

Laboratorio de Fisiología Animal de la Facultad de Ciencias
Universidad de Barcelona
(Prof. Dr. F. Ponz)

Efectos de los compuestos de amonio cuaternario sobre la absorción intestinal de glucosa

M. Lluch Trull y F. Ponz Piedrafita

Recibido para publicar el 12 de marzo de 1956)

En trabajos previos se ha venido estudiando en este Laboratorio el efecto de distintas sustancias, en general inhibidores enzimáticos, sobre la absorción intestinal de azúcares. Ha parecido de interés investigar el comportamiento de algunos compuestos tensoactivos de amonio cuaternario dotados de poder germicida que presentaban la peculiaridad de una acción preferentemente superficial.

LAWRENCE (10) y WYSS (20) estiman que la elevada tensoactividad de los compuestos de amonio cuaternario determina la fijación de una determinada cantidad de compuesto tensoactivo sobre la superficie de las bacterias, lo que está de acuerdo con las observaciones anteriores de RAHN (14). Sin embargo, en muchos casos no hay correlación entre actividad capilar y poder germicida de compuestos catiónicos.

MILLER, BAKER y HARRISON (1, 2, 3, 11, 12) han estudiado la inhibición ejercida por distintos compuestos de amonio cuaternario sobre el metabolismo bacteriano y sugieren (1) que la falta de actividad germicida de los detergentes aniónicos en contraste con la intensa de los catiónicos, así como la disminución del efecto de estos últimos sobre microorganismos Gram negativos puede tener relación con diferencias de contenido o clase de los fosfolípidos celulares.

El metabolismo de la levadura resulta inhibido por alguno de estos compuestos (16). Mucho más detenidamente ha sido estudiado en nuestro Laboratorio por PARÉS (13), que ha ensa-

yado en la levadura el efecto de los mismos compuestos que nosotros.

Hay, por otra parte, recientes datos de acciones de los compuestos de amonio cuaternario sobre enzimas aisladas (6, 16).

Métodos

La absorción intestinal se ha estudiado en ratas blancas siguiendo el método de SOLS y PONZ (18) de absorciones sucesivas. La longitud de intestino utilizada era de unos 20 cm y se especifica en las tablas. La presión de repleción era de 12 cm. de agua. Las soluciones a absorber contenían siempre glucosa al 5,4 % y la concentración deseada del compuesto tensoactivo en estudio. La duración de cada absorción fué de 30 minutos y la temperatura rectal se mantenía relativamente constante ($\pm 0,2^\circ$ C.) durante las experiencias en el mismo animal.

La glucosa absorbida se determinaba por el poder reductor con reactivo Somogy (17).

Los productos tensoactivos ensayados han sido: cloruro de di-isobutil-fenoxi-etoxi-etil-dimetil-bencil-amonio (monohidrato); cloruro de alquil-dimetil-bencil-amonio; bromuro de cetil-dimetil-amonio; y bromuro de didecil-dimetil-amonio. La concentración real de estas sustancias en los preparados comerciales se ha determinado por la técnica de EPTON (4).

En cada animal se han practicado cuatro absorciones sucesivas: en la primera y tercera se absorbía la solución de glucosa sin el compuesto tensoactivo; en la segunda y cuarta, soluciones de glucosa de igual concentración conteniendo, además, el compuesto ensayado a la concentración deseada.

Los resultados se expresan en las tablas en micromoles de glucosa absorbida por centímetro de longitud de intestino (19).

Resultados

1 EFECTO DEL CLORURO DE DI-ISOBUTIL-FENOXI-ETOXI-ETIL-DIMETIL-BENCIL-AMONIO (MONOHIDRATO). (COMPUESTO I, $P_m = 465,5$.)

Se han ensayado concentraciones comprendidas entre 10^{-6} y 10^{-2} M. Los resultados aparecen en la tabla I. No se aprecia acción hasta concentraciones de 10^{-5} M, que, por otra parte, no ejercen siempre inhibición. Con 10^{-4} M la inhibición es ya

constante y bastante intensa. Con 10^{-3} M se produce descamación epitelial clara, que es mucho más intensa a concentración 10^{-2} M, sin que aumente la acción inhibidora.

Las terceras absorciones en que la solución de glucosa no lleva compuesto tensoactivo, pero que siguen a una absorción previa de glucosa con él, siguen quedando inhibidas. En las

TABLA I

Efecto del cloruro de di-isobutil-fenoxi-etoxi-etil-dimetil-bencil-amonio (monohidrato) (C. I) sobre la absorción intestinal de glucosa (5'4 %)

Peso g.	Asa cm.	Conc. M	Glucosa absorbida (μ M/cm.)							
			1.º Gluc.		2.º Gluc. + C. I.		3.º Gluc.		4.º Gluc. + C. I.	
			Abs.	Abs.	Inhib. %	Abs.	Inhib. %	Abs.	Inhib. %	
145	20	10^{-1}	32	33	—	35	—	34	—	
132	22	»	31	33	—	31	—	32	—	
95	19	10^{-3}	33	30	9'1	31	—	33	—	
115	22	»	26	25	—	27	—	29	—	
110	18	»	18	14	22'2	14	22'2	13	27'7	
145	18	»	21	19	9'5	19	9'5	19	9'5	
102	22	»	24	23	—	22	—	18	25'0	
146	17	10^{-4}	24	11	54'1	16	33'3	17	29'1	
130	20	»	23	10	56'5	18	21'7	14	39'1	
112	20	»	29	11	62'0	18	37'9	10	65'5	
105	17	»	35	30	14'2	29	17'1	22	37'1	
162	22	10^{-3}	47	26	44'6	29	38'2	27	42'5	
110	18	»	24	17	29'1	14	41'6	22	8'3	
146	19	»	35	28	20'0	20	42'8	26	25'7	
110	20	10^{-2}	61	41	32'7	34	44'2	27	55'7	
110	20	»	31	27	12'9	22	29'0	18	41'9	

cuartas absorciones, de nuevo con inhibidor, se observa en general más fuerte inhibición, aun cuando este comportamiento no es constante.

Llama la atención el que las inhibiciones máximas encontradas han sido las de 10^{-4} M, no aumentando el efecto e incluso disminuyendo con concentraciones diez o cien veces mayores.

En la tabla II se ven los resultados con dos animales en los que se practicaban simultáneamente absorciones por dos asas intestinales contiguas aunque independientes. En una de ellas, se estudiaba en las cuatro absorciones sucesivas la absorción de solución de glucosa sin inhibidor, mientras que, simultá-

neamente, en la otra se absorbía solución isotónica de cloruro sódico, que durante las segundas y cuartas absorciones incluía el compuesto I a la concentración 10^{-4} M.

La presencia y absorción en su caso del compuesto tensoactivo I por una asa intestinal distinta de la que está absorbiendo glucosa, no produce ningún efecto sobre esta absorción, lo que demuestra que la inhibición se debe a la acción local del compuesto sobre la mucosa absorbente.

TABLA II

Absorción intestinal de glucosa (5'4 %) en la rata simultáneamente a la presencia del compuesto I en asa intestinal distinta

Peso g.	Asa cm.	Conc. M	Glucosa absorbida (μ M/cm).							
			1.ª Gluc		2.ª Gluc. (+ C. I)		3.ª Gluc.		4.ª Gluc. (+ C. I)	
			Abs.	Inhib. %	Abs.	Inhib. %	Abs.	Inhib. %	Abs.	Inhib. %
227	21	10^{-4}	50	—	50	—	49	—	52	—
179	17	»	57	—	56	—	56	—	55	—

2. EFECTO DEL CLORURO DE AQUIL-DIMETIL-BENCIL-AMONIO (COMPUESTO II. $P_m = 353,5$)

Las experiencias se han llevado a cabo como se ha dicho para el compuesto I. La tabla III muestra que el compuesto II empieza a ser activo a concentraciones de 7×10^{-4} M y que a concentraciones ochenta veces mayores carece ya de efecto, al menos, en la primera absorción en que está presente. Las absorciones sin el compuesto tensoactivo que siguen a unas con el inhibidor, aun después de abundante lavado, quedan inhibidas en igual o menor proporción. Al estar presente por segunda vez el inhibidor (4.ª absorción) la inhibición es, en general, más acusada.

Las concentraciones eran bien toleradas por los animales y no se observaron descamaciones de la mucosa.

Las experiencias con dos asas (tabla IV) han mostrado que, como en el caso del compuesto I, la absorción del preparado por asa intestinal distinta carece de efecto sobre la absorción de glucosa.

TABLA III

Efecto del cloruro de alquil-dimetil-bencil-amonio (C. II) sobre la absorción intestinal de glucosa (5'4 %)

Peso g.	Asa cm.	Conc. M	Glucosa absorbida (μ M/cm.)								
			1.ª Gluc.		2.ª Gluc. + C. II			3.ª Gluc.		4.ª Gluc. + C. II	
			Abs.	Abs.	Inhib. %	Abs.	Inhib. %	Abs.	Inhib. %		
120	15	2'8.10 ⁻⁴	22	21	—	21	—	20	—		
107	19	7.10 ⁻⁴	39	27	30'7	26	33'3	21	48'6		
99	17	»	48	36	25'0	35	27'1	35	27'1		
172	23	1'4.10 ⁻³	37	29	21'6	25	32'4	23	37'8		
162	20	»	53	43	18'8	36	32'1	36	32'1		
145	21	»	39	35	10'2	26	33'3	27	30'7		
149	28	2'1.10 ⁻³	34	30	11'7	30	11'7	25	29'4		
170	19	»	46	35	23'9	37	19'9	33	28'2		
100	16	»	38	36	—	30	21'0	28	26'3		
109	16	»	51	38	25'4	33	35'2	23	54'9		
120	15	2'8.10 ⁻³	34	33	—	23	32'4	20	41'2		
132	17	»	66	35	46'9	32	51'5	32	51'5		
147	15	»	77	56	27'2	50	35'1	49	36'3		
125	20	4'2.10 ⁻³	42	37	11'9	37	11'9	30	28'9		
225	30	»	39	33	15'4	30	23'1	22	43'6		
255	30	»	38	29	23'7	25	34'2	19	50'0		
115	22	»	30	28	—	25	16'6	17	43'3		
230	18	5'6.10 ⁻³	28	29	—	26	7'2	23	17'8		
165	23	»	28	29	—	27	—	17	39'2		
182	20	»	26	29	—	24	—	26	—		

TABLA IV

Absorción intestinal de glucosa en la rata, simultáneamente a la presencia del compuesto II en asa intestinal distinta

Peso g.	Asa cm.	Conc. M	Glucosa absorbida (μ M/cm.)								
			1.ª Gluc.		2.ª Gluc. (+ C. II)			3.ª Gluc.		4.ª Gluc. (+ C. II)	
			Abs.	Abs.	Inhib. %	Abs.	Inhib. %	Abs.	Inhib. %		
135	17	1'4.10 ⁻³	45	47	—	46	—	47	—		
132	20	»	36	36	—	39	—	35	—		
173	19	»	53	55	—	50	—	54	—		

3. EFECTO DEL BROMURO DE CETIL-DIMETIL-AMONIO (COMPUESTO III. $P_m = 364$)

Este preparado se muestra muy poco eficaz. La tabla V, que recoge las experiencias con concentraciones 10^{-4} a 10^{-1} M, revela que las absorciones en que por primera vez está presente la substancia sólo excepcionalmente se produce una ligera inhi-

TABLA V

Efecto del bromuro de cetil-trimetil-amonio sobre la absorción intestinal de glucosa (5'4 %)

Peso g.	Asa cm.	Conc. M	Glucosa absorbida (μ M/cm.)								
			1.ª Gluc.		2.ª Gluc. (+ C. III)			3.ª Gluc.		4.ª Gluc. (+ C. III)	
			Abs.	Abs.	Inhib. %	Abs.	Inhib. %	Abs.	Inhib. %		
115	19	10^{-4}	17	19	—	20	—	20	—		
125	20	»	36	32	11'1	34	—	31	13'9		
132	24	»	28	28	—	27	—	29	—		
132	14	»	39	39	—	39	—	37	—		
133	21	10^{-3}	33	33	—	33	—	34	—		
127	21	»	36	34	—	28	22'2	31	13'8		
117	24	»	34	34	—	26	23'5	36	—		
115	19	10^{-2}	31	32	—	25	19'3	25	19'3		
132	16	»	29	21	27'5	25	13'8	21	27'5		
105	19	»	39	40	—	37	—	29	28'2		
142	17	»	34	35	—	35	—	26	23'6		
135	17	»	33	34	—	32	—	21	36'3		
170	18	10^{-1}	37	28	24'4	12	67'6	12	67'6		
112	21	»	35								
117	20	»	36								

TABLA VI

Absorción intestinal de glucosa en la rata, simultáneamente a la presencia del compuesto III en asa intestinal distinta

Peso g.	Asa cm.	Conc. M	Glucosa absorbida (μ M/cm.)								
			1.ª Gluc.		2.ª Gluc. (+ C. III)			3.ª Gluc.		4.ª Gluc. (+ C. III)	
			Abs.	Abs.	Inhib. %	Abs.	Inhib. %	Abs.	Inhib. %		
134	17	10^{-2}	34	35	—	34	—	35	—		
167	18	»	52	53	—	51	—	50	—		

bición. El efecto se revela más en las terceras absorciones y mucho más aún en las cuartas, en que por segunda vez está presente. En estas últimas la inhibición parece constante a partir de 10^{-2} M. Concentraciones 10^{-1} M son, irrecuentemente, letales.

La concentración 10^{-2} M en experiencias con dos asas son enteramente ineficaces (tabla VI).

4. EFECTO DEL BROMURO DE DIDECIL-DIMETIL-AMONIO
(COMPUESTO IV. $P_m = 406$)

Ya a concentraciones 2×10^{-4} M (tabla VII) se presentan ligeras inhibiciones que se hacen más acusadas en las siguientes absorciones. El efecto no es mayor a concentraciones diez veces superiores (2×10^{-3} M). La concentración 3×10^{-3} M es mucho más eficaz, inhibiendo constantemente entre el 10 y el 30 % en las segundas absorciones y algo más en las cuartas. A 10^{-2} M la inhibición no es mayor que esta última.

TABLA VII

Efecto del bromuro de didecil-dimetil-amonio (C. IV) sobre la absorción intestinal de glucosa

Peso g.	Asa cm.	Conc. M	Glucosa absorbida (μ M/cm.)								
			1.ª Gluc.			2.ª Gluc. + C. IV		3.ª Gluc.		4.ª Gluc. + C. IV	
			Abs	Abs.	Inhib. %	Abs.	Inhib. %	Abs.	Inhib. %		
145	20	2.10^{-4}	46	46	—	47	—	50	—		
115	20	»	47	47	—	46	—	49	—		
103	22	»	51	51	—	50	—	44	13'7		
167	19	»	33	29	12'1	21	36'3	29	12'1		
132	17	»	40	41	—	33	17'5	41	—		
155	20	»	30	27	10'0	19	36'6	18	40'0		
119	18	2.10^{-3}	46	40	13'1	40	13'1	38	17'3		
155	16	»	35	37	—	36	—	35	—		
158	19	»	40	39	—	40	—	35	12'5		
114	17	»	40	35	12'5	35	12'5	35	12'5		
228	17	3.10^{-3}	54	40	25'9	35	35'2	35	35'2		
143	21	»	47	33	29'1	35	25'0	32	31'3		
150	19	»	31	27	12'9	27	12'9	25	19'3		
85	28	»	30	23	23'3	23	23'3	24	20'0		
168	16	»	29	26	10'4	28	—	19	34'4		
104	18	1.10^{-2}	38	35	7'9	30	21'0	28	26'3		
195	22	»	32	25	21'9	25	21'9	23	28'1		
93	20	»	38	29	26'8	33	16'6	20	47'3		
155	17	»	42	33	21'4	38	9'9	27	35'7		

Las experiencias con dos asas revelan también que el efecto del compuesto IV es local sobre el epitelio absorbente (tabla VIII).

TABLA VIII

Absorción intestinal de glucosa en la rata, simultáneamente a la presencia del compuesto IV en asa intestinal distinta

Peso g.	Asa cm.	Conc. M	Glucosa absorbida (μ M/cm.)							
			1.ª Gluc.		2.ª Gluc. (+C.IV)		3.ª Gluc.		4.ª Gluc. (+C.IV)	
			Abs.	Abs.	Inhib %	Abs.	Inhib %	Abs.	Inhib %	
133	20	1.10^{-2}	46	47	—	46	—	47	—	
152	19	»	50	47	—	48	—	49	—	

5. AUMENTO DE ACCIÓN INHIBIDORA DEL COMPUESTO IV POR ADICIÓN DE ClNa

PARÉS (13) había encontrado con este mismo compuesto una inflexión notable en la curva de inhibición de la utilización de la glucosa exterior por la levadura, a niveles de concentración entre 2 y 3×10^{-4} M, de modo que a partir de estos valores disminuía marcadamente la pendiente de la curva. Lo interpretaba admitiendo que a partir de estas concentraciones tendría lugar una formación de micelas del compuesto investigado que disminuiría su poder inhibitor. La adición de ClNa al 1 % normalizaba la referida curva de inhibición, así como el diagrama de actividad superficial del compuesto en función de la concentración, lo que estaba de acuerdo con aquella hipótesis.

Era interesante ensayar el efecto de la presencia de ClNa al 1 % sobre la inhibición de la absorción de glucosa provocada por el mismo producto de amonio cuaternario.

Hemos escogido la concentración 2×10^{-4} M, que en el diagrama de tensión superficial corresponde a la zona de inflexión y que, como se veía en la tabla VII, carecía de efecto sobre la absorción intestinal de glucosa. Como la presencia de ClNa al 1 % modifica notablemente la presión osmótica, se practicaron experiencias en las que la primera absorción se hacía con glucosa sola, la segunda con glucosa (5,4 %) y ClNa (1 %), con o sin inhibidor; la tercera, de nuevo con glucosa sola y la cuarta igual que la segunda, pero sin ClNa.

En la tabla IX se reúnen los resultados, que muestran que con presencia de ClNa al 1 %, el bromuro de didecil-dimetil-

amonio, a concentración de 2×10^{-4} M, inhibe claramente la absorción de glucosa (20 al 40 %). El efecto no puede atribuirse a la hipertonia, dado que el ClNa sin el inhibidor no afecta la absorción.

La inhibición no es reversible por lavado, como lo demuestran las terceras absorciones en ausencia de inhibidor. En las cuartas absorciones, al estar de nuevo presente el compuesto IV en ausencia de ClNa, no parece aumentar la inhibición.

TABLA IX

Absorción intestinal de glucosa. Efecto del bromuro de didecildimetil-amonio, y del ClNa al 1 %

Peso g.	Asa cm.	[C. IV] M	Glucosa absorbida (μ Mcm)						
			1.º Gluc.	2.º Gluc. + ClNa + C. IV		3.º Gluc.		4.º Gluc. + C. IV	
			Abs.	Abs.	Inhib. %	Abs.	Inhib. %	Abs.	Inhib. %
155	20	0	50	49	—	47	—	47	—
138	20	0	51	52	—	50	—	50	—
154	20	2.10^{-4}	30	17	43'3	18	40'0	20	33'3
155	18	»	50	31	38'0	33	34'0	40	20'0
160	20	»	61	39	36'1	40	34'4	40	34'4
119	20	»	45	35	22'2	35	22'2	27	40'0
115	20	»	43	34	20'9	34	20'9	34	20'9

Discusión

Las experiencias con dos asas han dejado bien claro que el efecto de los compuestos ensayados no puede atribuirse a una acción general provocada por su paso a la sangre, sino que se debe a la presencia del compuesto en la misma asa de intestino en que se está absorbiendo el azúcar.

En cuanto al modo íntimo de acción puede pensarse en un efecto endocelular o meramente a nivel de la superficie celular.

Es conocido el poder germicida de los cuatro compuestos de amonio cuaternario estudiados. También se conoce su intensa acción sobre la tensión superficial y, por tanto, su acumulación en interfases. La tensión superficial en la interfase agua-aire con concentraciones 0'002 M a 19° C. ha sido determinada por PARÉS (13) y es de 46,5, 45,5, 51,5 y 39,0 dinas/cm. para los compuestos I, II, III y IV, respectivamente. La seriación de los mismos compuestos en orden decreciente de actividad inhi-

bidora sobre la absorción intestinal de glucosa es de $I > II > IV > III$. Por su poder tensoactivo es, en cambio, $IV > II > I > III$. No puede hablarse así de paralelismo entre inhibición de la absorción y efecto tensoactivo. PARÉS (13), investigando el efecto de estos mismos compuestos sobre la penetración de glucosa en las células de levadura, ha encontrado también esta falta total de correlación con la tensoactividad.

La seriación de los compuestos por su poder germicida es de $IV > I > III > II$ (5, 8, 9, 10, 15). Así que tampoco coinciden con la de su actividad sobre la absorción intestinal.

Los dos compuestos (I y II) más eficaces sobre la absorción intestinal de glucosa son también los más activos inhibidores del consumo de glucosa exterior por levadura (13).

Los cuatro compuestos son marcadamente menos eficaces inhibiendo la absorción intestinal de glucosa que inhibiendo la utilización de la glucosa por la levadura.

Para el compuesto I, la concentración de 10^{-4} M inhibe del 50 al 60 % la absorción intestinal y tiene parecido efector — o un poco menor — sobre la absorción por la levadura.

El compuesto II inhibe alrededor del 30 % a la concentración de 7×10^{-4} M la absorción intestinal en tanto que desde 3×10^{-4} M inhibe el 100 % la utilización de glucosa por la levadura.

El compuesto III, que sólo inhibe la absorción intestinal un poco más del 20 % a la concentración de 10^{-2} M, inhibe totalmente en la levadura desde 8×10^{-4} M.

El compuesto IV, 3×10^{-3} M, inhibe la absorción intestinal de glucosa en un 20 %, mientras inhibe ya el 60 % la levadura a concentración 3×10^{-4} M. Sin embargo, los resultados con este mismo producto en presencia de ClNa han demostrado que la concentración 2×10^{-4} M inhibe del 20 al 40 % la absorción intestinal, aproximándose al comportamiento del mismo producto con la levadura, aunque sin llegar a tan intensa inhibición como en ésta, que en semejantes condiciones es de cerca del 70 %. Indudablemente, el ClNa debe impedir la agregación de las moléculas o iones admitida para este tipo de compuestos por LAMANNA y CAMPBELL (7), aumentando así su actividad biológica a concentraciones superiores a las del comienzo de la formación de micelas.

Se explica asimismo el que los compuestos ensayados no presenten apenas aumento en su acción inhibidora al aumentar su concentración en la solución de glucosa a absorber, puesto que al propio tiempo se pasaría al estado micelar, perdiendo eficacia biológica.

Los estudios de PARÉS sobre levadura han permitido com-

probar que los compuestos utilizados son fijados intensamente por las células. Para el compuesto I el nivel de saturación se alcanza a $1,2 \times 10^{-4}$ M, y es notable que esa concentración es la que produce inhibiciones máximas de la absorción intestinal.

Aunque tales compuestos son capaces de atravesar las membranas y penetrar en las células, como se demuestra para la levadura porque llegan a inhibir la fermentación endógena (PARÉS) y el que en algún caso, al menos, hayamos encontrado efectos tóxicos a concentraciones altas, el modo de acción de estos compuestos debe ser, fundamentalmente, por su efecto a nivel de la superficie celular al ser retenidos fuertemente en la membrana. Esto ha quedado claramente demostrado para la levadura, en la que los cuatro compuestos de amonio cuaternario estudiados tienen una selectividad de acción sobre la membrana del 82, 98, 38 y 48 % para los compuestos I, II, III, IV, respectivamente (13).

A concentraciones altas no puede descartarse, por otra parte, que haya alteraciones del epitelio. Concentraciones 10^{-3} M del compuesto I producen ya descamaciones abundantes y la concentración 10^{-2} M provoca el desprendimiento casi total de la mucosa, que puede recogerse en el lavado sucesivo a una absorción como un tubo completo.

Los dos compuestos más eficaces sobre la absorción de glucosa por el intestino son los compuestos I y II, que tienen, precisamente, el radical bencilo y una cadena lateral cuya longitud puede evaluarse, aproximadamente, en unos 15 Å, al igual que se veía en la levadura. La acción biológica de los compuestos de amonio cuaternario depende estrechamente de su estructura molecular y las particularidades que señalamos en estos dos compuestos pueden condicionar una mayor acción inhibitoria.

Sería interesante estudiar si estos compuestos inhiben el transporte activo de glucosa por alteración de la estructura de la membrana al fijarse en ella o si bloquean sistemas enzimáticos superficiales necesarios para dicho transporte.

Resumen

Se ha estudiado la acción de cuatro compuestos tensoactivos de amonio cuaternario sobre la absorción de glucosa por el intestino de rata. Estos compuestos eran el cloruro de di-isobutil-fenoxi-etoxi-etil-dimetil-bencilamonio (monohidrato (I), cloruro de alquil-dimetil-bencilamonio (II), bromuro de cetil-dimetilamonio (III) y el bromuro de didecil-dimetilamonio (IV).

Los compuestos inhiben la absorción dependiendo de su estructura. Esta inhibición es poco o nada reversible por lavado del intestino y debe

atribuirse a una acción local sobre el epitelio absorbente. La seriación de actividad inhibitora es $I > II > IV > III$, sin correlación con la de poder germicida ($IV > I > III > II$) ni con la de poder tensoactivo ($IV > II > I > III$).

El compuesto III apenas ejerce efecto. Para el compuesto IV se demuestra un aumento de efecto inhibitor por adición de ClNa al 1 %, sugiriendo que la sal actúa impidiendo la agregación de las moléculas y paso a estado micelar.

La acción de estos preparados se atribuye principalmente a su fijación en la membrana celular. Se señala la importancia de la posesión de un grupo bencilo y de una cadena lateral de longitud determinada para la intensidad de su poder inhibitor.

Summary

EFFECT OF QUATERNARY AMMONIUM COMPOUNDS ON THE INTESTINAL ABSORPTION OF GLUCOSE

The action is studied of four surface-active quaternary ammonium germicides, on the absorption of glucose (5.4 %) by the intestine of the rat. The method of SOLS AND PONZ (18) of successive absorptions is used. The compounds are dissolved in the solutions of glucose to be absorbed. In each animal four successive absorptions of 30 minutes are made: the 1st. and 3rd. without inhibitor and the 2nd 4th with it. The results are expressed in the tables in micromoles of glucose absorbed for centimetre of length of intestine.

The following compounds have been used: di-isobutyl-phenoxy-ethoxy-ethyl-dimethyl-benzylammonium chloride (monohydrate, I), alkyl dimethyl-benzylammonium chloride (II), cetyl-dimethyl-ammonium bromide (III) and didecyl-dimethyl ammonium bromide (IV).

I (table I) begins to inhibit at 10^{-3} M. The inhibition is intense at 10^{-4} M. Greater concentrations do not increase the inhibition and begin to produce desquamations.

II (table III) at $7 \cdot 10^{-4}$ M inhibits 25 to 30 %. Greater concentrations do not increase the inhibition and even diminish it.

III (table V) is not very efficacious and only inhibits with certainty at concentrations 10^{-2} M.

IV (table VII) slightly inhibits at concentrations $2 \cdot 10^{-4}$ M. A concentration of $3 \cdot 10^{-3}$ M must be reached in order to obtain inhibitions of 10 to 30 %.

The effect of the four compounds is due to their action on the absorbent epithelium. The absorption of glucose by a loop of intestine is not modified if the compounds tested are allowed to absorb in a different intestinal loop of the same animal (tables II, IV, VI, VIII).

The fact that the inhibition does not continue to augment above a certain concentration level of the inhibitor is attributed to the tendency in these compounds to the formation of micelles at high concentrations. The presence of NaCl (1 %) causes compound IV to considerably augment its inhibitory action at the concentration 2×10^{-4} M (table IX). In these conditions its surface tension lowering action also increases (13), which confirms the interpretation that the formation of micelles is avoided.

The compound series in order of their inhibitory activity on intestinal absorption is $I > II > IV > III$. On the utilization of exterior glucose by yeast (13) it is $I = II > III > IV$ and its selectivity on membrane in this latter process is $II > I > IV > III$. As regards its germicidal power it is $IV > II > I > III$. There is, then, no parallelism between the inhibition of glucose absorption by the intestine and by yeast on the one hand, and

the surface-active and germicidal power of these compounds on the other. Comparing the effect on the intestine and on the yeast the most notable difference is that of compound III which has hardly any effect on the intestine.

By analogy with their behaviour in yeast, it is believed that these compounds act preferably on the membrane on which they can be fixed in great proportion. This would be particularly certain for the lowest active concentrations.

The compounds of greatest inhibitory activity are I and II which a benzyl radical and a side-chain of about 15 Å.

Bibliografía

- (1) BAKER, Z., HARRISON, R. W. y MILLER, B. F. : *J. Exptl. Med.*, **74**, 611, 1941.
- (2) BAKER, Z., HARRISON, R. W. y MILLER, B. F. : *J. Exptl. Med.*, **73**, 249, 1941.
- (3) BAKER, Z., HARRISON, R. W. y MILLER, B. F. : *J. Exptl. Med.*, **74**, 621, 1941.
- (4) EPTON, S. R. : *Nature.*, **160**, 795, 1947.
- (5) HOOPERHEIDE, J. C. : *J. Bact.*, **49**, 277, 1945.
- (6) KUHN, R. y BIELIG, H. J. : *Ber.*, **73**, 1.080, 1940.
- (7) LAMANNA, C. y CAMPBELL, J. R. : *J. Bact.*, **65**, 596, 1953.
- (8) LAWRENCE, C. A. : *State Assoc. Milk Sanitarians 19th Ann. Report.*, 177, 1946.
- (9) LAWRENCE, C. A., : *Acta medica orientalia.*, **5**, 363, 1946.
- (10) LAWRENCE, C. A. : *Surface-active quaternary ammonium germicides.* Academic Press Inc. New York ; 1954.
- (11) MILLER, B. F., BAKER, Z. y HARRISON, R. W. : *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **42**, 705, 1939.
- (12) MILLER, B. F. y BAKER, Z. : *Science.*, **91**, 624, 1940.
- (13) PARÉS, R. : *Tesis doct. Fac. Cienc. Univ. Barcelona*, 1956 (en prensa).
- (14) RAHN, O. : *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **62**, 2 1946.
- (15) RESUGGAN, R. : *Dairy Industries*, **12**, 443, 1947.
- (16) SEVAG, M. G. y ROSS, O. A. : *J. Bact.*, **48**, 677, 1944.
- (17) SOLS, A. : *R. esp. Fisiol.*, **5**, 149, 1949.
- (18) SOLS, A. y PONZ, F. : *R. esp. Fisiol.*, **3**, 207, 1947.
- (19) VIDAL-SIVILLA, S. SOLS, A. y PONZ, F. : *R. esp. Fisiol.*, **6**, 195, 1950.
- (20) WYSS, O. : *Chemical factors affecting growth and death. Bacterial Physiology*, WERKMAN, C. H., y WILSON, P. W., Acad. Press Inc., New York. 1951.