

24.99



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUÍMICA

**CONTROL DE CALIDAD COMO MATERIA PRIMA
INDUSTRIAL Y DERIVADOS DE p-ACETAMIDOFENOL**

Trabajo Monográfico de Actualización

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A ;
MARIA ESTHER RODRIGUEZ ROSAS

México, D. F.

1989.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

	Pág.
RESUMEN	1
INTRODUCCION	2
1. ANTECEDENTES	
1.1 Bosquejo histórico	3
1.2 Descripción	3
1.3 Propiedades físicas	4
1.4 Soluciones	9
1.5 Síntesis	14
1.6 Usos	18
1.7 Toxicidad	20
2. DERIVADOS Y USOS	
2.1 Propiedades químicas	23
2.2 Reacciones de esterificación	26
2.3 Reacciones de eterificación	33
2.4 Reacciones de ciclocondensación	40
2.5 Reacciones de oxidación	41
2.6 Reacción de Mannich	42
2.7 Reacciones de alquilación	42
2.8 Reacciones de cloración	44

3. CONTROL ANALITICO	
3.1 Materia prima	45
3.2 Normas oficiales	45
3.3 Procedimientos oficiales	46
3.4 Pruebas extraoficiales	57
3.5 Perfil de impurezas	61
4. DISCUSION	83
5. CONCLUSIONES	70
BIBLIOGRAFIA	72
APENDICE	79

RESUMEN

En este trabajo monográfico se presenta en forma resumida el bosquejo histórico del p -acetamidofenol, desde su síntesis y aplicación iniciales, a la fecha.

Se presenta su descripción, propiedades físicas, soluciones, síntesis, usos y toxicidad (Cap.1). Se hace resaltar la diversidad de usos de los derivados obtenidos a partir de las reacciones específicas del acetaminofén como propiedades químicas del mismo (Cap.2).

Se presenta la información en torno al control analítico del acetaminofén como materia prima industrial a nivel mundial, haciendo una comparación entre las diversas normas oficiales presentadas por las farmacopeas vigentes. Se informan también las pruebas extraoficiales que se proponen en la literatura, mismas que constituyen una valiosa herramienta para el uso de métodos alternativos de análisis (Cap.3).

Se incluye una discusión de los datos más relevantes del contexto presentado (Cap.4), las conclusiones obtenidas (Cap.5) y la bibliografía consultada para la consecución del mismo.

INTRODUCCION

El *p*-acetamidofenol ocupa un papel preponderante dentro de la industria farmacéutica, ya que constituye una de las materias primas más importantes para la manufactura de analgésicos; éstos ocupan el segundo lugar en importancia dentro de los productos manufacturados en la industria farmacéutica mexicana.

En la literatura existen abundantes tratados que describen sus propiedades físicas y acción farmacológica. Sin embargo, se cuenta con relativamente poca información acerca de sus métodos sintéticos y tópicos especializados, con la característica de encontrarse dispersa y poco difundida.

Los objetivos de este trabajo monográfico de actualización son resumir en forma organizada y actualizada, el panorama acerca del campo analítico de su control de calidad, como materia prima industrial, sus propiedades químicas y los derivados obtenidos como producto de una reacción química determinada.

Con ello se pretende contribuir a la documentación y presentar datos relevantes sobre el acetaminofén, que puedan auxiliar al lector en la búsqueda de información sobre este tema específico.

1. ANTECEDENTES

1.1 Bosquejo histórico.

En 1886 Cahn y Hepp descubrieron accidentalmente la acción antipirética de la antifebrina (acetanilida) que resultó excesivamente tóxica. En la búsqueda de compuestos menos tóxicos se estudió el *p*-acetamidofenol y sus derivados; entre ellos la fenacetina (acetofenetidina) la cual resultó satisfactoria y se introdujo en la terapéutica desde 1887 y se sigue usando a la fecha, principalmente en mezclas analgésicas.

En 1893 Von Mering usó por primera vez al *p*-acetamidofenol como analgésico y antipirético, pero su popularidad se logró hasta 1949 al descubrirse que era el principal metabolito activo de la acetanilida y la fenacetina (1).

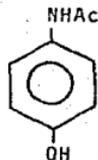
A la fecha su uso es tan o más amplio que el de la aspirina, junto con la cual representan el renglón de los analgésicos de la industria farmacéutica, tanto a nivel nacional como internacional.

1.2 Descripción (2,3).

Nombres comunes: Paracetamol, acetaminofén, acetofenol.

Nombres químicos : N-(4-hidroxifenil)acetamida, A.P.A.P., 4'-hidroxiacetanilida, *p*-hidroxiacetanilida, *p*-acetamidofenol, *p*-acetilaminofenol, N-acetil-*p*-aminofenil.

Fórmulas desarrollada y condensada :



Peso molecular: 151.16 g/mol.

1.3 Propiedades físicas.

Cristales blancos inodoros o polvo cristalino con ligero sabor amargo.

Forma del cristal: prisma monoclinico.

Punto de fusión: 159° a 172°C.

Densidad a 21°C: 1.293 g/cm³ (4).

Solubilidad:

Un gramo de acetaminofén se disuelve en aproximadamente 70 ml de agua a 25°C, 20 ml de agua hirviendo, 7 ml de alcohol, 13 ml de acetona, 50 ml de cloroformo, 40 ml de glicerina y 8 ml de propilenglicol.

Es soluble en metanol, etanol, dimetilformamida, dicloroetano, acetona y acetato de etilo, en soluciones de hidróxidos alcalinos y en agua hirviendo.

Es ligeramente soluble en éter.

Muy ligeramente soluble en agua fría e insoluble en benceno, pentano, éter y éter de petróleo.

Higroscopicidad:

El acetaminofén absorbe cantidades insignificantes de agua, incluso a temperaturas y humedades relativas altas.

Debe almacenarse en recipientes bien cerrados y protegido de la luz.

Dosis Letal Media (LD₅₀), en ratones por vía oral = 338 mg/kg.

Espectro ultravioleta (UV).

La espectrofotometría de absorción es un método útil para la identificación y cuantificación de un gran número de sustancias. Se basa en el hecho de que la muestra absorbe parte de la radiación incidente y el resto se transmite a un detector, donde es

transformada en una señal eléctrica medible, que posteriormente es modificada por un dispositivo de lectura (5).

El espectro UV del acetaminofén se ha obtenido en muchos disolventes, en cada uno de los cuales se aprecian dos bandas principales. En las figuras 1.1 y 1.2 se muestra el espectro ultravioleta de acetaminofén en etanol e hidróxido de sodio 0.01N respectivamente.

En HCl 0.1N presenta a 245 nm una $E_{1cm}^{1\%} = 661$, mientras que en NaOH 0.1N a 257 nm el valor es de 715 (6).

Al adicionar ácido a soluciones alcohólicas y acuosas, ocurren cambios observables en la posición máxima de la banda principal (7).

El acetaminofén en solución de NaOH 0.1M y pH > 7 se ioniza a acetamidofenolato y esto ocasiona que el máximo de la banda principal sufra un desplazamiento batocrómico de 243 a 258 nm (8).

Para las soluciones metanólicas el desplazamiento es de 248 a 262 nm (7).

Espectro infrarrojo (IR).

La espectroscopía infrarroja constituye un método muy útil para la identificación de sustancias. Implica movimientos de torsión, flexión, rotación y vibración de los átomos de una molécula. Está basada en el hecho de que al interactuar con la radiación incidente se absorbe a determinadas longitudes de onda (5).

El espectro infrarrojo del acetaminofén se realizó en bromuro de potasio y en nujol, los cuales se muestran en la figura 1.3 (9).

Espectro de fluorescencia.

La fluorescencia es un fenómeno que se produce cuando una molécula previamente excitada por los fotones de radiación

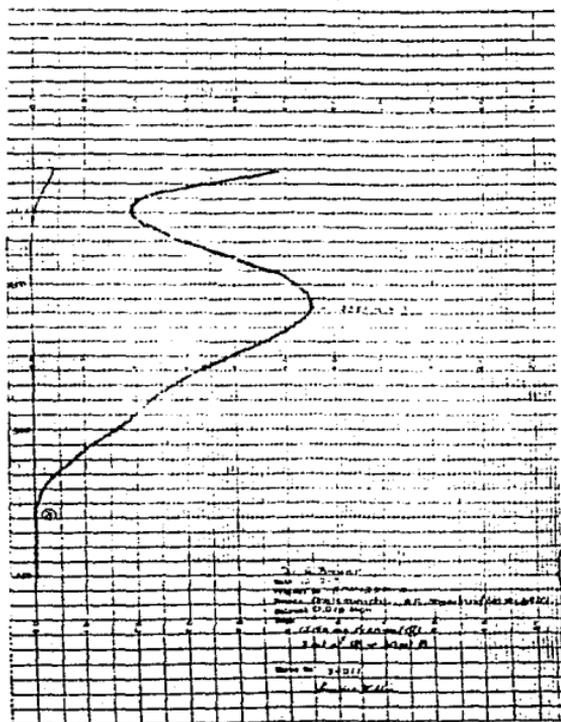
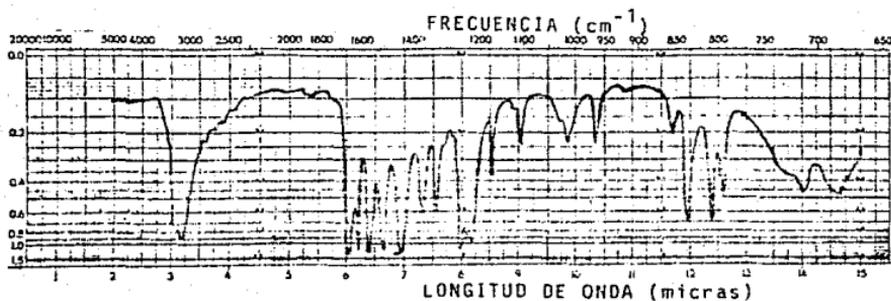
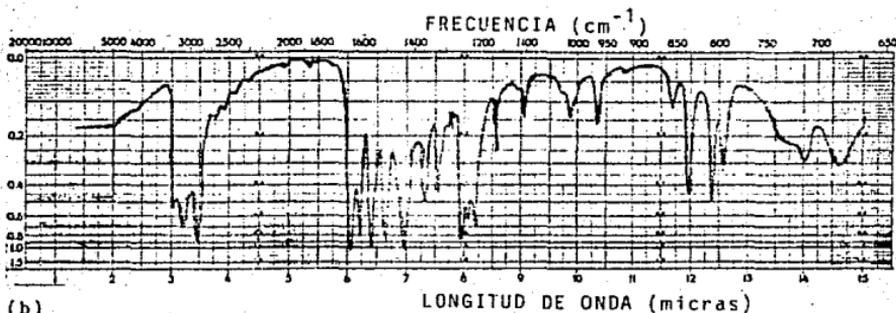


Figura 1.2 Espectro ultravioleta del acetaminofén en NaOH 0.01N.



(a)



(b)

Figura 1.3 (a) Espectro infrarrojo de acetaminofen (pastilla de bromuro de potasio).

(b) Espectro infrarrojo de acetaminofen (en nujol).

electromagnética (que ocupa un estado electrónico más alto), regresa a su estado normal, emitiendo luz.

Es un método específico, con alto grado de sensibilidad y tiene gran aplicación en el análisis. Se basa en la medición de la intensidad de la fluorescencia emitida por una muestra determinada en relación a la que emite una sustancia de referencia, bajo condiciones establecidas.

El acetaminofén exhibe fluorescencia en soluciones neutras y ácidas (excitación a 330 nm y pico de emisión a 400 nm), (10,11).
Resonancia magnética nuclear (RMN).

Es uno de los métodos más poderosos para la determinación de la estructura molecular de compuestos orgánicos e inorgánicos, ya que permite la identificación de sus configuraciones atómicas. Se basa en que ciertos núcleos rotatorios en un campo magnético intenso, al ser irradiados por un segundo campo más débil perpendicular al primero; absorben energía (12).

Puar y Funke registraron el espectro de resonancia magnética nuclear del acetaminofén en sulfóxido de dimetilo deuterado (13), figura 1.4 .

1.4 Soluciones.

Ionización y pH

El acetaminofén es un ácido débil; su solución acuosa saturada tiene un pH= 5.3 - 5.5 a 25°C (14).

Constante de disociación

$pK_a = 9.55$ a 25°C.

Momento dipolar

El momento dipolar del acetaminofén determinado en una solución de 1,4-dioxano, muestra un valor de 3.99D (15).

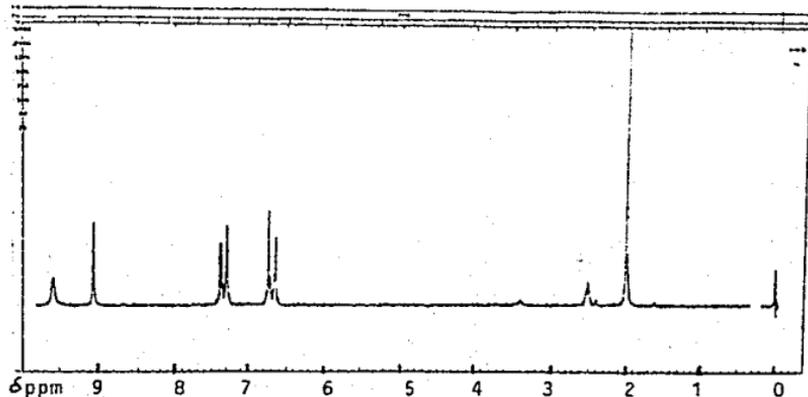


Figura 1.4 Espectro RMN de *p*-acetamidofenol en sulfóxido de dimetilo deuterado.

TABLA 1.1 PROPIEDADES CRIOSCOPICAS DEL ACETAMINOFEN CON DIVERSAS SUSTANCIAS.

Eutéctico con	Temperatura eutéctica (C)	Composición eutéctica (% acetaminofén)
Fenacetina	115.0	—
Benzanilida	136.0	—
Urea	115.0	52.0
Acido acetil-salicílico	118.2	37.0
Fenazona	83.0 104.0	28.5 59.5

Crioscopia

En la tabla 1.1 se presentan las propiedades crioscópicas del acetaminofén con diversas sustancias.

Índice de refracción (13).

Las soluciones de acetaminofén en 1,4-dioxano y en metanol muestran un incremento lineal del índice de refracción (refractómetro de Abbe) a concentraciones mayores de 3.8% y 10.8 %

La medición del índice de refracción (n_D^{20}) en etanol se puede utilizar para determinar cuantitativamente la concentración de acetaminofén en mezclas de componentes.

Coefficiente de partición

La extracción del acetaminofén se realiza con éter a partir de soluciones ácidas o ligeramente alcalinas (18).

El efecto del pH en la distribución del acetaminofén en las fases etérea y acuosa saturada con cloruro de sodio, fue estudiada por Brodie y Axelrod, tabla 1.2 (17,18).

Estabilidad

El acetaminofén seco y puro es muy estable a temperaturas mayores de 45°C, sin embargo se puede contaminar con trazas de *p*-aminofenol o bien se hidroliza a éste por exposición a la humedad, que provoca una degradación oxidativa cada vez mayor del *p*-aminofenol caracterizada por un cambio de color gradual de rosa-café-negro. Esto implica la ruptura del *p*-aminofenol a quinonimina y compuestos relacionados (19).

Estabilidad del acetaminofén en solución

El perfil de pH del acetaminofén que se ilustra en la figura 1.5 muestra que el pH de máxima estabilidad está en el intervalo de 5 a 7 (3).

TABLA 1.2 EFECTO DEL PH EN LA DISTRIBUCION DEL ACETAMINOFEN EN LAS FASES ETEREA Y ACUOSA SATURADA CON CLORURO DE SODIO.

pH	Relación en volumen eter/agua	Fracción extraída en la fase etérea	
		Ref. 17	Ref. 18
4.0	5	—	0.88
7.0	5	0.91	0.88
9.0	5	0.85	0.89
10.0	5	0.61	0.79
11.0	5	0.57	0.62
13.0	5	0.0	0.0

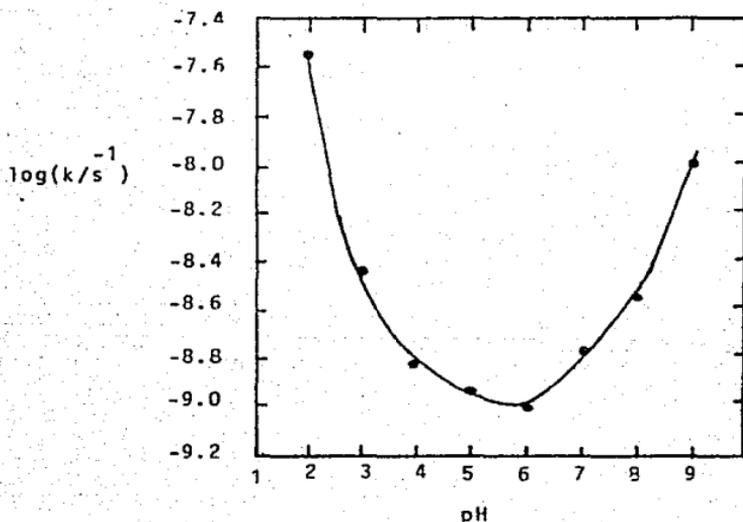
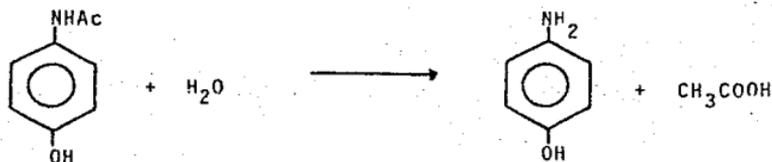


Figura 1.5 Perfil de pH para la hidrólisis del acetaminofén a 25°C (constante de velocidad en s⁻¹).

El acetaminofén es muy estable en soluciones acuosas, es ligeramente sensible a la luz y su degradación se presenta como una reacción catalizada por ácidos y bases. Su vida media es 0.73 años a pH=2 y; 2.28 años a pH=9. Es una reacción de primer orden con respecto a la concentración de acetaminofén, de hidrógeno y del ion hidroxilo (20).

Su vida media en una solución amortiguadora a pH=6 a 25°C se estimó en 21.8 años, con una constante de velocidad de $1.005 \times 10^{-9} \text{s}^{-1}$, ya que la estabilidad máxima ocurre aproximadamente a un pH=6 (21).

La principal ruta de degradación, que ocasiona la inestabilidad del acetaminofén es su hidrólisis, cuyos productos son *p*-aminofenol y ácido acético, de acuerdo a la siguiente reacción (3):



La hidrólisis espontánea es despreciable. Koshy y Lach, propusieron un mecanismo para la misma y determinaron las constantes de reacción específicas en el intervalo de pH= 2-9 (20).

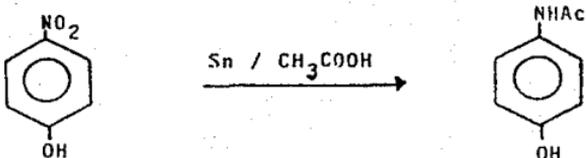
En soluciones acuosas glucosadas (ácidas o alcalinas) su estabilidad es dependiente de la degradación de la glucosa (22). También se han realizado pruebas aceleradas para determinar la descomposición del acetaminofén en mezclas que contienen otros

fármacos (aspirina, cafeína y bromovalerilurea, como ejemplos) durante su almacenamiento y la influencia del material de empaque empleado (23).

Actualmente se utiliza la cromatografía de líquidos de alta resolución como un método indicador de estabilidad en el análisis de tabletas y cápsulas que contienen acetaminofén y otros fármacos como fosfato de codeína, etc. (24).

1.5 Síntesis.

En 1878 Morse sintetizó por primera vez al acetaminofén, mediante la reducción del *p*-nitrofenol con estaño en ácido acético glacial (25):

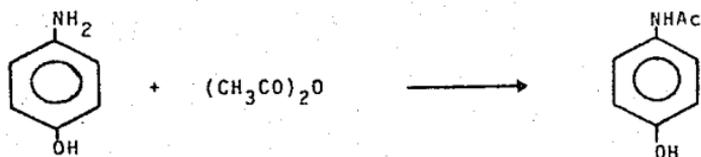


Tingle y Williams usaron la síntesis de Morse concluyendo la necesidad de asegurar una concentración de ácido acético igual a 100%, por lo cual adicionaron anhídrido acético (26):



Vingolo simplificó la síntesis al emplear el *p*-aminofenol como materia prima, el cual fue acetilado con ácido acético (27).

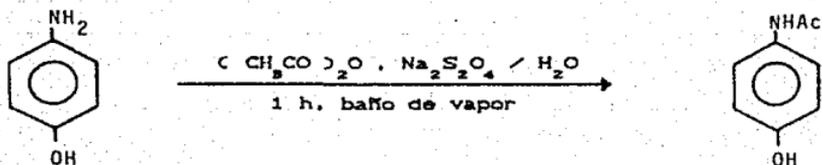
Friedlander modificó este proceso mediante la acetilación del *p*-aminofenol con anhídrido acético, en lugar de ácido acético (28):



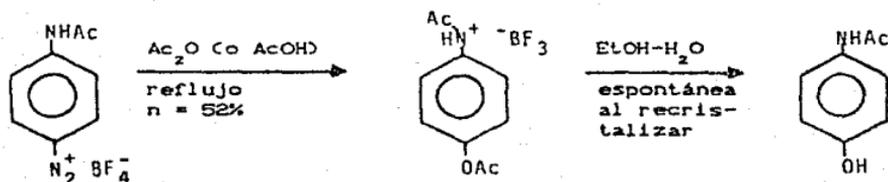
Dentro de estos esquemas se han desarrollado muchos métodos de síntesis del acetaminofén que utilizan la acetilación del *p*-aminofenol con ácido acético (29,30), en algunos casos se ha agregado acetato de sodio anhidro (31) y otras variantes menores. Por ejemplo:

Young obtuvo acetaminofén partiendo de 1 mol de *p*-aminofenol con 25 ml de agua y tratamiento de la pasta obtenida con 1.1 moles de Ac_2O a $70^{\circ}C$ durante cinco minutos, enfriamiento a $15^{\circ}C$ y filtración (32).

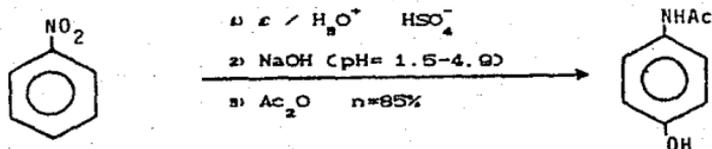
Plaoutine propone que los acilaminofenoles, entre ellos el acetaminofén pueden ser preparados mediante la reacción entre *p*-aminofenol y un ácido o anhídrido, en presencia de un agente reductor ($SnCl_2$, $Na_2S_2O_4$ ó glucosa), (33):



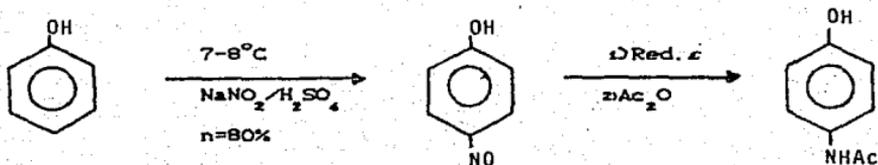
Otra ruta sintética consiste en reemplazar el grupo diazo de fluoroboratos de diazonio por el grupo acetoxi e hidrólisis de éste para formar el fenol correspondiente (34).



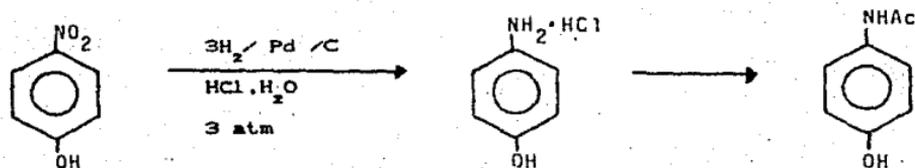
Wilbert y colaboradores indican que el nitrobenzeno se reduce electroquímicamente a *p*-aminofenol en presencia de ácido sulfúrico. Posteriormente se neutraliza el exceso de este ácido con carbonato o hidróxido de sodio hasta pH=1.5 - 4.0 . El filtrado se decolora con carbón y se acetila para formar el paracetamol (35):



Greener y Porter prepararon *p*-nitrosfenol y 4-nitroso-*p*-cresol a partir de fenol y NaNO_2 para después reducirlos electroquímicamente a su correspondiente aminofenol. Así el acetaminofén se obtiene por adición de Ac_2O en la reducción de *p*-nitrosfenol (36):

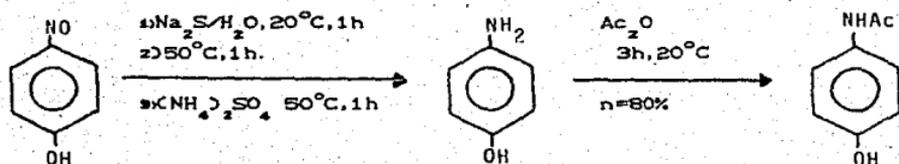


Freifelder y Robinson efectuaron la reducción de nitrofenoles mediante hidrogenación catalítica en bomba Parr de una mezcla conteniendo como mínimo 10% de nitrofenol; Pd, Pt o los correspondientes óxidos; agua y por lo menos un equivalente molar de ácido mineral (HCl) o AcOH. Presión menor a 100 lb/in² por el tiempo necesario para absorber tres moles de hidrógeno. Se obtuvo 85.9% de $p\text{-HOC}_6\text{H}_4\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$ a partir del cual se preparó paracetamol (37).



Koenig y colaboradores obtuvieron el acetaminofén a partir de la hidrogenación catalítica de $p\text{-nitrofenol}$ en solución acuosa sobre Pd-C y subsecuente acetilación con Ac_2O . Patentaron el uso de presión aprox. de 10 atm. en dicha hidrogenación y la temperatura de 75°-100°C (38).

Bialik y Jedrzejewski redujeron el $p\text{-nitrosfenol}$ con una solución saturada de Na_2S a pH= 9.8-10.2 en presencia de $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ con incrementos graduales de temperatura. Informan un rendimiento igual a 80% en la acetilación directa del $p\text{-aminofenol}$ crudo (39):



Domide simplificó esta síntesis al reducir el 4-nitrosfenol a *p*-aminofenol y posteriormente realizar la N-acetilación (40).

Monsanto indica que el paracetamol puede prepararse por reducción y acetilación simultáneas del *p*-nitrofenol en una mezcla de isopropanol-agua; usando como catalizador Pd/C en una cantidad equivalente a 0.1% del peso del *p*-nitrofenol y una presión parcial de hidrógeno de 585 KPA a 110°C durante ocho minutos dentro de una autoclave. La adición de Ac_2O se realiza a la velocidad de consumo de hidrógeno para obtener 90% del producto deseado (41).

1.6 Usos.

El mayor uso del paracetamol es medicinal, como fármaco analgésico-antipirético eficaz contra una gran variedad de estados artríticos y reumáticos, acompañados de dolor músculo-esquelético, así como en el dolor de cefalea, dismenorrea, mialgias, neuralgias y sinusitis (42,43,44), por ello es que su aplicación en el campo farmacéutico es enorme (Véase ANEXO A del apéndice, 45,46).

Se ha comprobado la eficacia del acetaminofén contra otros fármacos que también combaten el resfriado común (47), el carcinoma metastático (48), la dismenorrea primaria (49) y el dolor secundario de osteoartritis (50).

Presenta varias ventajas tanto sobre los salicilatos, (ya que no produce irritación gástrica, erosión o hemorragia) (51), como sobre el uso prolongado de la acetanilida y fenacetina, puesto que no produce metahemoglobinemia, agranulocitosis ni anemia (52).

Su uso está indicado en el caso de pacientes sensibles a la aspirina, como medicamento alternativo particularmente en niños (53); en sujetos que experimentan otras reacciones adversas a la aspirina; en casos de hemofilia, úlcera, gastritis, hernia, gota.

Raras veces induce efectos adversos y generalmente son bien tolerados por los pacientes sensibles a la aspirina. ocasionalmente produce una reacción de sensibilidad y por ello hay que suspender el fármaco inmediatamente.

Como el acetaminofén carece de la acción antiinflamatoria de la aspirina, su utilidad es restringida en los trastornos reumáticos inflamatorios.

El acetaminofén también se puede encontrar formando parte de mezclas de fármacos cuya finalidad es lograr un efecto sinérgico. un ejemplo de ello es la mezcla de un analgésico con un agente antiinflamatorio. con el objeto de compensar la carencia que tenga aquél de esta acción (54).

Otra de sus funciones es la de proteger a los eritrocitos humanos contra varias reacciones oxidativas derivadas de la tensión (55).

En la industria fotográfica se usa como intermediario en materias primas para colorantes (42).

Se usa en veterinaria como analgésico para perros. Se administra por vía oral y la dosis usual es de 20 mg/kg de peso.

Experimentalmente se han demostrado las propiedades analgésicas y antipiréticas del acetaminofén en un gran número de estudios, un ejemplo de ellos es el realizado en ratas para demostrar su actividad analgésica contra el dolor inducido por ácido acético (56).

1.6.1 Posología

Las dosis usuales por vía de administración oral distribuidas en tres o cuatro tomas al día son:

<u>PACIENTE</u>	<u>DOSIS</u>
Adultos	300 mg - 1 g
Pediatría	175 mg/m ² sup. corporal
Niños < 1 año	60 mg
Niños 1-2 años	60 - 120 mg
Niños 3-5 años	120 mg
Niños 6-12 años	150 - 325 mg

En terapia por sobredosis de paracetamol se indica el uso de eméticos, lavado gástrico y cisteamina, L-metionina o N-acetilcisteína (57); así como las precauciones y prescripción médica para su uso (58).

1.7 Toxicidad.

Después de su administración oral el acetaminofén se absorbe con rapidez y sus niveles plasmáticos terminan en 70 a 150 minutos. Su vida media terapéutica es de tres horas. Aproximadamente el 2%, se excreta por la orina; los conjugados glucurónico y sulfato no son tóxicos y constituyen el 95% del fármaco excretado. Después de dosis masivas únicas de acetaminofén se origina necrosis.

La consecuencia más frecuente de la intoxicación aguda por acetaminofén es la lesión hepática. Está causada por un metabolito muy reactivo del paracetamol que se fija a macromoléculas originadas en el hígado (probablemente el derivado N-hidroxilado).

Si un adulto ingiere más de 10 gramos en una sola dosis o si un niño de dos años toma más de 3 gramos, puede ocurrir daño hepático; la ingestión de 13.2-16.5 gramos de acetaminofén en una mujer de 28 años le ocasionó la muerte (59).

Un paciente de 19 años ingirió 50 tabletas de acetaminofén y presentó falla renal (60).

Otro paciente de 36 años ingirió 100 tabletas de acetaminofén en el lapso de 5 días y presentó hepatitis (60).

Las dosis terapéuticas de paracetamol no provocan lesión hepática porque las pequeñas cantidades que se producen de metabolito activo son rápidamente inactivadas por conjugación con el glutatión hepático y posteriormente son eliminadas en la orina como cisteína y conjugados del ácido mercaptúrico.

La hepatotoxicidad del paracetamol se ve aumentada con tratamiento previo con fármacos que inducen las enzimas metabolizadas del hígado (por ejemplo fenobarbital) y disminuye mediante un tratamiento previo con inhibidores enzimáticos (por ejemplo butóxido de piperonilo), a su vez el p-acetaminofenol reduce la toxicidad de la cafeína (61). La cimetidina es un fármaco de elección para el tratamiento de intoxicaciones con acetaminofén (62).

Los estudios de laboratorio han evaluado la toxicidad del p-acetamidofenol en varios especímenes de prueba, desde bacterias y algas hasta aves y mamíferos que demuestran la producción de daños renales y hepáticos en animales con caracteres histológicos semejantes a los apreciados en el ser humano. Algunos ejemplos de los mismos se muestran como resumen sinóptico en la tabla 1.3.

TABLA 1.3 ESTUDIOS TOXICOLÓGICOS DEL *p*-ACETAMIDOFENOL.

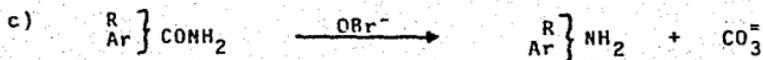
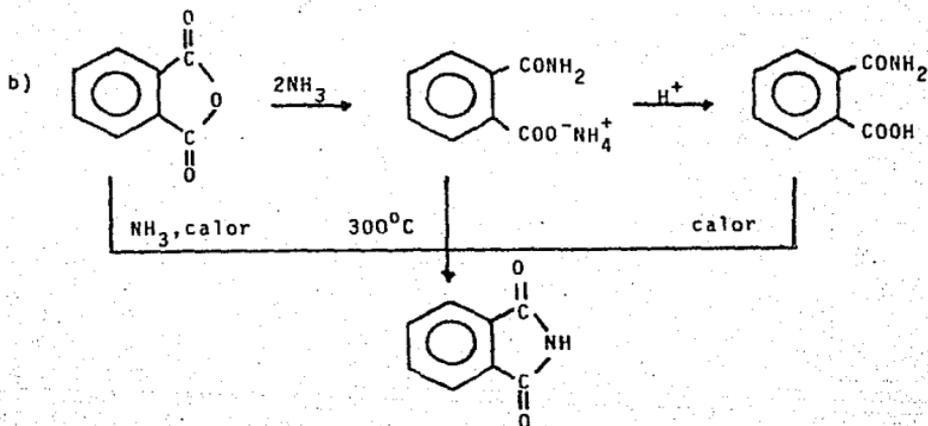
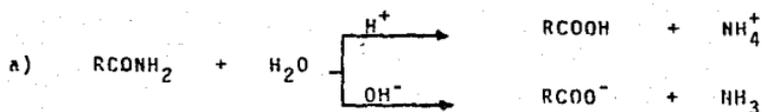
ESPECIMEN	EFFECTOS LESIVOS COMPROBADOS	REF.
Algas	Mutagenicidad (<i>Cladophora crispata</i>) menor que la de fenacetina.	63
Embriones de pollo	Daño hepático y renal significativos. reducción en la velocidad de su desarrollo.	64
Ratas	Lesiones intra y extrahepáticas, nefrosis, necrosis linfóide y del epitelio bronquial, degeneración espermática y de tejidos no hepáticos.	65
	Nefrototoxicidad potenciada por <i>p</i> -aminofenol	66
	Lesiones renales más severas en ratas hembra (raza Fischer) de mayor edad.	67
	Hepatotoxicidad crónica y pérdida de peso en ratas hembra B6C3F. Ausencia de tumoración.	68
	Potenciación de daño hepático en ratas hembra Long Evans. (Rapidez y mecanismo de acción).	69
Ratones	Mayor hepatotoxicidad en ratones hembra.	70
	La administración de "METOXALEN" disminuye la activación metabólica y hepática.	71
Salmonella	Ausencia de actividad mutagénica en microsomas mamarios, tanto de aspirina como del <i>p</i> -acetamidofenol.	72

2. DERIVADOS

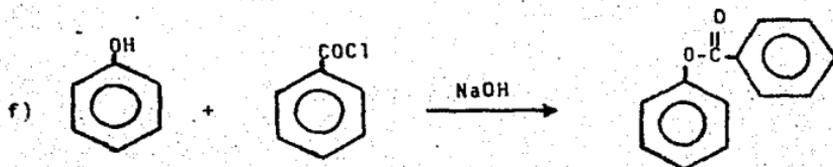
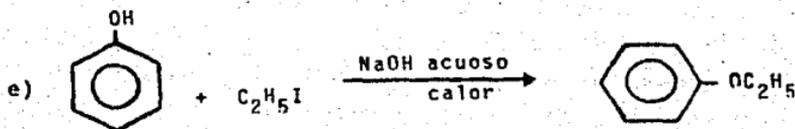
2.1 Propiedades químicas.

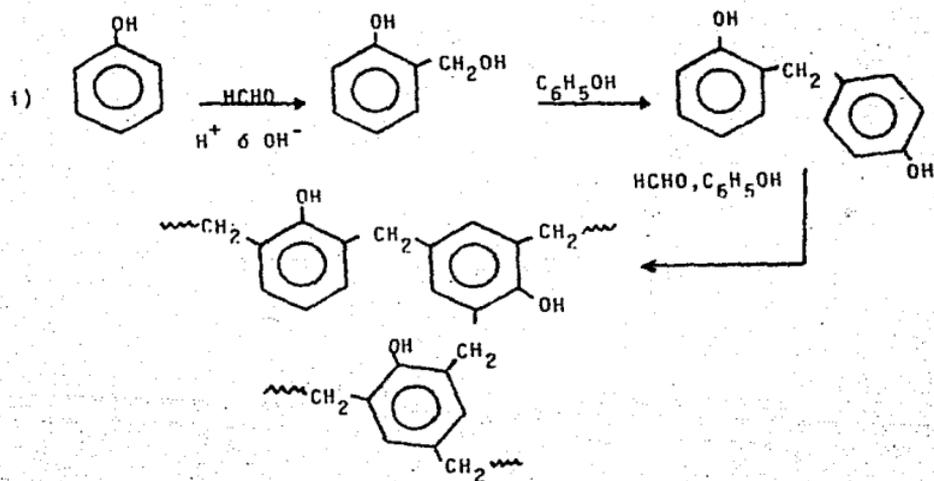
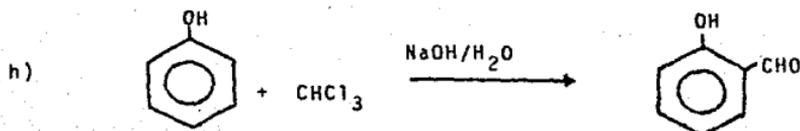
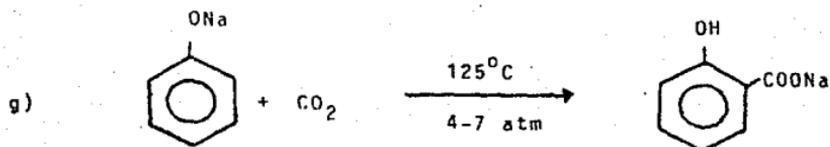
Por la estructura del acetaminofén y el análisis de los grupos funcionales presentes, es factible esperar todas las propiedades químicas inherentes a las amidas (-NHCOCH₃), a los fenoles (Ar-OH) y las de sustitución anular (-C₆H₄-) vía sustitución electrofílica aromática (73).

Las amidas pueden sufrir reacciones de hidrólisis a), de conversión a imidas b) y de degradación de Hoffmán c):

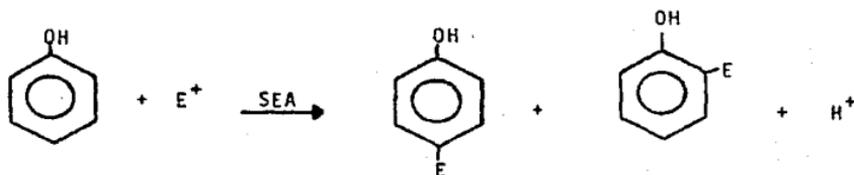


Los fenoles por su parte sufren reacciones de formación de: sales d), éteres (síntesis de Williamson) e) y ésteres f). Debido al carácter activante del OH, muestran reacciones específicas de : carbonatación (reacción de Kolbe) g), formación de aldehídos (reacción de Reimer-Tiemann) h) y policondensación con formaldehído i):

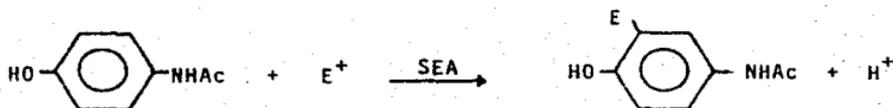




La sustitución anular sigue los lineamientos generales del mecanismo de sustitución electrofílica aromática (SEA), siendo el OH el que controla la reactividad y la orientación del electrófilo entrante a las posiciones orto y para:



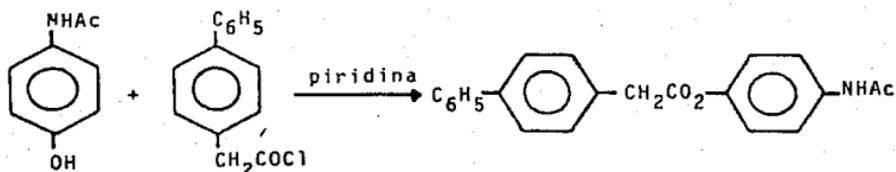
donde $E^+ = NO_2^+$ (nitricación), NO^+ (nitrosación), SO_3H^+ (sulfonación), X^+ (halogenación), R^+ y RCO^+ (alquilación y acilación de Friedel y Crafts), $Ar-N_2^+$ (diazocación), etc. Estas reacciones son catalizadas por ácidos en general y debido a que en el paracetamol la posición para se halla ocupada por el grupo acetamido, el sustituyente aparecerá en las posiciones orto al OH y define las condiciones de la reacción:



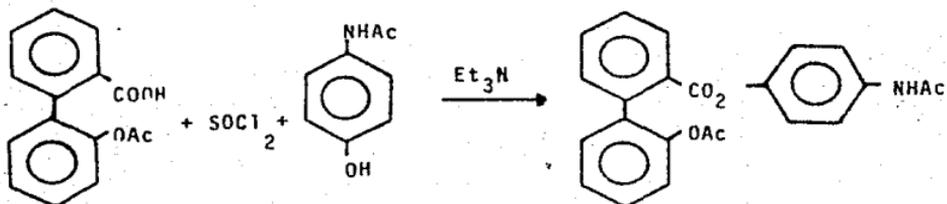
Esta última condición limita en parte el número de reacciones con aplicación industrial factibles de realizar, dentro de las propiedades químicas del acetaminofén.

2.2 Reacciones de esterificación.

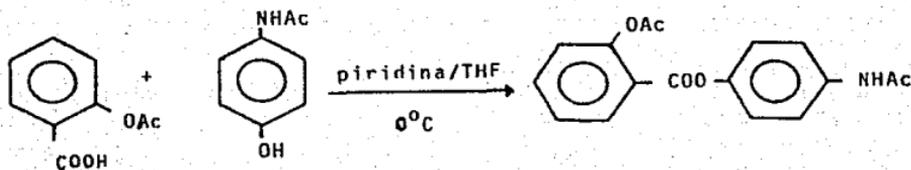
El acetaminofén en presencia de piridina reacciona con $4-C_6H_4-CH_2COOH$ para producir 4-bifenilacetato de 4-acetamidofenilo el cual es un agente analgésico y antiinflamatorio (74):



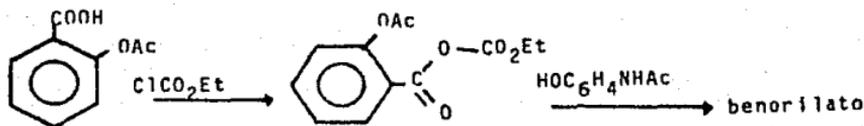
Al tratar 2-(2-HO₂CC₆H₄)C₆H₄OAc con SOCl₂ y posteriormente con paracetamol en trietilamina dió como producto 2'-acetoxibifenil-2-carboxilato de *p*-acetamidofenilo, el cual posee propiedades antiinflamatorias y analgésicas probadas en roedores (75):



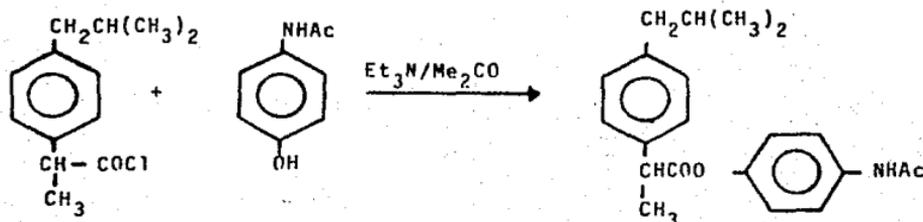
El acetaminofén reacciona con 2-AcOC₆H₄COOH en presencia de un agente condensante como tetrahidrofurano y una base terciaria como la piridina a menos de 0°C obteniéndose el benorilato; el cual es un agente antipirético, antiinflamatorio y analgésico (76):



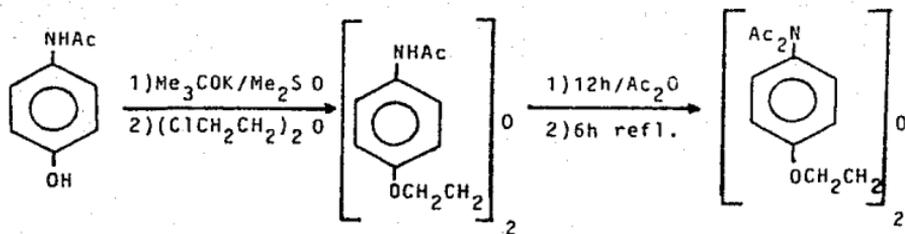
Este derivado también se obtiene al tratar el ácido 2-acetoxibenzoico con ClCO_2Et y trietilamina, que producen el $2\text{-AcOC}_6\text{H}_4\text{C(O)OCC(O)OEt}$, el cual reacciona con acetaminofén para formar el benorilato (77):



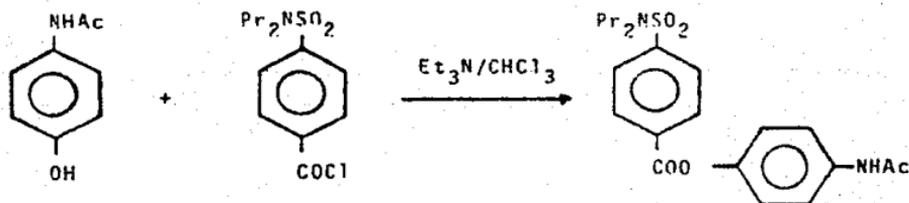
Al calentar el acetaminofén con cloruro de 2-(4-isobutilfenil)propionilo y trietilamina en acetona se produce el 2-(4-isobutilfenil)propionato de 4-acetamidofenilo, cuya utilidad es actuar como agente analgésico, antiinflamatorio y antipirético (78):



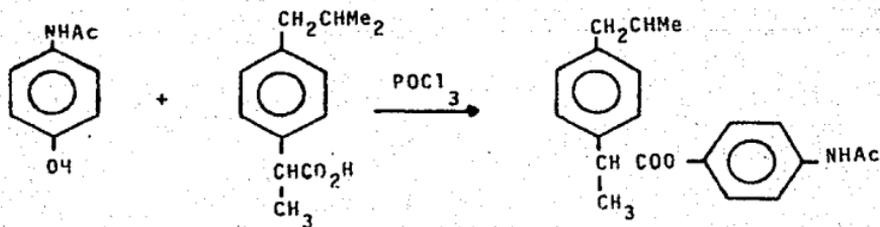
El acetaminofén con terbutóxido de potasio en Me_2SO , se hizo reaccionar con $[\text{Cl}(\text{CH}_2)_2]_2\text{O}$ para producir $(p\text{-AcNHOC}_6\text{H}_4\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$, el cual se mantuvo doce horas en anhídrido acético y después seis horas en reflujo para dar el éter bis- $[\beta\text{-(4-N,N-diacetilaminofenoxy)etilico}$. Este compuesto se utiliza en el tratamiento contra parásitos hepáticos de mamíferos (79):



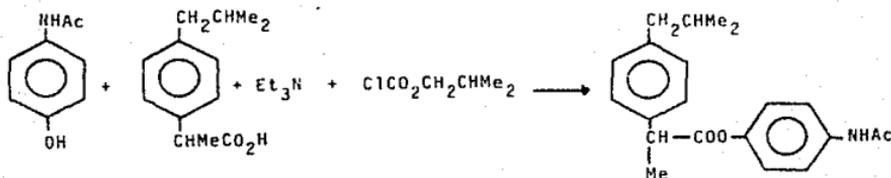
El acetaminofén reacciona con p -Pr₂NSO₂C₆H₄COCl en presencia de cloroformo y trietilamina. El éster obtenido se usa en el tratamiento de la gota (80):



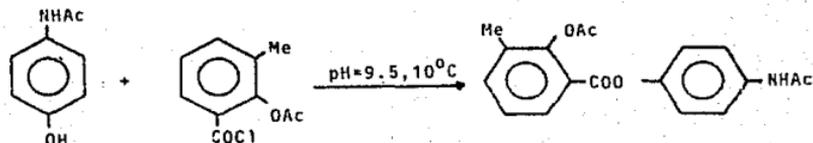
El acetaminofén tratado con 4-Me₂CHCH₂C₆H₄CHMeCO₂H en presencia de POCl₃ forma el 4-Me₂CHCH₂C₆H₄CHMeCOOC₆H₄NHAc-4, que es un analgésico y antiinflamatorio (81):



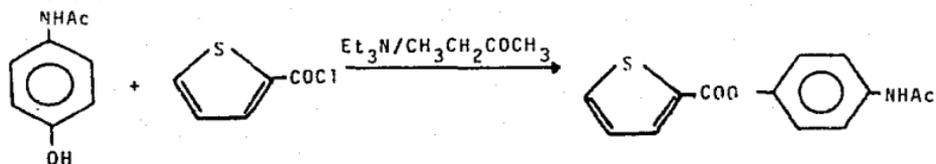
Este derivado también se obtiene al tratar el acetaminofén con ácido 2-(4-isobutil-fenil)propiónico en presencia de trietilamina y clorofornato de isobutilo (82):



Al reaccionar el acetaminofén con el cloruro del ácido 3-metil-2-acetilsalicílico a pH= 9.5 y 10°C se obtiene el 3-metil-2-acetoxidbenzoato de 4-acetamidofenilo, que posee propiedades analgésicas y antiinflamatorias. Este compuesto tiene una DL₅₀ > 10.000mg/kg vía oral, en ratas (83):

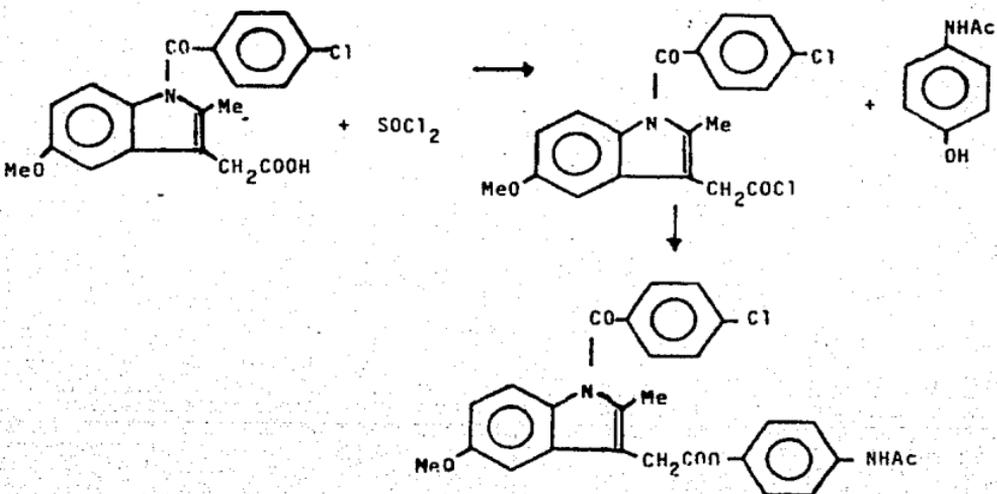


El acetaminofén puede reaccionar con un haluro de 2-tionilo (cloruro del ácido 2-tiofén-carboxílico) en presencia de trietilamina y 2-butanona, para formar el 2-tiofén-carboxilato correspondiente, que tiene actividad analgésica, antipirética y mucolítica suministrado en dosis diarias de 0.5 a 5 gramos (84):

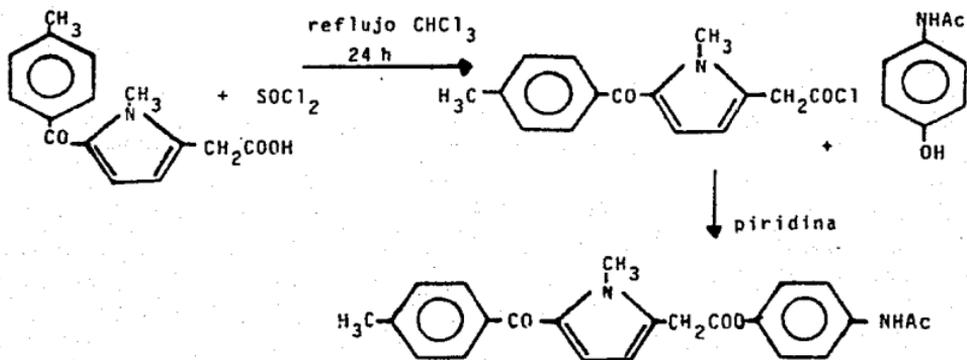


Este derivado tiene una actividad analgésica y antipirética mayor que la del acetaminofén. Su obtención también se informa a partir de las materias primas precursoras de la reacción anterior, haciendo reaccionar el ácido 2-tiofencarboxílico con SOCl_2 seguido de acetaminofén (85).

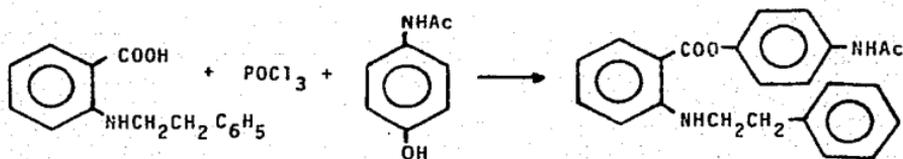
El ácido 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-3-indolacético al reaccionar con el SOCl_2 produjo el cloruro de acilo, el cual al reaccionar con acetaminofén formó el éster correspondiente, que posee propiedades analgésicas y tolerancia gástrica (86):



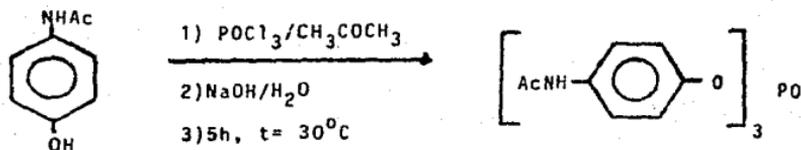
El ácido 1-metil-5-*p*-toluoil-2-pirrolacético se reflujoó con SOCl_2 en cloroformo durante 24 horas, el producto obtenido fue disuelto en hexano y tratado con acetaminofén en piridina a temperatura ambiente, para obtener el éster correspondiente, el cual es útil como inhibidor de inflamaciones, analgésico y antipirético (87):



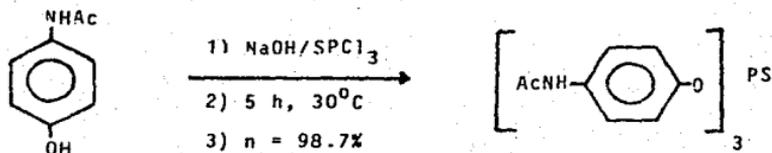
El ácido 2- $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHDC}_6\text{H}_4\text{COOH}$ se trató con POCl_3 y acetaminofén para formar el derivado antranílico, que es un agente analgésico, antiinflamatorio e inhibidor de agregación de plaquetas (88):



Al tratar una solución de acetaminofén en acetona primero con POCl_3 e inmediatamente después con NaOH al 45% (adicionada en alrededor de 10 minutos a una temperatura $\leq 30^\circ\text{C}$ y agitación rápida), se obtuvo el éster arílico del ácido fosfórico, que al cabo de 5 horas y bajo estas condiciones, se ha formado (89):

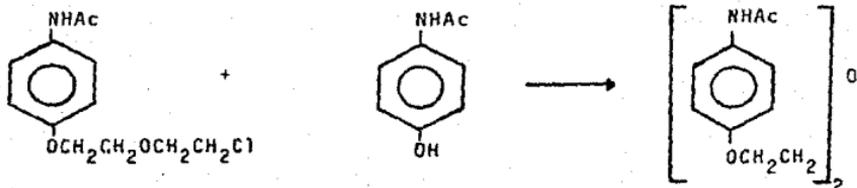


En forma análoga al tratar una solución de acetaminofén en acetona a $10^\circ - 15^\circ\text{C}$ con una solución acuosa de NaOH y SPCl_3 y manteniendo esta mezcla durante 5 horas a 30°C se obtiene $(4\text{-ACNH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{O})_3\text{PS}$ (90):

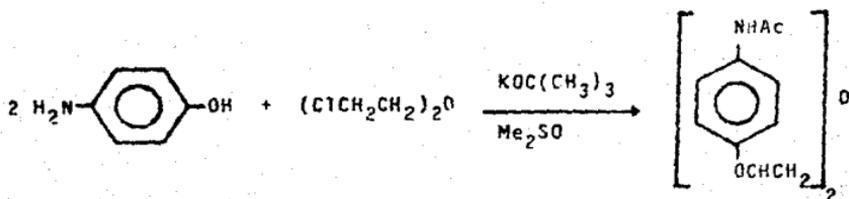


2.3 Reacciones de esterificación.

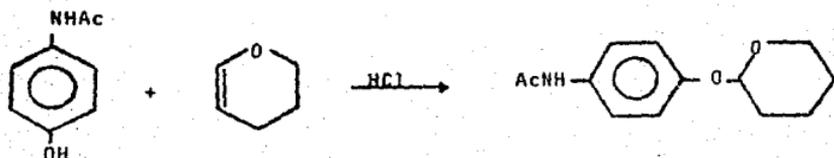
Al reaccionar el éster β -cloroetil correspondiente con el acetaminofén, se obtiene un éster diamidofenoxalquílico, el cual se usa en el tratamiento de infecciones hepáticas en mamíferos (91):



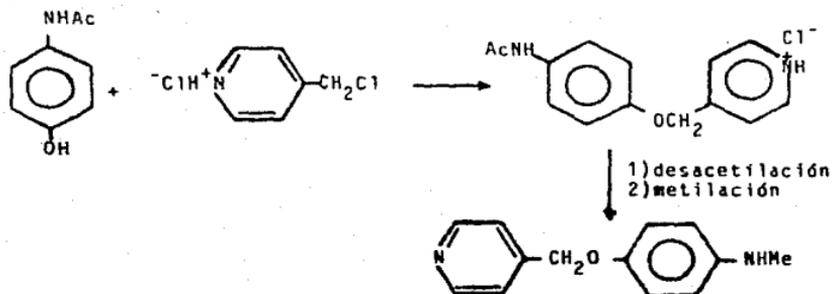
Este producto también se informa obtenido a partir del éter di-(β-cloroetilico) en sulfóxido de dimetilo y terbutóxido de potasio, directamente con acetaminofén (92):



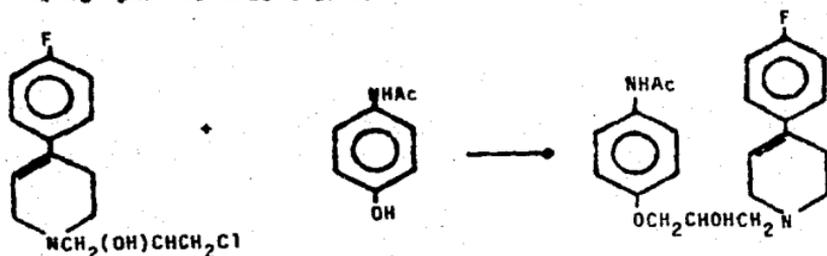
Al tratar acetaminofén con dihidropirano y HCl se forma el 2-(p-acetamidofenoxi)tetrahidropirano, el cual se hidroliza a acetaminofén en el tracto gastrointestinal (93):



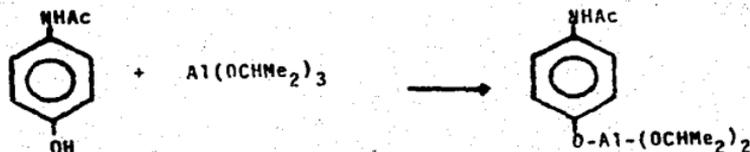
El acetaminofén se condensa con el clorhidrato de 4-(clorometil)piridina para formar la acetanilida respectiva, la cual después de desacetilarse y metilarse origina el éter correspondiente, cuya función es inhibir el antígeno que induce la liberación de la histamina (94):



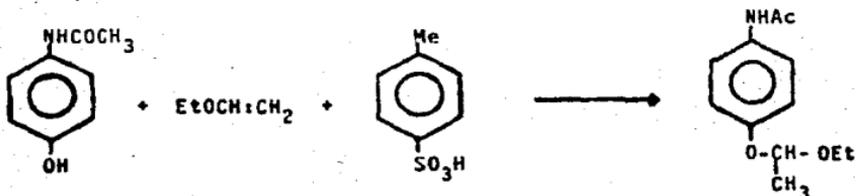
Al tratar un haluro piridil propilico con acetaminofén se obtiene un éter fluorogenilpiridilpropilico aromático, el cual tiene efecto antihistaminico en conejillos de Indias a dosis de 3 mg/kg por vía oral (98):



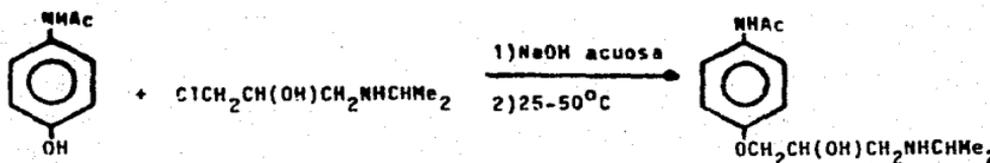
El acetaminofén reacciona con $Al(OCHMe_2)_3$ para dar $(4-AcNH-C_6H_4-O)_n Al(Me_2CHO)_{3-n}$, $Al(n=1-3)$, el cual posee propiedades analgésicas y está en ventaja con respecto al acetaminofén, ya que no tiene sabor amargo y por ello es más adecuado para el uso en tabletas (99):



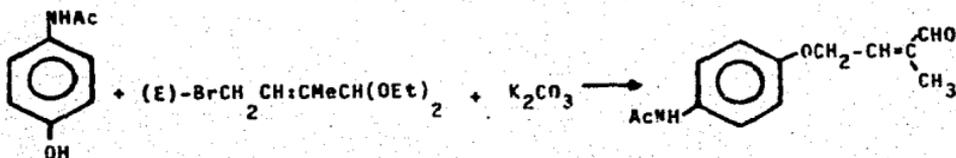
El acetaminofén reacciona con $\text{EtOCH}_2\text{CH}_2$ en presencia de ácido $p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}$ para dar el $p\text{-MeCONHC}_6\text{H}_4\text{OCMeHOEt}$, el cual es útil como analgésico y antipirético (97):

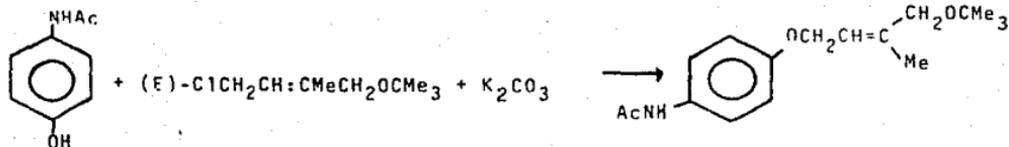


Al reaccionar el acetaminofén con $\text{ClCH}_2\text{CH(OH)CH}_2\text{NHCHMe}_2$ en presencia de NaOH en agua a $25^\circ\text{-}50^\circ\text{C}$ se produce el $4\text{-AcNHC}_6\text{H}_4\text{OCH}_2\text{CH(OH)CH}_2\text{NHCHMe}_2$, el cual se utiliza como bloqueador β -adrenérgico (98):

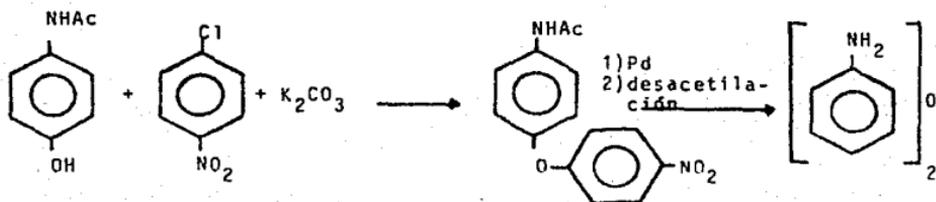


El acetaminofén reacciona, ya sea con $(\text{E})\text{-BrCH}_2\text{CH}(\text{Me})\text{CH(OEt)}_2$ o con $(\text{E})\text{-ClCH}_2\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2\text{OCMe}_3$ y K_2CO_3 para formar los correspondientes derivados 4-fenoxi-2-buteno, los cuales son usados como reguladores del crecimiento de las plantas (99,100):

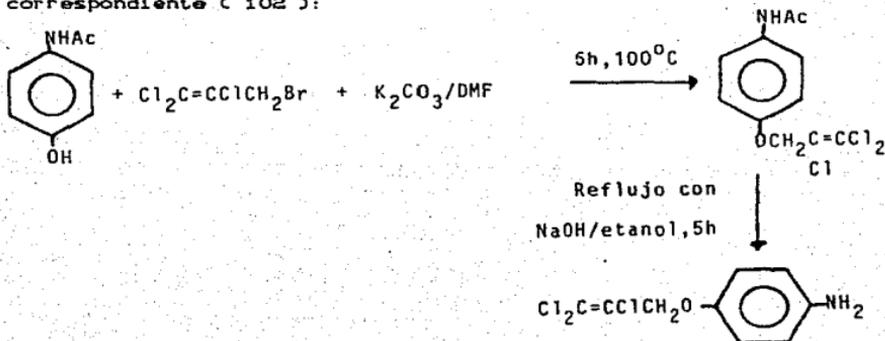




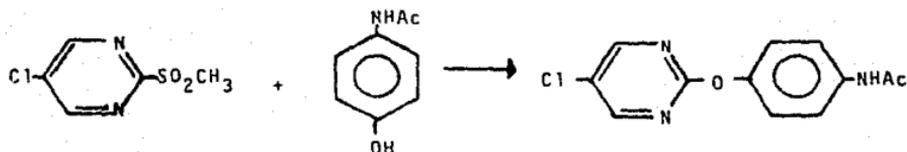
Acetaminofén reacciona con 4-ClC₆H₄NO₂ y K₂CO₃ para formar el éter correspondiente, el cual es reducido con Pd y posteriormente desacetilado para dar (4-H₂NC₆H₄)₂O (101):



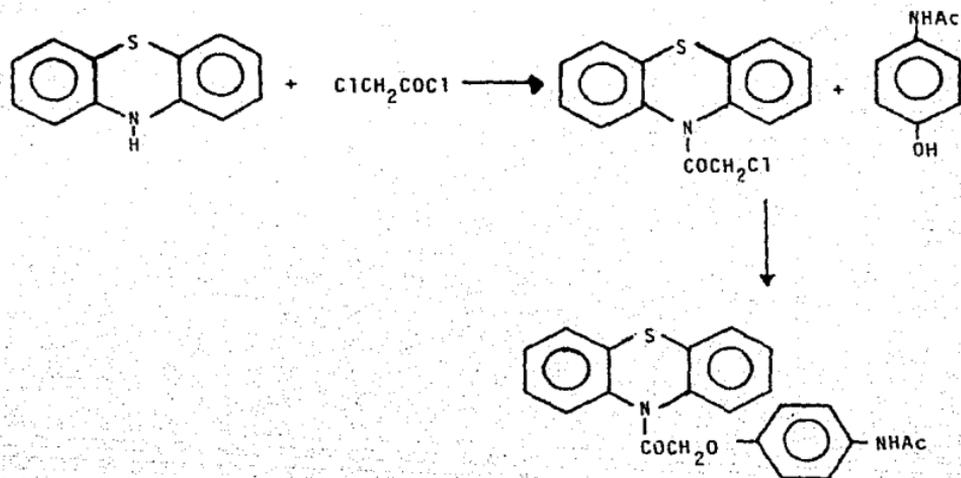
A una mezcla de acetaminofén y K₂CO₃ en dimetilformamida se adicionó Cl₂C=CClCH₂Br a temperatura ambiente y se calentó durante 8 horas a 100°C para formar 4-AcNHC₆H₄OCH₂CCl=CCl₂, el cual se sometió a reflujo durante 5 horas para obtener el éter correspondiente (102):



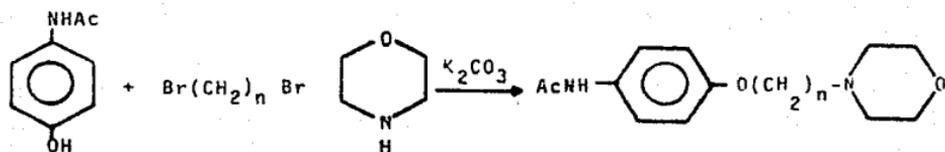
Al tratar acetaminofén con 5-cloro-2-metilsulfonilpirimidina se obtiene el éter correspondiente, el cual a dosis de 35mg/kg por vía oral, en ovejas, es capaz de eliminar totalmente en 14 días los parásitos localizados en el hígado (103):



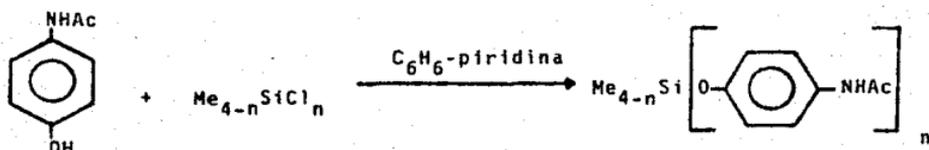
La fenotiazina se trata con ClCH_2COCl para dar el derivado correspondiente, el cual al reaccionar con acetaminofén produce un éter (104):



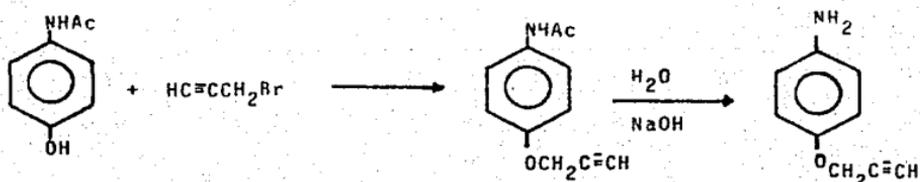
Al tratar acetaminofén con morfolina y $\text{Br}(\text{CH}_2)_n\text{Br}$ en presencia de K_2CO_3 se forma el 4-AcNHC₆H₄O(CH₂)_nNC₆H₄O (105):



El acetaminofén reacciona con clorosilanos $\text{Me}_{4-n}\text{SiCl}_n$ en C_6H_6 -piridina para formar sililéteres: $\text{Me}_{4-n}\text{Si}[4\text{-AcNHC}_6\text{H}_4\text{O}]_n$ (106):

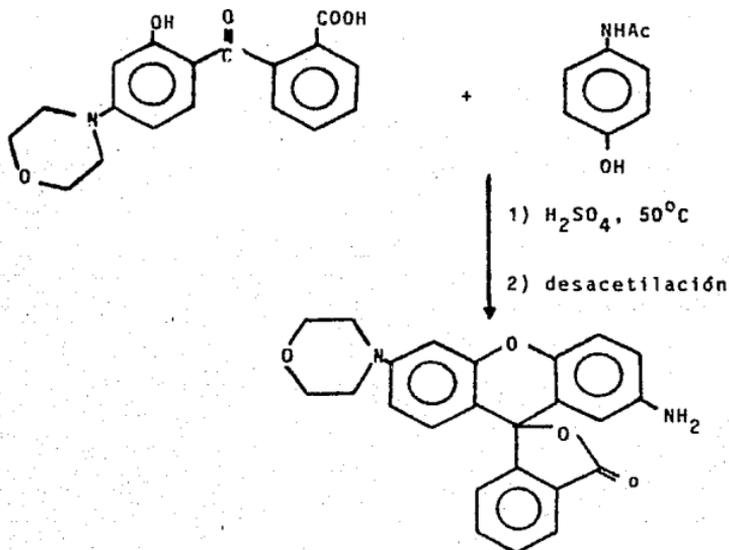


Al reaccionar acetaminofén con $\text{HC}\equiv\text{CCH}_2\text{Br}$ se obtiene el éter propargílico: 4-AcNHC₆H₄OCH₂C≡CH (107), éste muestra una actividad baja como inhibidor de corrosión en comparación de otros éteres fenol-propargílicos y el correspondiente éter 4-aryl-propargílico, obtenido de su hidrólisis alcalina:

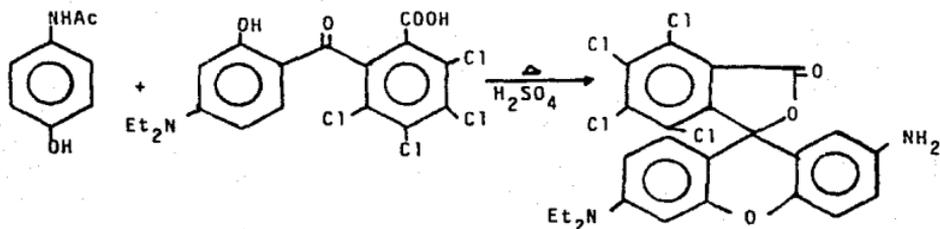


2.4 Reacciones de ciclocondensación.

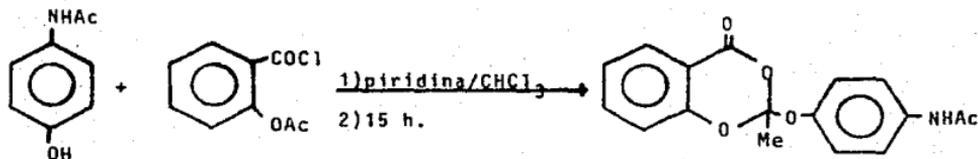
La reacción del acetaminofén con el ácido-(2'-hidroxi-4'-N-morfolino)-benzofenona-2-carboxílico en ácido sulfúrico a 50°C y posterior desacetilación produce el fluorano cromogénico correspondiente (108). Estos derivados se usan para colorear materiales para grabación sensibles a la presión y papel tapiz de pared. La estructura indicada le imparte un color púrpura a estos últimos.



En forma análoga la mezcla de acetaminofén con 2-carboxi-2'-hidroxi-3,4,5,6,-tetracloro-4'-(dietilamino)benzofenona se calienta en ácido sulfúrico para formar el fluorano cromogénico clorado, de color verde neutro (109):

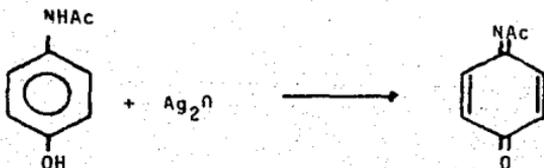


Al tratar acetaminofén con 2-AcOC₆H₃COCl y piridina en cloroformo, durante 15 horas; se produjo la 1,3-benzodioxan-4-ona disustituida en 2, la cual tiene actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética (110):



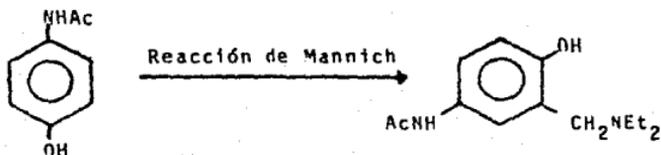
2.5 Reacciones de oxidación.

Mediante la oxidación del acetaminofén con Ag₂O se obtuvo la N-acetil-*p*-benzoquinona-imina, la cual es menos tóxica que el acetaminofén (111):

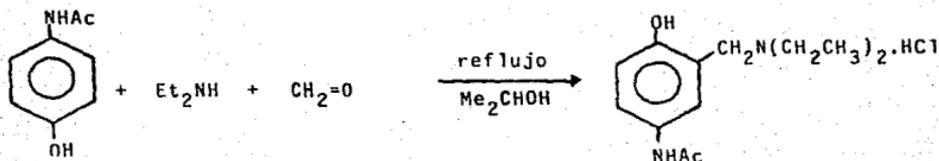


2.6 Reacción de Mannich.

Mediante la reacción de Mannich, el acetaminofén fue transformado en el correspondiente aminofenol 2-(dialquilaminometil)-sustituido, el cual posee actividad filaricida a una dosis de 30 mg/kg por vía intraperitoneal probada en ratas (112):

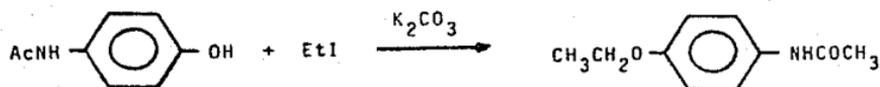


Otro ejemplo de la reacción de Mannich con formaldehído y aminoras consiste en calentar dietilamina y formaldehído en isopropanol, adicionar acetaminofén y someter a reflujo para obtener el correspondiente α -(aminometil)fenol, el cual es útil como analgésico y antipirético (113):

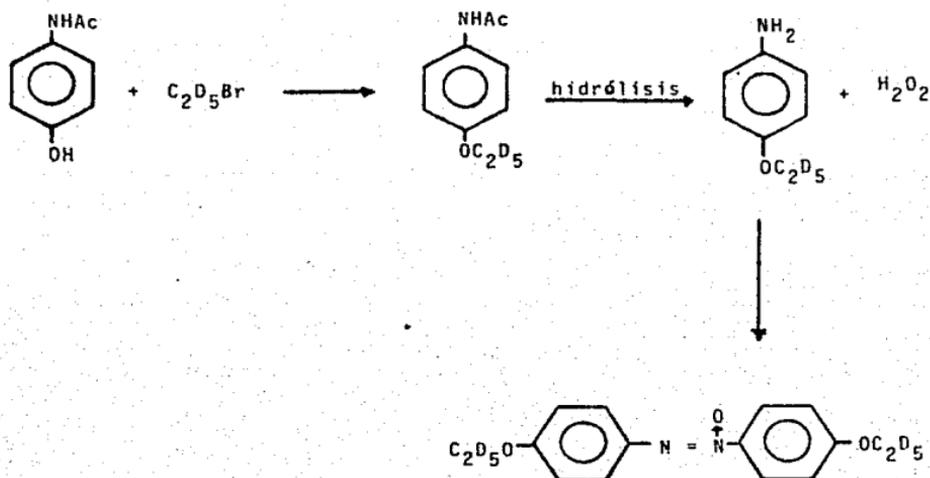


2.7 Reacciones de alquilación.

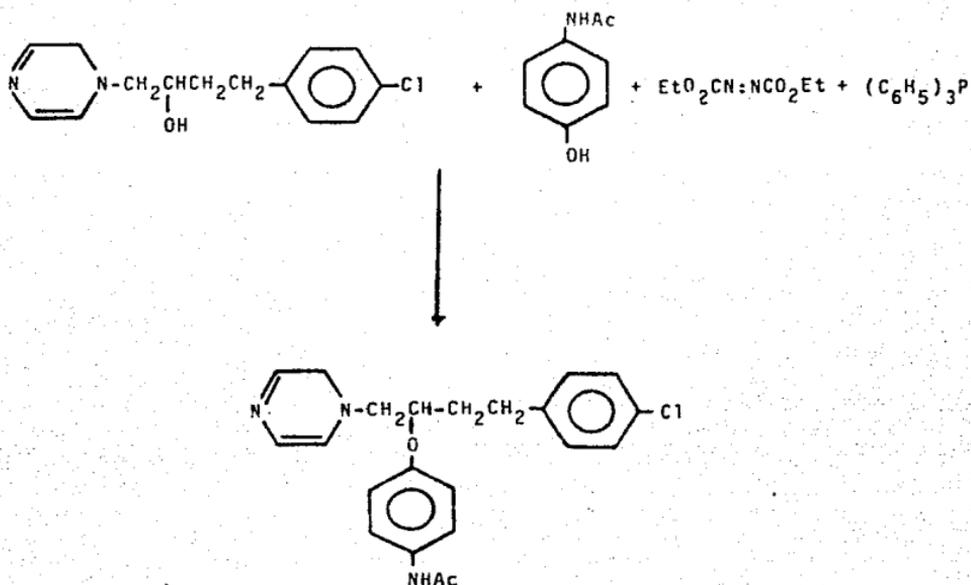
El grupo fenólico del acetaminofén sufre una alquilación con el $\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$ utilizando catalizadores básicos como el K_2CO_3 , para formar la fenacetina (114), que posee propiedades analgésicas y antipiréticas, por ser de toxicidad intermedia entre el paracetamol y la acetanilida se usa preferentemente en veterinaria.



Al tratar acetaminofén con bromuro de perdeuterioetilo se obtuvo $\text{AcNHC}_6\text{H}_4\text{OC}_2\text{D}_5$, el cual fue hidrolizado a la amina y posteriormente oxidado con H_2O_2 para formar el producto azoxibenceno-O-alkilado (115):

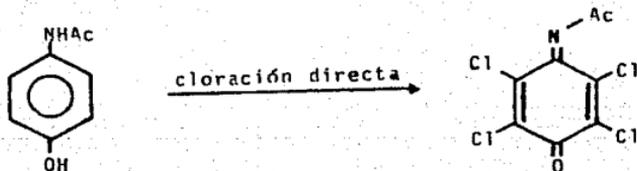


El 1-[4-(4-clorofenil)-2-hidroxi-butil]imidazol se trató con acetaminofén, azodicarboxilato de etilo y $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{P}$ para obtener el 1-[4-(p-clorofenil)-2-acetilaminofenoxi]butilimidazol, el cual es fungicida, bactericida, protozoocida y espermaticida (115):



2.8 Reacciones de cloración.

La N-acetil-2,3,5,6-tetracloro-p-benzoquinona-imina, se obtuvo por cloración directa del acetaminofén. Este producto es muy estable y presenta un alto potencial de óxido-reducción (117), se usa como reactivo en síntesis y análisis.



3. CONTROL ANALITICO

3.1 Materia prima.

El paracetamol es una sustancia eficaz como analgésico y antipirético, con menor toxicidad global que el resto de medicamentos que contienen grupos carboxiamida y la aspirina.

La producción de *p*-acetamidofenol se destina a la elaboración de las diferentes presentaciones de uso final de este fármaco, ocupando (junto con las antiinfecciosas) el segundo lugar en importancia del total de materias primas consumidas para usos terapéuticos en México.

El control analítico de la materia prima es indispensable para asegurar no sólo la calidad de la misma, sino su buen uso en la elaboración y procesamiento de las presentaciones a obtener, así como seguridad al humano como usuario final.

3.2 Normas oficiales.

Dentro de la industria farmacéutica el acetaminofén como materia prima industrial ocupa un lugar preponderante, ya que es la base para la manufactura de un gran número de medicamentos. Es por ello que su control analítico se ha extendido casi a nivel mundial y se contempla en la mayoría de las farmacopeas, tales como: Europea, de los Estados Unidos de América, de los Estados Unidos Mexicanos, de la República Italiana y la Británica.

En cada una de ellas se establecen una serie de pruebas con sus respectivos métodos y límites, mismas que será necesario efectuar para poder determinar si la materia prima, en este caso acetaminofén, cumple con las normas de calidad requeridas. Esta información fue resumida y las monografías oficiales se presentan en forma de tablas en el siguiente orden : Tabla 3.1 U.S.P.XXI

(118), Tabla 3.2 Farmacopea Mexicana (5), Tabla 3.3 Farmacopea Europea (119), Tabla 3.4 Farmacopea Italiana (120) y Tabla 3.5 Farmacopea Británica (121).

3.3 Procedimientos oficiales.

Espectro IR (U.S.P.:851,11).

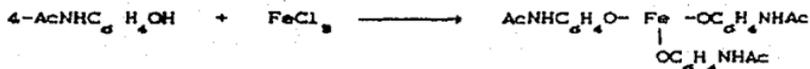
Es una propiedad física característica de un compuesto, por lo cual el espectro IR del compuesto problema debe ser idéntico a su correspondiente estándar de referencia.

Espectro UV (U.S.P.:851:11).

Es una propiedad física característica de un compuesto, razón por la cual el espectro UV de la solución de la sustancia problema debe ser idéntico al de su correspondiente estándar de referencia.

Reacción con FeCl₃ (Colorimétrico).

Se basa en la reacción química que se establece entre un compuesto fenólico (acetaminofén) en solución y el FeCl₃, para formar un complejo colorido. La reacción efectuada es:



El color como propiedad física del compuesto, se utiliza para la identificación de sustancias.

Punto de fusión (U.S.P.:741).

Es el criterio de pureza más sencillo, confiable y fácil de determinar para sólidos en general.

Residuo de ignición (U.S.P.: 281).

Consiste en la destrucción de la materia orgánica por acción del H₂SO₄ y posterior calcinación hasta obtener el residuo de sales inorgánicas de una muestra. El peso de éstas últimas se determina gravimétricamente.

TABLA 3.1
MONOGRAFIA OFICIAL U.S.P.XXI PARA ACETAMINOFEN

PRUEBA	LIMITE ESPECIFICADO	METODO
Identificación		
A: IR	Idéntico al estándar	Espectrofotométrico: 851.11.
B: UV	Idéntico al estándar	Espectrofotométrico: 851.11.
C: FeCl ₃	Desarrollo de color azul-violeta	Colorimétrico.
Punto de fusión (° C).	≤ 2 variación entre 168° - 172° (° C)	741
pH	5.1 - 6.5	Sol. acuosa al 10%: 791.
Agua	No más de 0.5%	Karl Fisher: I-921.
Residuo de ignición	No más de 0.1%	291.
Cloruros	No más de 0.014%	221.
Sulfatos	No más de 0.02%	221.
Sulfuros	No debe producirse coloración o manchas en la tira de papel reactivo de acetato de plomo	Visual.
Metales pesados	No más de 0.001%	II-231.
Sustancias fácilmente carbonizables	No presenta mayor coloración que la del fluido A.	271, 631.
p-aminofenol	No más de 0.005%	Espectrofotométrico: 851.
p-cloroacetanilida	No más de 0.001%	Cromatografía en capa fina: 621.
Valoración	No menos del 98% y no más del 101% de acetaminofén calculado en base anhidra	Espectrofotométrico: 851.

TABLA 3.2
 MONOGRAFIA OFICIAL DE LA FARMACOEPA MEXICANA 1988 PARA ACETAMINOFEN

PRUEBA	LIMITE ESPECIFICADO	METODO
Descripción	Pelvo blanco, cristalino e inodoro	Organoléptico
Solubilidad	Fácilmente soluble en etanol y metanol; soluble en acetona, agua caliente y sol. NaOH 1N; y poco soluble en cloroformo	
Identificación		
A: IR	Idéntico al estándar	Espectrofotométrico. MGA 361.
B: UV	Idéntico al estándar	Espectrofotométrico. MGA 361.
C: FeCl ₃	Desarrollo de coloración violácea	Colorimétrico.
D: K Cr O _{2 2 7}	Desarrollo de color violeta permanente	Colorimétrico.
Temperatura de fusión (°C)	≤ 2° variación entre 168° - 172°	MGA 471.
Residuo de ignición	No más del 0.1%	MGA 751.
pH	Entre 5.1 a 6.5	Sol. acuosa al 10%. MGA 471.
Agua	No más del 0.5%	Karl Fisher MGA 41.
Metales pesados	No más del 0.001%	II MGA 561.

continúa

MONOGRAFIA OFICIAL DE LA FARMACOPEA MEXICANA 1988 PARA ACETAMINOFEN

TABLA 3.2

PRUEBA	LIMITE ESPECIFICADO	METODO
Sulfuros	No debe producirse coloración o manchas en la tira de papel reactivo de acetato de plomo.	Visual.
Cloruros	No más del 0.014%	MGA 161.
Sulfatos	No más del 0.02%	MGA 861.
Sustancias fácilmente carbonizables	No presenta mayor coloración que la de la solución colorimétrica A	MGA 881.
p-aminofenol libre	No más del 0.005%	Espectrofotométrico.
p-cloroacetanilida	No más del 0.001%	Cromatografía en capa fina MGA 241.
Valoración	No menos del 98% y no más del 101% de acetaminofén calculado en base anhidra	Titulación volumétrica directa con sol. de sulfato cérico amónico (IV) 0.1M. Espectrofotométrico.

TABLA 3.3
MONOGRAFIA OFICIAL DE LA FARMACOEPIA EUROPEA PARA ACETAMINOFEN

PRUEBA	LIMITE ESPECIFICADO	METODO
Características físicas	Polvo blanco cristalino, inodoro, con ligero sabor amargo poco soluble en agua y libremente soluble en alcohol	Organoléptico.
Identificación A: FeCl ₃	Desarrollo de color azul-violeta	Colorimétrico.
B: UV	Idéntico al estándar	Espectrofotométrico.
C: K Cr O ₂ 2 2.7	Desarrollo de color violeta permanente	Colorimétrico.
Punto de fusión (° C)	≤ 2° variación entre 169° - 172°	Vol. I, pág. 73.
4-aminofenol	No más de 0.005%	Colorimétrico.
Metales pesados	No más de 0.001%	Vol. I, pág. 107.
Pérdida al secado	No más de 0.5% del peso de 1 g. de muestra en estufa a 100 - 105 °C	Vol. I, pág. 93.
Cenizas sulfatadas	No más de 0.1% del peso de 2 g. de muestra	Vol. I, pág. 109.
Valoración	No menos del 99% y no más del 101% de acetaminofén calculado en base seca	Titulación volumétrica directa con sol. de sulfato cérico amónico (IV) 0.1M.

TABLA 3.4
MONOGRAFIA OFICIAL DE LA FARMACOEPA ITALIANA 1973 PARA ACETAMINOFEN

PRUEBA	LIMITE ESPECIFICADO	METODO
Descripción	Polvo blanco, cristalino, inodoro y con ligero sabor amargo	Organoléptico.
Solubilidad	Moderadamente soluble en agua y más soluble en alcohol	Visual.
Identificación A: FeCl ₃	Desarrollo de color azul-violeta	Colorimétrico.
B: UV	Máximo de absorbancia aprox. a 249nm en HCl 0.1N y metanol (1:99)	Espectrofotométrico.
C: K Cr O _{2 2 7}	Desarrollo de color violeta permanente	Colorimétrico.
Punto de fusión (° C)	≤ 2° variación entre 169° - 172°	Sup. 1978, pág. 11. Vol. I, pág. 41.
4-aminofenol	No más de 0.005%	Colorimétrico.
Metales pesados	No más de 0.001%	Vol. I, pág. 135.
Pérdida al secado	No más de 0.5% del peso de 1g de muestra en estufa a 100-105 C.	Vol. I, pág. 40.
Cenizas sulfatadas	No más de 0.1%	Vol. I, pág. 119.
Valoración	No menos del 99% y no más del 101% de acetaminofén calculado en base anhidra	Titulación volumétrica directa con sol. de sulfato cérico amónico (IV) 0.1M.

MONOGRAFIA OFICIAL DE LA FARMACOPEA BRITANICA 1980 PARA ACETAMINOFEN

TABLA 3.5

PRUEBA	LIMITE ESPECIFICADO	METODO
Descripción	Polvo blanco cristalino e inodoro	Organoléptico.
Solubilidad	Soluble en 70 partes de agua, en 7 partes de etanol (96%), en 13 partes de glicerol, en 9 partes de 1,2-propanodiol y en sol. de hidróxidos alcalinos	Visual.
Identificación		
A: IR	Idéntico al estándar	Espectrofotométrico. Apéndice II.
B: UV	Idéntico al estándar	Espectrofotométrico. Apéndice II.
C: K Cr O 2 2 7	Desarrollo de color violeta permanente	Colorimétrico.
D: Punto de fusión (°C)	≤ 2° variación entre 168°- 172°	I Apéndice V.
E: Reacción de grupos acetilo	Desarrollo de color azul	Apéndice VI
Metales pesados	No más de 0.002%	Apéndice VII

continúa

MONOGRAFIA OFICIAL DE LA FARMACOPEA BRITANICA 1980 PARA ACETAMINOFEN

TABLA 3.5

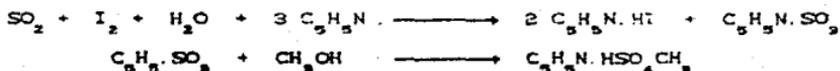
PRUEBA	LIMITE ESPECIFICADO	METODO
4-aminofenol	No más del 0.005%	Colorimétrico.
Sustancias relacionadas	No más del 0.005%	Cromatografía en capa fina Apéndice III.
Pérdida al secado	No más del 0.5% del peso de 1 g. de muestra en estufa a 100 - 105 C.	Apéndice X.
Cenizas sulfatadas	No más de 0.1%	II Apéndice IXA
Valoración	No menos del 99% y no más del 101% de acetaminofén calculado en base seca	Titulación volumétrica directa con sol. de sulfato cérico amónico CIVD 0.1M.

pH (U.S.P.:791).

Se define como el logaritmo negativo de la actividad del ion hidrógeno. Expresa el grado de acidez o alcalinidad de una solución. Para medir el pH se utiliza el potenciómetro.

Agua (I-291).

El método de Karl Fisher para la determinación de agua se basa en una reacción cuantitativa entre el agua y el reactivo de Karl Fisher (constituido por dióxido de azufre y yodo en piridina anhidra y metanol) de acuerdo a la siguiente reacción:



Cuando el agua ha reaccionado con el yodo libre se produce un cambio de coloración en la solución y el punto final de la titulación se determina con ayuda de un amperímetro.

Metales pesados (U.S.P.:II-231).

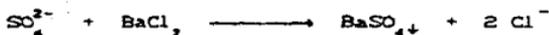
Una solución problema que contiene impurezas metálicas y un pH=3 ó 4 reacciona con sulfuro de hidrógeno. Al cabo de corto tiempo (5 minutos) se realiza una comparación visual contra una solución de referencia de plomo de concentración conocida equivalente a la cantidad límite especificada. El color de la solución problema no debe ser más oscuro que el color de la solución de referencia. La reacción efectuada es:



Sulfatos (U.S.P.:221).

Consiste en una reacción de precipitación, en la cual los sulfatos libres presentes en una muestra, reaccionan en medio ácido con una solución de cloruro de bario para producir un precipitado blanco de sulfato de bario, el cual se compara

visualmente contra la solución control que contiene la cantidad límite de los mismos. La precipitación en la solución problema no debe ser mayor que la de la solución control. La reacción química es:



Sulfuros (Visual).

Se basa en la reacción que se establece entre los vapores de sulfuro de hidrógeno, que se pueden desprender de una muestra, y la tira de papel reactivo de acetato de plomo. De forma que se produce coloración o manchas en la tira de papel. Se espera que éste no sufra cambios.

Cloruros (U.S.P.:221).

Se basa en el hecho de que los cloruros presentes en una muestra sufren una reacción de precipitación al ponerse en contacto con una solución de nitrato de plata, dando origen a un precipitado de color blanco, correspondiente al cloruro de plata, el cual se compara visualmente contra la solución control que contiene la cantidad límite de cloruros. La precipitación en la solución problema no debe ser mayor que la de la solución control. La reacción efectuada es:



Sustancias fácilmente carbonizables (U.S.P.:271).

Consiste en la reacción que se establece entre las sustancias fácilmente carbonizables, que se encuentran presentes en una muestra, y una solución acuosa de ácido sulfúrico de concentración conocida. (94.5 a 95.5% m/m).

p-Aminofenol libre (U.S.P.:951).

Se determinan espectrofotométricamente las absorbancias tanto

de la solución problema como la de la solución de referencia de *p*-aminofenol, tratados bajo las mismas condiciones y utilizando los mismos reactivos.

La absorbancia de la muestra problema no debe ser mayor que la de la solución de referencia.

p-Cloroacetanilida (U.S.P.: 621).

Para investigar la cantidad de *p*-cloroacetanilida presente como una impureza del acetaminofén se utiliza cromatografía en capa fina para lo cual se corre la solución muestra de este fármaco y una solución de referencia de la impureza, tratadas de manera similar y bajo las mismas condiciones. Existen variantes para el desarrollo de este procedimiento tal como lo indica la farmacopea británica.

Una vez desarrolladas las cromatoplasmas, se observan bajo una lámpara de luz ultravioleta de onda corta, en donde la mancha obtenida en la solución de la muestra no es mayor en tamaño o intensidad a la obtenida en la solución de referencia de *p*-cloroacetanilida.

Pérdida al secado (E.P.: I-93).

Se basa en la eliminación de la materia volátil a partir de una muestra problema. Para la determinación del porcentaje de pérdida de peso de la muestra se emplea un método gravimétrico.

Valoración (U.S.P.: 851).

Son dos los métodos oficiales para la determinación del acetaminofén; uno de ellos se basa en la oxidación de este fármaco con ácido sulfúrico a reflujo durante una hora y posterior valoración directa por óxido-reducción en medio ácido utilizando como indicador visual solución reactivo de sulfato de ferroína y

como titulante, solución valorada de sulfato cérico de amonio (IV) hasta la aparición de color amarillo.

El otro método es espectrofotométrico y se basa en la disolución de la muestra en el disolvente adecuado y posterior determinación de su absorbancia a 244 nm en celdas de 1 cm. Se realiza este mismo procedimiento con una solución de referencia, de concentración conocida, utilizando un blanco.

Los procedimientos analíticos detallados por las farmacopeas se hallan incluidos y forman parte de las monografías oficiales respectivas.

3.4 Pruebas extraoficiales.

Se informa sobre un método exacto para la cuantificación de paracetamol via espectrofotométrica, que consiste en su oxidación mediante el sulfato decerio (IV) y una solución de ácido sulfúrico 5M para obtener *p*-benzoquinona, la cual se determina espectrofotométricamente a 410 nm. El método también fue aplicado exitosamente al análisis de diversas preparaciones farmacéuticas comerciales (122).

También se propone la oxidación del acetaminofén, pero con iodilbenceno en Me_2CO para producir el *N*-acetil-1,4-benzoquinona-imina, de color amarillo-naranja, el cual adquiere al cabo de un minuto su intensidad de color y absorción máximas a 430 nm. Este método no se ve afectado por la presencia de otros fármacos tales como ácido acetilsalicílico, dipirona, oxfenbutazona, salicilamida y de diversos excipientes (123).

Otro método propone disolver el acetaminofén en agua, hidrolizarlo con ácido clorhídrico al 10% y tratarlo con nitroprusiato de sodio. El producto obtenido se determina por espectrofotometría diferencial a 700 nm (124).

El paracetamol puede determinarse por espectrofotometría de inyección fluida, que consiste en su oxidación con hexacianoferrato (III) de potasio y reacción posterior de la N-(hidroxifenil)-p-benzoquinona-imina formada con el fenol en solución acuosa de amoníaco para finalmente medir su absorbancia a 630 nm. En el intervalo de 0.25 a 30 p.p.m. se obtuvo una curva de calibración lineal (125).

Existe un método colorimétrico basado en la nitración del acetaminofén y tratamiento del compuesto nitrado con dimedona y trietilamina para formar un complejo colorido, (cuyo color es estable durante 60 minutos) del cual es posible medir su absorbancia a 435 nm. En el intervalo de concentración de 0.03 a 0.1 mg/ml de acetaminofén se cumple la ley de Beer. El mecanismo de formación del complejo aún se discute. Este método también puede ser aplicado cuando se encuentra acompañado por oxifenbutazona (126).

El paracetamol al reaccionar con p-dimetilaminobenzaldehído (PDAB) produce una solución colorida, la cual puede cuantarse a 445 nm y cumple la ley de Beer en el intervalo de concentración de 40 a 200 µg/ml. Este método también es aplicable cuando se encuentra acompañado por analgina. La presencia de maleato de clorfeniramina, cafeína y diazepam no afectan la determinación (127).

Existe un método por titulación volumétrica para determinar acetaminofén y dipirona en mezclas de ambas. Consiste en hacer una separación previa de la dipirona al disolverla en agua, dejando al paracetamol; el cual después es disuelto en ácido clorhídrico acuoso. La muestra se trata con un exceso conocido de $K_3Fe(CN)_6$ en ácido sulfúrico y sulfato de zinc a $35^{\circ}C$ durante 25 y 15 minutos para dipirona y paracetamol, respectivamente. El exceso de $K_3Fe(CN)_6$ se determina yodométricamente (128).

El acetaminofén y sus derivados pueden cuantificarse por un método espectrofotométrico basado en la formación de una base de Schiff y su posterior quelación. El quelato formado es estable en cloroformo y cumple la ley de Beer en el intervalo de 2-20 μg de acetaminofén/ml (129).

El acetaminofén puede ser determinado colorimétricamente por el método de inyección fluida automatizada, que se basa en la oxidación de acetaminofén con Fe^{3+} y, posterior quelación del Fe^{2+} formado con 2,4,6-tripiridil-S-triazina. Este método también sirve para monitorear la disolución de este fármaco (130).

Se informa sobre un método sensible y exacto para el análisis simultáneo de paracetamol y oxifenbutazona por espectroscopia diferencial a 220-335 nm en una solución de metanol, (131).

Existe un método exacto y reproducible para la cuantificación de acetaminofén que se basa en su monobromación, mediante titulación colorimétrica con bromo electrogenerado (132).

Existe un método simple y específico por cromatografía en capa fina para el análisis de acetaminofén, codeína, maleato de clorfeniramina y fenilefrina a partir de sus formas farmacéuticas. El procedimiento consiste en colocar una solución diluida de los

fármacos sobre placas de sílica gel. La fase móvil es BuOH-MeOH-tolueno-H₂O-AcOH. Los compuesto separados se determinaron por densitometría (133).

El acetaminofén también puede determinarse obteniendo su derivado dansílico y medición directa de su fluorescencia, sobre cromatogramas de capa delgada (134).

El método por cromatografía de gases también se emplea para la determinación de fármacos tales como acetaminofén utilizando una columna capilar de Durabor fundida-sílica DBI, usando como gas acarreador N-P y un sistema de detección de ionización de flama (135). Otro ejemplo de este método consiste en la separación de acetaminofén, cafeína y salicilamida previamente disueltos en etanol, diluidos con agua y filtrados, se hacen pasar a través de una columna de SE-30 al 10%, usando un detector de ionización de flama (136).

Uno de los métodos más recientes, conocido como Cromatografía de líquidos de alta resolución se aplica a la determinación cuantitativa y simultánea de paracetamol y muchos otros fármacos como carisoprodol. Este método es simple, rápido, confiable, exacto y reproducible. Utiliza una columna de Partisil 10 Dos, como fase móvil solución de MeCN-K y solución amortiguadora de fosfatos (45:55) (137). Este tipo de cromatografía es muy versátil, por ello su aplicación en el análisis farmacéutico es muy extensa. Se utiliza por ejemplo para la determinación de aminopirina, fenobarbital, cafeína y acetaminofén en tabletas analgésicas. Se emplea una columna YWG-CH con AcOH-H₂O-MeCN como fase móvil, cuya detección se realiza a 254 nm y utiliza como estándar interno antipirina (138).

3.5 Perfil de impurezas.

Por su uso en la industria farmacéutica su pureza es de vital importancia ya que las impurezas presentes presuponen una purificación inadecuada de esta materia prima e incorporación de las mismas durante el proceso de fabricación.

El perfil de impurezas típicas determinadas en acetaminofén grado farmacéutico (U.S.P.) se indica resumido en la tabla 3.6 (14,139,140).

TABLA 3-8 IMPUREZAS DETERMINADAS EN ACETAMINOFEN U.S.P

SUBSTANCIA	ORIGEN	CANTIDAD
O-Acetil para-cetamol.	impureza (sobreactilación)	0 - 1.3%
Agua	proceso	< 0.5%
p-Aminofenol	materia prima	< 0.025%
Azobenceno y/o azobenceno	subproductos de reducción de nitro-benceno (precursor)	_____
p-Cloroacetanilida	impureza	< 10 p.p.m.
Cloruro inorgánico	proceso	< 0.014%
p-Nitrofenol	precursor sintético	_____
Quinona	subproducto (oxidación de p-aminofenol)	imparte coloración gris-azulada
Sulfato inorgánico	proceso	< 0.02%
Sulfuro inorgánico	proceso	No detectado

4. DISCUSION

El gran auge que ha tenido actualmente el acetaminofén en el mercado nacional se ve reflejado en la gran diversidad de medicamentos que lo contienen (anexo A). Lo cual hace pensar que ha ido sustituyendo gradualmente a la aspirina, sin embargo es un fármaco potencialmente tóxico, particularmente en casos de sobredosis.

El acetaminofén por contener un grupo fenólico muy reactivo, es capaz de sufrir una gran variedad de reacciones químicas, las cuales originan numerosos derivados cuyos usos son muy variados.

Al efectuar la comparación entre las pruebas y los límites especificados en cada una de las farmacopeas en estudio, se destacan los siguientes puntos:

La farmacopea mexicana es la más completa; ya que incluye los dos diferentes métodos para realizar la cuantificación de acetaminofén y la prueba inciso "D" para identificación.

La farmacopea británica presenta dentro de la prueba de identificación al inciso "E" referente a la reacción característica de los grupos acetilo.

La prueba para metales pesados que presentan la farmacopea U.S.P. XXI y la mexicana se pueden iniciar con el material y sustancia calcinada que fueron ocupadas para la determinación de residuo de ignición; ya que esta última forma parte del procedimiento para metales pesados.

La prueba de *p*-cloroacetanilida, únicamente aparece en las farmacopeas U.S.P. XXI, mexicana y británica y se realiza por medio de cromatografía en capa fina.

En esencia existe una semejanza muy estrecha entre la farmacopea U.S.P. XXI y la mexicana, lo cual sugiere que nuestra farmacopea se elaboró en base a aquélla. Dentro de las pequeñas diferencias que existen entre ellas se cuentan las siguientes: en la prueba de 4-aminofenol, las diluciones de la muestra son diferentes, pero en ambas se llega a la misma concentración. En la farmacopea mexicana se presentan cuatro pruebas de identificación, mientras que en la U.S.P. XXI sólo tres y en lo que corresponde al método de valoración, la mexicana presenta dos métodos; mientras que la U.S.P. XXI sólo uno.

Existe versatilidad en cuanto al empleo de los métodos para una determinada prueba. Por ejemplo: las farmacopeas U.S.P. XXI y mexicana utilizan el método de Karl-Fisher para la determinación del contenido de agua en acetaminofén; mientras que las farmacopeas europea, italiana y británica utilizan la pérdida al secado en estufa a 100-105°C. En caso similar se encuentra la prueba de metales pesados. Otro ejemplo es la prueba de 4-aminofenol, en la cual el primer grupo de farmacopeas ya citadas utiliza un método espectrofotométrico; mientras que el segundo grupo, usa un método colorimétrico.

En las farmacopeas europea, italiana y británica no se presentan las pruebas de pH, cloruros, sulfatos, sulfuros y sustancias fácilmente carbonizables.

La farmacopea japonesa comparada con la U.S.P. XXI establece un intervalo más estrecho para el punto de fusión (169-172°C) y menores contenidos de agua, *p*-aminofenol y diacetilaminofenol (141).

Existen dos métodos oficiales para la determinación de acetaminofén, uno de ellos es el espectrofotométrico, que a pesar de ser caro, ya que requiere necesariamente de un espectrofotómetro y de un estándar de referencia de la sustancia problema; es un método sencillo, preciso, confiable, exacto y rápido (la muestra se disuelve en metanol, se afora con agua y se lee directamente), que también se puede utilizar para el análisis de otras sustancias.

El otro método es la valoración por óxido-reducción, que a pesar de ser más largo, es más económico que el método anterior, ya que no requiere de aparatos especiales. Se basa en la hidrólisis previa del acetaminofén por acción del ácido sulfúrico y calentamiento a reflujo durante una hora y posterior titulación volumétrica directa en medio ácido con solución de sulfato cérico de amonio (IV) 0.1M, que es un poderoso agente oxidante; en presencia de un indicador visual que es el sulfato de ferroína, hasta la aparición de un color amarillo.

Dentro de los métodos extraoficiales reportados en la literatura existen seis, que a pesar de ser caros por requerir de un espectrofotómetro, son rápidos de realizar. Dos de ellos se basan en la oxidación del acetaminofén ya sea hasta *p*-benzoquinona, o bien, hasta *N*-acetil-1,4-benzoquinona-imina y posterior determinación de su absorbancia a su longitud de onda correspondiente. El otro se basa en la hidrólisis del acetaminofén y posterior tratamiento con nitroprusiato de sodio para ser leído espectrofotométricamente a su longitud de onda correspondiente. El siguiente método se basa en la oxidación del acetaminofén con hexacianoferrato (III) de potasio y posterior reacción de la

N-(hidroxifenil)-p-benzoquinona-imina formada con solución acuosa de amoníaco y medición de la absorbancia a 630 nm. Otro método se basa en la reacción de acetaminofén con p-dimetilaminobenzaldehído para producir una solución colorida que puede leerse a 445nm. El último es un método colorimétrico que se basa en la nitración de acetaminofén y posterior tratamiento con dimedona y trietilamina para formar el complejo colorido, el cual es leído espectrofotométricamente a su correspondiente longitud de onda. Todos ellos constituyen métodos alternativos para el análisis de este fármaco.

Para realizar la cuantificación de acetaminofén existe un gran número de métodos analíticos como son la titulación volumétrica, espectrofotometría, potenciometría, cromatografía de gases o de líquidos de alta resolución (H.P.L.C.).

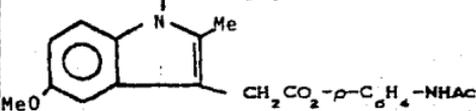
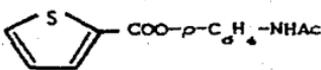
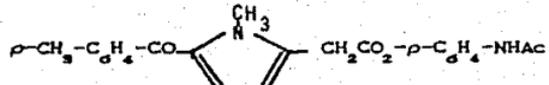
Dependiendo de la complejidad de la mezcla de fármacos que se desea analizar, se elegirá el método más conveniente. Se prefiere el método por cromatografía de gases y por H.P.L.C. para el análisis de mezclas complejas, fluidos biológicos, investigación, bioquímica y farmacodinamia; ya que estos métodos son muy sensibles, precisos y exactos (142). Asimismo se eligen métodos volumétricos y espectrofotométricos para el análisis de fármacos sencillos, ya que su sensibilidad, precisión y exactitud aunque menor que la de los métodos anteriores, cae dentro de los atributos de reproducibilidad y confiabilidad que se exige en química analítica.

Las propiedades químicas del acetaminofén hacen posible su uso tanto en forma directa, como para la obtención de derivados del mismo, la mayoría de los cuales presentan una acción biológica

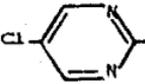
similar al paracetamol y en varios casos mayor actividad en determinada acción o aparición de una nueva; que marcan y definen su uso potencial y la trayectoria de la investigación dirigida adicional que se observa a últimas fechas en la literatura documentativa.

En la tabla 4.1 se presentan las fórmulas semidesarrolladas de los derivados del *p*-acetamidofenol (producto de su transformación en base a sus propiedades químicas) correlacionadas a su uso, con la idea de hacer resaltar la estructura e incidencia de grupos funcionales que influyen su actividad.

TABLA 4.1 RELACION ESTRUCTURAL DE LOS DERIVADOS DEL ACETAMINOFEN SEGUN SU USO

USO	DERIVADOS
<p>Analgésico</p>	<p>$p\text{-AcNH-C}_6\text{H}_4\text{-O-Al-(COCHMe}_2\text{)}_2$</p> <p>$\text{CO-p-C}_6\text{H}_4\text{-Cl}$</p>  <p>$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{-p-C}_6\text{H}_4\text{-NHAc}$</p>
<p>Analgésico y antiinflamatorio.</p>	<p>$p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{-p-C}_6\text{H}_4\text{-NHAc}$</p> <p>$o\text{-AcO-C}_6\text{H}_4\text{-O-C}_6\text{H}_4\text{-CO}_2\text{-p-C}_6\text{H}_4\text{-NHAc}$</p> <p>$p\text{-Me}_2\text{CHCH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH-CO}_2\text{-p-C}_6\text{H}_4\text{-NHAc}$ CH_3</p> <p>$o\text{-AcO}(\mu\text{-CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-CO}_2\text{-p-C}_6\text{H}_4\text{-NHAc}$</p>  <p>$\text{COO-p-C}_6\text{H}_4\text{-NHAc}$</p>
<p>Analgésico, antiinflamatorio y antipirético</p>	<p>$o\text{-AcO-C}_6\text{H}_4\text{-CO}_2\text{-p-C}_6\text{H}_4\text{-NHAc}$</p> <p>$p\text{-Me}_2\text{CHCH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH(Me)CO}_2\text{-p-C}_6\text{H}_4\text{-NHAc}$</p>  <p>$p\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CO-}$ $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{-p-C}_6\text{H}_4\text{-NHAc}$</p>
<p>Analgésico, antiinflamatorio e inhibidor de la agregación de plaquetas.</p>	<p>$p\text{-AcNH-C}_6\text{H}_4\text{-COO-o-C}_6\text{H}_4\text{-NHCH}_2\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$</p>

continúa

Analgésico y antipirético.	$p\text{-AcNH-C}_6\text{H}_4\text{-O-CH-O-CH}_3$ CH_3
Antihistamínico.	$p\text{-AcNH-C}_6\text{H}_4\text{-O-CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{N}$  $-p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-F}$
Antiparasitario y antiinfeccioso hepático.	$C(p\text{-Ac}_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ $C(p\text{-AcNH-C}_6\text{H}_4\text{-O-CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ 
Bloqueador β -adrenérgico.	$p\text{-AcNH-C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_2\text{CH(OH)CH}_2\text{NHCHMe}_2$
Inhibidor del antígeno que induce la liberación de la histamina.	 $\text{CH}_2\text{O-p-C}_6\text{H}_4\text{-NHCH}_3$
Inhibidor de la corrosión.	$p\text{-AcNH-C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$
Regulador del crecimiento de plantas.	$p\text{-AcNH-C}_6\text{H}_4\text{-O-CH}_2\text{-CH=C(CH}_3\text{)-CH}_2\text{OCMe}_3$ $p\text{-AcNH-C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_2\text{-CH=C(CH}_3\text{)-CHO}$
Tratamiento de la gota.	$p\text{-Pr}_2\text{NSO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$

5. CONCLUSIONES

Se lograron los objetivos planteados dentro del alcance de este trabajo.

Se resumió, organizó y actualizó la información existente en la literatura bajo la presentación propuesta en los capítulos desarrollados como contexto del mismo.

Las propiedades químicas del *p*-acetamidofenol se utilizan en la síntesis de numerosos derivados con acción similar, mayor o totalmente diferente.

De las propiedades químicas teóricas esperadas, se informan a la fecha con mayor aplicación industrial las de: esterificación, eterificación, ciclocondensación y O-alquilación.

El acetaminofén es un fármaco analgésico y antipirético de elección para pacientes sensibles a la aspirina.

Es potencialmente tóxico, particularmente en sobredosis, por lo que debe evitarse su automedicación.

El control de su calidad como materia prima es indispensable.

Existe una gran semejanza y paralelismo en cuanto a tipo de prueba, metodología y límites especificados entre las farmacopeas europea, italiana y británica; así como entre la U.S.P. XXI y la mexicana 1988.

La farmacopea mexicana 1988 muestra la monografía más completa de las farmacopeas estudiadas, ya que tomó como base a la U.S.P. XXI e incorpora pruebas adicionales especificadas en las otras farmacopeas existentes, pero no presenta algún método innovador propio.

Dentro de las pruebas oficiales el método más económico para realizar la cuantificación de acetaminofén es la titulación volumétrica directa con solución de sulfato cérico de amonio (IV) y es propuesto por cuatro de las cinco farmacopeas revisadas.

El método instrumental más rápido de cuantificación es el espectrofotométrico y se propone en dos farmacopeas. Requiere un espectrofotómetro y un estándar de referencia.

Dentro de las pruebas extraoficiales existen otros métodos espectrofotométricos (122 a 127 incl.) que se pueden emplear como métodos alternativos para el análisis de acetaminofén.

Los métodos más modernos y versátiles de análisis son los cromatográficos, tanto de líquidos de alta resolución en todos sus tipos y variantes, como de gases.

La cromatografía instrumental es un método confiable y preciso para la cuantificación de *p*-acetamidofenol con la ventaja de aplicarse en forma adicional para el control y análisis de todo tipo de presentaciones que contienen este fármaco ya sea como componente único; en mezclas complejas (135 a 138 incl.) o en fluidos biológicos.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Goodman L.S. & Gilman A. - The Pharmacological Basis of Therapeutics. 4th. Ed. The Mac-Millan Co. U.S.A. 1970.
- 2) Stecher P.G. Editor. - The Merck Index. 8th Ed. Merck & Co. Inc.
- 3) Connors K.A. et al. - Chemical Stability of Pharmaceuticals. J. Wiley & Sons, Inc. N.Y. 1976.
- 4) Krystallog. u. Mineralog. 32, 387 (1900).
- 5) Secretaría de Salud. - Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 5a. edición, 1988.
- 6) The Pharmaceutical Codex. 11th. ed. The Pharmaceutical Press, London, 1979.
- 7) Shell F. D. and Hilton C.L. - Encyclopedia of Industrial Chemical Analysis. Volume 8. Interscience, N.Y. 1972.
- 8) J. Indian Chem. Soc. 47 (3), 267 (1970).
- 9) Clarke E.G.C. - Isolation and Identification of Drugs. Pharmaceutical Press, London, 1969.
- 10) Annales Pharm. Franc. 23 (1), 45 (1965).
- 11) J. Pharm. Pharmacol. 14, 374 (1962).
- 12) Skoog A. D. - Análisis Instrumental. 2a. edición. Nueva Editorial Interamericana S.A. de C.V. México, 1984.
- 13) Florey K. - Analytical Profiles of Drug Substances. Volume 3. Academic Press, Inc., N. Y. 1974.
- 14) The National Formulary. - 13th Ed. The American Pharmaceutical Press, Washington D.C. (1970).
- 15) Tomlinson E. - Thesis. School of Pharmacy, Liverpool Polytechnic, 1971.

- 18) J. Pharmacol. Exp. Therap. 97, 58 (1949).
- 17) J. Pharmacol. Exp. Therap. 94, 22 (1948).
- 18) J. Pharmacol. Exp. Therap. 97, 58 (1949).
- 19) U. S. Pat: 3,042,719 (1962) to Hang J.H. (Monsanto Chemical Co.)
- 20) J. Pharm. Sci. 50, 113 (1961).
- 21) Martindale. - The Extra Pharmacopoeia. 26th ed. The Pharmaceutical Press, London, 1972.
- 22) Int. J. Pharm. Technol. Prod. Manuf. 5 (4), 19 (1984). C.A. 104, 10464j (1986).
- 23) Nagasaki-ken Eisai Kogai Kenkyusho. 26, 67 (1984). C.A. 104, 174543k (1985).
- 24) J. Chromatogr. 348 (1), 253 (1985).
- 25) Ber. Deut. Chem. Ges. 11, 232 (1878).
- 26) Amer. Chem. J. 37, 5k (1907).
- 27) Reale Accad. Lincei. 6 I (5), 71 (1872).
- 28) Ber. Deut. Chem. Ges. 26, 172 (1893).
- 29) Bull. Soc. Chim. France. 33, 783 (1905).
- 30) J. Pract. Chem. 84, (2), 528 (1811).
- 31) J. Chem. Soc. 101, 1765 (1912).
- 32) U.S. Pat: 3,113,150 (1963). C.A. 60, 7956a (1964).
- 33) Fr. Pat: 1,360,165 (1964). C.A. 61, 11931e (1964).
- 34) J. Amer. Chem. Soc. 55, 4954 (1933).
- 35) U.S. Pat: 2,998,450 (1958). C.A. 58, 2381e (1962).
- 36) Ger. Offen: 2,258,003 (1973). C.A. 79, 65995d (1973).
- 37) U.S. Pat: 3,079,435 (1963). C.A. 59, 6314h (1963).
- 38) Ger. Offen: 1,493,727 (1972). C.A. 77, 126251u (1972).
- 39) Pol. Pat: 54,012 (1967). C.A. 69, 27009w (1968).

- 40) Rom. Pat: 74,084 (1980). C.A. 97, 23459y (1982).
- 41) Jpn. Pat: 5998,048 (1984). C.A. 101, 110547v (1984).
- 42) Kirk D.F. & Othmer F.D. - Encyclopedia of Chemical Technology
3rd. ed. Volume 2, Ed. Board, U.S.A. 1978.
- 43) Covington T.R. et al. - Drugs and Facts Comparisons. Edition
1984. Ed. Panel U.S.A. 1984.
- 44) Am. Drug 184, (Jan) 51.
- 45) Rosenstein E. - Diccionario de Especialidades Farmacéuticas.
32a. ed. Ediciones P.L.M. S.A. México, 1986
- 46) Rosenstein E. - Diccionario de Especialidades Farmacéuticas
34a. ed. Ediciones P.L.M. S.A. México, 1988.
- 47) Br. J. Clin. Pract. 35 (Sep), 297 (1981).
- 48) Curr. Ther. Res. Clin. Exp. 31, 386 (1982)
- 49) Br. J. Clin. Pract. 35 (Mayo) 181 (1982).
- 50) Curr. Ther. Res. Clin. Exp. 31, 821 (1982).
- 51) Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. 5th. ed.
Volume A2. Advisory Board. Federal Republic of
Germany, 1985.
- 52) Remington's Pharmaceutical Sciences. 15th. ed. Mack
Publishing Company. U.S.A. 1975.
- 53) Avery S.G. - Drug Treatment. Principles and Practice of
Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2nd.
reprint. Publishing Sciences Group Inc. U.S.A. 1978.
- 54) U.S. Pat: 4,730,007 (1985). C.A. 108 210232b (1988).
- 55) Chem. Biol. Interact. 65(1), 15 (1988). C.A. 108, 198247a
(1988).
- 56) Farmac. Ed. Prat. 41 (8), 274 (1985). C.A. 105 91190 (1988).
- 57) Aust. J. Hosp. Pharm. 11, 98 (1981). I.P.A. 20 203581 (1983).

- 58) Hop. Pract. 15, 123 (1980). I.P.A. 20 200481 (1983).
- 59) J. Toxicol. Clin. Toxicol. 19, 483 (1982). I.P.A. 21 2108789 (1984).
- 60) Br. Med. J. 288 (4, Feb.) 407 (1984).
- 61) J. Toxicol. Clin. Toxicol. 10 (110), 1031 (1982-1983). I.P.A. 21, 2108262 (1984).
- 62) Pharmacotherapy, 7 (6 pt. 2) 1255 (1987). C.A. 108, 142611X (1988).
- 63) Phykos, 24 (1-2), 88 (1985). C.A. 104, 2189666 (1986).
- 64) J. Tenn. Acad. Sci. 61 (11), 11 (1986). C.A. 104 81937Y (1986).
- 65) Toxicol. Pathol. 15(4), 381 (1987). C.A. 108, 58788g (1988).
- 66) Toxicol. Appl. Pharmacol. 81 (3 pt. 1), 416 (1985).
- 67) Arch. Toxicol. 59 (4), 206 (1986). C.A. 106, 61169r (1987).
- 68) Fundam. Appl. Toxicol. 7 (3), 376 (1986). C.A. 106, 365e (1987).
- 69) Biochem. Pharmacol. 36 (4), 427 (1987). C.A. 106, 168917k (1987).
- 70) J. Pharmacol. Exp. Ther. 237 (1), 283 (1986).
- 71) J. Pharmacol. Exp. Ther. 239 (2), 559 (1986).
- 72) Mutat. Res. 190 (2), 95 (1987).
- 73) Morrison R.T. & Boyd R.N. - Química Orgánica. Fondo Educativo Interamericano S. A. de C.V. México. 1984.
- 74) Span. Pat: 505,743 (1982). C.A. 99, 53373z (1983).
- 75) Acta Pharm. Suec. 21 (3), 205 (1984).
- 76) Ger. Offen: 2,402,231 (1974). C.A. 81, 120252c (1974).
- 77) Span. Pat: 402,955 (1975). C.A. 83, 178591v (1975).
- 78) Span. Pat: 413,126 (1976). C.A. 83, 62811d (1976).

- 79) U. S. Pat: 3,882,226 (1975). C. A. 92. 125127w (1975).
- 80) Span. Pat: 489,524 (1978). C. A. 90. 203712q (1979).
- 81) Ger. Offen: 2,521,040 (1975). C. A. 84. 73937e (1976).
- 82) Span. Pat: 496,07 (1982). C. A. 97. 55497u (1982).
- 83) Belg. Pat: 869,172 (1978). C. A. 90. 145954g (1979).
- 84) Span. Pat: 480,551 (1978). C. A. 94. 30556u (1981).
- 85) Bull. Chim. Farm. 119 (9). 567 (1979). C. A. 93 19356q (1980).
- 86) Belg. Pat: 867,760 (1978). C. A. 90. 121413d (1979).
- 87) Span. Pat: 497,136 (1980). C. A. 97. 23620u (1982).
- 88) Indian Pat: 152,249 (1983). C. A. 101. 54735r (1984).
- 89) Ger. Offen: 2,944,778 (1980). C. A. 93. 167882w (1980).
- 90) Ger. Offen: 3,009,318 (1980). C. A. 94. 103009e (1981).
- 91) Ger. Offen: 2,143,570 (1972). C. A. 77. 19404w (1972).
- 92) Ger. Offen: 2,166,359 (1974). C. A. 81. 3626s (1974).
- 93) U. S. Pat: 3,792,058 (1974). C. A. 80. 120758c (1974).
- 94) Ger. Offen: 3,607,382 (1986). C. A. 105. 226384b (1986).
- 95) Swiss. Pat: 543,509 (1973). C. A. 80. 120783f (1974).
- 96) U. S. Pat: 3,772,352 (1973). C. A. 80. 26987d (1974).
- 97) U. S. Pat: 3,786,090 (1974). C. A. 80. 82445m (1974).
- 98) Ger. Offen: 2,302,396 (1973). C. A. 79. 146186t (1973).
- 99) Eur. Pat: 46,282 (1982). C. A. 96. 217457w (1982).
- 100) Eur. Pat: 46,283 (1982). C. A. 96. 217458x (1982).
- 101) Eur. Pat: 105,660 (1984). C. A. 101. 1105325m (1984).
- 102) Jpn. Pat: 18,646 (1982). C. A. 97. 91203k (1982).
- 103) Eur. Pat: 15,124 (1980). C. A. 94. 103414h (1981).
- 104) Bull. Fac. Pharm. 10 (1). 141 (1973). C. A. 78. 159535k (1973).
- 105) Gazi Univ. Eczacılık Fac. Der. 3 (1). 81 (1986). C. A. 106. 68830j (1987).

- 106) Rocz. Chem. 49 (9), 1603 (1975). C.A. 84, 59628y (1976).
- 107) Khim. Khim. Tekhnol. 19 (4), 653 (1976). C.A. 85, 77788a (1976).
- 108) Brit. Pat: 2,097,013 (1982). C.A. 98, 73839p (1983).
- 109) U. S. Pat: 3,721,576 (1973). C.A. 79, 43670s (1973).
- 110) Eur. Pat: 80,609 (1983). C.A. 99, 175779g (1983).
- 111) J. Med. Chem. 25 (8) 885 (1982).
- 112) J. Indian Chem. Soc. B 108 (12), 1084 (1980).
- 113) Span. Pat: 514,870 (1983). C.A. 99, 212271h (1983).
- 114) J. Chem. Educ. 55, (12), 831 (1979).
- 115) Pol. Pat: 121,096 (1983). C.A. 101, 23109k (1984).
- 116) U. S. Pat: 4,518,607 (1985). C.A. 103, 160510q (1985).
- 117) Aust. J. Chem. 33 (10), 2299 (1980).
- 118) The United States Pharmacopeia XXI and N.F.-21st. revision
United States Pharmacopoeial Convention, Inc. U.S.A.
1985.
- 119) European Pharmacopoeia.-Volume 1. Ed. Maisonneuve, S.A.
France. 1980.
- 120) Ministero Della Sanita.- Farmacopea Ufficiale della
Repubblica Italiana. Sava. ed. Suplemento
1978. Roma, Italia. 1978.
- 121) The British Pharmacopoeia 1980, Volume 1,11. ed. Majesty's
Stationery Office. The University Press, Cambridge.
England, 1980.
- 122) Analyst. 111 (9), 1039 (1986).
- 123) Talanta. 32, (3), 238 (1985).
- 124) Yivao Gongye. 19 (3), 129 (1988). C.A. 109, 11841v (1988).
- 125) Anal. Lett. 19 (19-20), 2023 (1986). C.A. 108, 72999n (1987).
- 126) Anal. Lett. 19 (3-4), 479 (1986). C.A. 105, 30162h (1986).

- 127) Indian Drugs & Pharm. Ind. (6), 362 (1986).
- 128) Analyst, 110 (6), 735 (1985).
- 129) J. Indian Chem. 25A (8), 789 (1988).
- 130) Int. J. Pharm. 27 (2-3), 349 (1985). C.A. 104, 95592x (1986).
- 131) Drug Dev. Ind. Pharm. 13 (1), 127 (1987). C.A. 106, 144086n (1987).
- 132) Acta Pol. Pharm. 42 (2), 209 (1985).
- 133) Anal. Lett. 19 (7-8), 915 (1986). C.A. 105, 49181k (1986).
- 134) Sci. Pharm. 54 (2), 111 (1986). C.A. 105, 158938h (1986).
- 135) J. Chromatogr. 341 (1) 81 (1985).
- 136) Yaowu Fenxi Zazhi, 5 (5), 300 (1985). C.A. 104, 56515e (1986).
- 137) Symp. Biol. Hung. 31 (84), 287 (1986). C.A. 106, 73005o (1987).
- 138) Nanling Yaoxueyuan Xuebao 17 (4), 299 (1986). C.A. 106, 201811w (1987).
- 139) U. S. Pat.: 3,042,719 (1962). C.A. 58, 476c (1963).
- 140) J. Pharm Pharmacol. 17, 805 (1965).
- 141) Pharmacopoeia of Japan. - 7th. Ed. Hirokawa Publs. Co. Inc. Tokio, 1988.
- 142) Morales B.P.E. - Determinación de *p*-acetamidofenol en fluidos biológicos, por cromatografía de gases y de líquidos de alta resolución. Tesis. F.Q.; U.N.A.M.; México, 1988.

APENDICE

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

ANEXO A: MEDICAMENTOS CON ACETAMINOFEN COMO PRINCIPIO ACTIVO						
No.	NOMBRE	FORMA FARMACEUTICA	CONTENIDO DE ACETAMINOFEN*	VIA DE ADMON.	PRESENTACION	LABORATORIO
1	ACETAMINOFEN BRITER	TARLETA	300mg	ORAL	CAJA	BRITER, S.A.
2	ACETAMOL	SUPOSITORIO	300mg	RECTAL	CAJA	FARMACEUTICOS UNIVERSALES, S.A.
3	ALGITRIN	TABLETAS	300 v 500 mg	ORAL	CAJA	SCHERAMEX, S.A DE C.V.
4	ALPIREX-GOTAS	SOLUCION	100 mg	ORAL	FRASCO GOTERO	BERMAN, S.A. DE C.V
5	AMIRINA	SUPOSITORIOS	500 y 250mg	RECTAL	CAJAS	JEVAM S.A.
6	AMITRALIL	GRAGEA	300mg	ORAL	CAJA	
		SUPOSITORIO	300mg	RECTAL	CAJA	KENER, S.A.
		SOLUCION	300 mg	ORAL	FRASCO	
7	ANALPHEN	TARLETA	325mg	ORAL	CAJA	FARMAQUILA, S.A.
8	ANALPIR	SOLUCION	100mg	ORAL	FRASCO GOTERO	YAUQUIMIA DE MEXI- CO, S.A. DE C.V.
9	ANDOPAN	SOLUCION	60mg	ORAL	FRASCO GOTERO	ATLANTIS, S.A.
10	ANTIFLUS-DES	SOLUCION	150mg	ORAL	FRASCO GOTERO	CHINOIN, PRODUCTOS FARMACEUTICOS SA. C.V.
11	APADEX-F	CAPSULA	400mg	ORAL	CAJA	SERRAL, S.A.
12	APIROBER	SUPOSITORIO	300mg	RECTAL	CAJA	SILANES, S.A.
13	APIROL	SOLUCION	100mg	ORAL	FRASCO GOTERO	ROTI DE MEXICO S.A

No.	NOMBRE	FORMA FARMACEUTICA	CONTENIDO DE ACETAMINOFEN*	VIA DE ADMON.	PRESENTACION	LABORATORIO
14	ASAFEN	TABLETA JARABE	300mg 15mg	ORAL ORAL	CAJA FRASCO	PRODUCTOS WINTHROP
15	BREFAR	TABLETA SOLUCION	300mg 60mg	ORAL ORAL	CAJA FRASCO	PROFESIONAL MEDICA FARCORAL SA DE CV
16	BREMAGAN-EX	SOLUCION	25mg	ORAL	FRASCO	PROMECO SA DE CV
17	BREMAGAN INFANTIL	SOLUCION	100mg	ORAL	FRASCO GOTERO	PROMECO SA DE CV
18	CALGAYAN-C	TABLETA	325mg	ORAL	CAJA	GROSSMAN SA DE CV
19	CARBATEN	TABLETA	350mg	ORAL	CAJA	M.I.D.FARMACEUTICA S.A. DE C.V.
20	CLOTEN	TABLETA	500mg	ORAL	CAJA	INDUSTRIAS QUIMICO FARMACEUTICAS AME RICANAS S.A.
21	CONTRAVI-G	GRAGEAS	300mg	ORAL	FRASCO	HARBIN DE MEXICO SA
22	CORILIN-F	TABLETA	500mg	ORAL	CAJA	SCHERAMEX SA DE CV
23	CORILIN PEDIATRICO	SOLUCION SUPOSITORIO	100mg 200mg	ORAL RECTAL	FRASCO GOTERO CAJA	SCHERAMEX SA DE CV
24	CRIFOFEN	GRAGEAS	20mg	ORAL	CAJA	ARLEX DE MEXICO SA
25	DATRIL	TABLETAS	500mg y 80mg	ORAL	CAJA	BRISTOL DE MEXICO S.A.
26	DECRIP	CAPSULAS	300mg	ORAL	CAJA	LIOMONT S.A.
27	DETERMA	SOLUCION SUPOSITORIO	100mg 300mg	ORAL RECTAL	FRASCO GOTERO CAJA	ENDO DE MEXICO

No.	NOMBRE	FORMA FARMACEUTICA	CONTENIDO DE ACETAMINOFEN*	VIA DE ADMON.	PRESENTACION	LABORATORIO
28	DEXTAP	TABLETA SOLUCION	300 mg 25 mg	ORAL ORAL	CAJA FRASCO	FARMACO S.A.
29	DOD-TANDERIL	CAPSULA SUPOSITORIO ADULTO	300 mg 500 mg	ORAL RECTAL	CAJA CAJA	CIBA-GEIGY MEXICANA S.A. de C.V.
		SUPOSITORIO - INFANTIL	200 mg	RECTAL	CAJA	
30	DOLUVITAL	SOLUCION	100 mg	ORAL	FRASCO GO- TERO	VALDECASAS S.A.
31	DOLVIRAN NF	TABLETA	500 mg	ORAL	CAJA	BAYER DE MEXICO S.A. de C.V.
32	ESPACIL - COM PUESTO	GRAGEA	300 mg	ORAL	CAJA	UFARMEX S.A.
33	FEBRAX	TABLETA SUSPENSION	300 mg 20 mg	ORAL ORAL	CAJA FRASCO	SINTEX S.A. DIVI- SION FARMACEUTICA
34	FEBRIM	TABLETAS JARABE SOLUCION	300, 500 y 1,000 mg 24 mg 100 mg	ORAL ORAL ORAL	CAJA FRASCO FRASCO GOTERO	REPRESENTACIONES E INVESTIGACIONES MEDICAS S.A.
35	FEBRONYL - GOTAS	SOLUCION	100 mg	ORAL	FRASCO GOTERO	FISONS DE MEXICO S.A. DE C.V.
36	FEMIDOL	TABLETA	120 mg	ORAL	CAJA	LE PETIT DE MEXICO
37	FENTOX	TABLETA	350 mg	ORAL	FRASCO	IMPORTADORA Y MA- NUFACTURERA BRULUART S.A.

no.	NOMBRE	FORMA FARMACEUTICA	CONTENIDO DE ACETAMINOFEN *	VIA DE ADMON.	PRESENTACION	LABORATORIO
38	FLUVIATOL	SOLUCION	30 mg	ORAL	FRASCO	PROMECO DE MEXICO S.A. de C.V.
		GOTAS PEDIATRICAS	150 mg	ORAL	GOTERO	
39	K-Y-6	TABLETA	350 mg	ORAL	CAJA	IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULAT S.A.
40	LM- 6	TABLETA	200 mg	ORAL	CAJA	APLICACIONES FARMACEUTICAS S.A.
41	LM6 SOLUCION PEDIATRICA	SOLUCION	24 mg	ORAL	FRASCO	APLICACIONES FARMACEUTICAS S.A.
42	MINOFEN	SOLUCION	100 mg	ORAL	FRASCO GOTERO	LIOMONT S.A. de C.V.
43	MYDOCALM- A	CAPSULA	300 mg	ORAL	CAJA	CHINOIN, PRODUCTOS FARMACEUTICOS S.A. de C.V.
44	NAPLON	CAPSULA	300 mg	ORAL	CAJA	UFARMEX S.A.
		SUPOSITORIO	200 mg	RECTAL	CAJA	
45	NENDOL	TABLETA	300 mg	ORAL	CAJA	PFIZER S.A. de C.V.
46	NEO-PERCODAN	TABLETA	500 mg	ORAL	CAJA	ENDO DE MEXICO S.A.
		SUPOSITORIO	500 mg	RECTAL	CAJA	
47	NORFLEX PLUS	TABLETA	450 mg	ORAL	FRASCO	RIKER S.A. de C.V.
		INYECTABLE	30 mg	INTRAMUSCULAR	CAJA	

No.	NOMBRE	FORMA FARMACEUTICA	CONTENIDO DE ACETAMINOFEN *	VIA DE ADMON.	PRESENTACION	LABORATORIO
45	NOTEM	SOLUCION SUPOSITORIA	100 mg 300 mg	ORAL RECTAL	GOTERO CAJA	FUSTERY S.A.
49	NOTEM 500	TABLETA	500 mg	ORAL	CAJA	FUSTERY S.A.
50	PANADOL	TABLETA	500 mg	ORAL	CAJA	THE SYDNEY ROSS Co. S.A. de C.V.
51	PARAFON FORTE	TABLETA	300 mg	ORAL	CAJA	CILAG DE MEXICO S.A. de C.V.
52	QUAL	TABLETA	200 mg	ORAL	CAJA	SILANES S.A. de C.V.
53	QUIMAGESICO	CAPSULA	500 mg	ORAL	CAJA	GROSSMAN S.A.
54	RINOFREN NF GRAGEAS	GRAGEAS	300 mg	ORAL	CAJA	CARNOT PRODUCTOS CIENTIFICOS S.A.
55	RINOFREN NF JARABE	JARABE	20 mg	ORAL	FRASCO	CARNOT PRODUCTOS CIENTIFICOS S.A.
56	RINOFREN NF SOLUCION PE DIATRICA	SOLUCION	20 mg	ORAL	FRASCO GOTERO	CARNOT PRODUCTOS CIENTIFICOS S.A.
57	ROBAXIFEN	TABLETA	500 mg	ORAL	CAJA	A.H. ROBINS DE MEXICO S.A. de CV
58	SARIDON	TABLETA	500 mg	ORAL	CAJA	PRODUCTOS ROCHE S.A. de C.V.

No.	NOMBRE	FORMA FARMACEUTICA	CONTENIDO DE ACETANOFEN *	VIA DE ADMON.	PRESENTACION	LABORATORIO	
59	SINEDOL	TABLETA	300 mg	ORAL	CAJA	ITALMEX S.A.	
		SOLUCION	100 mg	ORAL	FRASCO GOTERO		
		SUPOSITORIO	300 mg	RECTAL	CAJA		
60	TEMPERAL	SOLUCION	100 mg	ORAL	FRASCO GOTERO	ALLEN S.A.	
61	TEMPRA	TABLETA	80 y 160 mg	ORAL	CAJA	MEAD JOHNSON DE MEXICO S.A. de C.V.	
		MASTICABLE					
		SOLUCION	100 mg	ORAL	FRASCO		
		SUPOSITORIO	300 mg	RECTAL	CAJA		
		JARABE	40 mg	ORAL	FRASCO		
62	TEMPRA 500	TABLETA	500 mg	ORAL	CAJA		
63	TEROL	SUSPENSION	100 mg	ORAL	FRASCO GOTERO	PRODUCTOS MAVI S.A.	
64	TRYO-FEN	GRAGEAS	300 mg	ORAL	CAJA	SHERTON PHARMA CEUTICAL PRODUCTS DE MEXICO S.A.	
65	WINASORB	TABLETA	500 mg	ORAL	CAJA	PRODUCTOS WINTHROP	
		TABLETA	80 mg	ORAL	CAJA		
		MASTICABLE					
		JARABE	32 mg	ORAL	FRASCO		
		SOLUCION	100 mg	ORAL	FRASCO GOTERO		

* Por forma farmacéutica sólida o por ml de solución, jarabe, suspensión o inyectable.