas. Entre os mesmos, encontramos vários que são industrializados e recebem intitulações específicas, tais como: Sapamina (CIBA), Phe-merol (PARK DAVIS), etc.

Não iônicos, os que possuem características de depressores da tensão superficial, nunca ocasionada por anião ou catíon. Ex.: Álcoois esteróides, ésteres de ácidos graxos de álcoois (monoestearato de glicerila) e outros. O agente usado em nosso trabalho está incluído entre os penetrantes não iônicos. Também, entre estes, encontramos muitos confeccionados industrialmente, como o Tween (12) que consta de um grupo de substâncias que se forma pela introdução de radicais polioxietilênicos em ésteres graxos de cadeia larga de manitan, sorbitan e similares.

Anfônicos, aqueles nos quais tanto aniões como catíons possuem atividade superficial.

JUSTIFICAÇÃO — Agora, apresentamos, logo abaixo, algumas justificativas, porque neste trabalho de farmacotécnica reportamo-nos mais adiante, mui demoradamente, sobre antibióticos, o fazendo em determinadas ocasiões de uma forma geral, e, em outras, especificando somente as tetraciclinas. As razões são as seguintes:

a) — demonstrar em nosso trabalho, de forma ilustrativa, uma certa atualização dos mesmos;

b) — expor, com algumas minúcias, notificações físicas, químicas e biológicas, especialmente da Terramicina, Aureomicina e Tetraciclina que possam ceder à cadeira de Farmácia Galênica (Farmacotécnica) e ao autor do presente trabalho segurança e precisão na manipulação com os mesmos. Estas constantes serão, pois, de imensa necessidade, por permitirem conhecer e prevenir as incompatibilidades, não só físicas como químicas e farmacodinâmicas que êstes três antibióticos de estrutura química semelhante podem apresentar diante certos fatores. Assim, no nosso caso, quando quisermos “suspender” por exemplo a tetraciclina, saberemos, previamente, com os dados já fornecidos, e os de Farmácia Química, Farmacognosia e matérias outras, quais os elementos químicos, mecânicos ou biológicos prejudiciais que podem interferir na ação medicamentosa da mesma ou aumentar sua potência. Vejamos logo de princípio o que diz R. H. Moser (13) sobre o modo de agir positivamente antagônico dos antibióticos sob o prisma biológico: “o denominador comum de tal fato é a rotura do equilíbrio ecológico normal do tubo digestivo, com destruição dos organismos sensíveis e proliferação exagerada dos germes resistentes que, de benignos, passam a ser virulentos”.

As tetraciclinas, por exemplo, antibióticos de largo espectro de ação, estão perfeitamente compreendidas no que o autor acima declara. Possuem elas, entre outras características perigosas, a de “esterilizarem a flora bacteriana intestinal, quando usada “per os”, flora esta que normalmente elabora vitaminas do complexo B, incluindo a Biotina, Vitamina K, etc., e ainda funcionan-

do como agente de digestão de determinados alimentos. (14)

Ora, mediante tal perigo e reiterando uma das razões de nossa justificação, o laboratório de Farmacotécnica Industrial adiciona, previamente, aos mesmos antibióticos vitaminas que venham substituir aquelas que são destruídas no intestino, fornecendo, assim, absoluta segurança não só ao clínico, como também ao doente, quando se faz necessário usá-los.

Desta forma, passamos a apresentar referências breves que digam respeito, inicialmente, a antibióticos, citando históricos, fórmulas, características físico-químicas, antagonismo metabólico, origem e, finalmente, a descrição particular das TETRACICLINAS, acrescidas de suas atividades farmacológicas, posologia, análises qualitativas (cromatográficas, fluoroscópicas, fotocolorimétricas, etc.), muitas compiladas e algumas outras inéditas.

DADOS GENERALIZADOS SÔBRE ANTIBIÓTICOS

Após o aparecimento da Penicilina, devido a A. Fleming (1927), foi iniciada a era dos antibióticos, “substâncias elaboradas por microrganismos e que possuem a propriedade de retardar ou opor-se ao desenvolvimento de outros microrganismos”.

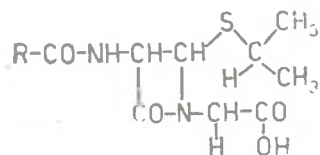
Da Penicilina às Tetraciclinas ora em foco, não só vários anos decorreram como também uma sequência de muitos antibióticos surgiu. Uns mantendo seu emprêgo terapêutico até agora, outros, porém, já quase afastados da administração clínica de nossa época.

Ressalte-se aqui que, já depois das tetraciclinas, muitos outros antibióticos vieram a lume para enriquecer êste novo e importante setor da química médico-farmacêutica contemporânea.

Interessante particularidade, no entanto, é digna de ser ressaltada nesta ocasião: embora o espectro de ação dos antibióticos seja perfeitamente diferenciável de um para outro, todavia eles possuem um campo comum de atividade, não obstante suas estruturas químicas sejam profundamente diferentes. Êste fato é de certo modo notável, tendo-se em vista que o mecanismo de ação dos mesmos é atribuído a um antagonismo metabólico.

Assim, vejamos a fórmula de alguns, entre os mais importantes, desde a descoberta de Alexander Fleming, aos mais atuais, e verifiquemos a disparidade acima referida. Por exemplo:

PENICILINA

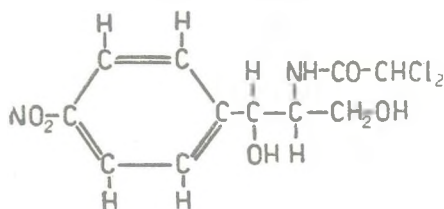


a) — As PENICILINAS, série de vários produtos, estreitamente relacionados na atividade, derivam-se de uma estrutura fundamental comum que, quimicamente, corresponde a uma tiazolidina e a um grupo beta-lactama, unida a um radical variável que as diferencia. (Novelli) (18).

É este antibiótico um ácido monocarboxílico e um possível antagonista metabólico da carinamida à altura dos rins. Embora antagonista fraco, quem apresenta fórmula estrutural semelhante ao do antibiótico presente é o glutatión. (15)

b) — O CLORAMFENICOL, (1-3-dihidroxi-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamida-propano), metabòlicamente

CLORANFENICOL

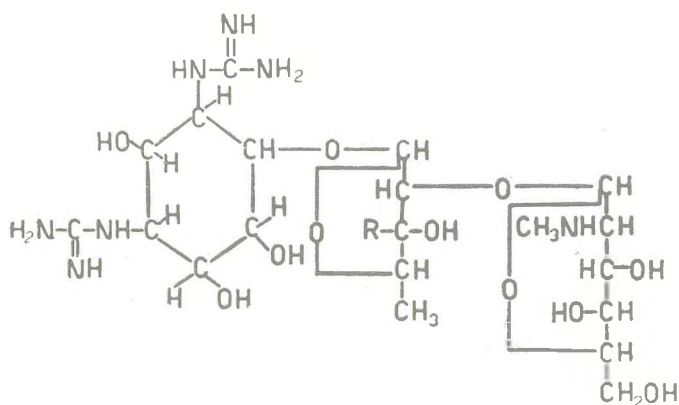


antagônico da fenilalanina com relação ao E. coli para baixas concentrações do antibiótico, é tido como o primeiro nitrado composto e a primeira amida do ácido dicloroacético, de ação antibiótica.

Este grupo nitrado existente, que comumente é considerado prejudicial à vida, aqui, não causa efeitos desfavoráveis.

c) — A ESTREPTOMICINA, meso (2-4-diguanidino-trihidroxíciclohexil) glucósido de um holosídeo, o 2-(N-metil-glucopiranosaminido-3-formil-5-desoxi-L-pen-

ESTREPTOMICINA



tofuranose), é uma base relativamente forte, que por hidrogenação catalítica em presença do paládio ou platina, em solução aquosa, absorve dois átomos de hidrogênio, convertendo-se em dihidro-estreptomicina. É antagonista metabólico dos ácidos fumárico e pirúvico, êstes utilizados pelo *E. coli*.

d) — Outros importantes antibióticos poderiam ser dissertados com minudências, neste setor da atual obra. Deixamos de o fazer para que o presente trabalho não fique muito prolixo. Ainda assim, em rápidas argumentações, diremos que, para comprovar nossa palavra

sobre as diferentes estruturas químicas dos antibióticos, as POLIMIXINAS são polipeptídios básicos; que a TETRACICLINA é uma mistura impura de materiais nitrogenados; que a ERITROMICINA (não bem esclarecida quimicamente) tem caráter básico; que a BACTRACINA tem caráter químico das Proteínas, etc.

e) — Poderemos incluir aqui, além dos mais recentes antibióticos, como: (16)

NOVOBIOCINA (Merck, Pfizer, Upjohn), 1955;

ESPIRAMICINA (Rhône-Poulenc), 1954;

OLEANDOMICINA (Pfizer, Roche), 1957;

AMIMICINA (Pfizer), 1954,

CICLOSERINA (Lilly), 1957, todos de espectro limitado, também a nova versão que diz existir antibióticos de origem animal, e, por fim, antibióticos sintéticos. Assim é que o professor J. R. Pereira da Costa, da Universidade do Ceará, cita determinado componente da saliva de formigas (Saúva) como antibiótico, e R. G. Sanders (17) e colaboradores informaram no 131º Congresso da Sociedade Americana de Química, acerca da síntese de substâncias com marcadas propriedades antibióticas. Tratam-se de combinações da série das Hexahidropirimidinas.

Embora quimicamente diferentes, conforme dissemos várias vezes, possuem entre si, contudo, uma certa correlação antibiótica como agentes terapêuticos.

Antes, porém, de atingirmos o objetivo dêste trabalho, queremos subscrever o prognóstico de que, dadas as possibilidades cada vez mais vantajosas, é imprevisível o número dos que ainda estão no porvir.

Fica bem comprovado o que dizemos, ao lembrarmos

a frase de MC. KEEN (19): “os fabricantes de antibióticos vivem à sombra do obsoleto. Todo antibiótico será substituído por outro mais novo e melhor”.

Os principais antibióticos conhecidos, com exclusão dos mais modernos empregados no momento, podem ser classificados no seguinte quadro adaptado de PRATT (20) e MINGOJA (21).

PRINCIPAIS ANTIBIÓTICOS BIOSINTETIZADOS POR BACTÉRIAS

Antibiótico	Origem biológica	Atividade	Ano
Bacitracina	Bacillus subtilis	Gram positivos	1945
Gramicidina	Bacillus brevis	Gram positivos	1941
Lactobacilina	Lactobacillus helveticus	Gram positivos	1951
Polimixina	Bacillus polymyxa	Gram negativos	1947/8
Subtilina	Bacillus subtilis	Gram positivos	1948
Tirotricina	Bacillus brevis	Gram positivos	1939
Acromicina	Streptomyces alboniger	Tripanossoma gambiense, Tripanossoma Rhodesiens	1952
Actinomicina	Streptomyces sp.	Gram positivos e Gram negativos	1940
Carbomicina	Streptomyces halstedii	Idem e viroses	1952
Cloramfenicol	Streptomyces venezuelae	Gram positivos e Rickettsias	1947
Dihidro Streptomycin	Formação por hidrogenação catalítica da Estreptomycin	Gram negativos, germes álcool ácidos resistentes	1949
Neomicina	Streptomyces griseus	Germes resistentes a estreptomycin e ácido álcool resistentes	1945
Estreptomycin	Streptomyces griseus		1944
Magnamicina	Streptomyces halstedii	Gram positivos	1953
Aureomicina	Streptomyces aureofaciens	Gram. pos. e negat. e Rickettsias	1948
Terramicina	Streptomyces rimosus	Idem	1950

PRINCIPAIS ANTIBIÓTICOS BIOSSINTETIZADOS POR FUNGOS

Antibiótico	Origem biológica	Atividade	Ano
Cefalósporina	Cephalosporium. sp.	Gram. pos. e Gram. negativos	1952
Corticilina	Basydiomycetos	Gram positivos	1945
Flavacina	Aspergillus flavus	Micobactérias	1943
Fumagilina	Aspergillus fumigatus	Viroses e protozoários	1948

RELAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS QUE SE ORIGINAM DE VEGETAIS SUPERIORES

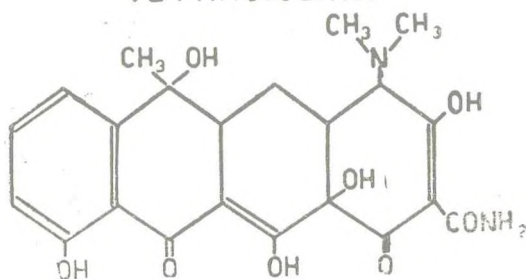
Antibiótico	Origem biológica	Atividade	Notas
Pterigosmermina		M. Pyogenes	
Alamandina	Allamanda violacea	Protozoários do gên. Glaucoma e Polytoma	O. Gonçalves de Lima e J. M. Caldas
Primicina		Gram. positivos Mycobacteria	

AS TETRACICLINAS

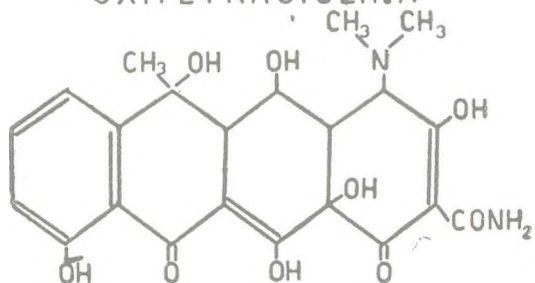
Especificando a modesta monografia ora apresentada, passamos ao estudo farmaco-químico de uma série de antibióticos bio-sintetizados por actinomicetos e cuja estrutura química, inter-semelhante, tem de comum quatro ciclos ou anéis, aromáticos, donde a denominação de TETRACICLINAS. Pela semelhança com o Tetraceno, concluiu HOCHSTEIN, (22) ter esta série de antibióticos relação com o NAFTACENO.

Eis as fórmulas da tetraciclina, da terramicina e da aureomicina, respectivamente:

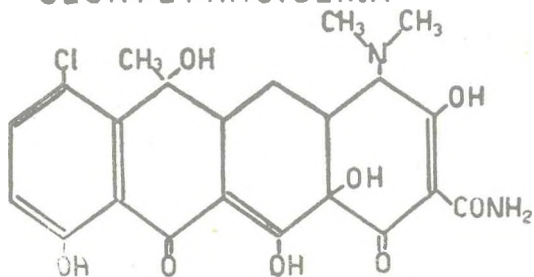
TETRACICLINA



OXITETRACICLINA



CLORTETRACICLINA



Ainda que produzidos por microrganismos diferentes, possuem, pela côr, espectro de ação, etc., semelhança que a muitos parece exageradamente próxima.

Pela ordem de descoberta, falemos inicialmente da AUREOMICINA, dada a lume pelo Dr. Benjamin Duggar que anunciou a sua preparação a partir do *Streptomyces aureofaciens* em 1948, por um grupo de investigadores do Lab. Lederle. Tem ação contra bactérias Gram positivas e Gram negativas, Rickettsias e é eficaz na sífilis. De aparência cristalina, côr dourada, tem apresentação comercial em várias formas farmacêuticas entre as quais citamos: cápsulas, pomadas, colírios graxos, supositórios, óvulos, etc.

A TERRAMICINA do Laboratório Pfizer origina-se do actinomiceto *Streptomyces rimosus* e tem ação excepcional contra agentes microbianos. Possui largo uso e, cientificamente, foi apresentada ao mundo, em 1950, por Kane, Finlay e Sobin, provocando grande interesse nas camadas médico-farmacêuticas de todo o planêta terrestre.

Logo após a sua descoberta, o Conselho de Farmácia e Química da "American Medical Association" aprovou-a com o "sêlo de aceitação". Sua descoberta deve-se a uma prévia seleção de mais de cem mil amostras do solo.

É possuidora de ação contra bactérias Gram positivas e Gram negativas, tanto aeróbias como anaeróbias, espiroquetas, Rickettsias, Entoameba histolítica, outros protozoários e alguns vírus.

Apesar de, desde 1948 e 1950, respectivamente, a Clortetraciclina e a Hidroxitetraciclina, tidas como antibióticos de largo espectro de ação, estejam em emprêgo por quase todos os recantos do mundo, somente, em 1952, foram analisadas e identificadas suas estruturas químicas.

cas por R. B. Woodward e colaboradores da Universidade de Harward.

Concomitantemente, descreveram e reconheceram a molécula de um terceiro antibiótico, muito análogo aos dois acima.

Era, para enriquecimento da terapêutica moderna, nova descoberta, no campo biológico, pois se tratava da TETRACICLINA, um “tertius” de magníficos qualificativos, comuns em parte à AUREOMICINA e à TERRAMICINA.

Concluíram os químicos acima pela sua estrutura básica e por sua derivação também NAFTACÊNICA.

DESCRIÇÃO PARTICULAR DA AUREOMICINA (23)

A AUREOMICINA (7-cloro-4-dimetilamina-1,4,4^a, 5,5^a,6,11,12-octahidro- β -6-10-12-12^a-pentahidroxi-6-metil-1-11-dioxi-2-naftacenacarboxamida) deve o seu nome à sua côr amarela. Como a CLOROMICETINA (Cloramfenicol), sua fórmula contém **cloro**. É substância anfótera, isto é, reúne em si qualidades opostas, reagindo como ácido e base.

Assim, forma sais com ácido e base.

Tem o ponto de fusão entre 168° e 169° C., sendo pouco solúvel em água, bem solúvel no álcool e em soluções alcalinas e ácidas.

Sua fórmula bruta é:

Clortetraciclina básica = C₂₂ H₂₃ N₂ O₈ Cl = Pêso molecular: 478,88.

Clortetraciclina cloríd. = C₂₂ H₂₃ N₂ O₈ Cl. HCl. = Pes. molec.: 515,34.

DESCRIÇÃO PARTICULAR DA TERRAMICINA

A TERRAMICINA (4 dimetilamino-1-4-4^a,5,5^a,6,11,12-octahidro-3,5,6,10,12,12^a-hexahidroxi-6-metil-11-dioxi-2-naftaceno-carboxamida), pó amarelo pálido e brilhante, dissolve-se em água e solventes orgânicos.

Conservada a seco em temperatura ambiente, mantém-se por quase 24 meses.

Não sofre ação inibidora da glicose, cloreto de sódio, cloridrato de cisteína, ácido glutâmico, ácido p-amino benzóico, cloridrato de semicarbazida, como acontece com a Penicilina e a Estreptomicina.

Cristaliza da água como dihidrato, e tem, de maneira semelhante à Aureomicina, caráter anfótero.

Aquecida ao vácuo a 105° C. durante 140 horas, só perde 20 % de sua atividade.

O cloridrato de Terramicina é estável em estado seco, tomando cor escura se submetido a ambiente úmido, porque é por demais higroscópico.

As soluções aquosas de Terramicina vêm a sua atividade baixar muito rapidamente, se o meio é fortemente ácido ou alcalino, e, a temperatura, superior a mais de 15° C.

Sua fórmula empírica é:

Oxitetraciclina básica=C₂₂ H₂₄ N₂ O₉ (como dihidrato). Pês. molecular-460,43.

Oxitetraciclina cloríd=C₂₂ H₂₄ N₂ O₉ HCl. Pês. molecular-496,90.

DESCRIÇÃO PARTICULAR DA TETRACICLINA

A TETRACICLINA (4-dimetilamino-1,4,4^a,5,5^a,6,11,12-octahidro-3,6,10,12-12^a-pentahidroxi-6-metil-1,11

-dioxi-2-naftaceno carboxamida) deriva-se na prática da redução catalítica da Aureomicina.

Não obstante, teòricamente, de sua fórmula estrutural poderiam provir as demais, pelo acréscimo de **OH** na posição 5, para a Terramicina, e de **Cl**, na posição 7, para a Aureomicina.

Cristalina, inodora, e de còr amarelo claro, dissolve-se em água à temperatura ambiente, fundido a 214° C.

São encontrados no comércio droguista muitos tipos de tetraciclina como especialidades farmacêuticas e com nomes de fantasia, tais como: Bristaciclina (Bristol), Tetracyna (Pfizer) e Acromicina (Lederle).

Há, para maior esclarecimento, um antibiótico, a Acromicina, que, embora com grafia igual à especialidade farmacêutica antes citada, é, contudo, oriundo do *Streptomyces albo niger*.

Sua fórmula:

Tetraciclina básica = C₂₂ H₂₄ N₂ O₈. = Pêso molecular = 444,43.

Tetraciclina clorídr = C₂₂ H₂₄ N₂ O₈. HCl. Pês. Molec. = 480,93.

COMPOSIÇÃO QUÍMICA DA TETRACICLINA

Da Aureomicina, por redução catalítica, origina-se a tetraciclina. (Booth, Morton, Petisi, Wilkinson e Williams) (24).

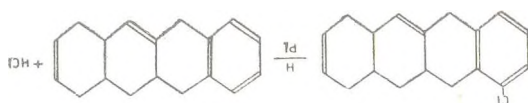
Nos primeiros estudos da degradação dêstes compostos, foi verificado que, sob determinadas condições redutoras, o átomo de cloro da Aureomicina podia ser deslocado pelo hidrogênio. Sòmente, sob certas circunstâncias, porém, poderia ocorrer a **descloração**. Foi obrigatório, então, analisar quais as condições adequadas

para a redução seletiva do Cl, sem modificar os outros grupos funcionais da molécula.

Tentou-se a hidrogenação catalítica, empregando diversos catalisadores.

Depois de acuradas pesquisas, concluíram, na Seção de Pesquisas Químicas Biológicas da Divisão Americana de Laboratório da "Cyanamid", que o catalisador ideal era o paládio, à temperatura ambiente e em condições normais de pressão atmosférica.

Vejamos quimicamente tal descloração:



No processo de hidrogenólise, para cada meio mol de cloro reduzido, forma-se um de ácido clorídrico. A reação deve passar por uma série progressiva de transformações em presença de uma base para que neutralize o ácido, à medida que este se vai formando. No caso presente, a base preferida será a amina terciária, existente na própria molécula da Clortetraciclina.

Para que a reação desenvolva-se mais rapidamente, adiciona-se um mol de Tetraciclina antes da redução.

No decorrer da redução, mostra-se que a reação é exotérmica e o tempo necessário para que um mol seja totalmente hidrogenado é de 15 a 20 minutos. O ácido clorídrico formado na solução resultante, para perfeito e fácil aproveitamento da tetraciclina, é neutralizado pela Trietilamina.

A título de ilustração, vejamos o

QUADRO DA ATIVIDADE DA TETRACICLINA, OXI- TETRAÇICLINA E CLORTETRACICLINA CONTRA VÁRIOS MICRORGANISMOS IN VITRO, TOMADOS DE ENGLISH, P'AN, MCBRIDE E GARDOCK (25)

Microorganismo				Tetra- ciclina	Oxitetra- ciclina	Clorte- tracic.
Gram Positivos:						
Micrococcus pyogenes var. aureus				0,39	0,39	0,19
Streptococcus faecalis 121				0,39	0,39	0,19
Bacillus subtilis 219				0,19	0,19	0,19
Bacillus anthracis				3,12	3,12	3,12
Diplococcus pneumoniae Tipo I				1,56		
« « Tipo II				1,56	3,12	3,12
« « Tipo III				1,56	3,12	3,12
« « Tipo V				1,56	1,56	3,12
Erysipelothrix rhusiopathiae (15-A)				0,39	0,39	0,78
Erysipelothrix rhusiopathiae E-1				0,39	0,39	0,78
« « G-2				0,39	0,39	1,56
« « G-3				0,39	0,39	1,56
Corynebacterium diphtheriae				6,25	6,25	3,12
« pseudodiphtheriticum				0,19	0,19	0,19
« xerose				6,25	3,12	3,12
Clostridium perfringens				0,31	0,31	0,03
« eporogenes				0,62	1,25	0,31
« tetani				0,31	0,31	0,03
Mycobacterium sp 607				0,15	0,15	0,07
« phlei				0,15	0,15	0,07
« smegmatis				0,15	0,15	0,15
« ranae				0,15	0,15	0,07
« berolinense				0,15	0,15	0,07
« butyricum				0,15	0,15	0,07
Gram negativos:						
Klebsiella pneumoniae 132				0,78	0,78	0,39
Aerobacter aerogenes a				1,56	1,56	1,56
« « « m				0,19	0,19	0,19
« « « p				3,12	3,12	1,56

<i>Escherichia coli</i>	21	1,56	1,56	1,56
<i>Proteus vulgaris</i>	1 8	100	100	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	173	25	12,5	12,5
<i>Salmonella tyfosa</i>	344	1,56	1,56	1,56
« <i>paratyphi</i>	A	1,56	1,56	0,75
« «	B	1,56	1,56	0,78
<i>Brucella bronchiseptica</i>		0,39	0,39	3,12
<i>Listeria monocytogenes</i>		1,56	1,56	1,56
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>		1,56	1,56	1,56
« <i>catharrhalis</i>		1,56	1,56	1,56
« <i>meningitidis</i>		3,12	3,12	3,12
<i>Hemophilus influenzae</i>	B	0,39	0,78	0,39
<i>Shigella sonnei</i>		1,56	1,56	0,39
<i>Candida albicans</i>		100	100	100

ATIVIDADE BACTERIOSTÁTICA E BACTERICIDA DA TETRACICLINA, TOMADOS DE ENGLISH, P'AN, MCBRIDE E GARDOCK (26)

Microrganismo	Tetraciclina (1 micrograma por ml.), para produzir efeito:	
	BACTERIOSTÁTICO	EFEITO LETAL
<i>Escherichia coli</i>	0,78	50
<i>Aerobacter aerogenes</i>	1,56	50
<i>Klesbiella pneumoniae</i>	0,39	12,5
<i>Salmonella typhosa</i>	1,56	50
<i>Shigella sonnei</i>	0,78	50
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,19	6,25
<i>Micrococcus pyogenes v. aureus</i>	0,19	12,5
<i>Bacillus subtilis</i>	0,19	0,39

Os dados acima indicam que a Tetraciclina é um agente altamente bacteriostático (inibe a ação do microrganismo), tendo ação bactericida, em sinergia com certos antibióticos. (Destroi a vida do microrganismo).

O menor aumento na concentração da Tetraciclina,

<i>Escherichia coli</i>	21	1,56	1,56	1,56
<i>Proteus vulgaris</i>	1 8	100	100	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	173	25	12,5	12,5
<i>Salmonella tyfosa</i>	344	1,56	1,56	1,56
« <i>paratyphi</i>	A	1,56	1,56	0,75
«	B	1,56	1,56	0,78
<i>Brucella bronchiseptica</i>		0,39	0,39	3,12
<i>Listeria monocytogenes</i>		1,56	1,56	1,56
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>		1,56	1,56	1,56
« <i>catharrhalis</i>		1,56	1,56	1,56
« <i>meningitidis</i>		3,12	3,12	3,12
<i>Hemophilus influenzae</i>	B	0,39	0,78	0,39
<i>Shigella sonnei</i>		1,56	1,56	0,39
<i>Candida albicans</i>		100	100	100

ATIVIDADE BACTERIOSTÁTICA E BACTERICIDA DA TETRACICLINA, TOMADOS DE ENGLISH, P'AN, MCBRIDE E GARDOCK (26)

Microorganismo	Tetraciclina (1 micrograma por ml.), para produzir efeito:	
	BACTERIOSTÁTICO	EFEITO LETAL
<i>Escherichia coli</i>	0,78	50
<i>Aerobacter aerogenes</i>	1,56	50
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,39	12,5
<i>Salmonella typhosa</i>	1,56	50
<i>Shigella sonnei</i>	0,78	50
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,19	6,25
<i>Micrococcus pyogenes</i> v. <i>aureus</i>	0,19	12,5
<i>Bacillus subtilis</i>	0,19	0,39

Os dados acima indicam que a Tetraciclina é um agente altamente bacteriostático (inibe a ação do microrganismo), tendo ação bactericida, em sinergia com certos antibióticos. (Destroi a vida do microrganismo).

O menor aumento na concentração da Tetraciclina,

é suficiente para ir de uma ação bacteriostática a bactericida, como acontece com o "Bacillus subtilis".

Embora a Tetraciclina tenha o núcleo idêntico ao da Aureomicina e da Terramicina, não obstante, clinicamente, parece oferecer vantagens distintas, entre as quais é mister citar o mínimo em toxicidade.

Por ingestão oral, a Tetraciclina difunde-se rapidamente através dos fluidos do corpo.

Para emprêgo por via externa hipodérmica, adicionam os Laboratórios a hialuronídase ao produto injetável, no intuito de mais aumentar a sua difusão no organismo.

INVESTIGAÇÃO BIBLIOGRÁFICA DOS PROCESSOS DE DIFERENCIAÇÃO

Como se pode prever das formas estruturais das Tetraciclins, a diferenciação destes antibióticos é difícil, mesmo usando métodos baseados nos espectros de ação antibiótica.

Não obstante, o laboratório da Farmácia Galênica necessita de um processo expedito e seguro de caracterização específica. Isto tem sido o objetivo de alguns autores, mas os resultados alcançados são escassos. Podemos citar, entre os métodos encontrados, os seguintes:

Análise pelo toque com o Ácido Sulfúrico,
Análise Fluoroscópica, e
Análise Cromatográfica.

ANÁLISE PELO TOQUE COM O ÁCIDO SULFÚRICO

Os "ANNALES PHARMACEUTIQUES FRANÇAISES" (27) publicam, em seu volume XIII, um método

de identificação do cloridrato de Terramicina, empregando o ácido sulfúrico concentrado, e sugerem uma diferenciação com o cloridrato de Aureomicina.

Realizada a reação pela técnica acima indicada, não conseguimos resultados nítidos e uniformes quanto à cor produzida. Contudo, usando pó seco das Tetraciclina, na quantidade de alguns miligramas, em placa de toque e adicionando algumas gotas de ácido sulfúrico concentrado, observamos nítida diferenciação de acordo com o quadro abaixo:

Tetraciclina + Ácido sulfúrico = violeta persistente.

Terramicina + Ácido sulfúrico = vermelho sanguíneo.

Aureomicina + Ácido sulfúrico = violáceo, que passa rapidamente a pardo esverdeado.

Nota — Com o cloreto de zinco, em situação semelhante, pode-se diferenciar as tetraciclina.

ANÁLISE FLUOROSCÓPICA

Entre os métodos de identificação de antibióticos citados por Grove & RANDALL (28), encontramos o processo de diferenciação Fluoroscópica.

Este consiste em tomar alguns miligramas de amostra, em 5 ml. de água, e adicionar 1 ml. de hidróxido de sódio 2N, expondo à iluminação ultravioleta. Haverá nítida diferença entre os três antibióticos.

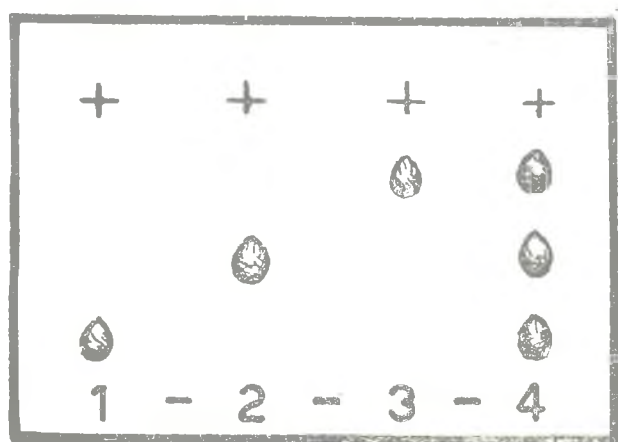
ANÁLISE CROMATOGRÁFICA

A diferenciação cromatográfica pode ser feita pelo método de BIRD & PUGH (29), que utiliza a cromatografia em papel Whatman nº 1, saturado com tampão

de fosfato, com pH 3, desenvolvendo o cromatograma descendente com acetato de etila, saturado com água.

Embora a separação seja rápida, a localização exige o método bioautográfico de Peterson e Reineke (30), citados no trabalho. (Bibliografia).

A diferenciação dos três faz-se segundo figura abaixo:



Significado da figura acima:

- 1 — Aureomicina (cloridrato)
- 2 — Terramicina (cloridrato)
- 3 — Tetraciclina (cloridrato)
- 4 — Tetraciclina, Aureomicina e Terramicina (também cloridratos).

OUTRAS REAÇÕES E MÉTODOS EXISTENTES

- a) — De GROVE e RANDALL, tomamos conhecimento de outros tipos de ensaio, desde os microbiológicos aos Físico-Químicos.

Entre os primeiros, encontramos:

- 1) — métodos de ensaio Turbidimétrico, usando o *Micrococcus pyogenes*, variedade aureus;
- 2) — método das chapas cilíndricas, usando o *Bacillus cereus*, variedade mycoides.

Dentre os segundos ou métodos Físico-Químicos, temos:

- 1) — método colorimétrico pelo cloreto férrico;
- 2) — método colorimétrico pelo ácido clorídrico, e
- 3) — método espectrofotométrico ao ultravioleta.

- b) — PALUMBO descreve a possibilidade de uma reação colorida entre o anídrido cisaconítico e as aminas terciárias.

Contudo, praticada a reação em nossos laboratórios (Laboratório de Química Fisiológica da Faculdade de Medicina do Ceará e Laboratório de Química da Faculdade de Farmácia e Odontologia), não verificamos diferenciação.

NOVAS TENTATIVAS

Como se vê, excetuando a análise de toque, que só pode ser feita com resultados nítidos na substância seca, os demais métodos precisam de equipamento especializado e tempo longo.

No sentido de vencer êstes óbices, iniciamos uma série de tentativas a fim de conseguir uma reação de coloração por via úmida que permitisse a caracterização das três Tetraciclinas.

Inicialmente, experimentamos os derivados diazóicos.

Começando com o **diazo sulfanílico**, verificamos não ser reação muito sensível e não oferecer diferenciação.

Em seguida, tentamos a diazotação com sulfas, de acôrdo com a técnica do Professor Marcionilo Lins (31).

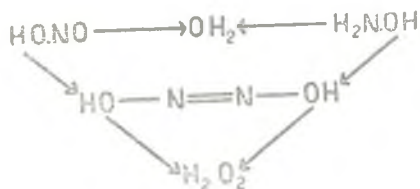
Com a sulfanilamida, apresentou-se uma reação de grande intensidade de coloração, demonstrando uma sensibilidade excelente, sem, no entanto, oferecer as características de diferenciação que procurávamos.

Esta reação, pela ordem de sua sensibilidade, que foi de 25 microgramas por ml., prestar-se-á muito provavelmente à determinação colorimétrica de pequenas quantidades de tetraciclinas.

Aproveitando uma sugestão do Professor João Ramos Pereira Costa (Universidade do Ceará), enveredamos pelas reações de oxidação, empregando inicialmente o **hipoclorito de sódio e a água oxigenada**.

Êstes reagentes nos deram, de princípio, coloração diferente com as três Tetraciclinas, porém, dadas as dificuldades de mantermos uma estabilidade de padronização, passamos a empregar um reagente constituído de hidroxilamina e nitrito de sódio.

De acôrdo com as conclusões obtidas, esta reação seria equivalente a uma oxidação pela **água oxigenada**, que se produziria no reagente, pois, análogamente, a reação das aminas primárias com o ácido nitroso processar-se-ia conforme o seguinte esquema:



TESTE DA REAÇÃO

A reação foi testada quanto as suas relações de equivalência, tendo sido observado que a mesma se passa mol a mol com o reagente.

A sua sensibilidade foi também determinada, sendo da ordem de 0,0004 m por ml. ou 0,4 m. Eq. / ml.

Para a PESQUISA QUALITATIVA, toma-se uma solução aproximadamente de 0,02 mol da Tetraciclina (acidificada com solução ácido clorídrico centinormal, para maior dissolução), e junta-se igual volume das soluções 0,02 mol de hidroxilamina e nitrito de sódio, alcalinizadas com hidróxido de sódio a 0,05 mol.

Desenvolve-se a reação entre os reagentes acima e cada solução antibiótica com as cores seguintes:

reagente + Aureomicina = amarelo de quartzo (citrino);

reagente + Terramicina = amarelo-laranja, e

reagente + Tetraciclina = amarelo-ouro.

Para determinação quantitativa, podem ser feitas curvas de padronização, visando a estabelecer a ação colorimétrica ou espectrofotométrica.

FARMACOTÉCNICA DE NOSSA SUSPENSÃO

Finalmente, depois de tôdas as considerações formuladas, passamos à parte final de nosso trabalho, já que com os dados obtidos sobre suspensões, antibióticos, tetraciclina e caracterização destas, podemos, com precisão, arquitetar uma fórmula ideal que possa ser manipulada sob técnica que assegure, pelo maior espaço de tempo, a conservação e ação terapêutica da produção. Então, apresentamos em seguida nossa “fórmula ideal” para a preparação das suspensões magistrais das tetraciclina (Terramicina, Aureomicina, Tetraciclina):

TETRACICLINA (dose comum às três) ..	0,500 g.
GOMA ARÁBICA	0,500 g.
GOMA ADRAGANTE	2,00 g.
ÉSTERES ETÍlicos totais do óleo de côco	4 c.c.
XAROPE SIMPLES DE SACAROSE	40 c.c.
ÁGUA DESTILADA	80 c.c.
ESSÊNCIA DE BAUNILHA	0,5 c.c.
éster do ácido p-oxibenzoico ..	0,24 g.

DOSES: segundo prescrição médica.

Modo de preparar:

- 1^o — Pulverizamos bem em morteiro de porcelana, com pistilo, a tetraciclina e os intermediários.

2º — Em copo de vidro graduado, colocamos o veículo, nêlo dissolvendo o aromatizante e o agente de conservação.

Nota — A essência de baunilha e o nipagin, antes de lançados na fase externa, foram dissolvidos em 5 ml de etanol.

3º — Em seguida, medimos e colocamos em recipiente próprio os 40 cm³ de xarope simples de sacarose.

4º — Lançamos vagarosamente no gral que contém, já pulverizados, o antibiótico e os intermediários mucilaginosos, o xarope simples. Ao mesmo tempo, com compressão e movimentos de rotação relativamente rápidos, com o pistilo sôbre a mistura, associamos bem a preparação até que a mesma tome consistência homogênea de mucilagem. Obtida esta forma, lançamos, ainda lentamente, (movimentando com o mesmo ritmo o pistilo), o agente de superfície. Uniformizada a manipulação, cessamos o movimento.

5º — Por fim, e também lentamente, colocamos na preparação o veículo no qual se encontravam dissolvidos aromatizante e conservador.

Nota — Para manipulação destas suspensões em laboratórios industriais, são usadas bateadeiras ou homogeneizadores próprios, com o intuito de uniformizar mais ainda a preparação.

6º — Em recipiente de vidro de 120 ml., previamente esterilizado, lançamos todo o conteúdo da fórmula preparada.

7º — Com tampa de matéria plástica própria (mais higiênico e prático do que cortiça), fechamos o vidro e depois rotulamos, acrescentando a etiqueta que diz: AGITE ANTES DE USAR.

EXPLICAÇÕES — Algumas explicações são devidas com relação à fórmula acima, antes das Conclusões. Por ordem, vejamos:

I — Usamos o intermediário à base de goma arábica e goma adragante, em partes iguais, porque o poder mucilaginoso das duas, conjuntamente, é mais ativo do que o de cada uma, separadamente. Então, em um verdadeiro ato de sinergia, a goma arábica proporciona glóbulos mais finos e a goma adragante ou alcátira, melhor viscosidade.

II — Como estabilizador, usamos os ésteres etílicos totais do óleo de côco por tratar-se de uma novidade no assunto, apresentando ainda o conveniente de poder ser preparado no próprio laboratório da Farmácia e não oferecer perigos como tóxico, após ingerido.

III — Os demais componentes, todos foram usados conforme dita a técnica de preparação das suspensões, dissertada no princípio desta proposição que apresentamos para ser defendida em tempo devido.

IV — Se qualificamos a nossa suspensão como MAGISTRAL, o fizemos porque, conforme ficou patente nas primeiras páginas dêste trabalho, o modo mais prático, segundo nossa opinião, de se conseguir diminuição no preço dos medicamentos dos dias atuais é ainda manipulando-os no laboratório da própria Farmácia.

CONCLUSÕES REFERENTES À PARTE PURAMENTE QUÍMICA DAS TETRACICLINAS

- 1) — Dos processos bibliográficos por nós citados, concluímos que os mais interessantes são o da ANÁLISE FLUOROSCÓPICA e o da ANÁLISE CROMATOGRÁFICA, apesar da necessidade de equipamento especializado e longo tempo.
- 2) — Dos processos de diferenciação por nós tentados, os de resultados mais notáveis foram:
 - a) — o da análise pelo toque com o ácido sulfúrico, dando diferenciação deveras positiva, e
 - b) — o da distinção ocasionada pela hidroxilamina — nitrito de sódio sobre as Tetraciclínas, o qual nos deu nítida discriminação de côres, muito embora com o hipoclorito de sódio tenha havido semelhante caracterização, tornando-se, todavia, inconveniente, pela instabilidade dêste último.

CONCLUSÕES DA PARTE FARMACOTÉCNICA DA PRESENTE OBRA

- 1) — Sobre as SUSPENSÕES, chegamos à conclusão de que são formas farmacêuticas de muita importância, não só pelo poder de conservação que condicionam a determinados compostos nelas contidos, como também pela facilidade de uso que apresentam (sabor, odor, via oral), especialmente pediátrico.
- 2) — Pela ação uniformizante que provoca o agente diminuidor da tensão superficial às suspensões, concluímos que as mesmas oferecem, pela homogeneidade existente, alto teor de segurança no que diz respeito à posologia da base medicamentosa, aqui um antibiótico de largo espectro de ação.
- 3) — Quanto à nossa fórmula, estamos certos de que, como suspensão, apresenta, realmente, algum resultado positivo. Pela igualdade na distribuição da fase dispersa em toda a superfície da preparação, conforme microfotografia,

grafias comparativas em páginas seguintes, e pelo aspecto organoléptico, positivamente agradável, verificamos que a composição farmacêutica presente oferece melhor vantagem, não só técnica como farmacológica.

Apresentamos, agora, uma série de microfotografias comparativas:

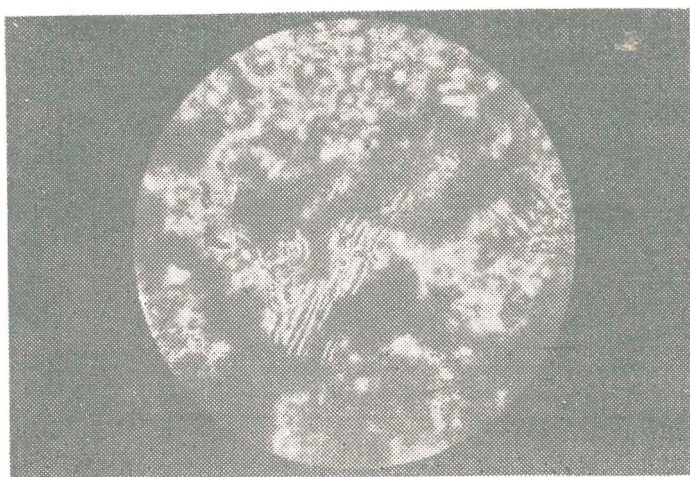


FIGURA Nº 1

Microfotografia de cristais de Oxitetraclina. Note-se a característica higroscópica los mesmos, por manchas lastante visíveis.

Esta fotografia, que foi aumentada pelo aparelho microscópico 510 vêzes, posteriormente, (como as demais daqui por diante), teve 3 vêzes ampliado o seu tamanho a partir do original.

Para esta série de «microfotografias», contamos com a colaboração do dr. Edison Gomes de Lima, Assistente de Cátedra da Faculdade de Farmácia e Odontologia da Universidade do Ceará.

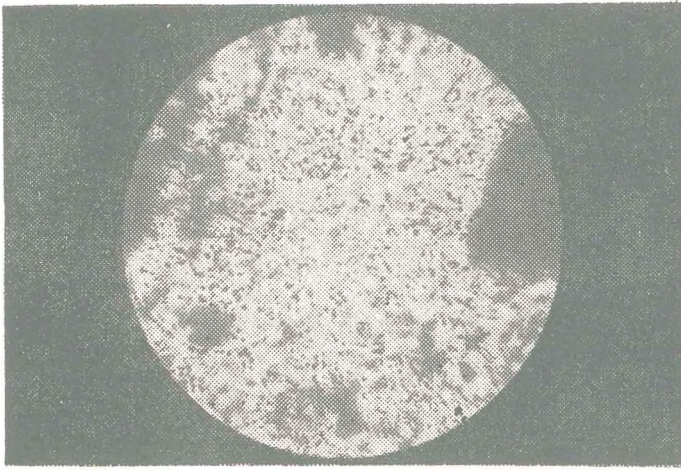


FIGURA Nº 2

Microfotografia de Cristais de Clortetraciclina.

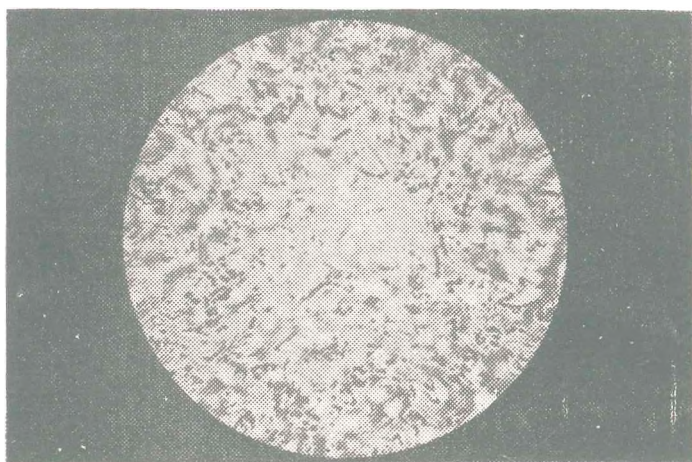


FIGURA Nº 3

Microfotografia de cristais de Tetraciclina

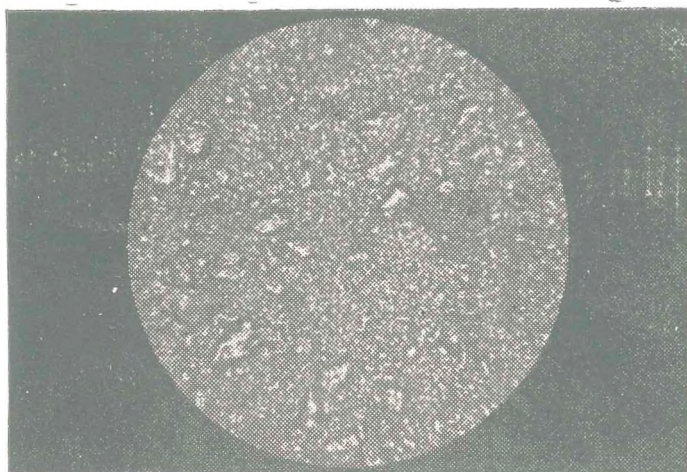


FIGURA Nº 4

Microfotografia de uma gotícula de nossa «suspensão»
à base de Terramicina.

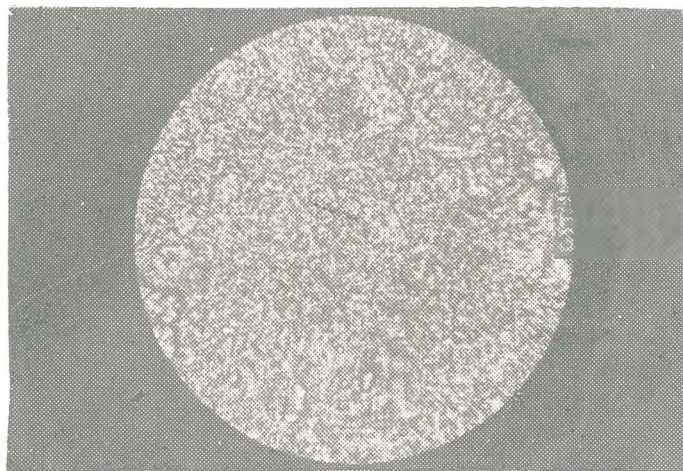


FIGURA Nº 5

Microfotografia de uma gotícula de nossa "suspensão"
à base de Tetraciclina.

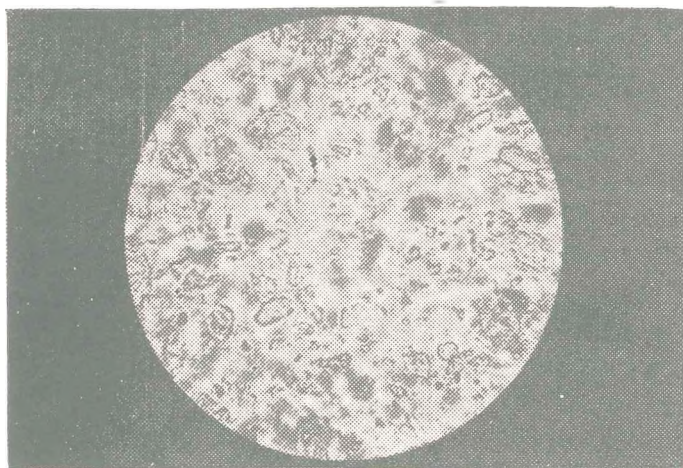


FIGURA Nº 6

Microfotografia de uma gotícula de nossa «suspensão»
à base de Aureomicina.

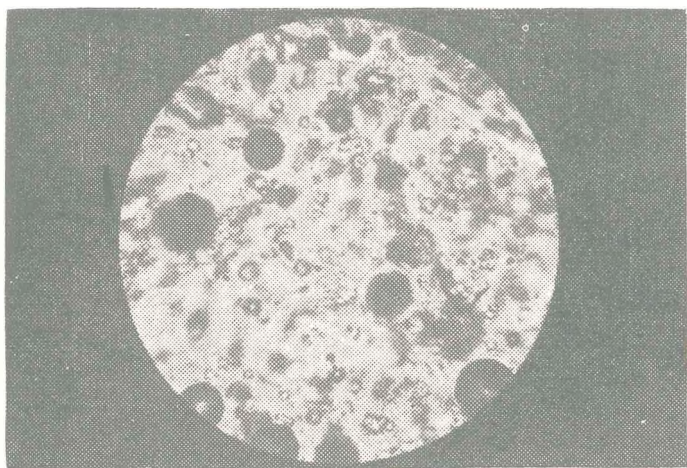


FIGURA Nº 7

Microfotografia de uma gotícula de «suspensão» de Terramicina, na qual usamos somente a Goma Arábica, como intermediário, excluindo o «agente de superfície». Os demais componentes estão presentes.

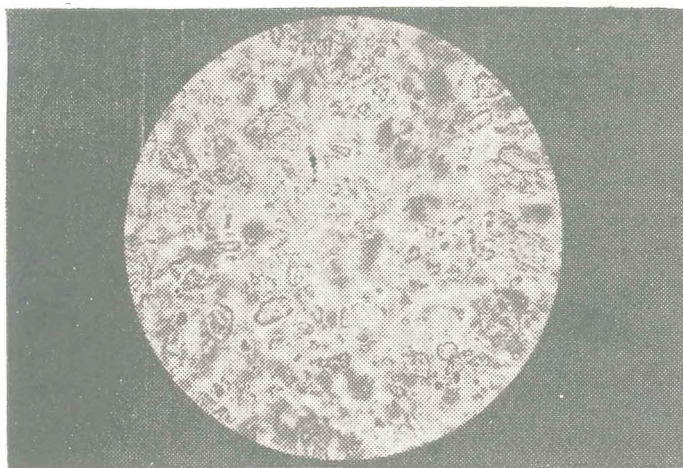


FIGURA Nº 6

Microfotografia de uma gotícula de nossa «suspensão»
à base de Aureomicina.

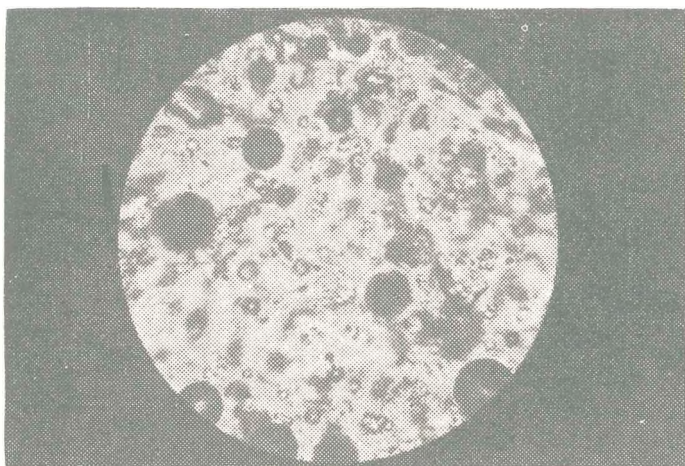


FIGURA Nº 7

Microfotografia de uma gotícula de «suspensão» de Terramicina, na qual usamos somente a Goma Arábica, como intermediário, excluindo o «agente de superfície». Os demais componentes estão presentes.

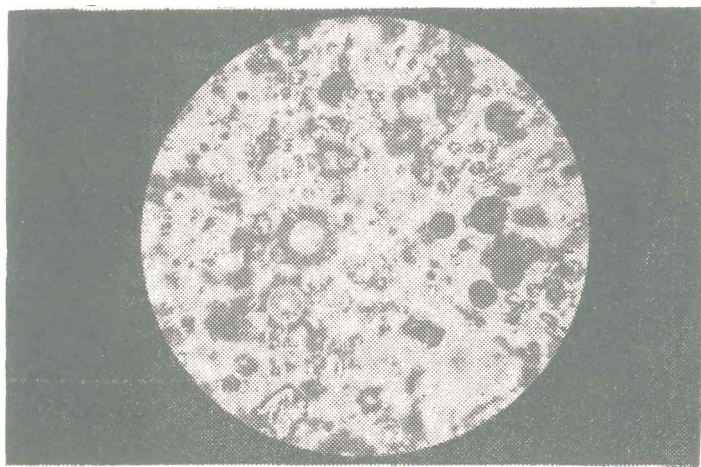


FIGURA Nº 8

Microfotografia de uma gotícula de «suspensão» de Aureomicina, na qual usamos somente a Goma Arábica, como intermediário, excluindo o «agente de superfície». Os demais componentes estão presentes.

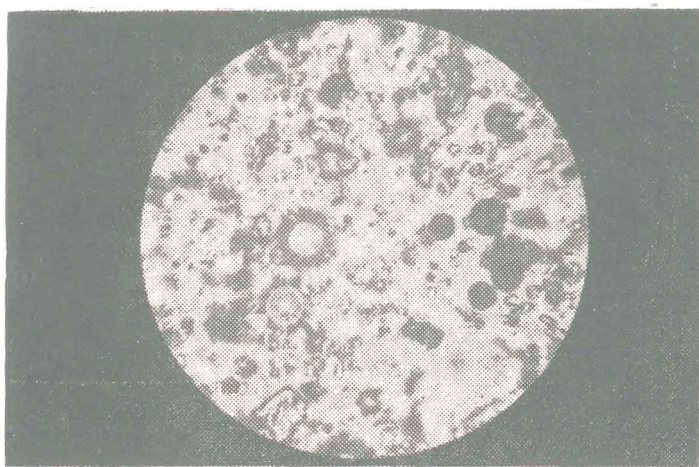


FIGURA Nº 8

Microfotografia de uma gotícula de «suspensão» de Aureomicina, na qual usamos somente a Goma Arábica, como intermediário, excluindo o «agente de superfície». Os demais componentes estão presentes.

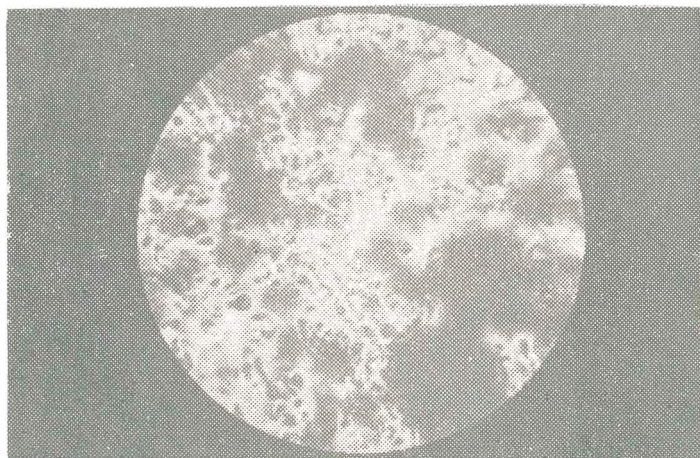


FIGURA Nº 9
Microfotografia de uma gotícula de "suspensão" de Tetraciclina, na qual usamos somente a Goma Arábica como intermediário, excluindo o "agente de superfície". Os demais componentes estão presentes.

B I B L I O G R A F I A

- 1 — DEFELICE, LUCAS F., Interpretacion de Recetas, Suplementos nº 1 e nº 2. ed. El Ateneo, Buenos Aires, 1940.
- 2 — GORIS, AL.; LIOT, A.; JANOT, M. M.; GORIS, AN., Pharmacie Galenique, tome I, ed., Masson & Cia., Paris, 1949.
- 3 — WERNICKE, RAUL, Curso de Física Biológica, tomo I, ed. The El Ateneo, Buenos Aires, 1954.
- 4 — COOK, E. F., Remington's Practice of Pharmacy, Ed. The Mack Publishing Company, Easton, 1953.
- 5 — LEBEAU, P., Traité de Pharmacie Chimique, Ed. Masson & Cia., Paris, 1955.
- 6 — DESANI, SERAFINO; GUIDET, ETTORE, Trattato di Farmacognosia, Ed. Unione Tipografica — Editrice, Torinese, Torino.
- 7 — SCARTESINI, CARMELINO, Dicionário Farmacêutico, Ed. Cientifica, Rio de Janeiro, 1956.
- 8 — MARCIANO, MARIO, Química, Ed. Paulo Azevedo Ltda., São Paulo, 1947.
- 9 — JUNKINS, GLENN L., WALTER H., The chemistry of Organic Medicinal Products, Ed., John Wiley & Sons, New York, 1949.
- 10 — HILLYER, Journal American Chemistry, vol 31, pág. 42, 1899.
- 11 — DONNAN and POTTS, Kolloid, vol. 7, pág. 208, 1910.
- 12 — GOLDSTEIN, Revista Roche de Farmácia, vol. 3, pág. 63, 1954.
- 13 — MOSER, R. H., New Eng. J. Med., vol. 255, pág. 606, 1956.
- 14 — CALVET, FERNANDO, Bioquímica, Ed. Alhambra, Madrid, 1956.
- 15 — BURGER, Alfred, Medicinal Chemistry, Ed. Interscience Publisher, Inc. New York, 1955.
- 16 — WALTER, ALBERT M., HEILMEYER, LUDWIG, Antibiotika-Fibel, Ed. Gerg Thiem Verlag, Stuttgart, 1958.
- 17 — SANDERS, R. G., Progressos de Terapêutica Clínica, vol. XI, fasc. 3º, pág. 702, Madrid, 1958.
- 18 — NOVELLI, Armando, Química Orgânica (Aromática Isocíclica), Ed. El Ateneo, Buenos Aires, 1953.

- 19 — MC. KEEN, John E.; Publicações Pfizer, vol. único, traduzido, pág. 1 B, Rio de Janeiro.
- 20 — PRATT, Robertson. Antibiotics, Ed. J. B. Lippincott Company, Philadelphi, 1953.
- 21 — MINGOJA, Quintino. Arquivos de Biologia, vol. 321, pág. 25, abril e junho de 1955.
- 22 — HOCHSTEIN, F. A. The struture of Terramycin, J. Am. Chem. Soc., 1952.
- 23 — KRANTZ, JOHN, C., Os fundamentos farmacológicos na prática médica, Ed. Atheneu, S. A., Rio de Janeiro, 1953.
- 24 — BOOTHE, J. H. MORTON, J. II, PETISI, J. P. WILKINSON, R. G. e WILLIAMS, J. H. — Composição química da tetraciclina, 1953. (Pub. Lederle).
- 25 — ENGLISH, R. Arthur. P'AN, S. Y. MCBRIDE, J. Tom. GARDOCK, F. Joseph. Antibiotics & Chemotherapy, vol. 4, pág. 412, abril de 1954.
- 26 — Idem, idem, pág. 416.
- 27 — ANNALES Pharmaceutiques Françaises, Journal de Pharmacie et Chimie, fondé en 1809, Masson Et Cie, vol. XIII, pág. 150/7, Fev. 55.
- 28 — GROVE, Donald C.; RANDALL, William; Assay Methods of Antibiotics (A laboratory Manual), Medical Encyclopedia. Inc. New York, 1955.
- 29 — BIRD, Harold L. Jr.; PUGH, Charles T.; Antibiotics & Chemotherapy, vol. 4, pág. 750/1, julho de 1954.
- 30 — PETERSON, D. H. and REINEKE, L. M.; A paper chromatographic technique and its application to the study of new antibiotics, J. Am. Chem. Soc. 72:3598, 1950.
- 31 — MARCIONILO LINS, Barros; Contribuição para o emprêgo de Sulfanilamido e sulfa-derivados na reação de Van den Bergh e na dosagem de Bilirrub., tese apresent. à Fac. Medicina da Univ. do Recife, (docência-livre), Recife, 1949.

E R R A T A

A página 40, a reação de descloração está invertida

À página 49, linha 12, leia-se:

Goma arábica	—	2,00 g.
--------------	---	---------

DO USO DE AGENTE DE SUPERFÍCIE NA
PREPARAÇÃO DAS SUSPENSÕES MAGIS-
TRAIS DAS TETRACICLINAS