ANALES
DE LA
ASOCIACION DE QUIMICA Y FARMACIA DEL URUGUAY

Avda. AGRACIADA 1464 [Piso 14] MONTEVIDEO - URUGUAY
Director: Quím. Farm. JOSE LUIS OLIVER VESCOVI

SUMARIO:

Págs.

PRIMER CONGRESO PANAMERICANO DE FARMACIA 73
PELUFFO, A. — Arechavaleta, (1838 - 1912) 81
MORATO MANARO, J., GÜISSO, J. P. y POLLAK, E. — Contenido en vitamina "C" de algunas conservas comerciales de frutas y legumbres 94
CHIARINO, J. C. — Contribución al estudio químico analítico funcional del ácido fólico sintético, (ácido pteroil glutámico) . 106
SAREDO, J. F. — Un rotífero (philodina roseola Ehrenberg), como reactivo microfisiológico en química toxicológica . . 114
BABUGLIA, N. A. — La preparación industrial de los hidrolizados de caseina 130
ESTABLE, J. E. — El efecto ocular de varias drogas irritantes, aplicadas directamente sobre las membranas oculares . 134
ALCIATURI, F. A. — Contribución al estudio del significado de la materia orgánica de las aguas, determinada en función del oxígeno consumido al permanganato de potasio en medio ácido 148
CIGNOLI, F. — El Bálsamo de Fierabrás 156
INDICE del Tomo 50, Nos. 1 y 2 199

ACEPTAMOS CANJE

LA REPRODUCCION DE LOS TRABAJOS PUBLICADOS EN "ANALES", SOLO SE PERMITE, HACIENDO LA CITA RESPECTIVA

TOMO 50 N.o 2
AÑO 1949
(publicado en Diciembre)

LA PREPARACION INDUSTRIAL DE LOS HIDROLIZADOS DE CASEINA (*)

por

NELSON A. BABUGLIA

Químico Farmaceútico

La terapéutica por proteínas y sus derivados, ha adelantado mucho en los últimos tiempos y se ha tratado de sustituir el plasma sanguíneo caro y escaso por otras preparaciones más asequibles y económicas, mientras ello sea posible.

Fué así como aparecieron los digeridos proteicos preparados por dos métodos principales de hidrolisis: químico y biológico. Entre los métodos químicos están los por hidrolisis con ácidos fuertes (H_2SO_4, HCl, etc.), y por álcalis fuertes (Na OH).

Entre los métodos biológicos están los preparados a base de fermentos proteolíticos (pepsina, pancreatina y erepsina).

Los métodos por hidrolisis sulfúrica tienen la ventaja de ser rápidos y casi completos pero tienen la desventaja de destruir el triptófano y otros aminoácidos esenciales, y entre ellos un factor recientemente descubierto, la estrepogenina y como luego hay que eliminar el ácido sulfúrico por hidróxido de bario, el sulfato de bario formado, arrastra y adsorbe otros muchos aminoácidos, con lo que la solución se empobrece aún más.

El método por el ácido clorhídrico tiene las mismas ventajas y desventajas y aún aquí la solución queda muy coloreada y se necesitan a veces catalizadores. La eliminación final del ácido o hay que hacerla a vacío o por neutralización con soda con lo que la solución queda muy concentrada en cloruro de sodio.

Los métodos por hidrolisis alcalina ofrecen la dificultad de formar amoníaco, racemizar y desnaturalizar muchos aminoácidos y no han marchado de ninguna manera. Quedan entonces por ensayar los métodos a base de fermentos proteolíticos (pancreatina y papaina por ej.).

Estos tienen la desventaja de que el proceso de digestión es largo, quedan sustancias extrañas en solución y la hidrólisis no sería completa (pero esto último no tendría inconveniente mayor ahora), pero presenta las ventajas de ser un proceso mucho más natural y de mantener en solución el triptófano, la metionina y la estrepogenina. El proceso hidrolítico cumplido en algunos detalles es tan completo como los anteriores.

Se podría empezar para iniciar el proceso por una hidrolisis

(*) Trabajo realizado en los Laboratorios Galien, (octubre 1948).

pépsica, continuando con una pancréatica y finalizando con una a base de mucosa duodenal pero todo ésto implica una serie de ajustes de pH innecesarios comparados con el resultado final que casi se logra con pancreatina sola. Si se desea utilizar mucosa duodenal al final, ésta debe ser absolutamente fresca.

PROCESO

El ensayo de laboratorio se hace con 50 gramos de caseína, pero en la preparación industrial se trabaja con 100 y 200 veces esa cantidad.

Para ello conviene preparar caseína uno mismo, partiendo de leche fresca.

La leche se coloca en tanques grandes esmaltados y se deja en reposo; por sifoneo ya se logra un descreme que se completa por centrifugación en una Alfa Laval. La leche se diluye con su volumen de agua corriente y por cada litro se agregan, agitando 4.3 a 4.4 cm.c. de ácido clorhídrico puro, diluído con un litro de agua, ajustando el pH final de la solución a 4.6. Se deja depositar, se sifona el líquido sobrenadante y se filtra a Bucher o por un filtro prensa si es en el proceso industrial, según la cantidad de caseína preparada. Se lava algo y si se desea se purifica por disolución en soda diluída hasta pH 6.8 y reprecipitación. Esto es siempre preferible. Se lava por agua, ajustada a pH 4.6, hasta librarla de cloruros. Se obtienen así unos 25 grs. de caseína por litro de leche que no hay necesidad de secar completamente para continuar el proceso.

La caseína aún húmeda se pone en una probeta graduada de 1000 cmc., se agregan unos 300 cmc. de agua destilada a 40º, unos 5 cmc. de cloroformo y agitando bien se agrega una solución de soda al 20% hasta tener un pH de alrededor de 8.3 a 8.5, para lo que se necesitan unos 9 cm. de solución alcalina. Se agita para lograr una buena solución; se hace ahora una suspensión de 1g5 - 1g6 de pancreatina seca de cerdo, en unos 15-16 cm. de agua a 40º que se agrega a la solución alcalina de caseína; se completa a 500 cm. con agua dest. a 40º; se pasa a un matraz de 1 litro, se agrega sin agitar una capa de tolueno (10 a 15 cms.); se tapa con un corcho y se lleva a la estufa a 38º, 40º, y se mantiene así unos 4 días, agitando sólo una vez por día sin destapar. Los dos primeros días se ajusta el pH, pues éste ha descendido algo debido al proceso hidrolítico. Estas operaciones se hacen en la industria en recipientes cerrados de acero inoxidable de temperatura regulable o "peroles". Al cabo de los primeros 4 días de digestión se agrega otra suspensión igual de pancreatina y se deja otros 4 días.

El aspecto que toma la solución es característico; color parduzco, se deposita la tirosina grumosa, blanca y quedan algunas impurezas en la parte superior. Se puede seguir la marcha de la preparación con reacciones sencillas; por ej., el triptófano va au-

mentando lo que se constata con la reacción al agua de bromo en medio débil ácido y a su vez la caseína va disminuyendo, por las reacciones comunes de proteínas. Al cabo de 8 días de digestión trípsica, se hace un macerado de mucosa duodenal desengrasada con acetona-éter, la que se tritura con arena, se hace la papilla con agua y se deja un día antes de agregársela a la digestión anterior, se agrega una cantidad igual a la pancreatina (1g5) y se deja así 2 o 3 días.

Otro control sencillo se puede ir haciendo, valorando los aminoácidos formados por el método volumétrico al formaldehido de Sörensen. Al final del proceso hidrolítico se pasa el licor medio parduzco por sifoneo cuidadoso del recipiente de acero inoxidable a otro de acero vidriado de doble fondo; las últimas porciones se filtran por el filtro prensa o se puede filtrar todo así desde el principio. Aquí se va a desproteinizar el hidrolizado, templando y agregando una solución de ácido clorhídrico al 20 % hasta tener un pH de 3.2 a 3.5 e hirviendo luego. Se deja luego un día y se filtra hasta límpido. La solución (aprox. al 10%) que sale se concentra en el "vacum", y se puede hacer a 65º-70º para acelerar el proceso; cuando se llega a un sirop como en la peptona se pulveriza en el "spfraz". Sale así un producto ligeramente amarillento, de olor sui generis animalizado, muy higroscópico y se le debe por eso tener siempre bien envasado. 50 gramos de caseína así hidrolizadas dan su peso casi de aminoácidos pues la parte perdida se compensa por el agua adicionada por hidrolisis.

A pesar de no tener aún ensayos standards se le pueden hacer algunos controles como ser:

1.º) Presencia de algunos aminoácidos más importantes (por ej., triptófano, metionina, etc.).
2.º) Reacción negativa de proteínas, (calor, ácido nítrico, etc.).
3.º) Nitrógeno amínico total: método de Sorënsen con formol, fenolftaleína y soda.
4.º) Nitrógeno total: micro Kjeldahl-Denigés. Es muy importante la relación NAT /. NT
5.º) Humedad.
6.º) Cenizas y cloruro de sodio en las cenizas.

Los preparados inyectables exigen otros datos como ser pH, acción vasodepresora, pirógenos, etc.

Del éxito logrado por estos nuevos medicamentos se ve por el número de formas en que han aparecido últimamente: polvo con vitaminas y minerales, elixires, comprimidos e inyectables. La dificultad única que se lucha en la administración oral es su gusto amargo, pero este es un problema que ya se está solucionando bien con agentes saborizantes.

BIBLIOGRAFIA

Suttermeister y Browne. — Casein and its aplications.
Schmidt, C. — The chemistry of Aminoacids and Proteins.
Bertho y Grassman. — Laboratory Methods in Biochemistry.
Tauber. — Enzimas.
Cohn y Edsall. — Aminoacids and Proteins.
Elman. — Parenteral Alimentación in Surgery.
Roselló. — Terapéutica, 2 T.
British Pharmaceutical Journal, etc.
Medicamenta, T. 2.

1.º de Diciembre: **DIA PANAMERICANO DE LA FARMACIA**