

72

390

UNIVERSIDAD FEMENINA DE MEXICO
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

255

El Hidróxido de Aluminio Como Inhibidor de la Pepsina

TESIS

ARACELI FERNANDEZ MORAL

México, D. F.
1957



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

61(04)

UNIVERSIDAD FEMENINA DE MEXICO
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

El Hidróxido de Aluminio Como Inhibidor de la Pepsina

TESIS

Que presenta

ARACELI FERNANDEZ MORAL

para obtener el título de

Químico Farmacéutico Biólogo.

México, D. F.

1957

A MIS MAESTROS

A la Srita. Q.F.B.

MA. DEL CONSUELO HIDALGO M.

Por la realización de este trabajo.

A MIS PADRES CON CARINO.

A MIS HERMANAS.

A MIS PARIENTES Y AMIGOS.

SUMARIO

- I.—ANTECEDENTES
- II.—PARTE EXPERIMENTAL
- III.—DISCUSION DE RESULTADOS
- IV.—CONCLUSIONES
- V.— BIBLIOGRAFIA

CAPITULO I
ANTECEDENTES

a).—Preparación del hidróxido de aluminio en escala comercial.— Los métodos empleados en la preparación del hidróxido de aluminio pueden agruparse de la siguiente manera:

- 1.—Procedimiento basado en la precipitación del hidróxido con lejía de sosa, potasa ó amoníaco.
- 2.—Hidrólisis directa de las sales.
- 3.—Preparación electrolítica.

De estos métodos el más importantes es el primero, el cual describiremos a continuación:

La bauxita pulverizada (Al_2O_3) se trata con una cantidad calculada de sosa calcinada y simultánea adición de cal viva, sometiéndose en horno giratorio a calcinación.

Mediante éste proceso, el óxido de aluminio que contiene la bauxita se transforma en aluminato de sodio y una pequeña parte en aluminato de calcio; estos productos se encuentran impurificados con sales de fierro. Para liberar los aluminatos de éstas impurezas, se trata el producto con una corriente de agua, disolviéndose el aluminato y transformándose las sales de fierro, en hidróxido de fierro, que se separa por decantación y filtración.

La precipitación del hidróxido de aluminio de la solución de aluminato, se lleva a cabo mediante el paso de una corriente de bióxido de carbono. El hidróxido obtenido se filtra y lava.

También se emplea el método de Bayer que se diferencia del anterior, en que, en lugar de sosa calcinada se emplea lejía de sosa al 35-50 y la precipitación del hidróxido de aluminio se lleva a cabo por la adición de hidróxido de aluminio cristalino (hidrargilita).

Por estos métodos se obtiene siempre el hidróxido al estado de gel.

Cuando la purificación del hidróxido por lavado alcanza cierto grado, no es posible continuar ésta operación, porque parte del hidróxido pasa a las aguas de lavado en forma coloidal.

La hidrólisis se emplea especialmente cuando se requiere obtener el hidróxido en solución coloidal.

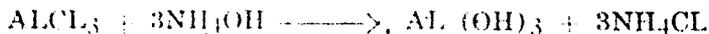
La electrolisis es poco usada, ya que con ella se obtiene el hidróxido en forma cristalina, siendo ésta una forma similar al hidróxido de aluminio envejecido y por lo tanto inactiva.

b).—Obtención del hidróxido de aluminio en el laboratorio.— En un vaso de precipitados se trata aluminio metálico con ácido clorhídrico diluido; cuando todo el aluminio ha reaccionado con el ácido, se diluye con agua destilada y se filtra.



No debe añadirse un exceso de ácido ya que se necesitaría una cantidad considerable de hidróxido de amonio para neutralizarlo.

La solución límpida obtenida por filtración, se trata con hidróxido de amonio, obteniéndose un producto gelatinoso llamado hidróxido de aluminio; filtrese y lávese para separar el exceso de hidróxido de amonio.



c).—Descripción.— Caracteres organolépticos.— Propiedades físicas.— Propiedades químicas.— Observando por Rayos X un precipitado reciente de hidróxido de aluminio se observa que no tiene estructura cristalina.

Se ha establecido que éste hidróxido pierde agua gradualmente hasta convertirse en una masa polvorienta de óxido de aluminio; de ahí que al hidróxido de aluminio no se le considere un hidróxido verdadero, ya que el precipitado gelatinoso obtenido corresponde a una forma hidratada del óxido.

La fórmula que correspondería a este compuesto sería

$Al_2O_3 \cdot 3H_2O$, pero por costumbre y conveniencia, los químicos la escriben $Al(OH)_3$ y lo denominan hidróxido de aluminio.

El hidróxido de aluminio se presenta como una masa amorfa gelatinosa de color blanco. Si se calienta a una temperatura inferior a $315^\circ C$ se obtiene una masa porosa que puede absorber vapor de agua y gases, conociéndose con el nombre de alúmina activada.

El hidróxido de aluminio al perder agua se transforma primero, en una forma metaestable, la bayerita, la cual pasa a la forma más pobre en energía, la hidrargilita, que presenta forma cristalina. La hidrargilita representa un estado de envejecimiento del hidróxido amorfo y presenta propiedades distintas a éste, ya que no es fácil de atacar por los ácidos y bases; esto se debe a la disminución de superficie por cristalización.

A temperatura ordinaria el envejecimiento ocurre lentamente, en cambio, a temperatura elevada es rápido.

El hidróxido de aluminio reacciona con los ácidos fuertes formando las correspondientes sales y agua:



El hidróxido de aluminio en estas reacciones, actúa aparentemente como base, pero sin embargo actúa también con bases fuertes formando sales y agua:



— Por lo tanto si se usa un exceso de base fuerte en la precipitación del hidróxido, éste se redisuelve para formar el aluminato correspondiente.

En este caso, el hidróxido aparentemente está neutralizado a la base ($NaOH$) para formar sal y agua, de aquí que él actúa también como un ácido. Los compuestos que se comportan ya sea como ácidos o como bases, se les denomina anfóteros.

Ningún ácido o base débil reacciona con el hidróxido de aluminio para formar sales; el amoniaco no está suficientemente ionizado como base para formar sales de aluminio. De esto se puede deducir que el propio hidróxido de aluminio es muy débil tanto como ácido y como base.

d).—Propiedades farmacológicas.— El hidróxido de aluminio como antiácido pertenece al grupo de los geles, tiene grandes propiedades adsorbentes y desde el punto de vista de la clasificación de los antiácidos, combina las propiedades de los amortiguadores y las de los no-amortiguadores.

Tiene gran poder neutralizante y además permanece insoluble. Se le considera emoliente, ya que reviste con una capa protectora al estómago.

El hidróxido de aluminio fué introducido como antiácido en 1929 en los Estados Unidos de Norteamérica. Desde entonces ha aumentado su importancia y es empleado extensamente para la neutralización del contenido gástrico en el tratamiento de hiperclorhidria, particularmente cuando va asociada con úlcera péptica.

Para su uso medicinal el hidróxido es preparado especialmente en su forma coloidal. En ésta forma, el compuesto actúa más bien como agente físico que químico, y la reacción que tiene lugar en el estómago consiste principalmente en la adsorción del ácido clorhídrico, por el coloide.

Hay algún grado de neutralización química; pero éste es muy ligero. No produce alcalosis, siendo ésta una de las mayores ventajas del hidróxido de aluminio como antiácido.

Es probable que la acción del hidróxido en el tracto gastrointestinal no esté limitada a una adsorción y neutralización; los compuestos coloidales son efectivos emolientes y protectores, y ésta es una evidencia del grado de protección mecánica que puede proporcionar en las áreas inflamadas y ulceradas del tracto gastrointestinal. También la acidez del contenido gástrico puede intervenir en la formación de pequeñas cantidades de cloruro de aluminio, y las sales de aluminio en solución tienen una acción astringente, siendo presumible una disminución en el volumen total de la secreción gástrica, sin

embargo, este dato es contradictorio, pero puede esperar que el volumen gástrico sufra un pequeño descenso.

La administración prolongada de un astringente puede ser tóxica; el hidróxido de aluminio ha sido observado rigurosamente en sus posibles acciones tóxicas.

Clinicamente, la droga ha probado que puede ser benigno con respecto a las reacciones secundarias y la administración experimental por largos periodos de tiempo de dosis mayores, empleadas en pacientes revelan la falsedad de estos efectos.

El poder adsorbente del hidróxido de aluminio no se limita al ácido clorhídrico, sino que se extiende también a tóxicas, gases y bacterias. De esta manera es empleado en toxemia intestinal con resultados tan favorables como puede esperarse de este tipo de terapia. El gran poder adsorbente del hidróxido de aluminio le permite adsorber enzimas esenciales, interfiriendo de esta manera las funciones digestivas.

Este trabajo tuvo por objeto verificar si el hidróxido de aluminio efectivamente puede inhibir la acción de la pepsina, interfiriendo así con la digestión gástrica.

Para ello se comparó la acción de la pepsina en ausencia y en presencia de hidróxido de aluminio a diferentes pH; además, para evitar una causa de error que podría deberse a la neutralización del ácido clorhídrico, se hicieron además series de pruebas en las que se adicionó el ácido clorhídrico estrictamente necesario para neutralizar el hidróxido de aluminio, además del ácido clorhídrico suficiente para tener el pH a que se hizo cada serie de pruebas.

Como se indica en la parte experimental, se usaron series de tubos en los cuales se puso en contacto albúmina de huevo como sustrato, una solución de concentración conocida de pepsina y ácido clorhídrico para ajustar el pH a 0,1,2,3,4, 5.

En la primera serie de tubos, la experiencia se efectuó incubando a temperatura adecuada y tiempo conveniente, en ausencia de hidróxido de aluminio. Los resultados obtenidos en esta serie se consideraron como tipo de comparación.

En la segunda serie de tubos, se aumentó además una cantidad conocida de una suspensión de gel de hidróxido de aluminio; los resultados que se obtuvieron en ésta serie se compararon con los obtenidos en la serie anterior. Si se encuentra alguna diferencia puede deberse, bien, a una acción inhibitoria de la acción proteolítica de la pepsina por el hidróxido de aluminio ó bien a una disminución de la acción proteolítica del fermento como consecuencia de la elevación del pH por la neutralización del ácido, que haya reaccionado con el hidróxido de aluminio.

En la tercera serie, además de poner los mismos reactivos que en la segunda, se agrega una cantidad adicional de ácido clorhídrico estrictamente suficiente para neutralizar el hidróxido de aluminio.

Si se observa una diferencia entre los resultados de ésta serie y los obtenidos con la primera, solo puede atribuirse a la acción pepsino-inhibidora del hidróxido de aluminio.

Para una mayor exactitud en los resultados se hicieron además experiencias en las cuales se determinó primero el nitrógeno total y después el nitrógeno protéico en las proteínas separadas del medio por precipitación con ácido perclórico.

La diferencia se consideró como nitrógeno de productos de hidrólisis de las proteínas. Estas determinaciones se hicieron sobre albúmina de huevo puesta en contacto con pepsina en una serie y con pepsina e hidróxido de aluminio en otra serie, para observar la inhibición que pueda haber por la acción del hidróxido de aluminio.

CAPITULO II.-
PARTE EXPERIMENTAL

Para poder observar el poder inhibitor del hidróxido de aluminio sobre la pepsina se empleó el método de Mett.

Este método se basa en medir la proteolisis de la pepsina sobre albúmina de huevo coagulada.

Para llevar a cabo éste procedimiento se emplean fragmentos de tubo capilar llenos de albúmina coagulada, los cuales se introducen en la solución ácida adicionada de pepsina, incubándose a 37°C durante 24 horas. Transcurrido este tiempo, se mide la columna de albúmina digerida por la pepsina en ambos extremos del tubo capilar, se suman los valores y se obtiene el promedio.

Como puede observarse se deben preparar con anterioridad los llamados tubos de Mett, procediendo de la siguiente manera: Tubos capilares de 10-20 centímetros de longitud por 1.5-2 milímetros de diámetro se llenan por succión con albúmina fresca de huevo, previamente filtrada sobre gasa o lienzo. Debe tenerse cuidado al llenar los tubos de no aspirar burbujas de aire, pues falsearían los resultados. Llenos los tubos se sumergen en un recipiente con agua a 85°C para coagular la albúmina, manteniéndolos ahí hasta que el agua se enfríe; después se retiran del recipiente y se secan.

En caso de que se quiera conservarlos en buenas condiciones durante un tiempo más o menos largo, se tapan los extremos de los capilares con parafina para evitar la desecación.

Material empleado.— Solución de ácido clorhídrico de las siguientes normalidades: 1.2N; 0.12N; 0.012N; 0.0012N; 0.00012N; 0.000012N. Solución de pepsina al 5%. Suspensión de gel de hidróxido de aluminio al 5%.

Técnica.—Primera serie: A 18 tubos de ensaye se les adiciona a cada uno un fragmento de tubo de Mett de aproxi-

madamente dos centímetros de longitud. A los tres primeros tubos se les agrega 10ml. de solución de ácido clorhídrico de normalidad 1.2; a un segundo lote de tres tubos la misma cantidad de ácido clorhídrico de normalidad 0.12N y así sucesivamente hasta obtener 6 lotes de 3 tubos cada uno que contengan solución ácida correspondiente a las normalidades anteriormente enunciadas. A los 18 tubos se les agrega un ml. de solución de pepsina y un ml. de agua destilada. Terminadas estas operaciones se incuban los tubos a 37°C durante 24 horas. Transcurrido éste tiempo se extraen los tubos de Mett y se mide con una regla graduada en fracciones de milímetro y con ayuda de un lente de aumento la cantidad de albúmina digerida que presentan los extremos de los tubos.

Segunda serie: Se procede de igual manera que en la serie anterior, pero en lugar del ml. de agua destilada, se añade un ml. de suspensión de gel de hidróxido de aluminio quedando así el ácido clorhídrico de normalidad 1.2 a normalidad 1.0

Los resultados obtenidos en esta serie se comparan con la primera. Las diferencias pueden ser debidas a una disminución de la acción péptica como consecuencia del aumento de pH por la neutralización del ácido que ha reaccionado con el hidróxido de aluminio o bien a la acción inhibitoria de éste hidróxido.

Tercera serie: Se procede de la misma manera que en la segunda serie, pero adicionando además la cantidad de ácido clorhídrico estrictamente necesaria para neutralizar al hidróxido de aluminio.

Si se observan diferencias entre esta serie y la primera, solo puede deberse a la acción inhibitoria del hidróxido de aluminio.

Las normalidades del ácido clorhídrico en todas las operaciones quedan diluidas de tal manera que corresponden a los pH 0.1,2,3,4,5, respectivamente.

Esta experiencia se depitió haciendo la incubacion a 55°C.

Método de Kjeldahl modificado por Mallol.—Se hizo una

dilución de albúmina de buevo al 30% p.v de la cual se puso un ml. con 10 ml. de ácido clorhídrico 1.2N (0.12N y 0.012-N) un ml. de pepsina al 5% un ml. de agua destilada y se sometió a digestión durante 24 horas a 37°C.

Por otro lado se hizo una experiencia paralela poniendo en lugar de un ml. de agua destilada, un ml. de suspensión de hidróxido de aluminio al 5% se adiciona además la cantidad necesaria de ácido clorhídrico para neutralizar la alcalinidad del hidróxido de aluminio.

En ambas series el pH es 0,1,2.

Una vez efectuada la incubación se tomó la mitad del volumen de cada tubo y se le determinó el nitrógeno total utilizando la técnica de Kjeldahl modificación de Mallol.

La otra parte del volumen se trata con ácido perclórico al 70-72% para precipitar las proteínas que se separan por filtración, se lavan con agua destilada y se pasaron o un matraz de Kjeldahl para determinar nitrógeno protéico, por la misma técnica citada anteriormente.

CAPITULO III.-
DISCUSION DE RESULTADOS

Los resultados obtenidos siguiendo la técnica de Mett a 37°C se expresan en la siguiente tabla:

pH 0 Digestión en mm.		
Tubo 1.—2.5; 2.0	Tubo 1.—1.5; 1.0	Tubo 1.—0.5; 1.0
Tubo 2.—2.5; 1.5	Tubo 2.—1.0; 1.0	Tubo 2.—0.5; 1.0
Tubo 3.—2.5; 2.5	Tubo 3.—1.0; 1.0	Tubo 3.—1.0; 0.5
Promedio.—2.25 mm.	Promedio.—1.083 mm.	Promedio.—0.75 mm.
pH1		
Tubo 1.—215 mm.	Tubo 1.—0.0; 0.0	Tubo 1.—2.0; 3.0
Tubo 2.—245 mm.	Tubo 2.—0.8; 0.0	Tubo 2.—5.0; 5.0
Tubo 3.—230 mm.	Tubo 3.—0.5; 0.0	Tubo 3.—0.0; 0.0
Promedio.—230 mm.	Promedio.—0.216 mm.	Promedio.—2.5 mm.
pH2		
Tubo 1.—1.0; 0.5	Tubo 1.—0.5; 0.0	Tubo 1.—1.0; 0.0
Tubo 2.—0.5; 0.5	Tubo 2.—0.0; 0.0	Tubo 2.—0.0; 0.0
Tubo 3.—0.5; 0.5	Tubo 3.—0.0; 0.0	Tubo 3.—0.0; 0.0
Promedio.—0.583 mm.	Promedio.—0.0833 mm.	Promedio.—0.166 mm.
pH 3		
Tubo 1.—0.2; 0.2	Tubo 1.—0.0	Tubo 1.—0.0
Tubo 2.—0.3; 0.2	Tubo 2.—0.0	Tubo 2.—0.0
Tubo 3.—0.3; 0.2	Tubo 3.—0.0	Tubo 3.—0.0
Promedio.—0.233 mm.	Promedio.—	Promedio.—
pH 4		
Tubo 1.—0.0; 1.0	Tubo 1.—0.0	Tubo 1.—0.0
Tubo 2.—0.0; 0.0	Tubo 2.—0.0	Tubo 2.—0.0
Tubo 3.—0.0; 0.0	Tubo 3.—0.0	Tubo 3.—0.0
Promedio.—0.166 mm.	Promedio.—	Promedio.—
pH 5		
Tubo 1.—0.5; 0.0	Tubo 1.—0.0	Tubo 1.—0.0
Tubo 2.—0.0; 0.0	Tubo 2.—0.0	Tubo 2.—0.0
Tubo 3.—0.0; 0.0	Tubo 3.—0.0	Tubo 3.—0.0
Promedio.—0.0833 mm.	Promedio.—	Promedio.—

Los resultados obtenidos siguiendo la técnica de Mett a 55°C se expresan en la siguiente tabla:

SERIE I	SERIE III
pH 0 digestión en mm.	digestión en mm.
Tubo 1.—0.5 0.5	Tubo 1.—0.2 0.2
Tubo 2.—0.5 0.5	Tubo 2.—0.2 0.2
Tubo 3.—0.5 0.5	Tubo 3.—0.2 0.5
Promedio.—0.5 mm.	Promedio.—0.25 mm.
pH 1	
Tubo 1.—4.5 4.5	Tubo 1.—5.0 5.0
Tubo 2.—4.5 3.5	Tubo 2.—5.0 3.0
Tubo 3.—5.0 4.0	Tubo 3.—2.5 3.5
Promedio.—4.33 mm.	Promedio.—4.0 mm.
pH 2	
Tubo 1.—2.0 2.0	Tubo 1.—0.0
Tubo 2.—2.0 1.5	Tubo 2.—0.0
Tubo 3.—1.5 1.5	Tubo 3.—0.0
Promedio.—1.75 mm.	Promedio.—
pH 3	
Tubo 1.—2.5 1.0	Tubo 1.—0.0
Tubo 2.—1.0 1.0	Tubo 2.—0.0
Tubo 3.—1.0 1.5	Tubo 3.—0.0
Promedio.—1.33 mm.	Promedio.—
pH 4	
Tubo 1.—0.5 0.5	Tubo 1.—0.0
Tubo 2.—0.5 0.5	Tubo 2.—0.0
Tubo 3.—0.5 0.2	Tubo 3.—0.0
Promedio.—0.45 mm.	Promedio.—
pH 5	
Tubo 1.—0.2 0.2	Tubo 1.—0.0
Tubo 2.—0.2 0.2	Tubo 2.—0.0
Tubo 3.—0.2 0.2	Tubo 3.—0.0
Promedio.—0.2 mm.	Promedio.—

Los resultados obtenidos por el método de Kjeldahl modificado por Mallol se expresan en la siguiente tabla:

pH	Nitrógeno Total	Nitrógeno protéico	Nitrógeno de aminoácidos (Nitrógeno total menos nitrógeno protéico)
0	0.004739	0.0013475	0.0033915
0	0.004739	0.0013475	0.0033915
0	0.004739	0.0013475	0.0033915
1	0.004739	0.000931875	0.003807125
1	0.004739	0.000931875	0.003807125
1	0.004739	0.000931875	0.003807125
2	0.004739	0.00118125	0.00355775
2	0.004739	0.00118125	0.00355775
2	0.004739	0.00118125	0.00355775

Resultados obtenidos en presencia de hidróxido de aluminio:

pH	Nitrógeno Total	Nitrógeno protéico	Nitrógeno de aminoácidos (Nitrógeno total menos nitrógeno protéico)
0	0.004739	0.00158025	0.00315875
0	0.004739	0.00158025	0.00315875
0	0.004739	0.00158025	0.00315875
1	0.004739	0.001929375	0.002809625
1	0.004739	0.001929375	0.002809625
1	0.004739	0.001929375	0.002809625
2	0.004739	0.00171325	0.00302575
2	0.004739	0.00171325	0.00302575
2	0.004739	0.00171325	0.00302575

CAPITULO IV
CONCLUSIONES.

I.—El hidróxido de aluminio inhibe la acción proteolítica de la pepsina.

II.—La inhibición es más marcada a pH 1.

III.—La pepsina tiene menor acción a pH 0 y mayor acción a pH 1.

CAPITULO V.-
BIBLIOGRAFIA

- I.—Ephrain Federico.- Química Inorgánica: 381, 1928.
- II.—Hawk Oser Summerson.- Química Fisiológica Práctica: 325, 1949.
- III.—Jones W. Norton.- Inorganic Chemistry: 259, 1949.
- IV.—Partington J.R.- Inorganic Chemistry: 877, 1947
- V.—Pauling Linus.- General Chemistry: 136, 1954.
- VI.—Sneed and Maynard.- General Inorganic Chemistry: 947, 1948.
- VII.—Weberg Egon.- Química Inorgánica Moderna: 457, 1951.
- VIII.—Goodman and Gilman.- The Pharmacological Basis of Therapeutics: 787, 788.
- IX.—Salter William T.- Tratado de Farmacología Aplicada.- 2:974, 1953.