



**EL PAPER DELS  
ALIMENTS  
EN L'ABSORCIÓ  
INTESTINAL  
DELS  
MEDICAMENTS**

Pseudònim: Hypatia  
2n Batxillerat  
Curs: 2022-2023

# ÍNDEX

Abstract .....	1
Agraïments .....	2
1. Introducció .....	3
2. Glossari .....	4
3. Fonament teòric .....	5
3.1 Vies d'administració d'un fàrmac	
3.2 Forma farmacèutica	
3.3 L'intestí	
3.4 Translocació de les molècules farmacèutiques	
3.5 Farmacocinètica	
3.6 Tècniques espectroscòpiques	
4. Part experimental .....	17
4.1 Anàlisi bibliogràfica de 5 medicaments	
4.2 Recerca experimental	
4.2.1 Metodologia: disseny experimental	
4.2.2 Recull de dades	
4.2.3 Resultats experimentals	
5. Conclusions .....	47
6. Bibliografia .....	48
7. Annexos .....	51

## **ABSTRACT**

When we suffer from some disease and we get to take some drugs, it's highly likely that they come with some recommendations about the way we should consume them.

This research project is about food-drug interactions and why we should avoid some foods in order to absorb the medicine correctly. At first, I developed the hypothesis: nourishments modify the intestinal absorption of drugs. But, to confirm or deny it, I had to settle on a new hypothesis, a more specific one: milk has an influence over the absorption of salicylic acid due to the protein it contains.

Throughout the research I've done several analyses which have provided enough data to conclude that milk modifies the absorption of salicylic acid. Also, I've done a relating between five different drugs and the interactions they take part in, to support my conclusions. In fact, food-drug interactions are so much it's nearly impossible to define all of them.

Usually, these interactions are harmless or even advantageous. Nevertheless, sometimes food reduces significantly the amount of drug absorbed, as I have proved, and occasionally they can increase the toxicity by boosting the amount of the drug in blood.

So, the purpose of this research is to prove the interactions exist and raise awareness among people because I reckon they should be more aware of the danger it can imply.

## **RESUM**

Quan patim una malaltia i prenem un medicament, no és estrany que vinguin amb recomanacions sobre la millor manera d'ingerir-los.

Aquesta investigació tracta de les interaccions entre medicaments i aliments i les raons per les quals hauriem d'evitar alguns aliments per absorbir correctament el medicament que prenem. Primer, vaig plantejar-me la hipòtesi: els aliments modifiquen l'absorció intestinal dels medicaments. Però, per a certificar-la vaig formular una hipòtesi més concreta: la llet influeix en l'absorció intestinal de l'àcid acetilsalicílic per la proteïna que conté.

Al llarg de la recerca he realitzat assajos in vitro que m'han proporcionat suficients dades per concloure que la llet modifica l'absorció de l'àcid acetilsalicílic. He fet una anàlisi bibliogràfic de cinc medicaments que suporta les meves conclusions. Realment, existeixen tantes interaccions entre medicaments que és gairebé impossible recollir-les totes.

Habitualment, són inofensives, fins i tot beneficioses. Tanmateix, alguns aliments poden reduir significativament l'absorció d'un medicament i, fins i tot, alguns poden augmentar la toxicitat del medicament en incrementar la seva concentració en sang.

Per tant, la finalitat de la recerca és demostrar que existeixen aquestes interaccions i conscienciar a la societat del perill que poden implicar perquè prenguin precaucions.

# 1. INTRODUCCIÓ

Quan et recepten un medicament, no és estrany rebre recomanacions per part del metge, sobre la manera idònia de prendre'l. De vegades, cal ingerir-lo en dejú, d'altres, havent menjat prèviament, i fins i tot, en alguns casos, ens aconsellen acompanyar-lo d'algun aliment en concret.

Davant aquesta situació, em vaig formular una pregunta: els aliments afecten d'alguna manera l'eficàcia dels medicaments? I, a continuació, vaig plantejar una hipòtesi: l'absorció dels medicaments es veu modificada per la ingesta d'aliments.

Amb aquesta hipòtesi en ment, vaig establir-me uns objectius:

- Determinar la variació de la quantitat de medicament absorbida depenent de l'aliment ingerit.
- Comprendre i definir l'absorció intestinal
- Analitzar i comparar diferents medicaments amb el consum d'aliments, de forma teòrica.

El treball es basa en les interaccions entre medicaments i aliments. S'estructura en dos blocs: un fonament teòric i una recerca experimental composta per una comparativa teòrica de cinc medicaments i un experiment.

A l'inici del projecte tenia un desconeixement total de la matèria, de manera que el bloc teòric conté tota la informació, fins i tot la més bàsica, que he necessitat per a poder dissenyar un experiment i entendre com funcionen els fàrmacs. He dedicat una gran part d'aquest bloc a l'intestí: les seves parts, la seva membrana, el pas de les molècules per ella i allò que modifica el pas. Un altre apartat rellevant ha estat l'estudi de la farmacocinètica i els quatre passos que la componen: l'absorció, la distribució, la metabolització i l'excreció. A més, he inclòs una introducció a l'espectrofotometria, necessària per a entendre el funcionament de la tècnica espectroscòpica utilitzada en el segon bloc.

El bloc experimental, per altra banda, està format per una recerca bibliogràfica de cinc medicaments i per un experiment. L'experiment és una simulació intestinal per a determinar si la hipòtesi plantejada a l'inici és correcte i la ingesta d'aliments modifica l'absorció dels medicaments, concretament, si les proteïnes de la llet s'adhereixen a l'àcid acetilsalicílic i fan disminuir la quantitat de fàrmac que travessa la membrana biològica. Va ser complicat de dissenyar l'experiment per la limitació de recursos de l'institut en relació amb el meu treball.

## 2. GLOSSARI [1] [2]

### **Biodisponibilitat:**

En la farmacocinètica, és la fracció del fàrmac ingerit o administrat per via no intravenosa que arriba a la circulació sanguínia. És la concentració del fàrmac present en la circulació. Si és baixa pot ser perquè el fàrmac s'ha metabolitzat al fetge o en la paret intestinal i no ha arribat a la circulació.

### **Bioequivalència:**

Se'n diu bioequivalència de la propietat que posseeixen alguns fàrmacs de no presentar diferències en la biodisponibilitat. Es poden intercanviar perquè tenen la mateixa funció.

### **Excipient:**

Són substàncies inertes que s'uneixen a principis actius per a conformar els medicaments. Normalment, atorguen sabor, olor, consistència,... per a facilitar la dosificació i el consum. Poden ser edulcorants, espesseïdors, estabilitzants, conservants, saboritzants, reguladors de pH, components de recobriments per a càpsules, dissolvents, entre altres.

### **Farmacocinètica:**

És l'estudi del pas del fàrmac per l'interior de l'organisme. És l'estudi del procés d'absorció, distribució, metabolització i excreció del fàrmac.

### **Farmacodinàmica:**

Estudia la capacitat d'un fàrmac de produir una resposta en l'organisme. Pot ser estudiada a diferents nivells moleculars, explica els efectes bioquímics i fisiològics dels fàrmacs així com els seus mecanismes d'actuació.

### **Forma farmacèutica:**

És la disposició externa que se li dona al principi actiu amb els excipients per tal de facilitar l'administració. Té una gran importància perquè pot establir una dosi i perquè determina l'efecte que tindrà el medicament; com s'alliberarà el principi actiu i on.

### **Interacció entre medicaments:**

És quan un medicament altera l'acció de l'altre, augmentant o disminuint la seva acció.

### **Medicament:**

És la suma d'un fàrmac, el principi actiu que proporciona l'efecte terapèutic o advers, i els excipients, que mantenen el fàrmac fins que arriba a l'òrgan diana. Els excipients mai produiran un efecte terapèutic, però poden produir un d'advers. La dosi del principi actiu usualment és molt petita i exacta, per a poder manipular-lo o administrar-lo, es fa servir una forma farmacèutica que pot ser: en pastilles, xarops, supositoris...

### **Principi actiu:**

La part del medicament que proporciona els efectes terapèutics. Poden ser d'origen vegetal, animal o ser artificials (creats per l'home).

### **Receptor:**

Les accions farmacològiques són les interaccions entre els fàrmacs i els receptors, que són unes macromolècules cel·lulars a les quals el fàrmac s'uneix per a produir els seus efectes.

## 3. FONAMENT TEÒRIC

### 3.1 Vies d'administració d'un medicament [3]

Un medicament pot ser administrat per:

- **Via oral:** s'ingereix el medicament per la boca i s'absorbeix en el tracte gastrointestinal. Són els comprimits, les dragees, els xarops, les càpsules ...
- **Via respiratòria:** el fàrmac és ingerit oralment però en forma de pols o gas. Té funció local o sistèmica (oxigen o anestèsia). Quan és aerosol la seva absorció no és igual a la dels altres fàrmacs administrats per via oral.
- **Via sublingual:** es col·loca sota la llengua per a absorbir el fàrmac molt ràpidament. L'abundant circulació sanguínia de la zona dona més velocitat d'absorció.
- **Via rectal:** s'introdueix pel recte. Normalment en forma de supositoris, ènemes o cremes. Serveixen per a un efecte local.
- **Via tòpica:** inclou les mucoses com l'oftàlmica (ulls), l'òtica (orelles) o la nasal, i la mateixa pell quan és per a un efecte local.
- **Via vaginal:** s'introdueix el fàrmac per la vagina. Existeixen ènemes, comprimits vaginals o dispositius intrauterins.
- **Via parenteral:** Aquesta inclou: la via intradèrmica, subcutània, intramuscular, intravenosa. Els fàrmacs utilitzats són líquids.

### 3.2 Forma farmacèutica [3]

Existeix una gran varietat de formes farmacèutiques. En estat sòlid poden ser granulats, càpsules, comprimits, supositoris, òvuls o, fins i tot, pols. En estat semisòlid existeixen pomades, cremes i gels. En estat líquid existeixen les solucions, les suspensions, les emulsions, xarops, elixirs i injectables

### 3.3 L'intestí

#### 3.3.1 Les parts de l'intestí [4] [5]

L'intestí és un organisme viu amb una gran quantitat d'enzims que forma una cinètica amb difusió facilitada gràcies a transportadors. Consta de dues seccions principals: l'intestí prim i l'intestí gruixut.

L'intestí prim fa entre 6 i 7 metres i és el lloc on es produeix l'absorció de nutrients i la digestió de proteïnes i carbohidrats. Conté microvellositats que augmenten la superfície d'absorció i la velocitat amb la qual arriba a la sang el que s'absorbeix, perquè té un gran nombre de capil·lars sanguinis.

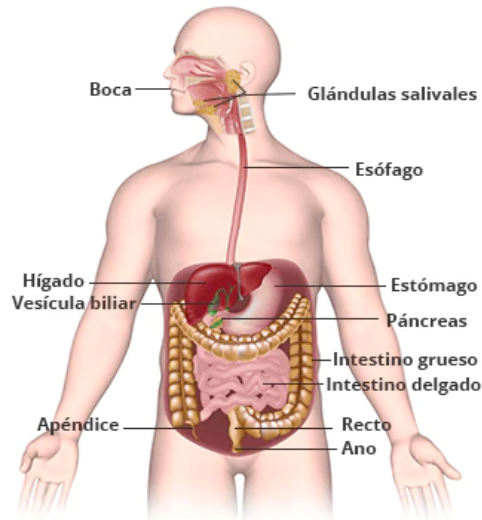


Figura1: El sistema digestiu. Extreta de: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/enfermedades-digestivas/aparato-digestivo-funcionamiento>

**L'intestí prim:**

L'intestí prim està format pel Pílor, el Duodè, el Jejú, l'Ili i la vàlvula Ileocecal. El Duodè fa aproximadament 25 centímetres de longitud i s'estén des del Pílor, la vàlvula que connecta amb l'estómac, fins al Jejú. La seva funció és rebre suc gàstric d'altres òrgans del cos per a la digestió d'aliments. El Jejú i l'Ili formen una estructura conjunta perquè realitzen funcions similars. El Jejú té una longitud de 2,5 metres i és on es produeix la major part de l'absorció dels nutrients a causa de les microvellositats que conté (Figura 2). Els suc gàstric del duodè fan que les proteïnes, els carbohidrats i els greixos es degradin. L'ili s'encarrega d'absorbir tots els nutrients que quedin mentre els aliments passen pels 3 metres que el conformen. Finalment, la vàlvula ileocecal separa l'intestí prim del gros. Consta d'esfínters i vàlvules que eviten el pas de matèria fecal a l'intestí prim i permeten el pas d'aliments sense nutrients a l'intestí gros, on es converteixen en matèria fecal.

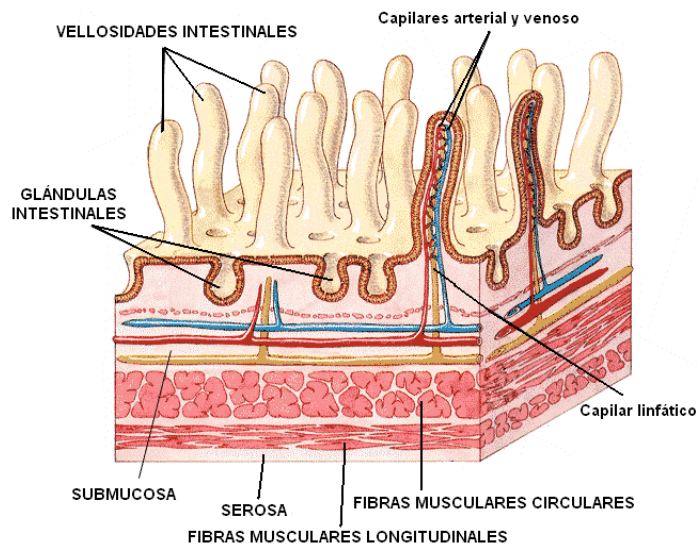


Figura 2: Estructura de la membrana intestinal. Extreta de: [https://agrega.juntadeandalucia.es/repositorio/27012016/42/es-an\\_2016012714\\_9125937/cuerpo\\_humano/digesti.htm](https://agrega.juntadeandalucia.es/repositorio/27012016/42/es-an_2016012714_9125937/cuerpo_humano/digesti.htm)

### L'intestí gros:

L'intestí gros mesura aproximadament 1,5 metres de longitud i conté un gran nombre de bacteris necessaris per a completar la digestió. La seva funció és absorbir l'aigua perquè només quedin sòlids, els excrements. Abarca des de la vàlvula ileocecal fins a l'anus i el formen: el Cec, l'Apèndix, el còlon i el recte.

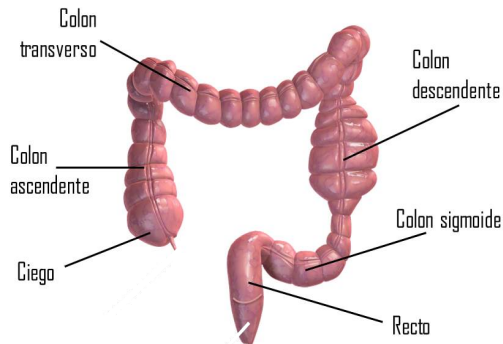


Figura 3: Les parts de l'intestí gros.  
Extret de: Partesdel.com

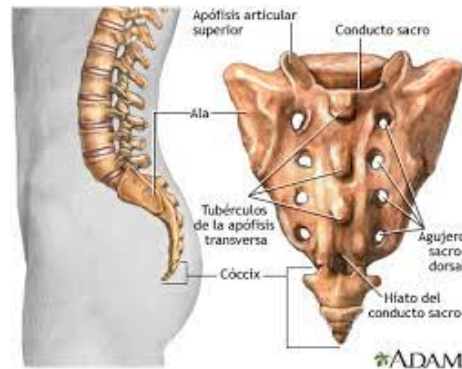


Figura 4: L'os Sacre.  
Extret de: medlineplus.gov

El Cec fa 8 centímetres de longitud i connecta l'Illi per la vàlvula ileocecal a l'intestí gros. S'encarrega de rebre la matèria sense nutrients. L'Apèndix és una prolongació tubular del cec tancada pel seu extrem distal. És un òrgan vestigial; són aquells degenerats o poc desenvolupats que havien estat útils en generacions anteriors. El còlon està recobert amb vasos sanguinis i limfàtics i s'encarrega d'absorbir l'aigua i les sals minerals. Com veiem a la Figura 3, es divideix en quatre parts: còlon ascendent, còlon transvers, còlon descendent i el còlon sigmoide.

El còlon ascendent mesura uns 15 cm de longitud i és la part que s'encarrega de: la retenció i la barreja del quim, el metabolisme dels carbohidrats residuals i les proteïnes i la regulació del líquid intraluminal (compost per aigua i sodi). Acaba en l'angle hepàtic, la secció de l'intestí gros on es produeix un gir. Després de l'angle hepàtic trobem el còlon transvers, una secció horitzontal de l'intestí gros. S'encarrega d'absorbir aigua i sodi i conclou en angle esplènic que, igual que l'anterior, és una secció on es produeix un gir. Aquest angle connecta amb el còlon descendent. En ell es produeix molt poca absorció, la seva funció és de reserva. En el còlon descendent el contingut es troba mitjanament compactat i l'intestí gros comença a estrènyer-se. El còlon sigmoide ocupa des del punt esquerre de la pelvis fins a la part central de l'os sacre (Figura 4). La principal funció del còlon sigmoide és compactar els excrements i conduir-los al recte mitjançant moviments que només són possibles a causa de les seves parets musculars. El recte ja no té la capacitat d'absorbir aigua, la seva funció és d'emmagatzematge dels excrements fins que defequem.

### 3.4 Translocació de les molècules farmacològiques [3]

La concentració d'un fàrmac en un moment donat i en una regió de l'organisme determinada depèn de dos processos: la translocació de les molècules farmacològiques i la transformació química.

En aquest apartat es tracta la translocació de les molècules farmacològiques; la transformació química s'aborda més endavant, en l'explicació del metabolisme.

Entenem translocació com a un moviment o canvi de posició, en aquest cas, de les molècules. Aquestes, poden anar pel corrent sanguini (on no influeix la naturalesa química del fàrmac) o per transferència, fent ús de la difusió, viatjant de molècula a molècula.



Quan es mouen per transferència, les molècules, travessen barreres epitelials com: la gastrointestinal o la renal. Aquestes estan constituïdes per capes de cèl·lules unides que obliguen les molècules a travessar, com a mínim, una membrana cel·lular externa i interna en cada cèl·lula.

També han de travessar barreres com l'endoteli vascular, la capa que separa els teixits de la sang. L'endoteli conté una matriu proteica laxa que reté les molècules grans però, hi ha òrgans en els quals l'endoteli conté una membrana impermeable de pericits que no deixa passar cap molècula. Tanmateix, en altres òrgans com el fetge, l'endoteli és discontinu i les molècules passen lliurement. Traspasar aquestes membranes tindrà conseqüències en la distribució del fàrmac.

### 3.4.1 Formes de travessar la membrana intestinal [3] [5]

Com ha estat mencionat en l'apartat anterior, les molècules farmacèutiques han de travessar membranes biològiques. Aquestes, són semipermeables i permeten o impedeixen el pas de molècules o substàncies de manera selectiva. Per la seva grandària, hi ha molècules que queden retingudes per barreres com l'endoteli, però, les petites, passen diverses membranes per a arribar a la circulació sanguínia. El pas de les molècules a través de les membranes pot ser a favor del gradient o en contra.

Se'n diu difusió quan el moviment és a favor. Les molècules es mouen des del costat de la membrana amb més concentració cap al costat amb menys, per tal d'equilibrar les concentracions.

Existeixen dos tipus de difusió, la passiva i la facilitada. La difusió és passiva quan la molècula passa pels fosfolípids (com és el cas dels fàrmacs liposolubles), les proteïnes transmembrana o els porus (quan són hidrosolubles). La difusió és facilitada quan el fàrmac s'ajuda de proteïnes de transport, encarregades de regular l'entrada i sortida de substàncies per la seva capacitat d'obrir-se i tancar-se.

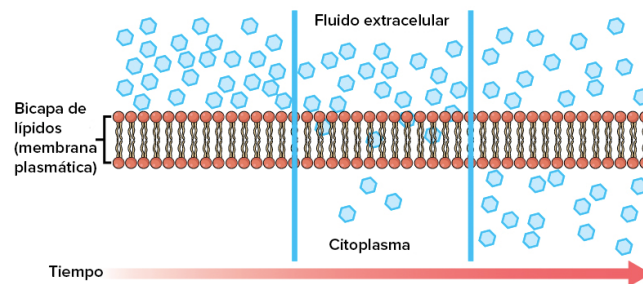


Figura 5: Procés de difusió al llarg del temps. Extreta de: OpenStax Biología. Feta per: Mariana Ruiz Villareal

S'anomena transport actiu quan el moviment és en contra del gradient. El fàrmac es mou des del costat menys concentrat cap al costat més concentrat amb l'ajuda d'una proteïna de transport i ATP (energia). La pinocitosi, la difusió aquosa, els ionòfors i els liposomes són exemples de transport actiu.

Els fàrmacs d'alt pes molecular s'absorbeixen per pinocitosi; consisteix en la captació del fàrmac del medi extracel·lular mitjançant vesícules. La difusió aquosa o filtració, consisteix en el pas del fàrmac o substància, de pes molecular elevat, a través dels porus de la membrana a causa del gradient energètic o de concentració.

Els ionòfors són petites molècules que es col·loquen en la bicapa lipídica (membrana cel·lular) formant un canal per al pas d'ions i alterant el flux d'aquests. Els liposomes són estructures formades per una doble bicapa lipídica que envolten fàrmacs hidrosolubles o macromolècules.

### 3.4.2 Què afecta al pas de les molècules per les membranes biològiques?

[6][7] [9]

Els factors que afecten el pas de les molècules per les membranes són:

#### **La liposolubilitat:**

És la capacitat d'una substància per dissoldre's en un medi lipídic. Les substàncies apolars, aquelles amb càrrega distribuïda uniformement, són solubles en dissolvents que també són apolars, com els lípids, i no tenen impediments per a travessar les membranes lipídiques. La liposolubilitat i la permeabilitat de la membrana cel·lular estan molt relacionades i, per això, són una característica clau per al fàrmac; si és apolar i, per tant, liposoluble passarà més fàcilment. La velocitat dependrà del nombre de molècules i de la seva mobilitat.

#### **El pH:**

És un coeficient que indica el grau d'acidesa i d'alcalinitat d'una substància.

En l'absorció de medicaments determina la quantitat de fàrmac que s'absorbeix perquè, si una part d'aquest està ionitzada, no travessarà les membranes biològiques.

Una ionització és, segons l'enciclopèdia catalana, un procés de ruptura dels enllaços electrònics en els àtoms que produeix la formació d'ions de càrrega oposada. Quan una molècula es dissocia en ions, només la part sense càrrega (apolar) serà liposoluble, sempre que no hi hagi grups captadors d'hidrògens.

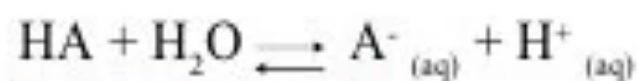


Figura 6: Ionització d'un àcid

Segons l'equació de Henderson-Hasselbalch la proporció de la quantitat de molècules ionitzades depèn del pH.

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

Figura 7: Equació de Henderson-Hasselbalch

El pH produeix un fenomen anomenat repartició; els àcids dèbils s'acumulen on el pH és més alt (bàsic) mentre que les bases dèbils s'acumulen on el pH és més baix (àcid). Els medicaments normalment són bàsics, però no s'absorbeixen a l'estómac perquè el pH influeix en la determinació del lloc d'absorció. Com hem vist en l'apartat de l'intestí, les microvellositats i les característiques que aquest presenta, el fan molt més adequat per a l'absorció.

#### **La unió a les proteïnes plasmàtiques:**

Normalment, només un 1% del fàrmac en dissolució aquosa produeix l'efecte terapèutic perquè està lliure. La resta, s'associa a proteïnes plasmàtiques com l'albumina (fàrmacs àcids) o la  $\beta$ - globulina (fàrmacs bàsics). La unió d'un fàrmac a proteïnes depèn de l'afinitat que tingui pels llocs d'unió, la concentració d'aquestes proteïnes i la concentració del fàrmac.

Els fàrmacs s'associen a les unions de les proteïnes saturant-les. Una vegada saturades, queda el fàrmac restant lliure. Quan s'administra un altre fàrmac (B), aquest, pot unir-se a les proteïnes en lloc del fàrmac A i fer augmentar la seva concentració perquè farà augmentar la quantitat de fàrmac lliure. És un clar exemple d'interacció entre fàrmacs.

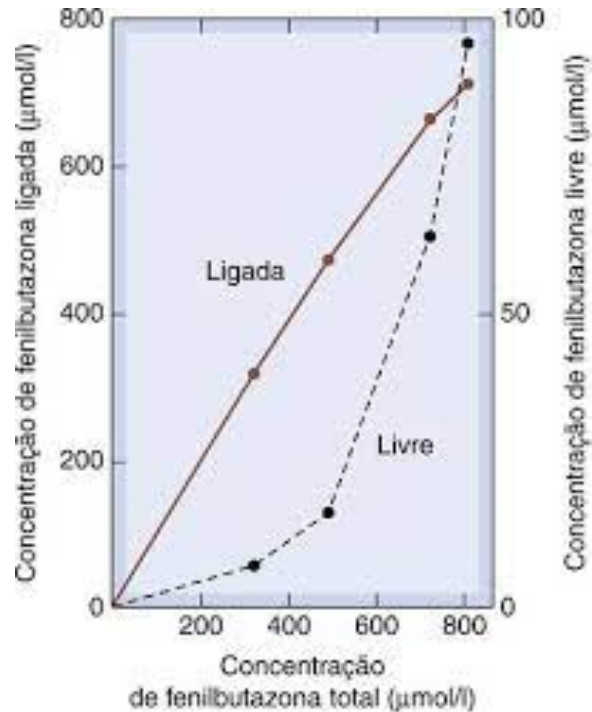


Figura 8: Gràfic de la concentració de fenilbutazona unida a proteïnes comparada amb la concentració lliure. Extreta de: Velázquez. Farmacología Básica y Clínica.

Observem, en la Figura 8, que hi ha fàrmacs que quan actuen tenen una concentració en el plasma propera a la saturació dels punts d'unió a proteïnes plasmàtiques. Si s'afegeix més fàrmac al plasma, com es veu al voltant dels 500  $\mu\text{mol/l}$  de l'eix de les absisses, es sobrepassa el punt de saturació i la concentració del fàrmac lliure augmenta desproporcionadament.

### 3.5 Farmacocinètica [10]

#### 3.5.1 Concentració d'un medicament en sang amb el temps [8] [9] [6][7]

Quan ingerim un medicament, la concentració en sang canvia amb el temps. Primer augmenta, passant per un període de latència, que comprèn des del moment en què s'administra el fàrmac fins a la concentració mínima eficaç (CME).

Una vegada el medicament sobrepassa la CME, entra en el rang de seguretat i produeix un efecte terapèutic, és a dir, fa la funció per la qual ha estat ingerit.

Cal tenir en compte que la concentració continua augmentant fins que no assoleix la concentració màxima i que, aquesta, pot produir-se en un punt superior a la concentració mínima tòxica (CMT), el que comporta efectes adversos i perjudicials.

El temps d'eficàcia, llavors, és el temps que transcorre des del moment en el qual se supera la CME fins que la concentració torna a ser inferior a aquest valor.

L'augment i disminució de la concentració en sang està causat per quatre processos que es duen a terme en el nostre cos simultàniament: l'absorció, la distribució, la metabolització i excreció.

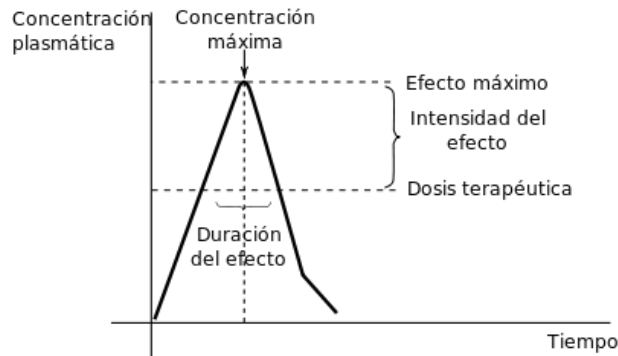


Figura 9: Gràfic de la concentració d'un fàrmac en sang al llarg del temps. Extreta de: Viquipèdia

### 3.5.2 L'absorció i factors que l'alteren [6][7] [8] [11]

L'absorció és el procés amb el qual arriba el medicament a la circulació sanguínia travessant membranes biològiques. Em centraré en l'absorció de medicaments administrats per via oral, en la qual es centra el treball.

Fins ara s'ha explicat on s'absorbeixen els fàrmacs, de quines maneres travessen membranes biològiques, i com es veu alterat aquest pas. En aquest apartat s'estudien els factors que alteren l'absorció i la fan possible.

L'absorció es pot veure afectada per:

#### **Característiques úniques de l'individu:**

La majoria de medicaments s'absorbeixen en l'intestí perquè té una major superfície d'absorció que l'estómac, gràcies a unes microvellositats amb un gran flux sanguini, cosa que permet el pas de més medicament i l'arribada més ràpida a la sang. Aquesta superfície intestinal o el flux sanguini poden variar segons l'individu, modificant així l'efectivitat de l'absorció.

#### **El temps de contacte:**

És el temps que roman el fàrmac a l'intestí perquè pugui ser absorbit. Es pot veure afectat per factors patològics com una malaltia. Per exemple, si el pacient té diarrea, el fàrmac no romandrà massa estona a l'intestí i serà expulsat, aconseguint una concentració en sang inferior. Quan es pren amb aliments, l'absorció es fa més lenta perquè l'estada a l'intestí és més llarga. L'absorció es veu afavorida per l'increment de flux sanguini que es produeix al digerir el menjar.

#### **L'àcid estomacal:**

El fàrmac deixa de ser funcional o la seva concentració es veu reduïda significativament quan es produeix una degradació d'aquest amb els àcids estomacals, per a la seva falta de protecció gastrointestinal, abans d'arribar a la circulació.

#### **La via d'administració:**

Determina si hi ha absorció o no. La via intravenosa és la més directa perquè el fàrmac va directament al torrent sanguini, no es produeix una absorció intestinal; el fàrmac no ha de travessar cap membrana. En canvi, la via oral és molt més lenta perquè el fàrmac ha de travessar nombroses membranes biològiques.

#### **La grandària de les molècules:**

Com s'ha mencionat anteriorment, si les molècules són molt grans, el seu pas a través de les membranes serà més difícil. Si la seva mida és més reduïda, són apolars (amb càrrega distribuïda uniformement) i liposolubles, no tindran impediments per a travessar les membranes.

**El pH:**

Un fàrmac pot ser una base dèbil o un àcid dèbil. Un fàrmac àcid s'absorbirà millor en un medi àcid, i una base s'absorbirà millor en un medi bàsic.

Quan és bàsic, davant d'un medi àcid es protona, capta un hidrogen, i es queda ionitzat; en canvi, en un medi bàsic, es dissocia, però no queda ionitzat. La base dèbil pH 5-8 s'absorbeix millor en l'intestí, en canvi, l'àcid dèbil s'absorbeix millor a l'estómac perquè el fàrmac s'absorbeix millor quan no està ionitzat.

**La glucoproteïna-P:**

Està present en la membrana cel·lular i s'encarrega de l'expulsió de substàncies a l'exterior de la cèl·lula fent ús d'ATP (energia).

Dins del gran conjunt de substàncies que expulsa es troben alguns fàrmacs, per tant, fa disminuir l'absorció.

**Les interaccions:**

La potenciació o reducció de l'efecte terapèutic d'un medicament per la ingerència d'un altre s'anomena interacció medicamentosa. Existeixen interaccions semblants que poden ser causades per certs aliments.

**Una administració prolongada:**

L'administració repetida i prolongada d'un fàrmac, fa que el cos s'adapti i els efectes terapèutics disminueixin. La dosi s'ha d'augmentar lentament per a mantenir l'efecte terapèutic.

### 3.5.3 Procés de distribució d'un medicament: [13][14]

La distribució comença quan el fàrmac arriba al torrent sanguini mitjançant l'absorció. La finalitat del procés és el repartiment del fàrmac per tot el cos perquè arribi a les cèl·lules diana i faci el seu efecte terapèutic.

Factors que afecten en la distribució:

**La liposolubilitat i el grau de permeabilitat de les membranes:**

L'aigua corporal es divideix en quatre compartiments o percentatges en funció del pes corporal: el plasma (5%), l'intersticial (16%), l'intracel·lular (35%), el transcel·lular (2%) i el greix (20%). En aquests compartiments els fàrmacs es troben en forma combinada (unit a proteïnes i lliure) i en equilibri entre formes amb càrrega i sense (ionitzades i neutres). Els que són liposolubles poden accedir a tots els compartiments, els que no són liposolubles només poden estar en el plasma i en el líquid intersticial.

**La irrigació sanguínia:** si un òrgan té més vasos sanguinis, es distribuirà més medicament per ell.

**El grau d'unió a proteïnes plasmàtiques:** aquestes, faciliten l'entrada a la cèl·lula del fàrmac i el transporten per la circulació sanguínia. Per tant, el percentatge d'unió a proteïnes elevat està íntimament relacionat amb el volum de distribució. Si el fàrmac té afinitat per les proteïnes plasmàtiques, es quedarà a la sang, altrament, si té afinitat per les tissulars es quedarà acumulat en els teixits. D'això se'n diu fenomen d'acumulació i comportarà que molt poc fàrmac realitzi l'efecte terapèutic.

**El repartiment en funció del pH:** Un medicament àcid s'acumularà en un entorn àcid i un medicament bàsic s'acumularà en un medi bàsic.

**La barrera hematoencefàlica:** És una barrera que regula el pas de l'aigua, alguns gasos i molècules a l'encèfal, la part central del sistema nerviós. Si no deixa passar les molècules, el fàrmac no es distribuirà per l'encèfal.

### 3.5.4 Metabolització: [6][7]

La metabolització és un procés en el qual el fàrmac pateix canvis químics i es transforma en una substància química diferent. Succeeix majoritàriament al fetge, tanmateix, també es pot produir en el plasma, els pulmons i a l'intestí. El cos humà utilitza dos tipus de reaccions bioquímiques per a dur-la a terme: la fase I i la fase II.

La fase I comprèn les reaccions catabòliques com: la hidròlisi, l'oxidació i la reducció, que són aquelles que degraden els complexos en substàncies més simples que poden ser tòxiques. En canvi, la fase II inclou les reaccions anabòliques, aquelles que construeixen molècules més grans.

Quan en la fase I hi ha grup hidròxil, tiol, amino, entre altres, es realitza una conjugació. És a dir, es col·loca un grup en el lloc d'aquests, un substitut. El grup glucurònic és dels més comuns. Per a la seva síntesi intervé un àcid difosfoglucurònic uridí que s'uneix a un nitrogen, a un oxigen o a un sofre del substrat, i un enzim glucurònid transferasa que accelera la reacció.

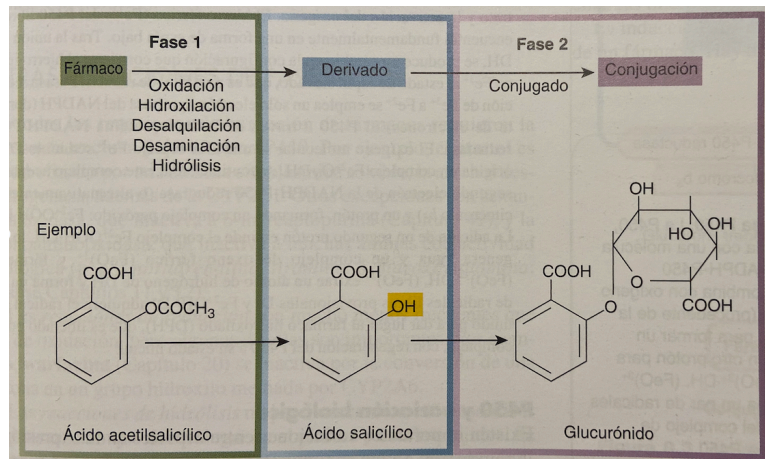


Figura 9: Les dues fases del metabolisme farmacològic. Extret de: RANG, H. ; DALE, M.; RITTER, J. ; MOORE, P. *Farmacología*. 5ª ed. Barcelona: Elsevier. Pàgina 107.

### 3.5.5 Excreció: [6][7]

L'excreció depèn de la filtració glomerular i la secreció tubular.

La filtració glomerular és el pas de les substàncies presents en sang a l'espai urinari o la càpsula de Bowman. Com el seu nom indica, és una filtració, les substàncies han de travessar la membrana glomerular. El fàrmac no es filtrarà si s'uneix a l'albumina, present en una part de la membrana, perquè no serà capaç de passar la membrana glomerular per la grandària de la proteïna. Exemple: El fàrmac, la warfarina, s'uneix a l'albumina en un 98%, el que ens deixa només un 2% filtrat.

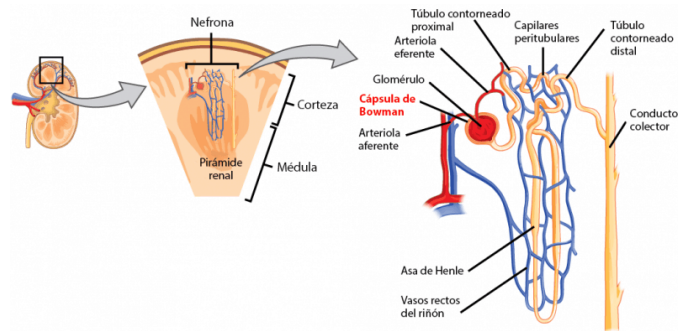


Figura 10: Ronyó. Estructura interna. Extret de: <https://curiosoando.com/funcion-capsula-de-bowman>

La secreció tubular és quan la resta del fàrmac no filtrat es condueix, en contra de gradient electroquímic, a través de diferents conductes fins a ser excretat.

Primer passa pels capil·lars peritubulars fins al túbul proximal i, quan arriba, les substàncies àcides i bàsiques són conduïdes de manera independent. Passen per l'ansa d'Henle, del túbul contort distal fins al túbul col·lector. En aquest recorregut es produeix una reabsorció de l'aigua present en el túbul renal.

Si el fàrmac és liposoluble, serà reabsorbit en la seva majoria de forma passiva, eliminant-se molt lentament per l'orina. Si el fàrmac és polar (té càrrega) no es reabsorbirà i serà excretat per l'orina, tenint en compte el repartiment per pH. Si l'orina és alcalina els àcids s'excreten millor i viceversa. Si el fàrmac es reabsorbeix, passa a l'intestí de nou on, el glucurònid, el grup substituït col·locat en la metabolització, pot hidrolitzar-se (trencament d'un enllaç per una molècula d'aigua) i deixar el fàrmac actiu lliure. D'aquesta manera es crea un cicle repetitiu, on queda un reservori de fàrmac actiu que produeix un efecte terapèutic molt prolongat.

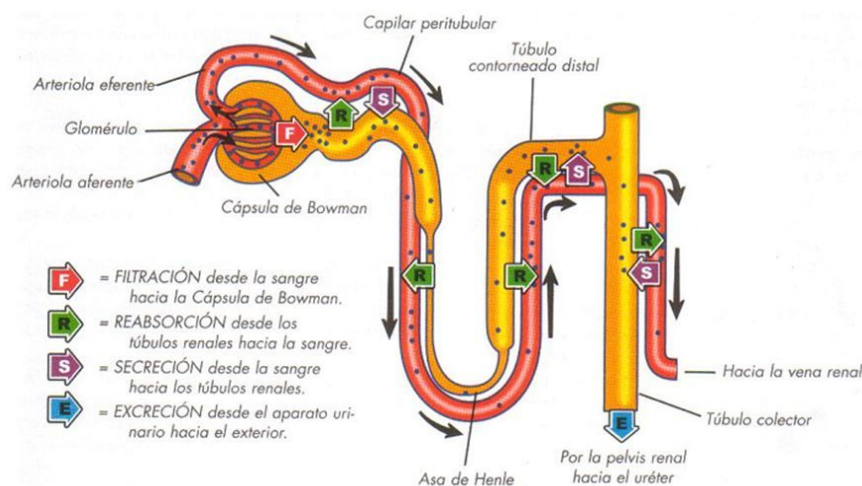


Figura 11: Formació de l'orina. S'indica la filtració des del corrent sanguini a la càpsula de Bowman, la secreció i la reabsorció que es produeix.

Extreta de: <https://www.entornoestudiantil.com/formacion-de-la-orina/>

### 3.6 Tècniques espectroscòpiques: [15]

Les tècniques espectroscòpiques es classifiquen en tres grups segons si mesuren la radiació electromagnètica absorbida o emesa.

La primera s'anomena d'absorció, mesura el canvi d'intensitat o disminució de la potència d'un raig de llum per tal d'obtenir la quantitat de substància present degut als electrons que puguen d'orbital per els fotons que capten. És per això que disminueix la potència del raig.

La segona s'anomena d'emissió i mesura la radiació emesa per una substància quan, aquesta, és excitada per una energia com la tèrmica o la cinètica.

Per últim, la tècnica de fluorescència. S'assembla a la segona però, en comptes d'excitar la mostra amb energia tèrmica o cinètica (entre altres), s'excita amb radiació electromagnètica i es mesura la radiació emesa per la substància.

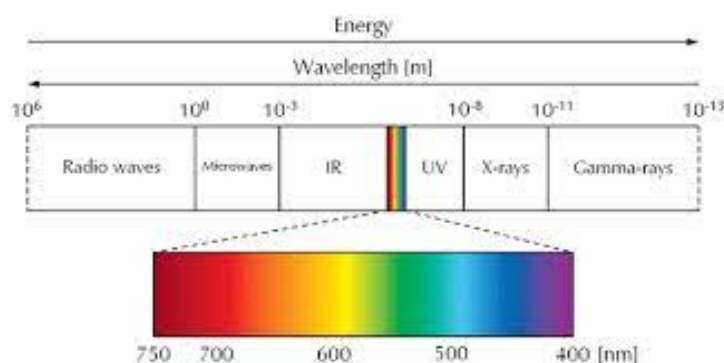


Figura 12: L'espectre electromagnètic segons la longitud d'ona. Extret de: <http://labvirtual.iciq.es/es/espectroscopia/>

Ens centrarem en la tècnica d'absorció.

$$\text{Transmitància (T)} = I/I_0$$

La transmitància, el quocient entre la potència incident ( $I_0$ ) i la resultant ( $I$ ).  $I_0$  és la potència del feix de radiació, la longitud d'ona, amb el qual es colpeja la mostra i  $I$  és la potència del feix de radiació que resulta després de travessar la mostra.

La transmitància es relaciona amb l'absorbància.

$$\text{Absorbància} : = \log (I_0/I) = - \log T$$



$$A = \varepsilon \cdot b \cdot C$$

Figura 13: Llei de Lambert-Beer

$A$  és l'absorbància.  $\varepsilon$  és el coeficient d'absorció molar de la mostra en una freqüència determinada, és un valor específic per a cada substància (  $L \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  ).  $b$  és la longitud del camí òptic, és a dir, l'amplada del recipient en cm.  $c$  és la concentració molar (mol/L).

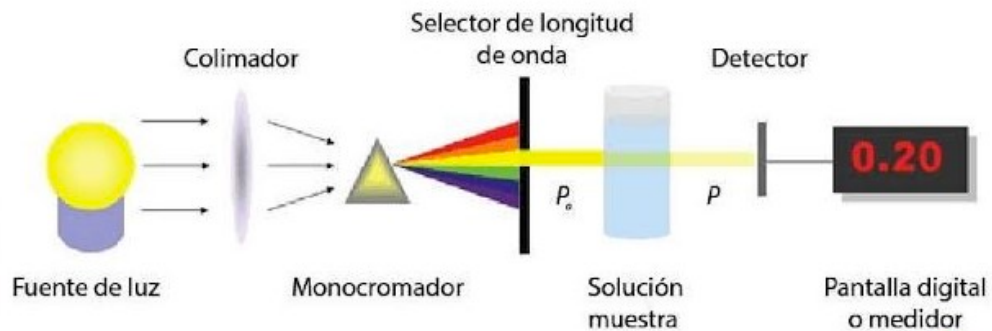


Figura 14: Espectrofotòmetre. Esquema del funcionament. Extreta de: [https://viresa.com.mx/blog\\_espectrofotometr%C3%ADa\\_unico](https://viresa.com.mx/blog_espectrofotometr%C3%ADa_unico)

Per a obtenir les dades que ens permeten calcular la transmissància (T) i l'absorbància (A) necessitem un espectrofotòmetre. Existeixen molts aparells diferents però tots contenen unes peces elementals: una font de llum o radiació, un monocromador que permet seleccionar una longitud d'ona específica, una cubeta o recipient per a depositar la mostra, un detector que rep la llum i la transforma en una senyal elèctrica, i una pantalla.

**Segons el que s'observa:**

Color observat	Color absorbit	Longitud d'ona (nm)
Groc-verd	violeta	380-420
Groc	blau-violeta	420-440
Ataronjat	blau	440-470
Vermell	blau-verd	470-500
Púrpura	verd	500-520
Violeta	groc-verd	520-575

## 4. PART EXPERIMENTAL

### 4.1 Anàlisi bibliogràfica de cinc medicaments: [6] [7] [16]

En el següent apartat faig l'anàlisi teòric de cinc medicaments seguint l'objectiu del treball: descobrir si l'absorció dels fàrmacs es veu afectada per els aliments.

Aprofundeixo en com actuen en el nostre organisme, quines interaccions es poden produir i com són les seves molècules. Cada apartat dedicat a un medicament conté: una breu introducció d'aquest, una explicació de la seva farmacocinètica, la seva administració farmacèutica, les possibles interaccions que es poden produir i unes conclusions.

He escollit aquests medicaments per la seva popularitat i ús. S'utilitzen per a tractar simptomatologies i malalties molt diferents i, per tant, no actuen de la mateixa manera. Per això, ens ofereixen una visió general de les interaccions amb els aliments.

#### 4.1.1 Suplements de ferro: [17] [18]

**Estat ferrós:**

Quan el ferro està en estat d'oxidació +2.

**Estat fèrric:**

Quan el ferro està en estat d'oxidació +3.

**Ferritina:** Proteïna situada a l'interior de les cèl·lules encarregada de l'emmagatzematge del ferro.

**Ferro hemo (Fe<sup>2</sup>):**

El ferro en forma hemo (Fe<sup>2</sup>) és aquell que s'absorbeix dels productes d'origen animal. Habitualment està present en la sang i en les carns. Porta un anell de protoporfirina i pot passar a través de la proteïna transportadora d'hemo (- PTH).

**Ferro no hemo (Fe<sup>3</sup>):**

El ferro no hemo està en forma fèrrica (Fe<sup>3</sup>). En aquest estat s'obté d'aliments com verdures i llegums, però no és tan fàcil d'absorbir com el ferro hemo.

**Hematopoesis:**

És el procés de formació, desenvolupament i maduració dels elements que componen la sang com: eritròcits, leucòcits i trombòcits a partir d'una cèl·lula mare hematopoètica.

**Hemoglobina (Figura 15):**

Proteïna present en els glòbuls vermells. S'encarrega de transportar l'oxigen per la sang. Està formada per quatre subunitats proteiques que contenen un grup hemo (Figura 16). Un grup hemo és un anell porfirínic tetrapirrole amb un ferro (Fe<sup>2</sup>).

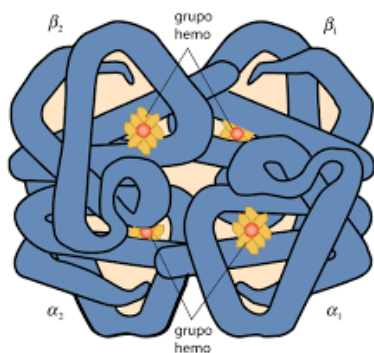


Figura 15: Hemoglobina.

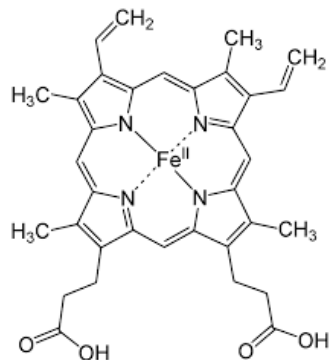


Figura 16: Grup Hemo.

Extretes de: <http://hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbasees/Organic/hemo.html> i researchGate.net

### Introducció:

Per a processos com l'hematopoesi són imprescindibles elements com: el ferro, la vitamina B12 i C, l'àcid fòlic i la piridoxina, dels quals és comú partir una deficiència. La deficiència s'anomena anèmia i, per a tractar-la, es recepten suplementes alimentaris.

El ferro presenta dues qualitats rellevants en la biologia: la capacitat de formar complexos coordinats estables i la seva capacitat d'existir en dos estats d'oxidació.

El 65% del ferro de l'organisme, un percentatge menor en les dones, circula per la sang en l'hemoglobina. En el fetge, la melsa i la medulla òssia pot estar en forma de ferritina i hemosiderina, necessària per a fer més hemoglobina. En canvi, quan està en: la mioglobina, els citocroms i altres enzims, no està disponible per a la síntesi d'hemoglobina.

### Farmacocinètica del fàrmac:

El ferro, per a absorbir-se, ha d'estar en estat ferrós. El ferro hemo és reconegut per un enzim, l'hemoxygenasa, que el deixa en estat ferrós, sense l'anell. En canvi, el ferro no hemo quan entra a la cèl·lula és reconegut per un enzim, la paraferitina, que el converteix en ferro ferrós per a fer-lo absorbible. També pot ser transformat per un citocrom-B-duodenal a l'exterior de la cèl·lula i entrar en ella mitjançant un transportador.

El ferro s'absorbeix al duodè i al jejú. Es pot quedar emmagatzemat en forma de ferritina o pot ser transportat al plasma. Quan es produeix aquesta segona opció, el ferro travessa una ferroportina i és reconegut per l'hefastina, que el passa a estat fèrric ( $Fe^3$ ) perquè l'apotransferrina el reconegui i s'uneixi a ell, creant la transferrina. Aquesta proteïna el transporta pel torrent sanguini i el porta a la cèl·lula diana.

### Administració farmacològica:

La principal forma d'administrar el ferro farmacològicament és amb el sulfat ferrós.

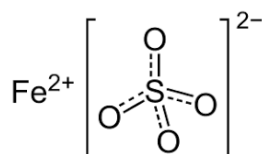


Figura 17: Sulfat ferrós

El suplement de ferro escollit, el Ferrocur, conté vials de 15 ml de solució oral. La solució conté 800 mg de ferro proteïnsuccinilat, és ferro enllaçat amb proteïnes de la llet, i equival a 40 mg de ferro.

#### **Interaccions:**

Els aliments que alteren l'absorció del ferro són aquells que són alcalins i no deixen que el ferro es conservi en estat ferrós ( $Fe^{2+}$ ). Alteren el pH àcid de l'estómac de manera que es fan complexos insolubles amb el ferro i, per tant, no s'absorbeix quan arriba al duodè i al jejú.

El suplement de ferro Ferrocur, recomana en el seu prospecte no barrejar-lo amb aliments vegetals, llet, cafè i té i ofereix l'opció de consumir sucs de cítrics, que mantenen el pH àcid, i milloren l'absorció.

*“Algunos alimentos vegetales, la leche, el café y el té reducen la absorción del hierro por lo que se aconseja no tomar Ferrocur durante las dos horas siguientes a haber tomado alguno de estos per alimentos”*

*“La ingestión simultánea de zumos de cítricos (naranja, limón, etc) recién exprimidos, puede favorecer la absorción de los derivados de hierro.”*

Extret de: Prospecte del Ferrocur.

#### **Conclusions:**

El ferro s'absorbeix més ràpidament quan està en estat ferrós ( $Fe^{2+}$ ) perquè no ha de patir una transformació per a entrar a la cèl·lula i ser metabolitzat. El medicament ens proporciona el ferro en l'estat adient i el medi àcid de l'estómac el manté en aquest estat. Quan està en un medi alcalí, hi ha més ions positius d'hidrogen que en un medi àcid i, el ferro que té afinitat per perdre electrons, es converteix en ferro fèrric ( $Fe^{3+}$ ).

El suc de taronja, per exemple, manté el pH àcid i evita que el ferro canviï d'estat.

### 4.1.2 Àcid acetilsalicílic o àcid 2-acetoxibenzoic [19]

#### **Analgèsic:**

Se'n diu dels medicaments que tenen com a funció suprimir el dolor. L'àcid acetilsalicílic forma part dels analgèsics menors, un subgrup.

#### **Antipirètic:**

Aquell medicament que rebaixa la febre.

#### **Antiinflamatori:**

Aquell medicament que actua en contra de la inflamació.

#### **Introducció:**

Aquest fàrmac s'anomena col·loquialment *Aspirina*, nom del medicament comercialitzat per Bayer. S'utilitza com a analgèsic, antipirètic i antiinflamatori. Forma part dels medicaments antiinflamatoris no esteroïdes (AINE). Aquests, tracten malalties (trastorns mèdics) i lesions que es caracteritzen pel dolor i la inflamació.

Produeixen el seu efecte mitjançant la inhibició de la ciclooxigenasa (COX). La ciclooxigenasa és un enzim que catalitza, és a dir, accelera el primer pas de la síntesi de prostaglandines amb l'oxidació de l'àcid araquidònic i altres àcids grassos.

Els AINE redueixen l'activitat de la COX amb inhibició competitiva, però l'àcid acetilsalicílic, concretament, fa una inhibició covalent i irreversible. Aquest fàrmac uneix un grup acetil a un radical d'un aminoàcid present en un dels canals actius que presenten les COX. Aquest enzim està en forma homodímer; hi ha dues molècules idèntiques enllaçades, per tant, dos canals actius on col·locar grups acetil.

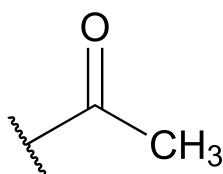


Figura 18: Grup acetil

En una inhibició competitiva, l'inhibidor i el substrat "compeixen" entre ells per unir-se al catalitzador, el que estigui en major dosi tindrà més possibilitats. Quan l'inhibidor s'uneix al catalitzador en lloc del substrat (medicament en aquest cas), es redueix la velocitat de reacció. En canvi, en una inhibició irreversible es produeix una unió covalent, de manera que, encara que l'inhibidor abandoni el catalitzador, aquest no torna a funcionar. En la unió reversible el catalitzador pot continuar realitzant el seu efecte quan l'inhibidor l'abandona.

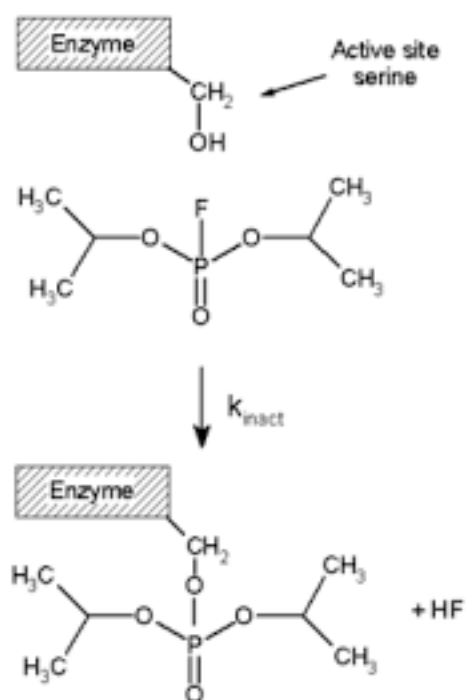


Figura 19: Inhibició covalent irreversible

Extret de: Viquipèdia

L'àcid acetilsalicílic inhibeix la COX evitant la síntesi de prostaglandines, però, quin paper tenen les prostaglandines en l'aparició de dolor, febre i inflamació? (Els principals símptomes que tracta el medicament)

Les prostaglandines són molècules senyal, semblants a les hormones, formades per vint àtoms de carboni, un grup carboxílic i un anell de cinc carbonis. En resposta a estímuls o traumatismes són alliberades de les cèl·lules.

Sensibilitzen les terminacions nervioses, amplifiquen la generació d'estímuls dolorosos i afavoreixen la inflamació tissular.

Hi ha toxines bacterianes i pirògens, agents que actuen sobre els centres termoreguladors de l'hipotàlem (regió del cervell) i fan incrementar la síntesi de prostaglandines mitjançant les citocines. Les prostaglandines fan augmentar la temperatura del cos per sobre de 37° (quan es té febre) i, com que el fàrmac inhibeix la síntesi de prostaglandines, s'alleuja la febre.

La COX té isoenzims, que són variacions en les cadenes d'aminoàcids d'un enzim. L'àcid acetilsalicílic és un inhibidor no selectiu com l'Ibuprofèn. L'anomenat Paracetamol és més específic i inhibeix especialment la COX-3.

### Farmacocinètica del fàrmac:

S'absorbeix favorablement a l'intestí perquè té un caràcter dèbilment àcid. Com s'ha mencionat amb anterioritat, els fàrmacs àcids s'absorbeixen millor en un medi més bàsic com és l'intestí, en comparació amb l'estómac. No obstant això, també s'absorbeix a l'estómac quan hi ha un pH entre 2 i 4. Quan s'absorbeix l'àcid acetilsalicílic, aproximadament la meitat és hidrolitzat per l'esterasa plasmàtica, una hidrolasa que trenca enllaços èster (Figura 20) amb una molècula d'aigua, i converteix el medicament en salicilat sòdic. Tanmateix, com ja hem explicat abans, hi ha una part que uneix grups acetil als enzims COX.

Com es menciona en l'apartat d'excreció, un fàrmac es pot tornar a metabolitzar, en aquest cas, en el fetge. En la reabsorció tubular només intervé la part del medicament no ionitzada perquè és la que travessa les membranes amb més facilitat. Per això, la seva excreció es veu regulada pel pH. Si és àcid, no s'ionitza el salicat i continua metabolitzant-se. Per a accelerar l'excreció s'ha d'alcalinitzar l'orina.

Quan la dosi és més elevada de la recomanada s'arriba a una eliminació d'ordre 0, anomenades així les excrecions en les quals no es veu modificada la velocitat encara que augmenti o disminueixi la quantitat de substància ingerida. És perillós perquè la concentració pot augmentar ràpidament fins a nivells tòxics.

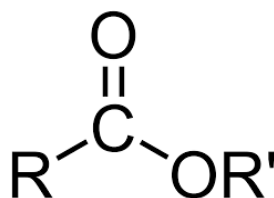


Figura 20: Enllaç èster

### Administració farmacològica:

Nom: àcid acetilsalicílic

Fòrmula: C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>

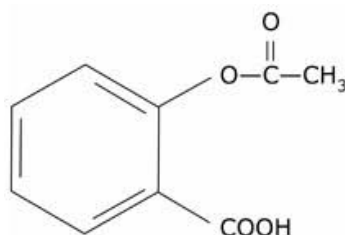


Figura 21: Fòrmula molecular de l'àcid acetilsalicílic

Identificador IUPAC: àcid 2-acetoxibenzoic

### Interaccions:

Interaccionen amb nombrosos fàrmacs, però en destaquem unes interaccions en concret, aplicables als aliments.

En general els AINE augmenten la concentració de liti en inhibir la seva excreció renal aconseguint, en alguns casos arribar a nivells tòxics. Per tant, no es recomana prendre amb aliments que siguin rics en liti com les maduixes, els gerds, arròs, blat..., entre altres.

És preferible no ingerir-lo en dejú, perquè el dany gàstric no sigui tan significatiu. La vitamina C o àcid ascòrbic (Figura 21) millora la tolerància gàstrica del medicament perquè neutralitza els radicals d'oxigen lliures.

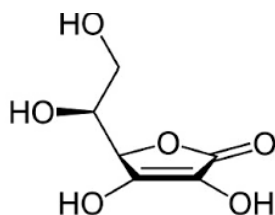


Figura 22: Vitamina C

El salicilat s'uneix en un 80-90% a proteïnes plasmàtiques com la seroalbúmina. Per tant, la llet, i altres aliments amb proteïnes, redueixen la seva absorció perquè l'aliment s'enllaça a les proteïnes i, creen una molècula massa gran per al pas a través de la membrana intestinal. Només travessa el medicament no unit a proteïnes.

### Conclusions:

Els aliments no influeixen en l'efecte del medicament sinó en l'absorció o simplement es recomanen per a resoldre efectes secundaris.

El liti no es recomana prendre perquè si no s'excreta correctament amb el medicament en l'organisme, es pot arribar a nivells tòxics si s'ingereix més.

La Vitamina C es recomana per a augmentar la tolerància gàstrica, com més Vitamina C prenguis, més medicament s'hi unirà i hi haurà menys radicals lliures.

La unió a proteïnes plasmàtiques fa que la llet, entre altres productes alts en proteïnes, puguin reduir la biodisponibilitat, o quantitat de medicament que arriba a la circulació sanguínia, perquè formen molècules molt grans.

Per tant, sí que hi ha aliments capaços de modificar la quantitat d'àcid acetilsalicílic que s'absorbeix com aquells que contenen proteïnes amb les quals presentin afinitat.

## 4.1.3 Acetamilfofèn o p-Acetaminofèn [20]

### Interaccions:

L'anomenat paracetamol o acetaminofèn és un potent analgèsic-antipirètic no opiàcid.

Forma part dels anomenats AINE, un conjunt de fàrmacs encarregats de l'inhibició dels enzims cicloxigenases (COX), evitant la síntesi de prostaglandines i reduint el dolor i la febre. Habitualment, la seva funció antiinflamatòria és considerada dèbil perquè no produeix un gran efecte sobre la COX-1 i la COX-2 i perquè no inhibeix la síntesi de tromboxà ni l'agregació plaquetària, al contrari d'altres AINE.

En l'apartat dedicat a l'àcid acetilsalicílic s'explica amb més profunditat la funció general i l'actuació dels AINE ja que també pertany a aquest grup de fàrmacs. Tanmateix, existeix una diferència entre ambdós fàrmacs; el paracetamol és un inhibidor selectiu de la COX-3, a diferència de l'àcid acetilsalicílic.

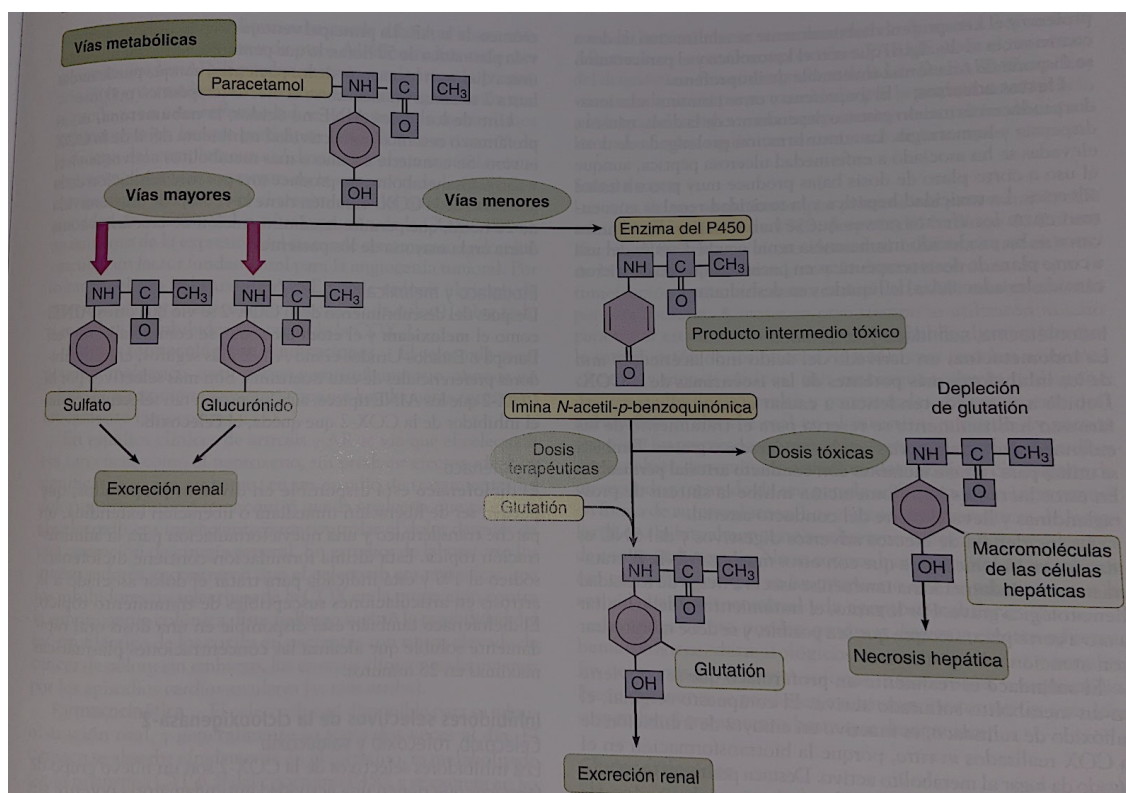


Figura 23: Esquema metabolisme del Paracetamol. Extret de: RANG, H. ; DALE, M.; RITTER, J. ; MOORE, P. *Farmacología*. 5<sup>a</sup> ed. Barcelona: Elsevier.

### Administració farmacològica:

Nom: Acetamilofèn

Fórmula:  $C_8H_9NO_2$

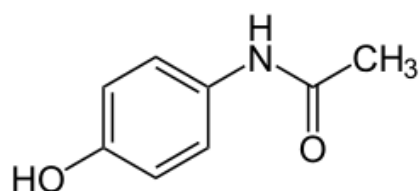


Figura 24: Fòrmula mol·lecular de l'acetamilofèn

Identificador IUPAC: N-((hidroxifenil)acetamida)

### Interaccions:

D'una banda, la ingesta d'aquest fàrmac amb aliments arrelenteix la seva absorció perquè els aliments augmenten el temps d'absorció intestinal. Es recomana ingerir-lo amb aliments rics en carbohidrats, aquests són de digestió lenta i augmenten el temps de contacte en el tracte digestiu.

D'altra banda, la vitamina C augmenta el temps del medicament en l'organisme. De manera que, si s'ingereixen a la vegada, les possibilitats que la concentració de paracetamol arribi a nivells tòxics són més altes.



## Conclusions:

Per tant, els aliments modifiquen la quantitat de medicament absorbida, no pas per les interaccions sinó pel temps que permeten al medicament romandre a l'intestí. Aquells que siguin d'absorció lenta afavoriran una major absorció.

## 4.1.4 Warfarina

### Introducció:

La Warfarina és un important anticoagulant oral. Els anticoagulants orals com la Warfarina no actuen quan s'utilitzen in vitro, només funcionen in vivo i s'utilitza per a la prevenció d'èmbols i la trombosi.

La Warfarina funciona interferint en l'activació dels factors de coagulació II, VII, IX i X. Aquests factors són glicoproteïnes amb residus d'àcid gamma-carboxyglutamic (Gla) que necessiten la vitamina K per a la seva activació.

La Warfarina du a terme la seva funció mitjançant una reducció enzimàtica competitiva, és a dir, una competició amb la vitamina K, amb qui presenta moltes similituds, per a unir-se a l'enzim reductasa. La reductasa activa la vitamina K i, si s'uneix la Warfarina a ell en lloc de la vitamina K, aquesta no farà la seva funció d'activar els factors de coagulació pertinents. Produint-se un efecte anticoagulant.

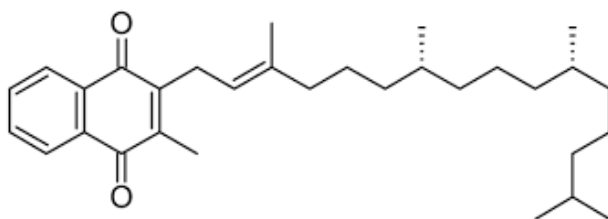


Figura 25: Fòrmula mol·lecular de la vitamina K

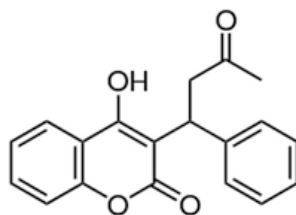


Figura 26: Fòrmula mol·lecular de la Warfarina

### Farmacocinètica:

L'absorció es produeix al llarg de l'aparell digestiu. S'absorbeix ràpidament però el seu volum de distribució és petit, perquè s'uneix a l'albumina plasmàtica.

Els efectes són notoris unes 48 hores després d'haver ingerit el medicament. La causa d'això és la semivida dels factors de coagulació. El medicament atura l'activació, però els ja presents continuen actuant. El factor VII és el que presenta una semivida més baixa, de 6 hores, i el factor II presenta la més alta, de 60 hores.

### Administració farmacèutica:

Nom: Warfarina

Fòrmula: C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>

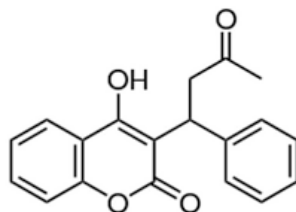


Figura 26: Fòrmula mol·lecular de la Warfarina

Identificador IUPAC: (RS)-4-hidroxi-3-(3-oxo-1-fenilbutil)-cumarina

### Interaccions:

El seu efecte es veu augmentat per aquells fàrmacs que: inhibeixen el metabolisme hepàtic (evitant l'excreció del fàrmac), inhibeixen la funció plaquetària (com l'àcid acetilsalicílic que pot inhibir la ciclooxigenasa present en les plaquetes i augmentar el risc d'hemorràgies), separen la Warfarina de l'albumina (d'aquesta manera la deixen lliure en el plasma) i els que inhibeixen la reducció o la disponibilitat de la vitamina K (li serà més fàcil unir-se a l'enzim reductasa, no tindrà tanta competència).

Hi ha fàrmacs que disminueixen l'efecte com: els reductors de l'absorció (aquells que alteren el pas pel tracte digestiu, com els que tracten la diarrea, perquè redueixen el temps de contacte) o els que augmenten els enzims P450 (els enzims són molt influents en el metabolisme i degraden la Warfarina més ràpidament).

Malgrat això, quan ens centrem en aliments (o suplementos alimentaris) el que més s'ha d'evitar és la vitamina K. Consumir més de la necessària activaria els factors de coagulació i inhibiria la funció de la Warfarina. Un gran nombre d'aliments rics en vitamina K són: verdures com els espinacs, la col o l'enciam, algunes fruites, les carns, els formatges, entre altres.

### Conclusions:

Només influeixen en la seva absorció els medicaments que redueixen l'absorció o alteren el pas de substàncies pel tracte digestiu.

El fàrmac presenta un alt percentatge d'unió a proteïnes en el plasma sanguini, una vegada s'ha absorbit. Aquesta afinitat per a l'albumina i altres proteïnes del plasma no afecten en l'absorció sinó en l'efecte fisiològic perquè, si té un percentatge molt alt d'unió, molt poc fàrmac quedarà lliure per a realitzar la seva funció.

D'igual manera, els altres medicaments mencionats i la vitamina K, no influeixen en l'absorció sinó en l'efecte fisiològic.

Per tant, els aliments no influeixen en la seva absorció, però els rics en vitamina K modifiquen l'efecte fisiològic del fàrmac en el nostre organisme.

## 4.1.5 Doxiciclina [21] [22]

### Introducció:

La doxiciclina forma part d'un grup d'antibiòtics anomenats tetraciclines. Aquests medicaments es van elaborar després del descobriment de la penicil·lina, quan va sorgir la necessitat de tenir antibiòtics capaços d'inhibir els bacteris resistents a la penicil·lina. Són derivats de compostos produïts per *Streptomyces*, un gènere d'actinobacteris.

La seva funció és inhibir la síntesi de proteïnes bacterianes amb el bloqueig de certs passos del procés. No interfereix en la síntesi de proteïnes dels animals ni dels humans perquè existeixen diferències en els ribosomes.

Les tetraciclines produeixen un bloqueig competitiu en el lloc d'unió de l'ARN de transferència a la subunitat 30S del ribosoma del bacteri. La unió entre aquests dos elements és necessària per a la traducció de l'ARN missatger que formarà proteïnes en els ribosomes. Si l'antibiòtic s'uneix a l'ARNt, impedirà que aquest s'uneixi al ribosoma i formi una cadena peptídica (proteïna).

És coneguda per tractar malalties com la de Lyme, infeccions genitals com les causades pel bacteri *Chlamydia trachomatis*, la Gonorrea, per tractar l'acne comú, entre altres.

Les tetraciclines es fan servir en la indústria alimentària per augmentar el pes dels animals. Això genera resistència bacteriana i, per això, ja no s'utilitzen les tetraciclines per a tractar algunes infeccions, perquè els bacteris presenten una resistència a elles.

La Doxiciclina no està recomanada per a nens menors de vuit anys ni per a dones embarassades perquè s'acumula a les dents i als ossos en creixement, pot causar coloracions en les dents, nefrotoxicitat (dany provocat als ronyons) i hepatotoxicitat (dany provocat al fetge) com a efectes secundaris.

### Farmacocinètica del fàrmac:

La biodisponibilitat de la doxiciclina és del 90%, el percentatge més alt de les tetraciclines. S'absorbeix a la part superior de l'intestí i el temps necessari per a arribar a la concentració màxima en sang pot variar d'entre 1,5 i 4 hores. La seva unió a proteïnes és del 80-90%, té un volum de distribució ampli i la seva semivida és d'entre 10-22 h. Només un 10% pateix biotransformacions notòries i es produeixen en el fetge quan es metabolitza. S'excreta per l'orina i els excrements.

### Administració farmacèutica:

Nom: Doxiciclina

Fòrmula:  $C_{22}H_{24}N_2O_8$

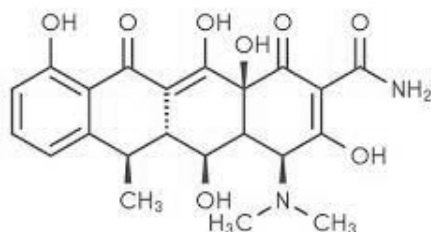


Figura 27: Fòrmula mol·lecular de la Doxiciclina

Identificador IUPAC: (2Z,4S,4aR,5S,5aR,6R,12aS)-2-(amino-hydroxyethylidene) -4- dimethylamino-5,10,11,12a-tetrahydroxy-6-methyl-4a,5,5a,6- tetrahydro-4H-tetracene-1,3,12-trione

### Interaccions:

Les tetraciclines són medicaments que s'uneixen a cations divalents i trivalents com el calci, el ferro o l'alumini. Per tant, tots els aliments que els presentin, com els productes làctics, disminueixen la biodisponibilitat d'aquest medicament perquè formen quelats (unió d'ions o molècules a ions metàl·lics) i no són absorbibles.

El percentatge d'unió a cations metàl·lics és molt menor en la doxiciclina que en altres del mateix grup (tetraciclines) i no es veu afectada en un grau tan elevat pels productes làctics. En canvi, la tetraciclina, una altre fàrmac, es veu afectada significativament per la unió a proteïnes. Els medicaments que continguin aquests cations, com els suplementes de ferro, s'han d'evitar o consumir amb un espai de temps entre les consumicions.

### Conclusions:

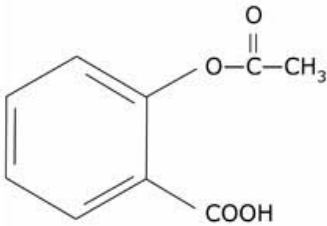
Aquest medicament es veu afectat per aliments a causa de la seva estructura que facilita la formació de complexos amb els metalls, que no són absorbibles.

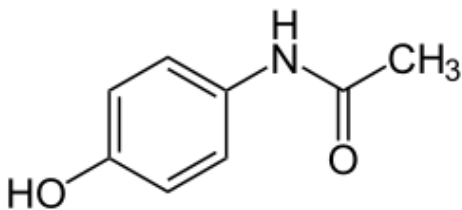
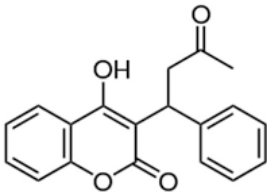
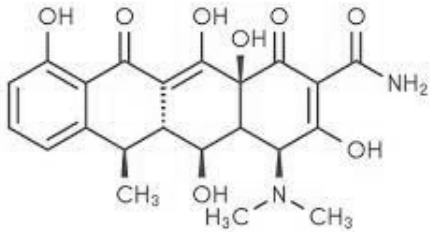
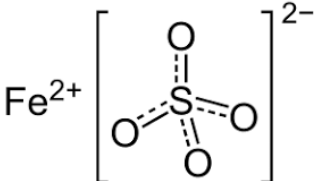
#### 4.1.6 Taules comparatives

MEDICAMENTS	Es veu afectat per la llet o els productes làctics?	Es veu afectat pel suc de taronja? (Vitamina C i K)	Quines característiques dels aliments influeixen?	Com afecten els aliments?
Àcid acetilsalicílic	Si. Degut a la unió a proteïnes	Si. La vitamina C augmenta la tolerància gàstrica.	Els alts en proteïnes i els rics en liti. Recomanable prendre aliments amb Vitamina C.	Per la unió a proteïnes, ajuden en la tolerància o produeixen efectes tòxics.
Acetaminofèn	Si. Conté lactosa que s'assimila lentament. Fa augmentar el temps de contacte i ajuda en l'absorció.	Si. Augmenta el temps del medicament a l'intestí. Pot fer augmentar la concentració fins a nivells tòxics.	Els de digestió lenta perquè el medicament permaneix més en el tracte gastrointestinal i augmenta la biodisponibilitat.	No hi ha aliments amb els que interaccioni notablement. Si són d'absorció lenta augmenten la quantitat de medicament que s'absorbeix perquè el temps de contacte és més elevat.

MEDICAMENTS	Es veu afectat per la llet o els productes làctics?	Es veu afectat pel suc de taronja? (Vitamina C i K)	Quines característiques dels aliments influeixen?	Com afecten els aliments?
Warfarina	Si. Influeix més en la distribució que en l'absorció. La warfarina presenta unió a proteïnes i contra més s'uneix a l'albumina, també present en la llet, menys es distribueix.	Si, la vitamina K activa els factors de coagulació. Inhibeix l'acció del medicament. No obstant, té poca vitamina K. (<1mg)	Evitar la Vitamina K perquè contraresta l'acció del fàrmac, evita l'efecte fisiològic. Aliments rics en proteïnes presents en el plasma (albumina) reduiran l'absorció.	Afecten en l'efecte fisiològic i en la distribució.
Doxiciclina (Tetraciclina)	Si. La llet conté cations divalents i trivalents amb els que forma complexos insolubles. La doxiciclina té un alt percentatge d'unió a proteïnes.	No en dosis habituals. Conté magnesi i calci però en poca quantitat, s'hauria de consumir molt.	Evitar aliments rics en cations divalents i trivalents com: Calci, Magnesi, Zinc, Ferro, Alumini,...	Afecten en l'absorció perquè es poden formar complexos insolubles que no s'absorbeixen bé.
Suplements de ferro	No especialment, però té un pH alcalí que pot influir en la reducció del ferro ferrós a fèrric.	Si. Favorablement. Manté un pH àcid que evita la reducció del ferro ferrós.	No prendre conjuntament amb aliments alcalins com la llet o el cafè. Millor prendre amb aliments àcids com el suc de taronja.	Influeixen en l'absorció. Mantenen el ferro absorbible mitjançant el pH.

Taula 1: Comparativa de les interaccions entre medicaments

Medicament	Molècula	Pes molecular
Àcid acetilsalicílic		180,158 g/mol

Medicament	Molècula	Pes molecular
Acetaminofèn		151,163 g/mol
Warfarina		308,33 g/mol
Doxiciclina (Tetraciclines)		444,4 g/mol
Suplements de ferro		151,908 g/mol

Taula 2: Comparació de les molècules de diferents medicaments.

La llet afecta en l'absorció de quatre dels cinc medicaments: l'àcid acetilsalicílic, l'acetaminofèn, doxiciclina i la warfarina. La unió a les proteïnes de la llet modifica l'absorció de la doxiciclina i de l'àcid acetilsalicílic, mentre que en la warfarina modifica més la distribució que l'absorció. L'àcid acetilsalicílic i l'acetaminofèn tenen un pes molecular semblant, però el pes molecular de la doxiciclina i la warfarina quasi duplica el dels anteriors.

No detecto, per tant, que el pes molecular sigui determinant. Tot i això, si el medicament forma complexos amb components de l'aliment, probablement la seva mida serà important pel seu pas a través de la membrana.

Les vitamines C i K influeixen en els suplements de ferro i en la warfarina. L'acidesa de les fruites com la taronja, que contenen vitamina C, és beneficiosa per a l'absorció dels suplements de ferro; manté un pH baix que manté el ferro en estat ferrós. La warfarina, de pes molecular molt superior al del Ferrocur, es veu afectada per la vitamina K. Aquesta, no influeix en l'absorció sinó en l'efecte terapèutic del medicament.

Els efectes que el suc de taronja, o semblants, produeixen en els altres medicaments són secundaris: augmenten la tolerància gàstrica d'uns, redueixen el temps d'absorció d'altres...

En definitiva, existeixen interaccions medicament-aliment úniques, que només s'observen en combinacions específiques de medicament i aliment, com és el cas de la warfarina amb aliments amb vitamina K.

En contraposició, les interaccions medicament-aliment que involucren unió a proteïnes, són més comunes i les podem veure en un gran nombre de medicaments.

Aclaro que, les conclusions extretes, no les he comprovat in vivo perquè la comparativa és bibliogràfica.

## 4.2. Recerca experimental

### 4.2.1 Metodologia: Disseny de l'experiment

Des d'un inici, l'objectiu principal d'aquest treball ha estat determinar si un aliment pot interferir en l'absorció d'un medicament. Malgrat tenir el propòsit clar, a mesura que avançava en la recerca m'adonava que les variants a tenir en compte augmentaven. Era un objectiu massa genèric i necessitava acotar-lo per poder dur a terme un experiment amb el qual demostrar la hipòtesi.

En primer lloc, un experiment in vivo era clarament inviable, doncs havia de tenir en compte que cada individu és únic; té un metabolisme, una superfície intestinal i un flux sanguini, entre altres, diferent del de qualsevol altre. Aquestes característiques influeixen en l'absorció de medicaments i no disposava dels recursos necessaris per a tenir-les totes en compte. Per tant, havia de ser un experiment in vitro.

Una altra variable a tenir en compte, era l'aliment a escollir, que podia ser sòlid o líquid. En ambdós casos, havia de simular un procés de digestió per a avaluar la quantitat de medicament que s'absorbia després d'interactuar amb l'aliment.

La simulació in vitro de la digestió gastrointestinal d'aliments realitzada per Andrea Asensio Grau, Joaquim Calvo Lerma, Ana Heredia Gutiérrez i Ana Andrés Grau, del Departament de Ciència i Tecnologia dels aliments en la Universitat Politècnica de València, em va servir per a contemplar els reactius que caldria utilitzar en una simulació d'aquest tipus. La seva simulació era d'un procés digestiu complet a partir d'un aliment sòlid, des de la masticació a l'excreció. En el meu cas, si escollia un aliment líquid, podia suprimir el procés de masticació i centrar-me en les fases posteriors; el pas per l'estómac i l'intestí.

Al final, vaig decidir limitar la simulació a l'intestí. Aquest consta de microvellositats i d'una major quantitat de flux sanguini, que el fan l'entorn ideal per a les absorcions, sobretot dels medicaments.

Per últim, calia escollir quin era l'aliment líquid idoni per a l'experiment. Vaig contemplar la utilització de tres aliments diferents: l'oli, el suc de taronja i la llet. Cadascú d'ells representaria un tipus d'aliment diferent; l'oli representaria els lípids, el suc de taronja els àcids i la llet els aliments amb proteïnes. Vaig escollir la llet perquè, a parer meu, era l'aliment més complet, amb greixos i proteïnes que podien interactuar amb els medicaments i interferir en la seva absorció.

Amb l'experiment encaminat i acotat a una simulació in vitro amb un aliment líquid (llet) i centrat en la fase intestinal del procés digestiu, em va sorgir una pregunta: Com puc determinar la quantitat de medicament que travessa la membrana i que, per tant, s'ha absorbit?

La disponibilitat d'aparells d'anàlisi a l'institut era limitada, però disposava d'un espectrofotòmetre. Vaig contemplar la possibilitat d'utilitzar el Ferrocur, un medicament per a tractar l'anèmia. Per la seva coloració em podria facilitar uns resultats clars amb l'aparell. Malgrat això, tots els reactius emprats en el treball de referència mencionat anteriorment, podien interferir o formar complexos inesperats amb el medicament.

La dissolució contindria masses components per a poder obtenir resultats clars.

La doctora Ana Calpena, del Departament de Farmacologia de la Facultat de Farmàcia de la UB, en una trucada, em va proposar una varietat d'experiments alternatius.

El primer, era una comparativa entre una solució de medicament i aigua i tres solucions: una d'oli i medicament, una de llet i medicament i una última de suc de taronja i medicament.

El segon, es centrava en els canvis del pH: suggeria reduir el pH de les solucions anteriors amb àcid clorhídric i observar els diferents canvis, sobretot, els que es produïrien en la llet. Per a completar l'experiment, recomanava introduir les solucions en un intestí dins d'una solució tampó 7,4, a una temperatura de 37 °C i deixar-lo en agitació unes 6 hores.

D'aquesta manera, l'àcid precipitaria les proteïnes que, a la vegada, s'unirien al medicament, produint molècules massa grans per a travessar les membranes. A més, del medicament restant en el sèrum, només passaria la membrana biològica de l'intestí el no ionitzat i veuríem, a l'analitzar-lo amb l'espectrofotòmetre, com la quantitat de medicament ingerit és superior a l'absorbit.

El tercer i últim assaig que ens va proposar, era una comparativa del procediment anterior fet en un intestí i fet en una bossa de diàlisi. Un inconvenient de la bossa de diàlisi era la mida dels porus; si era massa petit podia evitar el pas de molècules que en un intestí real si serien absorbides i, si era massa gran, podia deixar passar molècules que no serien absorbides en un cas real. Una complicació afegida era aconseguir una bossa de diàlisi, no disponible en farmàcies.

De les propostes de la Dra. Calpena vaig extraure per al meu experiment: l'ús de la llet, les condicions per a simular un intestí i la incorporació d'un àcid per a desnaturalitzar les proteïnes. Així com, fonts fiables d'informació per a la recerca.

Finalment, el Departament de Sanitat de Cicles Formatius de l'institut, em va oferir una pràctica centrada en la distribució dels medicaments en sang. Aquesta pràctica és utilitzada per ensenyar als alumnes com els medicaments s'uneixen a les proteïnes de la sang per a distribuir-se. Em va servir per establir les quantitats de reactius que necessitava per al meu experiment. Si bé, en lloc de sèrum sanguini, jo vaig fer servir sèrum de la llet.

Retornant a l'objectiu inicial de determinar si l'absorció d'un medicament pot ser modificada per la ingesta d'aliments, vaig elaborar amb tot el material i l'ajuda proporcionada, un experiment pràctic que analitzava si l'àcid acetilsalicílic quedava atrapat en les proteïnes de la llet i si es veia reduïda la seva absorció.

Amb els reactius de la pràctica de farmacologia (proporcionada per cicles) vaig realitzar proves amb diferents llets per tal de determinar si interferien en l'espectrografia i si les seves proteïnes s'unien al medicament. L'àcid acetilsalicílic, col·loquialment anomenat aspirina, va ser el medicament que vaig escollir perquè era l'utilitzat en la pràctica i, així, no havia de canviar les concentracions. A més, vaig decidir construir una simulació intestinal, seguint les recomanacions de la Dra. Calpena, fent ús dels mateixos reactius que en l'anterior assaig.

#### 4.2.2 Recollida de dades:

Assaig 1:

**Objectius:**

- Observar la separació de la llet en proteïnes i sèrum al afegir-li àcid
- Determinar si les proteïnes de la llet s'uneixen al medicament
- Observar si el sèrum de la llet interfereix en l'anàlisi de l'espectrofotòmetre.



**Material:**


- Micropipetes amb les seves corresponents puntes de pipetes
- Cubetes per a espectrofotòmetres
- Espectrofotòmetre
- 3 Eppendorfs
- Paraflim

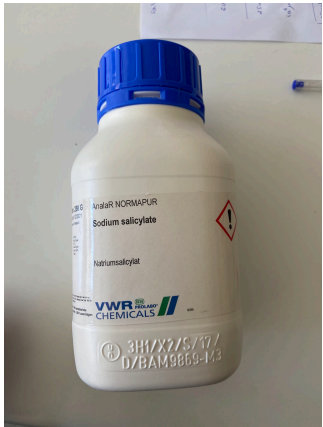

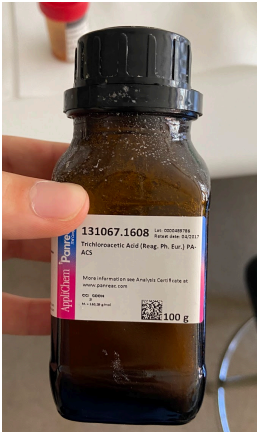




Figura 28 - Font pròpia. Material de laboratori



Figura 29 - Font pròpia. Paraflim

Nom Reactiu	Imatge etiqueta	Concentració	Perquè s'inclou?
Salicilat sòdic	 <p>Figura 30 - Font pròpia. Salicilat sòdic en un recipient</p>	<p>2,5 mg/mL</p> <p>Necessito 500µL = 0,5 mL de solució. Preparo 25 mL de dissolució, per tant, necessito 62,5 mg de Salicilat sòdic.</p>	<p>Representa el medicament</p>

Nom Reactiu	Imatge etiqueta	Concentració	Perquè s'inclou?
Salicilat sòdic		<p>0,25mg/mL</p> <p>Necessito 600µL = 0,6 mL de solució.  Preparo una dissolució de 25 mL fent una dil·lució de la dissolució de concentració 2,5mg/mL. Com que la relació entre ambdues dissolucions és 1:10, agafo 2,5 mL de la primera dissolució i afegeixo aigua destil·lada fins a enrasar a 25mL.</p>	<p>Representa el medicament.</p>
Nitrat fèrric	 <p data-bbox="422 1272 850 1335">Figura 31 - Font pròpia. Nitrat fèrric en un recipient.</p>	<p>40g/L = 40mg/mL.</p> <p>Necessito 7mL de dissolució.  Preparo una de 25mL.  Farà falta 1000mg = 1g de solut.</p>	<p>Proporciona coloració a la mostra quan reacciona amb el salicilat</p>
Àcid tricloroacètic al 10%	 <p data-bbox="438 1895 833 1957">Figura 32 - Font pròpia. Àcid tricloroacètic</p>	<p>10% en massa.  Per cada 25mL de dissolució necessito 2,5g = 2500mg de solut.</p>	<p>L'utilitzaré per a trencar les proteïnes de la llet perquè té un pH 2, aproximat al del estómac que és entre 1 i 2.</p>

Nom Reactiu	Imatge etiqueta	Concentració	Perquè s'inclou?
Aigua destil·lada	 <p data-bbox="443 904 831 965">Figura 33 - Font pròpia. Aigua destil·lada</p>	En gran quantitat	Necessària per a preparar les dissolucions.
Llet entera	 <p data-bbox="443 1406 831 1467">Figura 34 - Font pròpia. Llet entera Hacendado</p>	Necessito 500 $\mu$ L = 0,5 mL	Aliment amb el que estudiaré la interacció amb el medicament

Taula 3: Llistat de reactius

## Procediment 1 : Una recta de calibratge amb aigua

Primer, he de realitzar una recta de calibratge que relacioni l'absorbància amb la concentració, tenint l'aigua com a dissolvent. Elaboraré la recta de calibratge amb les concentracions següents:

Cubeta	0 (blanc)	1	2	3	4	5
Nitrat fèrric 40mg/mL	1mL	1mL	1mL	1mL	1mL	1mL
Aigua	1,2mL	1,1 mL	1mL	0,9 mL	0.8 mL	0.7 mL
Salicilat sòdic al 0,25mg/mL	0	100 $\mu$ L = 0,1mL	200 $\mu$ L = 0,2mL	300 $\mu$ L = 0,3mL	400 $\mu$ L = 0,4mL	500 $\mu$ L = 0,1mL

Taula 4: Concentracions de reactius en cada cubeta

Per a homogeneïtzar les solucions utilitzo Parafilm de laboratori. Cobreixo la part superior de la cubeta amb ell i agito el contingut girant-la endavant i enrere. Utilitzo a l'espectrofotòmetre una longitud d'ona de 540 nm.

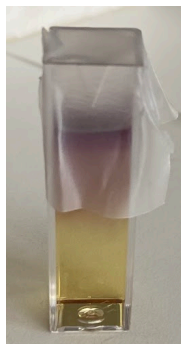


Figura 35 - Font pròpia. Cubeta coberta amb Parafilm abans de mesclar.

## Resultats 1:

L'anàlisi d'aquestes cubetes a l'espectrofotòmetre ens dona aquests resultats:

Cubeta	0	1	2	3	4	5
Absorbància	0,083	0,186	0,297	0,407	0,547	0,677
Concentració (mg/mL)	0	0,0114	0,0227	0,0341	0,0455	0,0568

Taula 5: Resultats de l'absorbància i la concentració de salicilat a la que correspon.

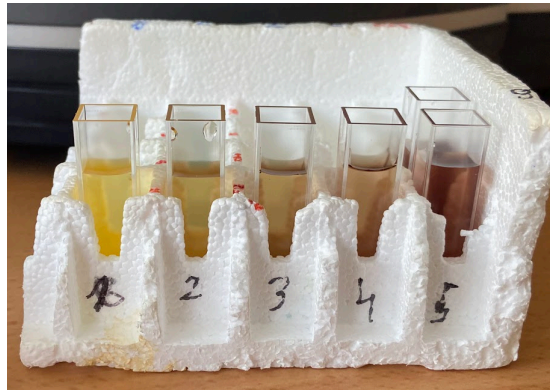


Figura 36 - Font pròpia. Cubetes per a la recta de calibratge.

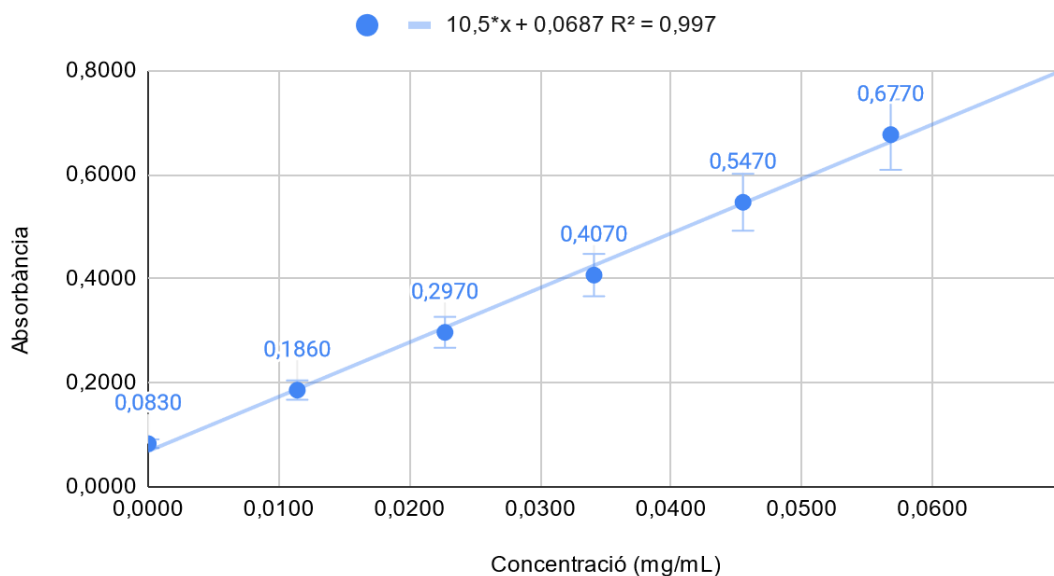
**Càlcul de les concentracions:** Els mg totals que hi ha dins de la cubeta.

$$ml \text{ de solució de salicilat} \times \frac{0,25 \text{ mg de salicilat}}{1 \text{ mL solució}} = \text{mg de salicilat en els } 2,2 \text{ mL}$$

$$\frac{\text{mg de salicilat totals en la cubeta}}{2,2 \text{ mL de solució en la cubeta}} = \text{mg de salicilat sòdic / mL de solució}$$

Representació gràfica de l'absorbància respecte la concentració:

### Recta de calibratge amb l'aigua



Gràfic 1 - Font pròpia. Absorbància (y) segons la concentració de salicilat (x). L'aigua com a dissolvent.

## Procediment 2: S'adhereix el medicament a les proteïnes de la llet?

Una vegada obtinguda la recta, esbrino si les proteïnes de la llet s'uneixen al medicament. Per fer-ho, preparo 3 mostres amb les següents quantitats de reactius:

Eppendorfs	A	B	C
H <sub>2</sub> O	250 $\mu$ L = 0,25mL	0	250 $\mu$ L = 0,25mL
Llet (entera)	0	250 $\mu$ L = 0,25mL	250 $\mu$ L = 0,25mL
Salicilat sòdic 2,5mg/mL	250 $\mu$ L = 0,25mL	250 $\mu$ L = 0,25mL	0
Àcid tricloroacètic al 10%	500 $\mu$ L = 0,5mL	500 $\mu$ L = 0,5mL	500 $\mu$ L = 0,5mL

Taula 6: Concentracions de reactius dins de cada eppendorf.

Quina és la funció de cada un?

- La mostra A serveix per a determinar l'absorbància que té la totalitat de salicilat sòdic sense llet que interfereixi.
- El mostra B mostrarà l'absorbància de la quantitat de salicilat sòdic que quedi en el sèrum (Aquella part no unida a proteïnes). Si té una absorbància més baixa que la mostra A, voldrà dir que les proteïnes s'uneixen al medicament.
- La mostra C indicarà si el sèrum de la llet interfereix, si l'absorbància no és 0, significa que el sèrum conté elements que l'espectrofotòmetre detecta.

A continuació centrifugo el contingut de les 3 mostres durant 10 minuts a 8000 revolucions. És important col·locar les 3 mostres equilibrades (en massa) entorn a l'eix de gir per a no interferir en la cinètica dels girs. Per tant, afegeixo un eppendorf ple d'aigua destil·lada del mateix pes que la mostra.

L'àcid desnaturalitzarà les proteïnes de la llet, produïnt que precipitin i es formi un coàgul.



Figura 37 - Font pròpia. Centrifugadora.

Una vegada centrifugat el contingut dels eppendorf, pipetejo 200 $\mu$ L = 0,2 mL del sèrum de cada eppendorf i ho traspasso a una cubeta neta. A cada una hi afegeixo:

- 1 mL d'aigua destil·lada
- 1 mL de nitrat fèrric 40 mg/mL.

Per finalitzar, utilitzo l'espectrofotòmetre amb una radiació de la mateixa longitud d'ona, 540 nm.

## Resultats 2:

Els resultats obtinguts són els següents:

Eppendorfs	A (sense llet)	B (llet +salicilat sòdic)	C (llet)
Absorbàncies	0.707	0.539	0.004
Anàlisi dels resultats obtinguts	Com que aquest no conté llet, l'absorbància és respecte a la quantitat total de medicament que hi ha a l'eppendorf A i B. Em serveix per a veure si l'absorbància es veu modificada amb la llet. Podré veure la quantitat de salicilat sòdic total.	Aquest conté llet i medicament. Com es pot veure, l'absorbància ha disminuït respecte l'A. Això vol dir que part del medicament s'ha quedat en les proteïnes i no està present en el sèrum.	La seva funció és observar si el sèrum de la llet interfereix i és detectat per l'espectrofotòmetre. Com es veu, la seva interferència és mínima.

Taula 7: Resultats obtinguts de cada eppendorf.

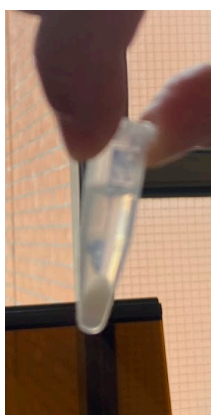


Figura 38 - Font pròpia. Aspecte d'un eppendorf amb llet. Podem observar les proteïnes desnaturalitzades al fons.

### Procediment 3: Diferents tipus de llet interfereixen en l'espectrofotòmetre? Donen absorbàncies diferents?

A partir dels resultats obtinguts, realitzaré el mateix procediment amb diferents llets i faré una comparació dels resultats. La finalitat d'aquest procediment és averiguar si les diferents llets tenen absorbàncies diferents.

Preparo dos eppendorf, un model B i un model C, amb diferents llets: entera, semidesnatada, desnatada, entera rica en calci i de soja. La mostra C em permetrà determinar si el sèrum de cada llet interfereix.

Eppendorfs	B	C
H2O	0	250µL = 0,25mL
Llet	250µL = 0,25mL	250µL = 0,25mL
Salicilat sòdic 2,5mg/mL	250µL = 0,25mL	0
Àcid tricloroacètic al 10%	500µL = 0,5mL	500µL = 0,5mL

Taula 8: Concentracions de reactius dins de cada eppendorf, reduït a B i C.

Centrifugo les mostres 10 minuts a 8000 revolucions. A continuació, afegeixo 1 mL d'aigua i 1 mL de nitrat fèrric 40 mg/mL i faig espectrofotometria corresponent a 540 nm.

### Resultats 3:

Els resultats obtinguts mostren valors per sobre de l'absorbància de la cubeta sense llet (considerada el patró) i per tant, he deixat algunes mostres reposar 24 h per assegurar-me que la proteïna desnaturalitzada ha sedimentat correctament. A les 24h es repeteix l'espectre.

Llet	Afegim	Absorbància eppendorf B	24h
Sense llet, 0,25 mL d'aigua destil·lada	0,25 mL salicilat sòdic (2,5mg/mL) i 0,5 mL tricloroacètic (10%).	0.729 (En aquest s'ha substituït la llet per aigua)	—
Desnatada	0,25 mL salicilat sòdic (2,5mg/mL) i 0,5 mL tricloroacètic (10%).	0.727	—
Semidesnatada	0,25 mL salicilat sòdic (2,5mg/mL) i 0,5 mL tricloroacètic (10%).	0.689	—
Entera amb calci	0,25 mL salicilat sòdic (2,5mg/mL) i 0,5 mL tricloroacètic (10%).	0.732	0.530
De soja	0,25 mL salicilat sòdic (2,5mg/mL) i 0,5 mL tricloroacètic (10%).	0.862	0.570
Entera (la de la prova dels eppendorf)	0,25 mL salicilat sòdic (2,5mg/mL) i 0,5 mL tricloroacètic (10%).	0.539	—

Taula 9: Absorbàncies de les diferents llets.

Donada la disminució en l'absorbància, considero que es podria haver centrifugat a més velocitat o durant més temps.

En els resultats observo que la mostra sense llet presenta una absorbància superior a 0.707. El valor correspon a la mostra A del procediment 2. És una mostra que conté la mateixa quantitat de salicilat sòdic, per tant, en el valor de la taula 9 detectem un error. Aquest error té una absorbància de 0.083, ho detectem en la mostra patró, com s'observa en la Figura 40.



Per a calcular les concentracions, tinc en compte que tenen la mateixa concentració inicial:

$$0,2 \text{ mL de solució que col·loquem a l'espectrofotòmetre} \cdot \frac{0,625 \text{ mg de salicilat}}{1 \text{ mL de solució a l'ependorf}} = 0,125 \text{ mg de salicilat}$$

$$\frac{0,125 \text{ mg de salicilat}}{2,2 \text{ mL de solució}} = 0,056 \text{ mg de salicilat /mL}$$

A partir de l'equació obtinguda en la recta de calibratge amb l'aigua (gràfic 1), procedeix a calcular la concentració en cada una de les diferents mostres de llet estudiades:

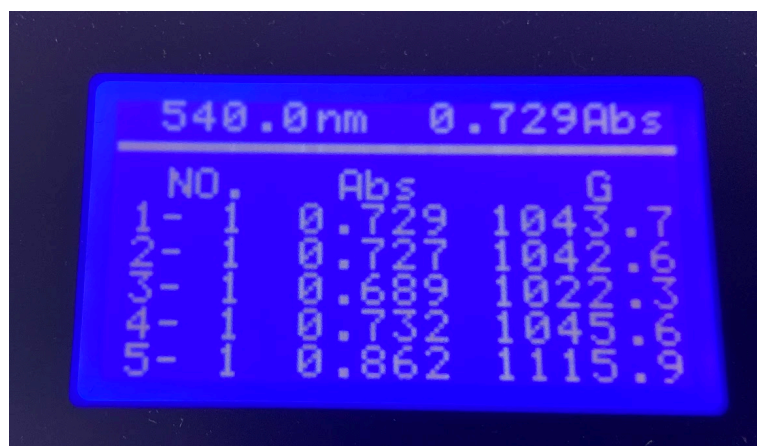
$$y = 10,5 \cdot x + 0,0687$$

(y és l'absorbància i x la concentració)

És important dir que, com he obtingut un 0,083 d'absorbància en la cubeta 0 o patró, resto aquesta absorbància a les dades anteriors abans de fer els càlculs. Substitueixo y per A-0,083 (A=absorbància) i resolc l'equació per a trobar la concentració (x).

llet	Concentració
Desnatada	0,0548 mg/mL
Semidesnatada	0,0512 mg/mL
Entera amb calci	0,0360 mg/mL
Soja	0,0398 mg/mL
Entera bàsica	0,0369 mg/mL
sense llet	0,0550 mg/mL

Taula 10: Concentracions de salicilat sòdic en els sèrum de les llets.



Imatge 39 : Font pròpia. Primers resultats del sèrum de les diferents llets al afegir àcid tricloracètic i aigua i centrifugar; seguint el model d'ependorf B. Veiem que el 4 i 5 són superiors al blanc (1).

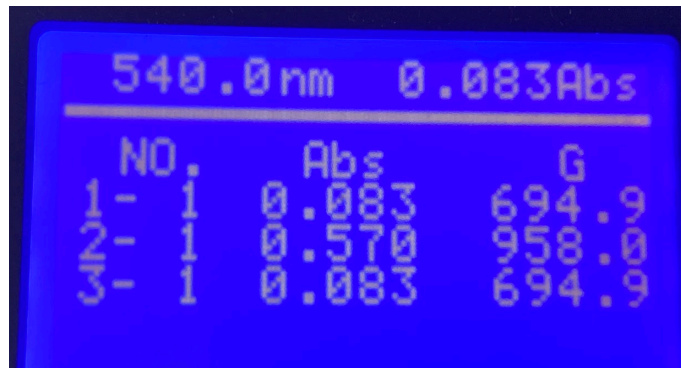


Figura 40: Font pròpia. L'absorbància d'una cubeta blanc (1) i del suero d'un eppendorf B amb llet de soja (2) després d'haver reposat 24h

## Assaig 2:

### Objectius:

Un cop observada la interacció entre la proteïna de la llet i el medicament, vull determinar si la proteïna de la llet unida al medicament travessa la membrana intestinal o si és el sèrum el que ho fa.

La hipòtesis és: el medicament present en el sèrum travessarà la membrana intestinal però la fracció unida a proteïnes no, perquè el volum de les molècules serà massa gran.

### Materials:

- Solució tampó 7,4

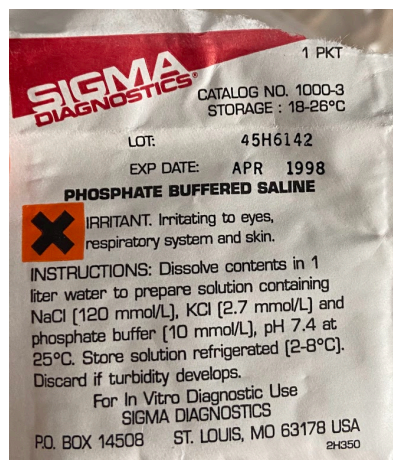


Figura 41: Font pròpia. Paquet de la solució tampó.

- Aigua destil·lada
- Nitrat fèrric 40 mg/ mL (especificat amb imatge en els materials de l'assaig 1)
- Salicilat sòdic al 0,25mg/mL (especificat amb imatge en els materials de l'assaig 1)
- Budell animal
- Llet entera (especificat amb imatge en els materials de l'assaig 1)

#### Procediment 4: Elaboració d'una recta de calibratge amb solució tampó per a la simulació d'una absorció intestinal.

A continuació, vull fer una simulació d'una absorció intestinal. Per fer-ho, submergiré un budell (amb uns reactius especificats més endavant) en una solució tampó 7,4 a 37 °C.

Caldrà agafar mostres de la solució exterior per a determinar si el medicament introduït en el budell ha passat a la solució tampó. Per tant, realitzo una nova recta de calibratge, en aquest cas, amb la solució tampó com a dissolvent en lloc de l'aigua, que relacioni l'absorbància amb la concentració.

Preparo 500 mL de solució tampó 7,4. Per a l'elaboració de la recta de calibratge preparo les mostres amb els reactius recollits en la següent taula:

Cubeta	0 (blanc)	1	2	3	4	5
Nitrat fèrric 40mg/mL	1mL	1mL	1mL	1mL	1mL	1mL
Solució tampó 7,4	1,2mL	1,1 mL	1mL	0,9 mL	0.8 mL	0.7 mL
Salicilat sòdic al 0,25mg/mL	0	100µL = 0,1mL	200µL = 0,2mL	300µL = 0,3mL	400µL = 0,4mL	500µL = 0,1mL

Taula 11: Quantitat de reactius en cada cubeta. Les mateixes proporcions utilitzades en la recta amb aigua com a dissolvent.

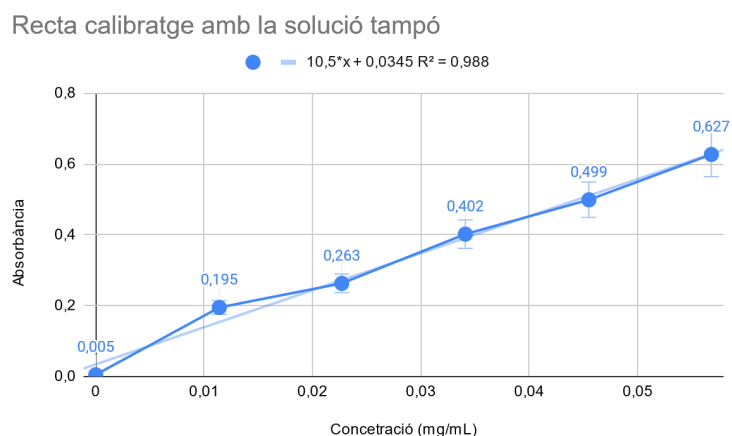
#### Resultats 4 : Recta de calibratge amb solució tampó.

Els resultats obtinguts en l'espectrofotòmetre són els següents:

Cubeta	0	1	2	3	4	5
Absorbància	0,005	0,195	0,263	0,402	0,499	0,627
Concentració (mg/mL)	0	0,0114	0,0227	0,0341	0,0455	0,0568

Taula 12: Resultats de les absorbàncies de la recta de calibratge amb solució tampó.

A partir dels càlculs realitzats en l'apartat de resultats 1, he extret les concentracions (taula 12) de salicilat sòdic de cada cubeta. Són les mateixes que les utilitzades en la recta de calibratge de l'aigua perquè he introduït en cada cubeta les mateixes quantitats de reactius, l'únic reactiu que canvia és la solució tampó.



Gràfic 2: Resultats de l'espectrofotòmetre amb solució tampó. En l'eix X la concentració i en l'eix Y l'absorbància.

### Procediment 5 : Simulació amb budells

Per a la realització d'aquesta part experimental he utilitzat un budell adquirit en la Carnisseria la Lleidatana, mercat de Sant Ildefons, el qual s'utilitza per a la fabricació d'embotits.

Primer, netejo els dos trossos de budell amb sèrum fisiològic, els dono la volta, la part exterior a l'interior i en lligo un extrem. Ompló els budells amb els següents reactius:

Budell	1 (sense llet)	2 (amb llet)
Salicilat sòdic 25 mg/mL Preparem 25 mL amb 0.625g	10 mL	10 mL
Àcid tricloroacètic al 10%	10 mL	10 mL
Llet entera	En lloc de llet, 10 mL d'aigua	10 mL

Taula 13: Reactius dels budells

Enraso un vas de precipitats fins a 400 mL amb la dissolució tampó 7,4 i preparo el muntatge següent:

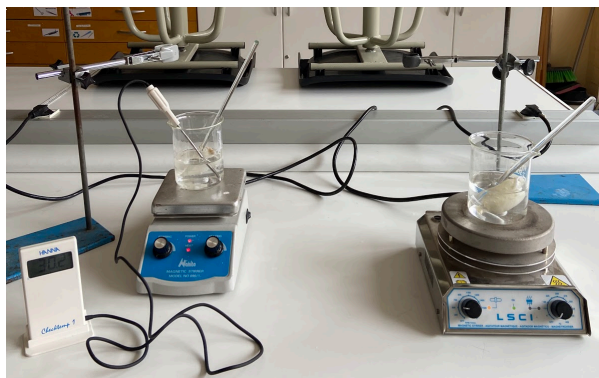
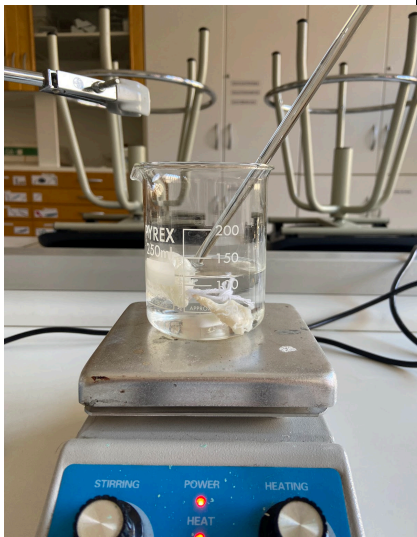
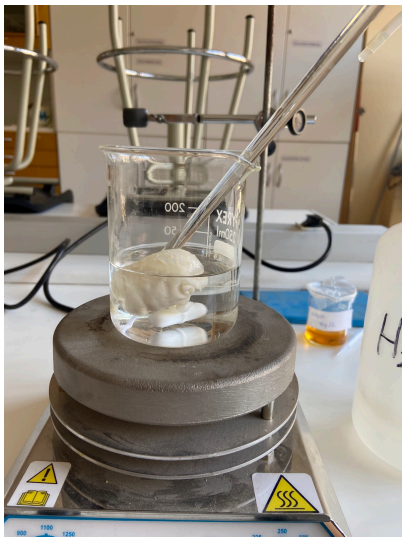


Figura 42: Font pròpia. Un agitador magnètic, un vas de precipitats amb una mosca que conté 400 mL de solució tampó 7,4.

Aproximo la temperatura a 37°C i el deixo en agitació constant.

**Resultats 5 :**

Després de 24h els resultats obtinguts són els següents:

Budell	1 (sense llet)	2 (amb llet)
Imatge després	 <p>Figura 43: Font pròpia. El budell conté Salicilat sòdic, àcid i aigua destil·lada.</p>	 <p>Figura 44: Font pròpia. El budell conté salicilat sòdic, àcid i llet.</p>
Absorbància amb: 0,5 mL de solució exterior 1 mL d'aigua destil·lada 1 mL de nitrat fèrric (40 g/L)	3.091	2.993
Absorbància amb: 0,2 mL de solució exterior 1 mL d'aigua destil·lada 1 mL de nitrat fèrric (40 g/L)	1.693	1.481
Absorbància amb: 0,02 mL de solució exte- rior 1.18 mL d'aigua des- til·lada 1 mL de nitrat fèrric (40 g/L)	0.381	0.327

Taula 14: Resultats: Absorbàncies del budells.

### Càlculs de les concentracions:

Tenim l'equació de la recta (gràfic 2):  $y = 10,5 \cdot x + 0,0345$

On  $y$  és l'absorbància i  $x$  la concentració. Utilitzem les dades de la quarta fila de la taula 14 com a incògnita  $y$ .

$$\text{Budell 1 (sense llet)} : 0,381 = 10,5x + 0,0345$$

$$x = \frac{0,381 - 0,0345}{10,5}$$

$$x = 0,0330 \text{ mg en } 0,02 \text{ mL}$$

$$\text{Budell 2 (Amb llet)} : 0,327 = 10,5x + 0,0345$$

$$x = \frac{0,327 - 0,0345}{10,5}$$

$$x = 0,0279 \text{ mg en } 0,02 \text{ mL}$$

Tenint en compte que hem utilitzat 0,02 mL de la solució exterior i que el vas de precipitats conté 150 mL de volum, realitzem l'equació següent:

$$150 \text{ mL} \cdot \frac{x \text{ mg de salicilat}}{0,02 \text{ mL de solució exterior}} = \text{mg totals de salicilat que han passat}$$

$$\text{Budell 1 (sense llet)} : 150 \cdot \frac{0,0330 \text{ mg de salicilat}}{0,02 \text{ mL de solució exterior}} = 247,5 \text{ mg totals que han passat}$$

$$\text{Budell 2 (amb llet)} : 150 \cdot \frac{0,0279 \text{ mg de salicilat}}{0,02 \text{ mL de solució exterior}} = 209,25 \text{ mg totals que han passat}$$

En cada budell hi vem posar 250 mg de salicilat sòdic, l'equivalent a la meitat d'una aspirina.

$$10 \text{ mL de solució en un budell} \cdot \frac{25 \text{ mg de salicilat sòdic}}{1 \text{ mL de solució}} = 250 \text{ mg de salicilat sòdic}$$

A les 24h observem que en la mostra amb llet (budell 2), la solució tampó conté menys quantitat de medicament.

### 4.2.3 Resultats experimentals:

En el procediment 2 observo que mentre l'absorbància obtinguda en la mostra A (sense llet) és de 0.707, l'obtinguda en la mostra B (amb llet) és només de 0.539. Per tant, l'absorbància del sèrum es redueix significativament en la mostra que conté llet, a conseqüència de la unió del medicament (salicilat sòdic) a les proteïnes.

El procediment experimental 3 constata que no tots els tipus de llet influeixen per igual en l'absorció. D'una banda (taula 9), es detecta una major absorbància en les proves amb llet desnatada (0.644 amb l'error restat) i amb llet semidesnatada (0.606 amb l'error restat) que en la prova amb la llet entera (0.539). Tenint en compte que la quantitat de proteïnes que contenen és igual en els tres tipus de llet, però que la quantitat de greixos varia, em porta a pensar que no només les proteïnes influeixen en l'absorció, sinó que també ho fan els greixos.

D'altra banda, les mostres amb llet desnatada i semidesnatada donen una absorbància pràcticament igual a la de la mostra sense llet (0.646 amb l'error restat). Per tant, dedueixo que no influeixen en l'absorció de l'àcid acetilsalicílic.

Per últim, la llet de soja i la llet entera rica en calci presenten les absorbàncies més baixes. La de soja presenta 0.487 (amb l'error restat) i l'entera rica en calci 0.447 (amb l'error restat). S'ha de tenir en compte que la llet de soja conté més proteïnes, vitamines i calci que les llets desnatada, semidesnatada i entera (Annex 7.2). Igualment, s'ha de considerar que la llet entera rica en calci conté la concentració més alta de calci (180 mg/100 mL) i de proteïnes (3,9 mg/ 100 mL) que qualsevol de les llets utilitzades. Dedueixo que el medicament forma complexos, no només amb les proteïnes, sinó també amb el calci i les vitamines. Els complexos precipiten amb l'àcid, reduint-se així la concentració de salicilat sòdic en el sèrum.

En el procediment 5 he pogut demostrar que la llet modifica el pas del medicament a través de la membrana del budell. En els anteriors procediments experimentals he inferit que el salicilat sòdic s'uneix a proteïnes de la llet, entre altres. En aquest últim assaig volia comprovar si la fracció de medicament unida a proteïnes travessava la membrana intestinal. Si ho aconseguia, es demostrava que aquesta unió era irrellevant en l'absorció, però si, per contra, no ho aconseguia, quedava palesa la seva influència en l'absorció.

Els resultats de l'experiment és que no travessa la membrana. Per tant, la llet, en provocar que el medicament s'uneixi a les seves proteïnes, genera complexos que no poden creuar la membrana, impeding la seva absorció.

## 5. CONCLUSIONS

Puc afirmar, en cert grau, que la hipòtesi general formulada a l'inici, és certa: els aliments influeixen en l'absorció de medicaments.

I dic en cert grau perquè, encara que hi ha una gran quantitat d'interaccions produïdes per aliments, no és possible definir-les totes. Hi ha diferents graus d'afectació, diferents motius d'interacció, i diferents efectes. Els graus en els quals afecta un aliment a un medicament són molt variats. Per exemple, el suc de taronja és inòcua per l'acetaminofèn, però té un efecte significatiu en l'absorció de Ferrocur; perquè és essencial mantenir un pH àcid per a assegurar que el suplement es pugui absorbir.

Les interaccions d'un aliment sobre un medicament poden donar-se habitualment o poden ser estranyes i específiques d'un component concret. Per exemple, existeixen interaccions comunes, com és la unió a proteïnes, causada per un ampli ventall d'aliments sobre un nombre molt extens de fàrmacs. En canvi, existeixen interaccions específiques, com és el cas de la Warfarina i la vitamina K. La vitamina K té un efecte en l'organisme que és contrari a l'efecte terapèutic de la Warfarina. Interacció que no s'observa en altres medicaments.

Els factors més habituals que determinen els efectes d'un aliment sobre un medicament estan relacionats amb els factors que determinen l'absorció intestinal com: el pH (suc àcid i Ferrocur) o el temps de contacte (la lactosa de la llet i l'acetaminofèn). Afavoreixen el manteniment de la molècula en un estat determinat, eviten que el medicament sigui molt abrasiu per l'intestí o augmenten i disminueixen el temps de contacte, entre altres. Però, amb la recerca bibliogràfica he descobert que els aliments, no només afecten en l'absorció sinó també en la distribució. Un exemple és la Warfarina amb l'albumina, present en la llet. El medicament presenta un alt percentatge d'unió a proteïnes i quan s'uneix a l'albumina no té una distribució tan àmplia, queda limitada pel desplaçament de la proteïna.

Amb l'experiment pràctic he constatat la hipòtesi acotada: l'absorció de l'àcid acetilsalicílic es veu modificada per la unió a proteïnes de la llet.

I, més enllà de corroborar la hipòtesi, he descobert una possible influència dels greixos de la llet. La llet semidesnatada i desnatada presenten una absorbència pràcticament idèntica a la mostra patró i el seu contingut de proteïnes és igual al de la llet entera que, al contrari té un contingut de greixos més elevat. (Annexe 7.2)

També he intuït que el medicament forma complexos, no només amb les proteïnes, sinó també amb el calci i les vitamines, ja que els experiments amb la llet de soja i amb la llet entera enriquida amb calci presenten les absorbències més baixes.

En definitiva, l'elaboració d'aquest TR, concretament, la recerca d'informació teòrica m'ha permès obtenir una pinzellada de disciplines com la farmàcia i l'espectrometria, totalment desconegudes per mi abans de començar l'investigació. L'execució de l'experiment pràctic m'ha permès dur a terme un treball de laboratori que difícilment es realitza en el dia a dia acadèmic de l'institut i que m'ha aportat molt. La meua breu estança en el laboratori m'ha ajudat a certificar les meves inquietuds d'estudiar aquest camp de la ciència.

Per a complir amb l'objectiu del treball de difondre la importància de les interaccions entre medicaments i aliments, he creat un tríptic (Annexe 7.3) que es podria repartir en centres de salut.



## 6. BIBLIOGRAFIA

- [1] Enciclopèdia catalana [en línia] [Consultat: 16 Maig 2022]  
<https://www.enciclopedia.cat/ec-gec-0084562.xml>
- [2] Hospital Severo Ochoa, Madrid. (No especificat l'any). *Glosario de algunos términos farmacocinéticos i biofarmacéuticos* [en línia] [Consultat: 18 Maig 2022]. Disponible a internet: <[https://gruposedetrabajo.sefh.es/pkgen/images/stories/MANUAL\\_FIR/Diccionario\\_PK.pdf](https://gruposedetrabajo.sefh.es/pkgen/images/stories/MANUAL_FIR/Diccionario_PK.pdf)>
- [3] LE, J. (Oct, 2020). *Manual MSD; versión para profesionales*. [en línia] [Consultat: 21 Abril 2022]. Disponible a internet: < <https://www.msmanuals.com> >
- [4] BELTRAN PRIETO, P. (no s'especifica any) *Médico+ : Las 12 partes de los intestinos y sus funciones*. [en línia]. [Consultat: 25 Juny 2022]. Disponible a internet: <<https://medicoplus.com/medicina-general/partes-intestinos>>
- [5] SALVO-ROMERO, E. ; ALONSO-COTONER, C. ; PARDO-CAMACHO, C.; CASADO-BEDMAR, M.; VICARIO M. (2015) “*Función barrera intestinal y su implicación en enfermedades digestivas*”. Revista Española de enfermedades digestivas. Vol. 107, Nº 11, pp. 686-696 [Consultat: 18 de Juny 2022].  
[https://scielo.isciii.es/pdf/diges/v107n11/es\\_revision.pdf](https://scielo.isciii.es/pdf/diges/v107n11/es_revision.pdf)
- [6] BENNER, G. ; STEVENS, C. (2018). *Farmacología básica*. 5ª ed. Barcelona: Elsevier.
- [7] RANG, H. ; DALE, M.; RITTER, J. ; MOORE, P. . *Farmacología*. 5ª ed. Barcelona: Elsevier.
- [8] “*Tema 1: Farmacocinética; Absorción y vías de administración*” Juventud médica. [en línia] [Consultat: 29 Abril 2022].  
Disponible a internet: <https://www.youtube.com/watch?v=bhbAeCIFVwQ>
- [9] A. FORMENTINI, E. “*Conceptos básicos y alcances de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia*” Universidad del Litoral. [en línia] [Consultat: 3 Març 2022]. Disponible a internet: <http://grupomontevideo.org/ndca/casaludanimal/wp-content/uploads/2019/05/Formentini-EA-2018-Conceptos-b%C3%A1sicos-y-alcances-de-los-estudios-de-bioequivalencia-1.pdf>
- [10] “*Farmacocinética*” Medicina Ilustrada. [en línia] [Consultat: 9 Maig 2022]. Disponible a internet: <<https://www.youtube.com/watch?v=-TqUoWYIzm8>>
- [11] “*Absorción: Farmacocinética*” Medicina Ilustrada. [en línia] [Consultat: 9 Maig 2022]. Disponible a internet: <<https://www.youtube.com/watch?v=5dPAeakTnIA> >
- [12] DELGADO, O. (Gener 2000) “*Guía de administración de medicamentos vía oral*” [en línia] [Consultat: 16 Maig 2022]. Disponible a internet: <<https://www.elcomprimido.com/FARHSD/BASESGUIAADMORAL.html>>
- [13] DIEGO MAYA, J. (1 Maig 2007) “*Medwave: Farmacocinética, absorción y distribución*” [en línia] [Consultat: 28 Juny 2022]. Disponible a internet: <<https://www.medwave.cl/puestadia/cursos/3449.html>>
- [14] “*Distribución: Farmacocinética*” Medicina Ilustrada. [en línia] [Consultat: 28 Juny 2022]. Disponible a internet: < <https://www.youtube.com/watch?v=WyQIKuStjVk> >
- [15] Práctica 4. Colorimetría [en línia] [Consultat: 21 Juny 2022]. Disponible a internet: <<http://www.qfa.uam.es/labqui/practicas/practica4.pdf>>

[16] DRAKE, V. (2020) “*Drug-nutrient interaction*” Linus Pauling institute, Oregon institute. [en línia] [Consultat: 8 Agost 2022]. Disponible a internet: <<https://lpi.oregonstate.edu/mic/drug-nutrient-interactions>>

[17] “*Metabolismo del hierro (absorción, metabolismo, almacenamiento)*” Gladys de la Cruz Biology. [en línia] [Consultat: 14 Maig 2022]. Disponible a internet: <https://www.youtube.com/watch?v=LHvtZXvLTaQ>

[18] “*Oxidación del sulfato ferroso a sulfato férrico en medio ácido*” Rulo Caba. [en línia] [Consultat: 16 Maig 2022]. Disponible a internet: <https://www.youtube.com/watch?v=F4vBp8su2fc>

[19] AEMPS (Juny 2019) “*Ficha tècnica A.A.S.*” [en línia] [Consultat: 16 Maig 2022]. Disponible a internet: <[https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/42991/FT\\_42991.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/42991/FT_42991.pdf)>

[20] PURIFICACIÓN GÓMEZ-ÁLVAREZ SALINAS (2001) “*Medicamentos y alimentos: Interacciones*” Nutrifarmacia. [en línia] [Consultat: 15 agost 2022]. Disponible a internet: <[https://www.academia.edu/36823276/Medicamentos\\_y\\_alimentos\\_interacciones](https://www.academia.edu/36823276/Medicamentos_y_alimentos_interacciones)>

[21] S.S.A. (2005) “*Doxiciclina (Ficha tècnica)*” Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables para farmacias. [en línia] [Consultat: 4 Setembre 2022]. Disponible a internet: <[http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi\\_2k8/prods/PRODS/74.HTM](http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/74.HTM)>

[22] ALVARADO YARASCA, Á. (2016) “*Estudio de la biodisponibilidad relativa de sulfametoxazol*” Horizonte médico. [en línia] [Consultat: 2 febrer 2022]. Disponible a internet: <<https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-interacciones-alimentos-medicamentos-consejos-desde-farmacia-13026485>>

Aquests articles i treballs em van servir per a enfocar la part pràctica:

DAZA CALDERÓN, M.L. (2013) “*Biodisponibilidad y bioequivalència in vitro en cápsulas de amoxicilina de 500mg*” Universidad Mayor de San Andrés. [en línia] [Consultat: 18 febrer 2022]. Disponible a internet: <[http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=S2310-02652013000100011&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=S2310-02652013000100011&script=sci_arttext)>

[15] Pràctica 4. Colorimetria [en línia] [Consultat: 21 Juny 2022]. Disponible a internet: <<http://www.qfa.uam.es/labqui/practicas/practica4.pdf>>

VÁZQUEZ-BLANCO, M. (Junio 2015) “*Revisión bibliográfica de los excipientes y su papel en la absorción de medicamentos*” Trabajo de fin de grado, facultad de farmacia Miguel Hernández [en línia] [Consultat: 5 Març 2022]. Disponible a internet: <<http://dspace.umh.es/bitstream/11000/2121/1/TFG%20Soler%20Carre%C3%B1o%2C%20Miguel.pdf>>

SOLER-CARREÑO, S. ; GONZÁLEZ-FREIRE, L. ; DÁVILA-POUSA, M. ; CRESPO-DIZ, C. “*Determinación del pH como criterio de calidad en la elaboración de fórmulas magistrales orales líquidas*” Farm Hosp.2018;42(6):221-227 [en línia] [Consultat: 9 Març 2022]. Disponible a internet: <[https://scielo.isciii.es/pdf/fh/v42n6/es\\_2171-8695-fh-42-06-221.pdf](https://scielo.isciii.es/pdf/fh/v42n6/es_2171-8695-fh-42-06-221.pdf)>

RIVAS-MONTOYA, E. (2014) “*Desarrollo de un prototipo simulador del tracto gastrointestinal mediante reactores químicos automatizados*” Tesis doctoral, Facultad de Ciencias, Universidad de Málaga (riuma) [en línia] [Consultat: 25 Març 2022]. Disponible a internet: <[https://riuma.uma.es/xmlui/bitstream/handle/10630/8635/TDR\\_RIVAS\\_MONTOYA.pdf?sequence=1](https://riuma.uma.es/xmlui/bitstream/handle/10630/8635/TDR_RIVAS_MONTOYA.pdf?sequence=1)>

La part pràctica es va basar en els següents treballs i pràctiques, com ja explico en profunditat en la introducció.

ASENSIO-GRAU, A. ; CALVO-LERMA, J. ; HEREDIA-GUTIÉRREZ, A. ; ANDRÉS-GRAU, A  
“Desarrollo de un prototipo simulador del tracto gastrointestinal mediante reactores químicos automatizados” *Ciència y tecnología dels aliments*, Universitat Politècnica de València [en línia]  
[Consultat: 24 de Febrer 2022]. Disponible a internet:  
<<https://m.riunet.upv.es/bitstream/handle/10251/158446/Heredia%3BAensio%3BCalvo%20-%20SIMULACI%C3%93N%20IN%20VITRO%20DE%20LA%20DIGESTI%C3%93N%20GASTROINTESTINAL%20DE%20ALIMENTOS.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>

#### **Altres articles d'interès:**

Christina S. Wona, Nicholas H. Oberliesb, and Mary F. Painea [2012 Novembre] *Mechanisms Underlying Food-Drug Interactions: Inhibition of Intestinal Metabolism and Transport* [en línia]

Mohamed Abd Elgadir Saeed [Gener 2019] *Food-drug interactions and their clinical implications: Selected investigations*[en línia]

Disponible a internet: < <https://www.researchgate.net/publication/331805301> >

Aquesta és una presentació sobre la lliberació del fàrmac, no s'ha mencionat el treball però és interessant:

BERMEJO, M. (2003) “*Estudios de liberación*” Universitat de València, departament de farmàcia i de tecnologia farmacèutica. [en línia] [Consultat: 22 febrer 2022]. Disponible a internet: <<https://www.uv.es/~mbermejo/LiberacionTema26.pdf>>

## 7. ANNEXOS

### 7.1 Assajos realitzats en la part pràctica

#### 7.1.1 Recta de calibratge amb aigua com a dissolvent

Abans de fer la recta de calibratge de l'assaig 1 procediment 1, vaig realitzar-la amb una taula de volums errònies per error:

Preparo 6 cubetes amb les concentracions següents:

Cubeta	0 (blanc)	1	2	3	4	5
H <sub>2</sub> O	1mL	1mL	1mL	1mL	1mL	1mL
Nitrat fèrric 40mg/mL	1,2mL	1mL	1mL	1mL	1mL	1mL
Salicilat sòdic al 0,25mg/mL	0	100µL = 0,1mL	200µL = 0,2mL	300µL = 0,3mL	400µL = 0,4mL	500µL = 0,1mL

Taula 15: Concentracions de reactius

Nota: Aquestes quantitats són errònies degut a que hi ha volums diferents en cada proveta, una vegada obtinguts els resultats, si funciona, modificarem els volums per a que totes les cubetes tinguin el mateix.

Les absorbàncies després d'analitzar-les amb l'espectrofotòmetre, amb una longitud d'ona de 540 nm, són:

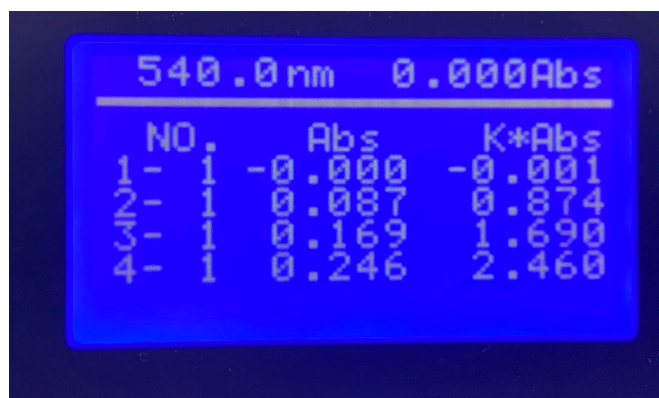


Figura 45: Imatge del resultat que mostra l'espectrofotòmetre de les 4 primeres cubetes.

Cubeta	0	1	2	3	4	5
Absorbànc-ia	0	0.087	0.169	0.246	0.390	0.499

Taula 16: Resultats de la imatge en taula

### 7.1.2 Muntatge del budell

Abans de realitzar el muntatge del budell de l'assaig 2, procediment 5, vaig preparar el budell amb unes concentracions massa baixes.

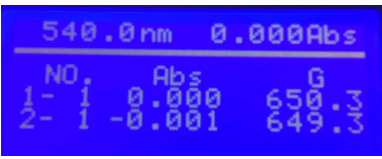

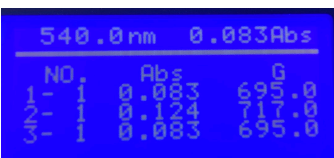


Figura 46: Un agitador magnètic amb un vas de precipitats amb una mosca, omplert amb 400 mL de solució tampó 7,4.

Eppendorfs	A
H <sub>2</sub> O	500 $\mu$ L = 0,5 mL
Llet (entera)	0
Salicilat sòdic 2,5 mg/mL	500 $\mu$ L = 0,5 mL
Àcid tricloroacètic al 10%	1000 $\mu$ L = 1 mL

Taula 17: Concentracions de reactius

Aproximem la temperatura a 37 graus i el deixem en agitació constant. Mostreig:

Hores	Afegim	Resultats	Temperatura (°C)
36 min	Agafem 0,2 mL de mostra Afegim 1 mL d'H2O i 1 mL de nitrat fèrric		37
23h	Agafem 0,2 mL de mostra Afegim 1 mL d'H2O i 1 mL de nitrat fèrric		29,9
48h	Agafem 0,2 mL de mostra Afegim 1 mL d'H2O i 1 mL de nitrat fèrric		29,9

Taula 18. Absorbàncies

L'espectrofotòmetre no detecta cap substància fora del budell fins a les 48h, per tant, el problema pot estar en la quantitat de reactius.

## 7.2 Característiques i propietats de les diferents llets

Llet desnatada:

Información nutricional	Como se vende por 100 g / 100 ml	Como se vende por porción (250ml)	Comparado con: Leche desnatada
Energía	149 kj (35 kcal)	372 kj (87 kcal)	-1 %
Grasas	0,3 g	0,75 g	-15 %
Grasas saturadas	0,2 g	0,5 g	+1 %
Hidratos de carbono	4,9 g	12,2 g	+2 %
Azúcares	4,9 g	12,2 g	+2 %
Fibra alimentaria	?	?	
Proteínas	3,2 g	8 g	-2 %
Sal	0,13 g	0,325 g	+7 %
Calcio	110 mg	275 mg	-12 %
Fruits, vegetables, nuts and rapeseed, walnut and olive oils (estimate from ingredients list analysis)	0 %	0 %	

Figura 47. Extreta de: <https://es.openfoodfacts.org/producto/8480000108487/leche-desnatada-hacendado>

Llet semidesnatada:

Información nutricional	Como se vende por 100 g / 100 ml	Como se vende por porción (Un vaso 250 ml)	Comparado con: Leche semidesnatada
Energía	194 kj (46 kcal)	485 kj (115 kcal)	+1 %
Grasas	1,6 g	4 g	+2 %
Grasas saturadas	1,1 g	2,75 g	+5 %
Hidratos de carbono	4,8 g	12 g	+1 %
Azúcares	4,8 g	12 g	+1 %
Fibra alimentaria	?	?	
Proteínas	3,1 g	7,75 g	-2 %
Sal	0,13 g	0,325 g	+10 %
Calcio	110 mg	275 mg	-4 %
Fruits, vegetables, nuts and rapeseed, walnut and olive oils (estimate from ingredients list analysis)	0 %	0 %	

Figura 48. Extreta de: <https://es.openfoodfacts.org/producto/8480000107480/leche-semidesnatada-hacendado>

Llet entera:

Información nutricional	Como se vende por 100 g / 100 ml	Como se vende por porción (250 ml)	Comparado con: Leche entera
Energía	264 kj (63 kcal)	660 kj (158 kcal)	-0 %
Grasas	3,6 g	9 g	-
Grasas saturadas	2,4 g	6 g	-
Hidratos de carbono	4,6 g	11,5 g	-1 %
Azúcares	4,6 g	11,5 g	-1 %
Fibra alimentaria	?	?	
Proteínas	3,1 g	7,75 g	-
Sal	0,13 g	0,325 g	+8 %
Calcio	110 mg	275 mg	-
Fruits, vegetables, nuts and rapeseed, walnut and olive oils (estimate from ingredients list analysis)	0 %	0 %	

Figura 49. Extreta de: <https://es.openfoodfacts.org/producto/8480000106483/leche-entera-hacendado>

Llet entera rica en calci:



Figura 50. Extreta de: <https://es.openfoodfacts.org/producto/8480000106810/leche-calcio-entera-hacendado>

Llet de soja:



Figura 51. Extreta de: [https://lolamarket.com/es/es/tienda/mercadona/lacteos-y-huevos/leche/bebida-soja-calcio-2\\_Pe200a128cb/](https://lolamarket.com/es/es/tienda/mercadona/lacteos-y-huevos/leche/bebida-soja-calcio-2_Pe200a128cb/)



## 7.3 Tríptic

### QUIN TIPUS D'INTERACCIONS EXISTEIXEN?

Existeixen un gran nombre d'interaccions i moltes d'elles, estan relacionades amb l'absorció del medicament. Si un medicament no s'absorbeix correctament no farà l'efecte terapèutic desitjat.

Aliments com: els ous, la carn, els fruits secs, la soja... tenen una gran quantitat de proteïnes. Aquestes, s'uneixen a certs medicaments i formen molècules que tenen dificultats per travessar la membrana intestinal i, per tant, no s'absorbeixen.

No només les proteïnes afecten a l'hora d'incorporar medicaments, també ho fan altres elements com les vitamines, el calci o el greix. Per exemple, la llet és un aliment problemàtic a l'hora d'absorbir medicaments perquè conté greixos, proteïnes, calci i vitamines.

A més, existeixen interaccions més específiques que es donen entre un medicament i un aliment en concret.

Hi ha un ventall tan ampli d'interaccions que no les podem conèixer totes, però s'ha de ser conscient que existeixen.

**ELS ALIMENTS PODEN ALTERAR LA QUANTITAT DE MEDICAMENT QUE S'ABSORBEIX !**

**PODEN DISMINUIR L'EFFECTE TERAPÈUTIC O AUGMENTAR-LO FINS A NIVELLS TÒXICS.**

### QUIN PAPER JUGUEN ELS ALIMENTS EN L'ABSORCIÓ DE MEDICAMENTS?




### INTERACCIONS MÉS COMUNES



**EL FERRO NO S'ABSORBEIX CORRECTAMENT AMB ALIMENTS ALTS EN FIBRA O CAFÈINA.**



**EL FERRO S'ABSORBEIX AMB MÉS FACILITAT SI S'INGEREIX AMB ALIMENTS RICS EN VITAMINA C. AQUESTS ALIMENTS MANTENEN EL FERRO EN L'ESTAT MÉS ADEQUAT PER A SER ABSORBIT.**



**LA VITAMINA K ANULLA L'EFFECTE DEL MEDICAMENT. ELS ALIMENTS RICS EN PROTEÏNES DIFICULTEN QUE ES DISTRIBUEIXI PER L'ORGANISME.**

### QUINA ÉS LA MILLOR SOLUCIÓ?

**LLEGEIX SEMPRE EL PROSPECTE DEL MEDICAMENT I, DAVANT D'UN DUBTE, CONSULTA UN/A FARMACÈUTIC/A O EL TEU METGE/SSA.**

**HABITUALMENT, EL MÉS RECOMANABLE ÉS PRENDRE ELS MEDICAMENTS NOMÉS AMB AIGUA TENINT L'ESTÒMAC BUIT. D'AQUESTA MANERA ENS ESTALVIEM POSSIBLES INTERACCIONS PERJUDICIALS.**

### INTERACCIONS MÉS COMUNES



**L'ÀCID ACETILSALICÍLIC NO S'ABSORBEIX COMPLETAMENT SI ES PREN JUNT AMB LLET PERQUÈ EL MEDICAMENT S'UNEIX A LES PROTEÏNES DE LA LLET. TAMBÉ INFLUEIXEN ELS GREIXOS, LES VITAMINES I EL CALCI.**



**ELS ALIMENTS AMB VITAMINA C COMPLIQUEN L'EXCRECCIÓ DE L'ACETAMINOFÈN I PODEN FER QUE LA CONCENTRACIÓ DEL MEDICAMENT ARRIBI A NIVELLS TÒXICS.**



**LA DOXICICLINA S'UNEIX AL CALCI, AL MAGNESI, ENTRE ALTRES, I FORMA MOLÈCULES QUE TENEN DIFICULTATS PER ABSORBIR-SE.**

Figura 51. Font pròpia. Consulteu el típtic a:

[https://drive.google.com/drive/folders/1FVHXhdWGHeWr5\\_DoysisLFGiJtu3eR?usp=share\\_link](https://drive.google.com/drive/folders/1FVHXhdWGHeWr5_DoysisLFGiJtu3eR?usp=share_link)

