

que se pode considerar extincta desde 1886. (O numero dos doentes tratados, sómente em dois dos hospitaes italianos, chegou a perto de 800).

(*Continúa*).

THERAPEUTICA —

ESTUDO SOBRE A COCA E COCAINA E SUAS APPLICAÇÕES THERAPEUTICAS

Pelo Dr. JOSÉ PEREIRA REGO FILHO

(Continuação da pag. 77)

Resta unicamente o processo do professor de Lima, Alfredo Bignon, baseado na grande solubilidade da cocaína nos hydrocarburetos em geral e principalmente as benzinas e os oleos de petroleo. Ninguém poderá definil-o melhor do que o seu author, que terá a palavra para dizer como opera :

Em um interessante artigo por elle publicado no *Nouveaux Remedes*, e reproduzido na *Union Pharmaceutique*, lê-se :

« O methodo que emprego e que aconselho, utiliza, para a preparação da cocaína, dissolventes que, segundo minhas observações, gozam da propriedade de dissolver a frio, e em grande quantidade a cocaína, com exclusão quasi completa de todos os outros corpos que acham-se na materia prima, e que permite obter este alcaloide no estado de pureza e em uma só operação.

« Este novo grupo ao qual faço allusão, é o dos carburetos de hydrogeneo liquidos.

« Entre estes hydrocarburetos dou preferencia ás benzinas e aos azeites de petroleo, por causa do bom mercado relativo, e qualquer que seja, demais, a densidade destes ultimos.

« Afim de bem fazer comprehender a natureza do meu methodo, vou agora indicar o processo geral que emprego e para o qual suporei fazer uso de um azeite leve de petroleo.

« Não é talvez superfluo accrescentar que tenho operado no paiz da producção com folhas de um verde mui bello, não

tendo soffrido alteração alguma, e por conseguinte, esta cocaína não encontra-se misturada á esta serie de derivados do alcaloide, ainda incompletamente estudados; resultando da fermentação inevitavel que soffre a planta durante seu longo trajecto através do Atlantico, em bodegas quentes e humidas, fermentação que torna tão difficil, na Europa, a preparação da cocaína no estado de pureza.

« As folhas de coca são postas a macerar durante 48 horas em uma solução a 20 graos de carbonato de soda; são depois sêccas.

« Depois desta primeira operação, estas folhas são postas em um aparelho de deslocação com os oleões ligeiros de petroleo, e isto, ainda durante 48 horas.

« Toda a cocaína isolada pelo carbonato de soda, encontra-se dissolvida pelo petroleo; deixo depôr e decanto.

« O petroleo extrahido e tendo em dissolução a cocaína, é agitado com agua acidulada em 1/10 de acido chlorhydrico; a cocaína passa ao estado de chlorhydrato de cocaína soluvel.

« Esta dissolução de chlorhydrato separa-se do petroleo por differença de densidade.

« E' bom notar que o pouco de materias corantes ou resinosas que teriam podido dissolver-se no petroleo, ficam ainda dissolvidas neste ultimo, de tal sorte que a solução acida cocainada encontra-se quasi pura.

« Deixo repousar e decanto de novo. Basta então precipitar a cocaína de sua solução pelo carbonato de soda; o producto obtido é secco, é cocaína quasi pura, a 98 %.

« Em resumo, o processo acima descripto consiste essencialmente no emprego, como dissolvente da cocaína, dos hydrogeneos carburetados em geral e especialmente as benzinas e os oleos de petroleo; este grupo de carburetos tendo a propriedade de dissolver a cocaína com exclusão das outras materias extranhas, e de permittir fazer as operações subsequentes, á frio e sem distillação, o que é de uma mui grande importância para um corpo tão alteravel como a cocaína.

« Disse que meu processo repousava essencialmente sobre o emprego dos hydrocarburetos na preparação da cocaína ; a solubilidade deste alcaloide neste corpo apresentando caracteres inteiramente especiaes. Uma consequencia destas propriedades, é a possibilidade que d'ellas deriva de fazer dissolver a cocaína na vaselina, que é um hydrocarbureto, e obter assim um producto especial e novo cuja superioridade sobre as outras pomadas é incontestavel.

« A vaselina cocainada no 20º goza em um alto grau de todas as propriedades anesthesicas do alcaloide ; tem prestado os maiores serviços aos cirurgiões de Lima nos casos de queimaduras, nas molestias dos órgãos genito-urinarios, no catheterismo, e parece mesmo ser preferivel na clinica de olhos, á solução de chlorhydrato de cocaína.

« A dita vaselina cocainada, de uma preparação tão facil, de uma conservação tão segura, substituirá sem duvida alguma, em todas as suas applicações externas, a solução de chlorhydrato de cocaína, á excepção entretanto das pulverisações (95). »

Expostos assim os differentes processos e tomando em consideração os considerados até hoje como classicos, os de Niemann, Lossen, Moreno y Maïs e Bignon, convém apreciar-os em relação á critica feita sobre cada um d'elles, para ver qual o melhor e a razão de sua preferencia.

Esta questão foi magistralmente tratada em um documento do maior merito scientifico, apresentado a Academia Livre de Medicina de Lima. Seu texto será meu guia, porquanto, em seus considerandos estão perfeitamente compendiados todos os elementos para dar-se cabal resposta.

1.º *Processo de Niemann*.—Como já disse é um methodo mui demorado ; exige muitas operações, especialmente para a purificação da cocaína, por servir-se do alcool como dissol-

(95) Alfredo Bignon. Nouveau procédé d'extraction de la Cocaine. *L'Union Pharmaceutique* n. 16. Octobre 1885 — pag 456 — vol. 26. Année 26. *Le Moniteur Scientifique* du Dr. Quesneville, Août 1885.

vente. Acarreta grandes perdas do alcaloide, e torna-o de custo mui elevado.

2.º *Processo de Lossen*.—Tem como inconvenientes : 1º a necessidade de precipitar a materia corante pelo sub-acetato de chumbo, occasionando gasto enorme deste reactivo ; 2º a massa consideravel do liquido que resulta do esgotamento da coca pela agua pura, fazendo gravoso o processo ; 3º a perda do alcaloide que resulta de precipitar o liquido descorado por um excesso de carbonato de soda ; 4º a perda consideravel de ether que resulta de sua agitação com uma grande quantidade de agua, e a de uma pequena parte de cocaina que fica dissolvida na agua etherea.

3.º *Processo de Moreno y Maiz*.—Este medico peruano, de tão saudosa memoria, depois de repetir todas as operações de Nieman, ideou o methodo em outro ponto referido. Seu processo é indubitavelmente mais rapido, mas o dissolvente que emprega por ser demasiadamente geral, arrasta muitas materias estranhas e dá como residuo um extracto alcoolico alcalino mui impuro, do qual, com muita difficuldade e mui demoradamente se poderá isolar a cocaina, que por seu turno é impura tambem.

Era, pois necessario, como diz a commissão alludida, para proceder de um modo mais rapido e simples, buscar um dissolvente menos geral que o alcool e menos caro que o ether.

A benzina e os oleos de petroleo preenchem estas indicações ; e sendo a cocaina soluvel nos ditos dissolventes, seu emprego levou o cathedratico de Pharmacia de Lima, o Dr. Bignon, a estabelecer seu processo, antes referido, e que é incontestavelmente o melhor, tanto pela rapidez com que pode-se preparar o producto, como pelo preço por que pode ser obtido. A commissão informante perfeitamente definiu o assumpto nos seguintes termos :

« Quanto ao novo collega o Sr. Bignon, a prioridade que corresponde-lhe nas operações d'este processo consistem no

seguinte : -- 1º no emprego da lixivia de soda caustica, em vez da cal, no tratamento das folhas de coca com o fim de notar o seu alcaloide ; 2º em servir-se, como dissolvente da cocaina dos hydrocarburetos, o que só mais tarde uzou Hartz para a datu-rina ; 3º a facilidade da extracção e sua notavel rapidez ; pois em pouco tempo o Sr. Bignon ha podido apresentar á commissão informante 60 grammos de cocaina, e não *por uma vez*, senão por varias (96).

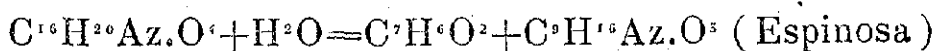
Dito o que passarei a occupar-me de suas propriedades chímicas e organolepticas.

A cocaina tem por formula $C^{17}H^{11}Azo^1$. Apresenta-se em pequenos crystaes incolores, prismaticos, de quatro ou seis faces, pertencendo ao typo clinorhombico, de fraco cheiro aromatico agradavel e de um sabor amargo mui pronunciado. Segundo Armaignac (97), mui pouco soluvel na agua (1 parte para 704 partes de agua á 12º), bastante soluvel no alcool, muito mais no ether, mas sobretudo nos hydrocarburetos. Segundo Moreno y Maiz, o que pode servir para determinar bem este alcaloide, é o cheiro fetido *sui generis* e mui tenaz que desprende ao reagir sobre os alcalis poderosos, e o cheiro suave de coca (A. Bordier) que desenvolve combinando-se com os acidos. Não é volatil, funde-se a 98º e converte-se em massa crystallina pelo resfriamento. Elevando-se a temperatura, decompõe-se em grande parte, podendo uma pequena parte volatisar-se sem alteração. Segundo Demarle, em uma temperatura mais elevada se colora em rôxo, volatisando-se em parte com um cheiro ammoniacal, o que parece ir de accordo com os descobrimentos de Bignon, que em seus ensaios verificou que a alteração que soffrem as cocas está constituida por uma fermentação ammoniacal, ao que é devida a destruição

(96) Para conhecer em pormenores, consulte-se o valioso relatório:— *Informe de la comision nombrada para estudiar el procedimiento del Sr. A. Bignon para extrahir la cocaina*. Boletin de la Academia Livre de Medicina de Lima. Tomo Premier Año 1º—1885—p. 77.

(97) Armaignac (H) De la Cocaine en chirurgie oculaire.—*Journal de Médecine de Bordeaux* 28 Decembre 1884—5—XIV 225-237.

do alcaloide, que não encontra-se n'ellas, ou que está mui diminuida; assim é que uma coca boa, tratada por um excesso de alcali e submettida a acção do sol, desenvolve ammoniaco em abundancia e não dá no maior numero de casos vestigio de alcaloide. Segundo Posada-Arango (98), converte-se em acido benzoico, pela acção do calor em presença do tannino, o que explicaria o cheiro agradável da folha fresca e immersa na agua quente. Quando aquecida com o acido chlorhydrico concentrado fixa os elementos da agua e desdobra-se em acido benzoico e egnonina (Wœhler), cuja reacção pode ser assim representada:



	Acido	
Cocaina	benzoico	Egnonina.

Lossen acredita que n'este desdobramento se formaria tambem alcool methylico. Como vê-se da reacção ella desdobra-se absorvendo duas moleculas de agua, convertendo-se em acido benzoico, e como quer Lossen tambem em alcool methylico e uma base crystallisavel, a egnonina $C^9H^{14}AzO^3 + H^2O$ (Wurtz), como melhor se verá na seguinte formula: — $C^{17}H^{21}AzO^1 + 2H^2O = C^{10}H^{15}AzO^3 + CH^3O + C^7H^6O^2$.

Pensa Bordier, que esta decomposição dá-se nas folhas que envelhecem. Collocada na ponta da lingua, em pequena quantidade produz diminuição da sensibilidade, que pode chegar até a anesthesia completa (Espinosa); phenomeno que recorda o que tem logar durante a mastigação das folhas da coca acompanhadas de *Ulipta*. Todos estão de accordo que uma de suas propriedades mais notaveis, consiste em desdobrar-se ao contacto de um acido (por exemplo o chlorhydrico, como antes disse) e dois equivalentes de agua, em acido benzoico, alcool methylico e uma base nova, a egnonina, como antes expuz, dando a reacção formulada por Wœhkler e Wurtz, base, cujo

(98) Arango (A. P.) Note sur la coca. *Bull. General de Thérapeutique*. Paris, 1871. L. XXX, p. 462—466.

nome vem da palavra grega antes annunciada tambem, e que quer dizer *filho, descendente*; substancia esta que crystallisa em prismas rhomboidaes obliquos, incolores e brilhantes, e que encerram uma molecula de agua de crystallisação; crystaes estes mui soluveis na agua, pouco no alcool e insolueis no ether. Debaixo d'esta reacção, as soluções de chlorhydrato de cocaína que não são chimicamente puras, espalham um suave cheiro de benjoim (Muñoz).

A cocaína tal como encontra-se hoje no mercado, é um pó branco, ligeiramente amarello, completamente amorpho, de uma crystallisação confusa, mui soluvel em todos os dissolventes neutros, á excepção da agua, na qual apenas é soluvel; sobretudo, quando a agua é alcalinizada. Seus melhores dissolventes, são; o alcool, o ether, o chloroformio, o sulphureto de carbono, e em uma proporção muito menor, os hydrocarburetos, azeites ligeiros de petroleo, vaselina, etc.

A cocaína crystallizada, é naturalmente a mais pura; pois considero que debaixo do ponto de vista therapeutico, uma cocaína que contém ainda algo (1 %) das materias corantes ou resinosas da planta, pode considerar-se de excellente uso. Assim é que cocainas de mui boa qualidade, tratadas pelo chloroformio, deixam uma pequena quantidade de materia oleosa que adhire-se ás paredes do vaso em que faz-se o experimento, e depois de um repouso bastante prolongado, deixam ver na parte superior da solução uma camada liquida distincta, inteiramente insoluel no dissolvente, pouco soluvel no ether, de reacção alcalina, soluvel no acido chlorhydrico. A solução chlorhydrica precipita se pelo carbonato de soda e esse liquido parece, pois, ser outro alcaloide, que por sua pouca volatilidade não deve ser a hygrina, mas cuja natureza e composição não tive tempo de averiguar. Em todo o caso sua proporção é tão diminuta que sua presença não parece influir nada, debaixo do ponto de vista therapeutico, sobre as propriedades da cocaína. Este corpo quiçá é um composto proveniente da decomposição ou fermentação que soffrem as folhas de coca na viagem,

debaixo da influencia do calor e da humidade, pois, sua proporção é tanto menor, quanto mais frescas ou melhor conservadas estão as folhas. Podendo deduzir-se do que precede, que será boa, para uso therapeutico, toda a cocaina que preencher as condições seguintes : — Branca, quasi inodora, inteiramente solúvel em 3 partes de alcohol, duas de ether sulphurico a 66° B., no chloroformio, no sulphureto de carbono, e 20 partes de benzina, qualquer que seja a origem d'esta, alcatrão ou petroleo (Bignon) (99).

A cocaina neutralisa completamente os acidos e forma com elles saes mui soluveis, porém difficilmente crystallisaveis, salvo o chlorhydrato. Os saes que ella forma com os acidos são soluveis no alcohol, mas não no ether. Além dos saes monobasicos, como o chlorhydrato, sulphato, tannato e salycilato, tambem se tem preparado saes bibasicos, como o chlorureto de platina e cocaina, de ouro e cocaina (Martínez). De todos os saes o que mais emprega-se por sua grande solubilidade é o chlorhydrato, que tem como reactivo o acido picrico em solução n'agua, com o qual forma um precipitado amarelento (100).

Os chimicos tem já preparado um certo numero de saes de cocaina, como sejam :

1.º O *chlorhydrato de cocaina*, crystallizando em prismas de 4 faces, truncadas por uma face terminal; é branco, mui amargo, solúvel em todas as proporções (meia parte de agua dissolve uma parte de chlorhydrato); é o sal de cocaina que melhor crystallisa. E' o sal que se ha preferido e prefere-se actualmente, pela quasi totalidade dos medicos, tanto para os experimentos physiologicos, quanto para as multiplas applicações therapeuticas, que, dia por dia, recebe a cocaina. Seus

(99) Bignon (Alfredo) La Cocaina y sus sales. *El Monitor Medico* de Lima p. 231 premier Año N. 13—1 Diciembre 1885.

(100) Martínez (Cesar) Contribucion al estudio de la Cocaina. Memoria de prueba, en su examen para optar el grado de licenciado em Medicina, leida el 20 de Abril de 1885 *Anales de la Universidad de Chile* 1.ª Seccion — Memorias Cientificas i Literarias. Entrega correspondiente a Mayo de 1885 — Santiago de Chile p. 258.

saes são muito menos irritantes do que a cocaina (Laborde). As razões principaes dessa preferencia, diz Bignon (op. cit. p. 232), são : 1.º sua excessiva solubilidade, 2.º haver sido empregado nos primeiros experimentos de Koller. Tem, porém, os seguintes inconvenientes :

1.º O acido chlorhydrico, ainda diluido, altera com o tempo o alcaloide; d'ahi, a necessidade de empregar soluções bem neutras e recentemente preparadas ou melhor preparal-as na occasião, como indiquei em varias publicações ; 2.º As soluções neutras com o tempo fermentam e cobrem-se de vegetações ; 3.º A purificação e crystallisação do chlorhydrato é larga, algo penosa, é necessario repetir as crystallisações varias vezes, deixando cada vez quantidades consideraveis de aguas mães de aspecto xaroposo. Estas difficuldades dão logar a que seja raro encontrar no commercio um chlorhydrato bem crystallisado ; quasi todos são de crystallisação miuda e confusa. Não tenho achado dois d'estes chlorhydratos commerciaes de igual cheiro ; cada um tem um cheiro especial. Attribuo a estas differenças na composição os effeitos quasi negativos desse sal nas mãos de certos medicos. O alto preço do alcaloide e a necessidade de perder certa quantidade de materia em cada operação, ha sido evidentemente a causa principal desta diversidade de qualidade no sal. E' de esperar que não succeda o mesmo agora que o preço baixou muito. Além do chlorhydrato crystallisado, achase tambem no commercio um chlorhydrato amorpho; este é de composição mui variada, seu fabrico muito mais simples. Submette-se simplesmente a cocaina sêcca á acção dos vapores chlorhydricos. A saturação tem logar em mui pouco tempo. Todos os pharmaceuticos o podem fabricar. Vou indicar o *modus faciendi*, que nos ha parecido mais adequado, e é :— põe-se em um vidro de relógio, cocaina em pó ; em outro vidro, collocado ao lado do primeiro, deita-se acido chlorhydrico. Põe-se os dois em um prato fundo e cobre-se tudo com um vidro plano (Bignon).

(Continúa).