

24/51

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



*P-ACETAMIDOFENOL, PROCESOS DE
OBTENCION Y PERSPECTIVAS DEL
MERCADO NACIONAL*



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

TRABAJO MONOGRAFICO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

INGENIERO QUIMICO

P R E S E N T A :

NOELIA MARTINEZ ORTIZ

MEXICO, D. F.

1 9 8 7



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.

Contexto

	Pag.
INTRODUCCION	1
1 GENERALIDADES	2
1.1 Bosquejo histórico.	
1.2 Descripción.	
1.3 Propiedades físicas del sólido.	
1.4 Propiedades físicas de soluciones.	
1.5 Propiedades químicas.	
1.6 Usos.	
2 ASPECTOS FARMACOLOGICOS	16
2.1 Resumen.	
2.2 Farmacología.	
2.3 Farmacodinamia.	
2.4 Interacción.	
2.5 Toxicidad.	
3 MERCADO NACIONAL	23
3.1 Distribución de uso y consumo.	
3.2 Materias primas para usos terapéuticos.	
3.3 Estructura de insumos y valor agregado.	
3.4 Ventas.	
3.5 p-aminofenol.	

Contexto	Pag.
INTRODUCCION	1
1 GENERALIDADES	2
1.1 Bosquejo histórico.	
1.2 Descripción.	
1.3 Propiedades físicas del sólido.	
1.4 Propiedades físicas de soluciones.	
1.5 Propiedades químicas.	
1.6 Usos.	
2 ASPECTOS FARMACOLOGICOS	16
2.1 Resumen.	
2.2 Farmacología.	
2.3 Farmacodinamia.	
2.4 Interacción.	
2.5 Toxicidad.	
3 MERCADO NACIONAL	23
3.1 Distribución de uso y consumo.	
3.2 Materias primas para usos terapéuticos.	
3.3 Estructura de insumos y valor agregado.	
3.4 Ventas.	
3.5 p-aminofenol.	

3.6	Producción de Acetaminofén.	
3.7	Proveedores.	
3.8	Exportación.	
3.9	Integración en presentaciones.	
3.10	Consumo aparente.	
3.11	Proyección de la demanda.	
4	PROCESO DE OBTENCION	47
4.1	Síntesis.	
4.2	Purificación.	
4.3	Perfil de impurezas.	
4.4	Manufactura industrial.	
4.5	Proceso de obtención en México.	
4.6	Control de calidad.	
5	DISCUSION	68
6	RESUMEN	70
7	CONCLUSIONES	72
	BIBLIOGRAFIA	74
	APENDICE	79

INTRODUCCION

El p-acetamidofenol es un fármaco con actividad analgésica y antipirética de consumo comparable a la aspirina, misma a la que ha ido desplazando en numerosas formulaciones, debido a su menor toxicidad. Sin embargo en sobredosis agudas causa necrosis hepática, renal, etc.

Su importancia y su discutible inocuidad hizo indispensable su fabricación en México.

Su producción nacional comenzó en 1985 por lo que algunos aspectos tecnológicos y de investigación se encuentran en etapa de investigación, sobre todo su materia prima.

Los objetivos del presente trabajo son fundamentalmente: resumir y clasificar la información dispersa en la literatura química para preservar y disponer de documentación que enriquezca el acervo bibliográfico de las fuentes de información existentes en la biblioteca de nuestra Facultad, en los aspectos de procesos de obtención. Visualizar el panorama y perspectivas del mercado nacional.

Presentar las propiedades y aspectos farmacológicos bajo el plan propuesto que se indica en el contexto, así como las conclusiones obtenidas y la bibliografía consultada para la realización de éste trabajo.

Cap. 1

GENERALIDADES

1.1 Bosquejo Histórico.

La acetanilida fué incorporada a la medicina en 1886 con el nombre de antifebrina por Cann y Hepp, quienes descubrieron accidentalmente su efecto antipirético. Los primeros informes de envenamiento con esta sustancia urgieron la búsqueda de compuestos menos tóxicos. El p-aminofenol se ensayó por considerarlo un producto de oxidación de la acetanilida en el organismo, pero al no disminuir la toxicidad observada se investigaron otros compuestos químicos en los cuales se encontraban diversas combinatorias de los grupos funcionales ya probados y otros con funcionalidades similares o relacionadas.

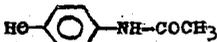
El p-acetamidofenol fué introducido por Von Mering en 1893, usándolo como analgésico y antipirético. Es el metabolito principal de la fenacetina y posee aproximadamente el mismo espectro farmacológico del p-aminofenol (1). Su uso se empezó a aceptar desde el inicio de la década de los 50s y a la fecha es de uso más común que la aspirina.

1.2 Descripción (2).

Nombres comunes: Acetaminofén; Paracetamol; Acetofenol.

Nombres químicos: 4-hidroxiacetanilida; p-hidroxiacetanilida; p-acetamidofenol; p-acetaminofenol; N-acetil-p-aminofenol; N-(4-hidroxifenil) acetanilida.

Formulas desarrollada y condensada:



Peso Molecular: 151.16

Descripción: polvo blanco cristalino, inodoro, posee un ligero sabor amargo.

1.3 Propiedades físicas del sólido.

Gravedad Específica a 21°C: 1.293

Características del cristal: prisma monoclinico.

Punto de fusión: 169 - 172°C.

Solubilidad.

Es fácilmente soluble en etanol (EtOH), dimetilformamida, dicloroetano, acetato de etilo y propilenglicol ($C_3H_8O_2$).

Es soluble en agua hirviendo, metanol y solución de hidróxido de sodio.

Es poco soluble en cloroformo y glicerol ($C_3H_8O_3$).

Es ligeramente soluble en agua fría.

Es insoluble en éter, éter de petróleo, pentano, hexano y benceno.

Solubilidad a 20°C (1 parte de p-acetamidofenol) (3).

Disolvente	EtOH	$C_3H_8O_2$	CH_3OH	acetona	H_2O (eb.)	$C_3H_8O_3$	$CHCl_3$	H_2O
Partes	7	9	10	13	20	40	50	70

Espectroscopia.

Espectro infrarrojo.

El espectro infrarrojo nos ayuda a conocer la estructura de un compuesto nuevo porque nos indica que grupos se encuentran en una molécula o no están en ella. Un grupo determinado de átomos da origen a bandas de absorción características, es decir, un grupo específico absorbe luz de frecuencias determinadas, las que son prácticamente las mismas de un compuesto a otro.

Una molécula vibra constantemente, la absorción de luz infrarroja produce cambios en las vibraciones de la molécula: la luz que se encuentra más allá (frecuencia menor, longitud de onda mayor, energía menor) del extremo rojo del espectro visible. (4)

El infrarrojo es una propiedad altamente característica de un compuesto orgánico, puede emplearse para establecer la identidad de dos sustancias y para revelar la estructura de una nueva.

La determinación del espectro en el infrarrojo de acetaminofén ha sido registrado en bromuro de potasio (3) y en NaJol (5).

En el estado sólido (5) el carbonilo aparece extendido en una banda a 1659 cm^{-1} , la banda N-H a 3326 cm^{-1} y una banda amplia de O-H a 3162 cm^{-1} . En solución el C=O, N-H y O-H aparecen a frecuencias más altas.

Disolvente	Extensión de bandas (cm^{-1})		
	C=O	N-H	O-H
Cloroformo (6)	1686		
Diclorometano (5)	1690	3435	3588
1,4-Dioxano (5)	1700		
	1692		

Los espectros infrarrojo de acetaminofén en KBr (7) y en un aceite mineral caliente con sustancias aromáticas se presentan en las figuras 1.1 y 1.2.

Otros autores (8 a 10), informan espectros de infrarrojo - prácticamente iguales.

Espectro ultravioleta (UV).

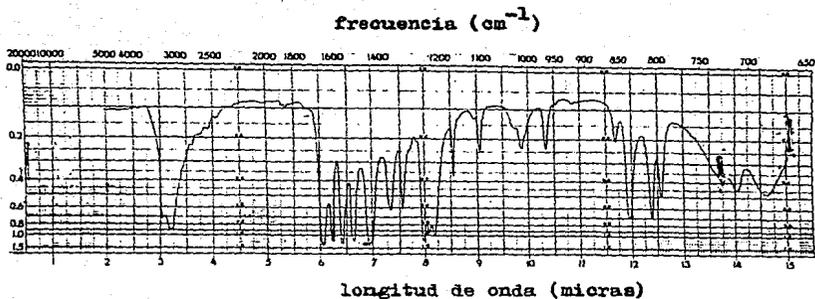


Fig. 1.1 Espectro infrarrojo de acetaminofén (KBr).

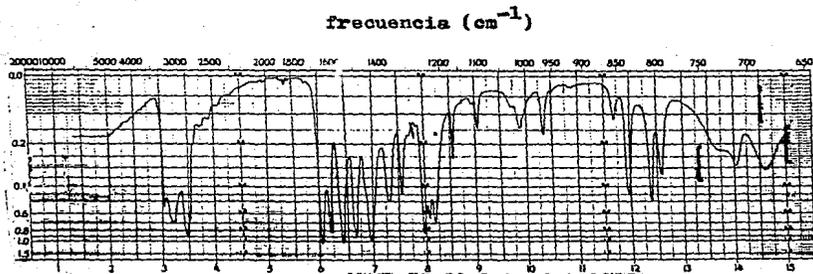


Fig. 1.2 Espectro infrarrojo de acetaminofén (aceite mineral con sustancias aromáticas, en caliente).

Los espectrómetros ultravioleta de uso común miden la absorción de luz en la región visible y ultravioleta cercano, en el rango de 200-750 nm. Esta luz es de frecuencia más elevada (y de mayor energía) que la infrarroja y cuando es absorbida por una molécula, produce cambios que requieren más energía: cambios en estados electrónicos.

En una transición a un nivel electrónico más alto, una molécula puede ir desde cualquiera de varios subniveles correspondientes a diversos estados vibracionales y rotacionales hacia cualquiera de varios, otros subniveles; los resultados son bandas anchas de absorción en la región ultravioleta. Este espectro puede describirse convenientemente en función de la posición del máximo de la banda (λ máx.) y de la intensidad de tal absorción (\leftarrow máx. el coeficiente de extinción). (4).

El espectro ultravioleta del acetaminofén ha sido registrado en varios disolventes mostrando dos bandas semejantes: una banda grande (K) de longitud de onda menor que la segunda (B), ésta es pequeña, corresponde a la transición de $\pi_N \rightarrow \pi_{CO}^*$ (11) y aparece a veces como un hombro de la primera. Los valores típicos de estas dos bandas en diferentes disolventes se muestran en las tablas 1.1 y 1.2.

La adición de ácidos en medio acuoso y soluciones alcoholicas dá cambios observables en la posición máxima de la banda principal (12, 14).

A una concentración de $10^{-1}M$ y pH alcalino, el acetaminofén da el ión acetamidofenclato y la posición máxima de la banda se desplaza en solución acuosa, desde 243 hasta 254 nm (12,14,15,16).

Tabla 1.1

Longitud de onda máxima (nm) de acetaminofén en disolventes neutros.

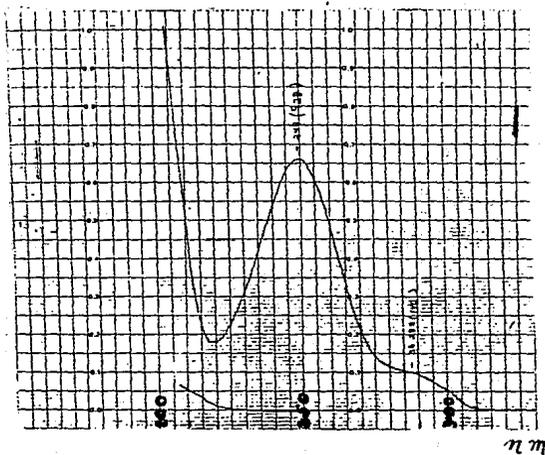
Disolvente	Banda K	Banda B	Referencia
Metanol	248-249		3
Etanol (abs.)	249-250	cerca de 290	12,17
n-butanol	250		15
iso-propanol	250		12
Ciclohexano	244-245		12
Ciclohexano	278		12
Eter	264		12
Agua	242.5-243.5		12,16

Tabla 1.2

Absortividades molares (ϵ) de acetaminofén en diferentes disolventes.

Disolventes	λ max. (nm)	(ϵ)	Ref.
Etanol	249	13,090-14,000	12,17
	288	2,000-2,120	12
Metanol	249	13,600	3
Etanol/HCl 0.1N	249	13,750	18
Agua (pH 2 a 3)	242	\approx 11,000	19
Agua (pH 10 a 11)	258	10,500	19
NaOH 0.1N	257	10,820	13

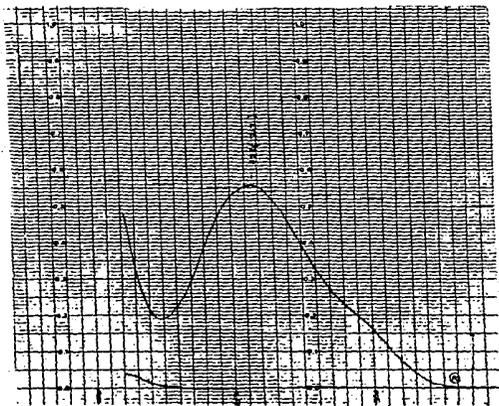
Fig. 1.3 Espectro ultravioleta de acetaminofén.



Disolvente: EtOH 95%..

Concentración: 11.92 mg/100 ml

Fig. 1.4 Espectro ultravioleta de acetaminofén en NaOH 0.01 N.



Disolvente: NaOH 0.01N

Concentración: 12.90 mg/100 ml

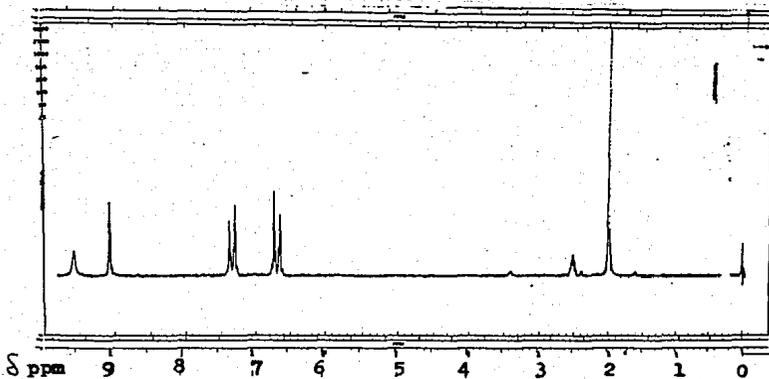


Fig. 1.5 Espectro RMN de p-acetamidofenol en sulfóxido de dimetilo deuterado.

Tabla 1.3 Propiedades crioscópicas

Butéctico con:	Temperatura Butéctica (°C)	Composición Butéctica (% de p-acetamidofenol)
Fenacetina	115	-
Benzanilida	136	-
Urea	115	52
Acido acetilsalicílico	118.2	37
Fenazona	83	28.5

1.4 Propiedades físicas de soluciones.

Crioscopia

En la tabla 1.3 se muestran las propiedades crioscópicas del p-acetamidofenol con diferentes sustancias (22).

Ionización y pH.

Es ligeramente ácido en soluciones acuosas, cuyo pH oscila de 5.3 a 6.5 a una temperatura de 25°C.

Constante de disociación $pK_a = 9.55$ a 25°C.

Momento dipolar (μ).

Fué determinado en una solución de 1,4-dioxano con un resultado de $= 3.99$ D (23)

Energía de activación.

Se hicieron experimentos para observar el efecto del pH en la energía de activación para la hidrólisis de p-acetamidofenol y se pudo comprobar que dicha energía no depende del pH. (24). En la tabla 1.4 se resumen los resultados obtenidos.

1.5 Propiedades químicas

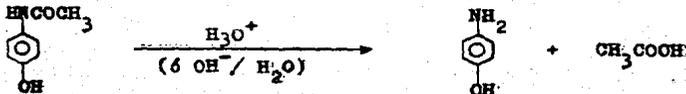
Estabilidad.

El acetaminofén es muy estable en soluciones acuosas. La vida media de una solución regulada a pH de 6 y a temperatura ambiente, se ha estimado que es de 21.8 años; la degradación fué catalizada por ácidos y bases. La vida media fué de 0.73 años a pH de 2 y de 2.28 años a pH de 9. Los productos de degradación fueron p-aminofe

Tabla 1.4 Energía de activación (E_a).

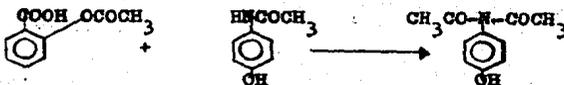
nH	$t_{1/2}$ (años a 25°C)	E_a (Kcal/mol)
2	0.8	16.7
3	5.8	18.0
4	15.4	
5	19.8	
6	21.8	17.4
7	12.6	
8	7.1	18.0
9	2.3	17.4

-nol y ácido acético (2):



N-acetilación por aspirina.

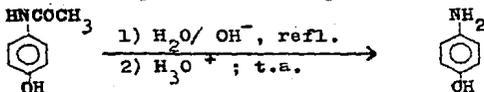
En formulaciones comerciales almacenadas a temperatura ambiente, la aspirina acetila al acetaminofén a N,N-diacetil-p-aminofenol. El estearato de magnesio acelera la reacción. Se consideró que el N,N-diacetil-p-aminofenol tenía actividad antipirética. Este compuesto no se formó en mezclas secas de acetaminofén y p-aminofenol sino en condiciones húmedas (25).



La acidez juega un papel muy importante incluso en la substitución anular, ya que la ionización de un fenol genera el grupo O^- , el cuál es aún más electrodonador que el grupo $-OH$, debido a su carga negativa.

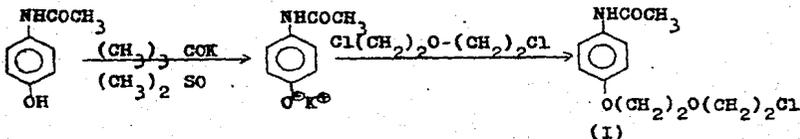
Grupo funcional amido.

La hidrólisis del paracetamol da por resultado al aminofenol:



Esta reacción se utiliza para la determinación de fármacos - conteniendo el grupo amino libre, mediante una reacción de sustitución nucleofílica con 9-cloroacridina a $\text{pH} = 2-3$ y medición de la absorbancia del compuesto colorido resultante. El procedimiento se informa aplicable a aminas aromáticas primarias en presencia de - secundarias o terciarias, sin interferencia de excipientes comunes y una recuperación de 99.6 a 99.9%. (26).

La base seleccionada y el medio son muy importantes para desplazar el equilibrio e impedir la hidrólisis del grupo funcional amido, por ejem. el uso de ter-butóxido de potasio en sulfóxido de dimetilo elimina estos riesgos y constituye una reacción de aprovechamiento industrial en la obtención del éster β -cloroetil [β -(4-acetamido fenoxi) etílico] (I), intermediario en la preparación de ésteres para el control de afecciones hepáticas (27):



1.6 Usos.

Es útil como analgésico-antipirético alternativo del ácido acetil salicílico en pacientes seleccionados (casos de úlcera péptica, gota, hemofilia, etc.) cuando exista dolor leve o moderado en cefaleas, mialgias, estralgias y en el post-operatorio; también en pacientes con cuadros febriles por diversas causas.

Esta sustancia, a diferencia de los salicilatos, no produce erosión ni sangrado gastro intestinal, no interfiere con la excreción del ácido úrico (28).

El acetaminofén tiene efecto semejante a la aspirina, sin embargo su acción anti-inflamatoria es débil y no comparte el poder antireumático de los salicilatos (1).

Cap. 2

ASPECTOS FARMACOLOGICOS

2.1 Resumen.

El paracetamol es una sustancia que permite una eficaz alterativa al empleo de la aspirina como analgésico y antipirético. El paracetamol tiene una toxicidad global menor que los demás medicamentos que contienen grupos carboxiamida. A causa de que se tolera adecuadamente y carece de muchos de los efectos perjudiciales de la aspirina, ha estado ganando auge como analgésico.

Las propiedades farmacológicas del paracetamol han sido demostradas: analgesia y antipiresia semejante a la aspirina, poder anti reumático y acción anti-inflamatoria débiles. Alivia el dolor moderado como el que suele ocurrir en el dolor de cabeza que se presenta con la menstruación y en muchos trastornos musculares, articulares y de nervios periféricos. No mejora el dolor intenso o el que nace del espasmo del músculo liso, (29). Al igual que los salicilatos el paracetamol disminuye la fiebre por su efecto directo sobre el centro termoregulador, que aumenta la disipación corporal (1).

2.2 Farmacología.

Las pruebas de laboratorio indican que se trata de un efecto central o periférico. Pero no hay certeza acerca del mecanismo de los efectos antipiréticos y analgésicos. El paracetamol es más activo que la aspirina como inhibidor de la prostaglandina sintetasa en el cerebro, pero es un inhibidor muy débil para un modelo experimental de bazo. Aunque los ensayos clínicos adecuadamente controlados son limitados, el paracetamol suele considerarse de igual potencia a la aspirina como analgésico y antipirético.

En humanos a quienes se administra dosis orales de 0.3g la altura y duración del efecto de elevación del umbral al dolor son del mismo orden que los de la aspirina. Los efectos psicológicos se notan por la disminución de la tensión, somnolencia y dificultad mental; la concentración, la tensión y la retención son perturbadas ligeramente; la inquietud es mitigada, la ansiedad es disminuida y no hay euforia. No se ha precisado el efecto tope para la analgesia (28).

2.3 Farmacodinamia

El paracetamol se absorbe rápido y casi completamente en el tubo digestivo, alcanzando concentración plasmática máxima en un período de 30 a 60 min, con una vida media de 1 a 3h. El paracetamol se distribuye de manera relativamente uniforme en la mayor parte de los líquidos corporales; la unión del fármaco a proteínas plasmáticas es variable (de 20 a 50%). (2,3,30).

Alrededor del 3% de paracetamol se excreta sin modificación por la orina y el resto por vía hepática.

2.4 Interacción.

El paracetamol puede inducir síntesis de enzimas microscópicas hepáticas, pero el efecto no se observa con dosis comunes.

De manera similar el efecto protombinémico de los anticoagulantes de uso local puede aumentar por la administración crónica de dosis completas de paracetamol, pero dosis intermitentes de éste tienen poco efecto de esta índole (1).

2.5 Toxicidad

El efecto perjudicial más grave de la sobredosis aguda del paracetamol es la necrosis hepática que dependiendo de la dosis puede ser mortal. (31 a 36 incl). En ocasiones también ocurre necrosis tubular renal (37 a 43 incl), así como hipoglucemia y edema cerebral (44 a 54 incl). El paracetamol causa menor formación de metahemoglobina y no se le han atribuido reacciones homolíticas, se ha encontrado que causa trombocitopenia y nefrotoxicidad relacionada con el abuso crónico. (1,2,29)

2.5.1 En humanos

La dosis letal de paracetamol en el hombre es entre 5 y 20g aunque se han recuperado pacientes después de ingerir de 35 a 40g. (3,17). En adultos puede ocurrir efecto tóxico hepático después de ingerir de 10 a 15 g (0.2 a 0.25g/Kg) de paracetamol; la dosis de 25g o más es potencialmente mortal. Cuando la concentración sérica de paracetamol es inferior a 0.050 g/ml a las 12 h después de ingerir el fármaco ocurre daño mínimo del hígado.

Aunque la historia a menudo no es confiable, una simple dosis mayor de 8g en el adolescente puede ocasionar daños hepáticos.

Un nivel sanguíneo de 0.200g/ml a las 4h ó después de la ingestión es la mejor predicción de hepatotoxicidad subsecuente. Cuando se interpreta en el programa de Rumack-Matthews, una concentración plasmática mayor de 0.2 g/ml a las 4h ó de 0.05 g/ml a las 12h después de ingestión, se asocia con daño hepática.

La hepatotoxicidad puede progresar a encefalopatía, coma y muerte; en la mayoría de los pacientes hay hiperasocemia pasajera y en algunos casos ocurre insuficiencia renal aguda. Puede haber hipoglucemia y también se ha informado de glucosuria y trastornos de tolerancia a la glucosa. Se ha advertido acidosis y alcalosis metabólica y han ocurrido edema cerebral y depresión miocárdica es

pecífica. La biopsia revela necrosis centrilobular que respeta la región periportal. En casos no mortales, las lesiones hepáticas son reversibles en un período de semanas a meses.

La estimación de la vida media plasmática del paracetamol durante el primer día del envenenamiento agudo, brinda una indicación temprana de la gravedad de la lesión hepática. Debe preverse necrosis hepática si la vida media excede de 4h y es probable el coma hepático si la vida media es mayor de 12h. Una sola estimación de la concentración sérica del paracetamol es índice menos fidedigno de daño hepático. (1)

2.5.2 Estudios de toxicidad en animales

El paracetamol produce en animales lesiones hepáticas con caracteres histológicos semejantes a los apreciados en el ser humano.

La necrosis hepática inducida se examinó a diversos tiempos en ratones y ratas administrando de 0.30 a 1.5 g/kg de paracetamol por vía intraperitoneal.

En ratones, la pérdida de glucógeno y la vacuolación de hepatocitos centrilobulares fué prominente en dos horas resultando una clara demarcación de las áreas centrilobulares del resto del hígado. A las 3 h fueron observados cambios nucleolobulares en muchos hepatocitos centrilobulares y aparece necrosis celular con pigmentación o células anucleadas mostrando degeneración eosinofílica. Para las 5 h hubo evidencia de necrosis fuerte de la zona central por pignosis nuclear, cariorrexis, cariólisis y eosinofilia del citoplasma de los hepatocitos centrilobulares necrosados. A las 12 h hubo necrosis, se observaron con menos severidad tanto las lesiones hepáticas como la infiltración temprana de células polimorfonucleadas. La necrosis encuentra un máximo en 24-48 h y la regeneración es evidente de 48-72 h.

Los ratones son susceptibles a una dosis de 0.5 g/K_R , el 76% de ratones supervivientes (8% mortalidad) mostraron necrosis mayor de 2+ a 4+. En contraste, las ratas son apenas susceptibles a la necrosis inducida por paracetamol después de una dosis LD_{50} y dosis mayores ($1.25-1.5 \text{ g/K}_R$), no se observó necrosis u otros cambios específicos en el riñón de ratones o ratas. La causa de la muerte no fué aparente en la inspección. Pero generalmente ocurre en las primeras 12 h en ambas especies. Como los niveles de glucosa en sangre no fueron determinados no se puede asegurar una posible contribución de hipoglucemia para la muerte de los animales.

Los ratones y las ratas previamente tratadas con fenobarbital - un conocido inductor de enzimas metabolizadores de fármacos, potencializa la incidencia y severidad de la necrosis hepática inducida por el paracetamol.

La administración a ratas y ratones de butóxido de piperonilo, un inhibidor de enzimas microsomales metabolizantes, 30 min. antes de la inyección de dosis hepatotóxicas, previene virtualmente la necrosis hepática en ratones con cualquier dosis de paracetamol.

Los ratones previamente tratados con cloruro de cobalto, - un inhibidor de la síntesis de citocromo también fueron protegidos contra la necrosis hepática. El pretratamiento de butóxido de piperonilo o cloruro de cobalto, produjo solo cambios inespecíficos menores en el hígado.

El pretratamiento con butóxido de piperonilo decrece la velocidad de desaparición del paracetamol en el plasma, en el hígado y en el cuerpo entero de los ratones en comparación con ratos normales. El pretratamiento con fenobarbital, algunas veces falla en tratar de alterar la ruta completa del metabolismo del

paracetamol en ratones, aunque incrementa la concentración de citocromo a 141% y potencializa la necrosis inducida por paracetamol.

El pretratamiento con cloruro de cobalto tampoco cambia la ryta completa del mecanismo del paracetamol, disminuye los niveles de citocromo a 67% y previene necrosis. En ratas pretratadas con butóxido de piperonilo decrece la velocidad del metabolismo del paracetamol por pretratamiento con fenobarbital y se potencializa la necrosis hepática inducida. Un metabolito tóxico tal como el paracetamol causó daño hepatocelular y un metabolito tóxico parecido surge dependiendo de la vía del metabolismo del citocromo.

Así se verifica que un metabolito tóxico del paracetamol causa daño en el hígado. Trabajos recientes con propanodiol, muestran que este compuesto disminuye el metabolismo del paracetamol y así atendía su toxicidad, incluso en casos serios y fatales de necrosis hepática que ocurrieron después de la ingestión de otros fármacos que provocaron el incremento de la actividad microsomal (55).

2.5.3 Efectos secundarios.

Son dos los puntos a considerar con relación a la toxicidad en humanos: por un lado tenemos los fenómenos de hipersensibilidad tipo erupciones dérmicas, que pueden presentarse a dosis terapéuticas en algunos individuos y que habitualmente no ocasionan grandes problemas (aunque raramente la erupción puede acompañarse de fiebre y de lesiones de la mucosa) y por otro lado, la necrosis hepática ocasionada por la sobredosis aguda de paracetamol.

El efecto tóxico hepático del paracetamol se debe a un metabolito conjugado covalentemente, probablemente el derivado N-hidroxilado. Considerando que la gravedad del daño hepático puede variar

por un tratamiento previo que modifique el índice de biotransformación del paracetamol o que altere la reserva de glutatión, se ha sugerido que ocurre hepatotoxicidad cuando la producción del metabolito excede la capacidad del glutatión disponible para inactivarlo. (1).

Los signos síntomas dentro de las primeras 22 a 24 h de la ingestión incluyen náuseas, vómito y diaforésis. La evidencia de daño hepático aparece de 24 a 36 h después de la ingestión e incluye hepatomegalia con aumento de la sensibilidad a nivel local, ictericia, hiperbilirubinemia así como prolongación del tiempo de protombina. La biopsia hepática muestra hepatocitos con citólisis focal y necrosis centrilobular. Se observan picos de elevación de transaminasas por 3 o 4 días posteriores a la ingestión, mismos que retornan a la normalidad una semana después en aquéllos que se recuperan.

La ingestión de sobredosis no puede ser anticipada desde los signos iniciales inespecíficos.

MERCADO NACIONAL

La fabricación de fármacos y medicamentos se clasifica como industria de productos de consumo final con alta densidad económica (volumen reducido de alto precio). Incluye dos actividades consideradas como una sola clase: preparación de principios activos o materias primas y formulación de productos elaborados (56).

La industria químico-farmacéutica muestra en mayor o menor grado características muy especiales en todo el mundo: en general el licenciamiento de la tecnología de productos es mínimo y el de las formulaciones finales tiende a cero, en ocasiones se opera bajo convenios unilaterales y usualmente con un mercado cautivo e importación de materias primas debido al origen de la inversión, que en México durante 1976 fué del orden de 85% extranjera (57).

En los últimos años se ha observado un avance alentador en los renglones de: sustitución de materias primas importadas, disminución de establecimientos de empresas extranjeras, fabricación y diseño de equipo.

La falta de caracterización tecnológica, información específica y publicación sistemática, dificultan entender la evolución económica de ésta industria, pero es factible estimar los aspectos económicos más relevantes de ésta fármaco con la idea de visualizar la información disponible para su manejo posterior en estudios relacionados.

3.1 Distribución de uso y consumo.

El acetaminofén se usa como analgésico en siete diferentes presentaciones que involucran 40 medicamentos, (tabla 3.1).

Tabla 3.1 Presentaciones comerciales de acetaminofén.

Nombre	Tableta	Grasa	Cápsula	Comprimido	Gotas	Jarabe	Supositorio
Alpirex					X		
Amirina							X
Amitralil		X					
Andopan							X
Apadex			X				
Apirober							X
Apirol					X		
Brontonyl							X
Carbafén				X			
Corilin					X		
Determa					X		X
Dextap	X						
Doluvital						(sol.)	
Fluviatol						(sol.)	
LM6				X			
Naplon			X				X
Nendol	X						
Nec-percodan	X						
Nofem							X
Ornex		X					
Parafon-forten	X						

-Continda-

<u>Nombre</u>	<u>Tableta</u>	<u>Gragea</u>	<u>Cápsula</u>	<u>Comprimido</u>	<u>Gotas</u>	<u>Jarabe</u>	<u>Supositorio</u>
Parangésico		X					
Qual	X						
Quinagésico			X				
Resfin	X						
Rinocidina			X				
Robaxifen	X						
Rolafén						X	X
Selibran			X				
Sinedol			X			(sol.)	X
Supragen			X				
Sydolil							X
Temperal						(sol.)	
Tempra					X	X	X
Tempin						(sol.)	X
Terbay						(sol.)	
Tempirex							X
Tramagesi	X				X		
Winasorb				X			

Este número de formas comerciales nos da idea de su importancia como fármaco preventivo (58).

La presentación comercial con mayor difusión la constituyen los supositorios que cubren por si solos cerca del 40% del consumo global y que junto con las tabletas y soluciones, satisfacen alrededor del 75% de la demanda.

Los principales consumidores de p-acetamidofenol que lo utilizan como materia prima para elaborar las diferentes presentaciones de uso final se indican en la tabla 3.2, en ella se aprecia la importancia en cuanto a consumo mayoritario de dos empresas fundamentalmente, ya que las restantes lo usan en menor escala o actúan como distribuidores.

Tabla 3.2 Distribución de Consumo

Laboratorio Sydney Ross	40	
Productos Roche S.A. de C.V.	35-40	
Aplicaciones Farmacéuticas S.A. de C.V.	}	
Cía. Universal de Industrias S.A.		
Dupont Farmacéuticos de México S.A.		
Ind. Farmacéutica Andromaco S.A.		
Interquim S.A. de C.V.		20-25
Johnson & Johnson de México S.A. de C.V.		
Laboratorios Romus		
Laboratorios Scheramex S.A. de C.V.		

Quimsi S.A. de C.V.

Raick & Kases

Signa S.A.

Terapia infantil S.A.

Total

100

3.2 Materias primas para usos terapéuticos,

Del total de materias primas involucradas, los antiinfecciosos y analgésicos ocupan el segundo lugar en importancia por el valor de su consumo aparente, superado únicamente por los antibióticos, ya que el grupo de "materias primas diversas" incluye compuestos tan variados como: cloruro de colina, simpatomiméticos, anti-histamínicos, expectorantes, mucolíticos, etc. Se clasifican en seis grupos:

Antibióticos

Antiinfecciosos y Analgésicos

Alcaloides

Vitaminas

Hormonas esteroides

Materias primas diversas

Las estadísticas globales de producción (P), importación (I), exportación (E) y consumo aparente (CA) resumidas exclusivamente para el segundo grupo, de interés por su incorporación al mismo del p-acetamidofenol, se muestran en la tabla 3.3 (59).

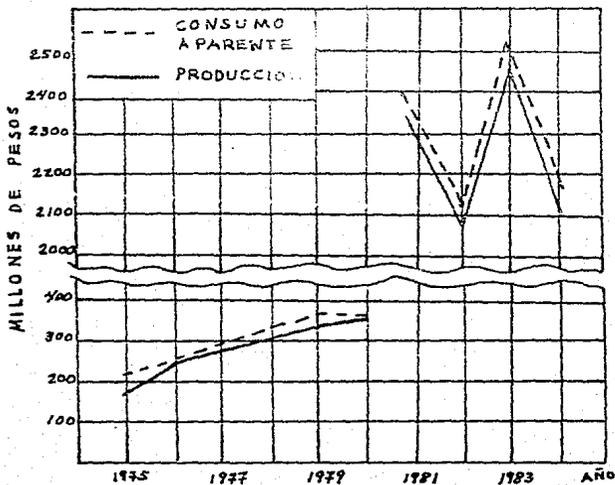
Para fines comparativos se indican a continuación los valores del consumo aparente en México y de las ventas en E.U.A. durante

Tabla 3.3

Estadísticas de producción y comercio exterior de materias primas para antiinfecciosos y analgésicos, México.

(millones de pesos)

AÑO	1975	1976	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984
P	170.0	240.0	270.0	298.0	330.0	348.9	2330	2082	2450	2120
I	65.0	60.6	65.0	71.3	76.3	22.0	74.0	65.3	79.7	71.9
E	12.0	52.2	50.0	46.0	43.2	7.0	20.0	10.0	13.0	11.5
CA	223.0	248.4	285.0	324.0	361.3	363.9	2384	2137.3	2516.7	2180.4



1976, así como el valor unitario aparente de las mismas para este último país:

Antiinfecciosos y Analgésicos

México		E.U.A.	
C.A.	Ventas	Volumen	
millones de pesos	millones de Dll	millones de Kg	Dll por Kg
249	205	24.7	8.30

En 1976 los analgésicos y antipiréticos representaron en E.U.A. el 34.15% y 61.54% de las ventas y volumen respectivamente, de los totales antes indicados (60).

3.3 Estructura de insumos y valor agregado.

Los datos del censo industrial de 1975 muestran que los insumos de la industria de productos químico-farmacéuticos fueron el 44.2% del valor total de la producción ($12\ 285 \times 10^6$ pesos M.N.) y que el valor agregado aumentó dicho renglón 2.26 veces para tener un valor relativo de 100, (61). Tabla 3.4

El total del valor agregado se distribuye aproximadamente a partes iguales en sueldos y ganancias (24.5%).

Por comparación con la industria química se observa que la proporción de insumos fué menor en la industria farmacéutica. Las materias primas en particular como renglón principal de los insumos, representaron respectivamente 38.0 y 21.4%, debido a la participación de las industrias químicas básicas en las cuales las materias primas llegan a representar 50 y hasta 80% del valor de la producción en algunos casos.

Resultan también los gastos por conceptos de envases, empa-

Tabla 3.4

Valores relativos de estructura de insumo y valor agregado
(1975)

Concepto	Industria	
	Farmacéutica	Química
Materias primas y auxiliares	21.4	38.0
Envases y empaques	5.2	
Combustibles y lubricantes	0.2	
Energía eléctrica	0.2	
Refacciones	0.5	
Gastos por maquila	0.5	
Publicidad	2.9	
Comisiones	1.6	
<u>Otros gastos</u>	<u>11.7</u>	
Total de insumos	44.2	56.0
Sueldos	24.7	
Patentes y marcas	2.7	
Intereses	1.5	
Alquileres	0.7	
Depreciación	1.7	
<u>Otros conceptos</u>	<u>24.5</u>	
Total del valor agregado	55.8	44.0
Valor total de la producción	100.0	100.0

ques, propaganda y publicidad (8.1% contra 5.4%) así como los gastos en patentes y marcas que fueron 2.7%, contra 1.0% para toda la industria química.

Si bien estos gastos son mayores que el promedio, no parecen estar fuera de proporción. Lo que puede suceder es que dichos gastos se concentren en los nuevos productos, los más redituables, dando así la impresión de ser cuantiosos.

3.4 Ventas.

Las estadísticas de venta de fármacos se presentan clasificadas por su acción terapéutica, destino y canales de distribución, (62). Los analgésicos actúan sobre el sistema nervioso central y representan aproximadamente el 9% del valor total de las ventas, tabla 3.5 para cuyas cifras se observa menor coincidencia en valores informados de 1976 a 1978 con los indicados para los mismos años en cuanto a destino, tabla 3.6.

El p-acetamidofenol se distribuye ampliamente en sus numerosas representaciones comerciales, por todo tipo de canales llegando prácticamente hasta el último de los destinatarios. Esto dificulta su incorporación y desglosamiento específico en los renglones de clasificación para las ventas, no solo de éste analgésico sino en general para todos los fármacos.

3.5 p-aminofenol.

Esta materia prima se importa desde 1976; fecha en que se inicia la producción de p-acetamidofenol en México, no existen datos anteriores. A la fecha no se fabrica en nuestro país, su fracción arancelaria es: 2923 A083.

La Soc. Mex. de Quim. Ind. tiene planeado instalar a mediados

Tabla 3.5
Ventas de productos farmacéuticos por clasificación terapéutica
(Valor en miles de pesos)

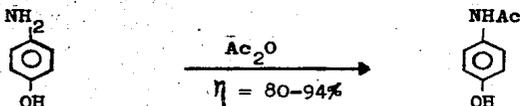
Clasificación				1978/77
	1976	1977	1978	% +
VALOR TOTAL ...	8 542 900	10 566 150	13 293 590	+26
	100.0%	100.0%	100.0%	
	<u>Contribución particular (%)</u>			
Aparato digestivo y metabolismo	21.0	21.2	21.3	+27
Antiinfecciosos	20.9	20.5	19.7	+21
Aparato respiratorio	10.0	9.5	9.7	+29
<u>Sistema nervioso central</u>	8.9	9.2	8.6	+19
Padecimientos genito- urinarios y hormo- nas sexuales	8.0	8.1	8.0	+24
Dermatológicos	6.0	6.0	6.2	+30
Aparato cardiovascular	5.6	5.9	5.7	+21
Aparato locomotor	4.3	4.9	5.0	+28
Sangre y órganos hemato- poéticos	3.0	2.6	2.6	+25
Antiparasitarios	1.8	1.8	1.9	+27
Organos de los sentidos	1.9	1.9	1.9	+28
Preps. hormonales -excl. hormonas sexuales	1.9	1.8	1.8	+14
Varios	6.6	6.6	7.8	+48

Tabla 3.6
Ventas de medicamentos
 por destino y canal de distribución
 (miles de millones de pesos)

A Ñ O	1971	1972	1973	1974	1975	1976	1977	1978
Productos								
<u>éticos:</u>								
Instituciones								
Sociales	1.47	1.67	1.85	2.05	2.47	2.92	3.14	3.94
Farmacias	3.95	4.49	4.90	5.50	6.36	7.55	8.38	10.59
Hospitales	0.44	0.49	0.53	0.58	0.65	0.71	0.79	1.00
Otros	0.07	0.07	0.08	0.08	0.09	0.09	0.10	0.13
Canales privados								
Suma	5.93	6.72	7.36	8.21	9.57	11.27	12.41	15.66
Productos								
<u>populares:</u>								
Farmacias	0.25	0.30	0.36	0.37	0.39	0.44	0.54	0.57
Otros	0.10	0.11	0.12	0.14	0.15	0.16	0.21	0.23
Suma	0.35	0.41	0.48	0.51	0.54	0.60	0.75	0.80
Ventas								
Totales	6.28	7.13	7.84	8.72	10.11	11.87	13.16	16.46

de 1988 una planta para la producción local de este intermediario.

Las estadísticas comparativas por producto-país muestran el panorama general de importaciones y el valor de las mismas, tabla 3.7. La reacción involucrada es la siguiente:



El origen de esta materia prima en los países de que se importa es sintético. Esta ruta de obtención del total de las materias primas producidas para la industria farmacéutica representó durante 1975 en México: 78.6% y en E.U.A. 57.5%, de los valores totales de 2,625 millones de pesos y 2,243 millones de dólares, respectivamente.

3.6 Producción de acetaminofén.

La primera compañía que apareció como productora en México fué Soc. Mex. de Química Industrial S.A. en 1976, después en 1979 Signa S.A., continúa Química Cuautitlán en 1981, el siguiente es Interquím S.A. de C.V. y por último Salicilatos de México S.A. en 1985. En años anteriores el acetaminofén se compraba al extranjero sobrepedido, tal es el caso de:

Retecma S.A.

Rhodia Mexicana, S.A..

Sinbiotik

que generalmente era importado de Francia.

A últimas fechas el número de consumidores ha aumentado ya

TABLA 3.7

Importaciones Comparativas por producto-país de p-aminofenol

	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986									
	Vol. Valor																	
E.U.A.	29850	229598	12857	83445	17492	82331	44352	193812	1601	7960	-----	35	243	106401	306085	22801	88723	
Japón	-----	3602	16253	114330	548441	112901	505139	119539	366248	45000	163564	10000	38547	140961	523397	11708	40882	
Francia	-----	10000	54792	11000	3991	6000	22980	1000	3269	-----	100	726	5004	23459	5700	19615		
Alemania	-----	2	32	3498	13327	-----	91	3327	-----	-----	-----	-----	3	24	-----	-----		
Belgica	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	2000	8269	30388	119593		
Hong Kong	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	1000	2891	-----	-----		
Italia	-----	-----	-----	-----	800	4740	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----		
Reino Unido	-----	-----	1	192	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	1	22	-----	-----		
Otros	-----	-----	6000	27078	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----		
Total	29850	229598	32841	154722	142721	877160	164253	725936	122251	381004	45000	163564	10133	39516	254910	1066347	69789	250815

Vol. → Kg, Valor → U.S.D.L.

(8) Datos de Enero a Junio de 1986.

que la producción satisface la demanda. El valor de la misma y del consumo de materia prima se muestran en la tabla 3.7 como propuesta para correlacionar las importaciones (tabla 3.8) en base a la estequiometría de la reacción.

3.7 Proveedores.

Las compañías que a la fecha manejan acetaminofén como proveedores del mismo (63), son:

	Producción Ton/año
Cía. Universal de Industrias S.A.	
Interquim S.A. de C.V.	16.2
Química Cuautitlán S.A.	28.33
Salicilatos de México S.A.	140.0
Signa S.A.	18.70
Soc. Mex. de Química Industrial S.A.	200.0

De los proveedores indicados destaca la importancia de dos compañías cuya producción representa el 85% del total informado. La información particular de los productores nacionales se resume a continuación:

Soc. Mex. de Química Industrial S.A. (*)

Esta compañía fabrica acetaminofén en México desde 1976 con una producción inicial proyectada en base al mercado nacional, de 200 Ton/año.

La materia prima se importa de Alemania a razón de 180 Ton/año. La integración de la misma al producto es de 80%.

Esta industria exporta acetaminofén a E.U.A., Europa y Sudamérica en una cantidad aproximada de 60 Ton/año y dentro de sus nuevos proyectos incluye una planta para la producción de p-amino

(*) información directa.

Tabla 3.8

Producción de Acetaminofón (*)

<u>Año</u>	<u>Materia Prima</u> ⁽¹⁾ Ton/año	<u>Producto</u> Ton/año	<u>U.S. D11</u>
1978	29.85	37.21	130,454
1979	32.84	40.94	154 722
1980	142.721	177.93	677 160
1981	166.89	208.06	725 936
1982	122.29	152.46	361 004
1983	45.00	56.10	165 564
1984	10.13	12.63	39 516
1985	254.910	317.805	1,066 347
1986 ⁽²⁾	69.78	87.00	268 815

(*) información directa

(1) importada

(2) Enero-Junio

fenol a mediados de 1988. El mercado nacional se satisface 100%.

Sus ventas tienen como principales consumidores locales:

Laboratorios Sydney Ross

Quimsi S.A. de C.V.

Johnson & Johnson de México S.A. de C.V.

Laboratorios Scheremex S.A. de C.V.

Dupont Farmacéuticos de México S.A.

Salicilatos de México S.A.

Esta compañía inició su manufactura en 1985 con un volumen proyectado de producción del orden de 140 Ton/año y posteriormente en función de la capacidad de la planta, se aumentará para fines de exportación.

Constituida en 1952 para la producción de antiinfecciosos y analgésicos, en 1977 informó un nivel de inversión de \$ 9 000,000 M.N. (64).

La materia prima de partida empleada actualmente en Salicilatos de México S.A. es el p-aminofenol, el cual se importa de varios países:

Estados Unidos de Norteamérica (E.U.A.)

Francia

Alemania

Japón

de éstos el principal abastecedor es E.U.A. con una transposición marítima para sus embarques.

Química Cuautitlán S.A. (*)

Produce acetaminofén a partir de 1981 en una cantidad promedio de 28.33 Ton/año.

Se fabrica en forma fluctuante en base a la demanda, no se ex-

(*) información directa.

porta, su producción es la siguiente:

Año	Producción Ton/año
1981	31
1982	66
1983	14
1984	0
1985	34
1986	28

Su materia prima la importaba a Japón desde 1981 hasta octubre del año pasado, a partir de entonces se compra a E.U.A. Se obtiene de cada Kg de la misma 1.2 Kg de producto (86.7% de rendimiento) y una utilización de 80% de la capacidad de producción.

Este producto se vende a diferentes laboratorios tales como:

Romus

Raick and Kases

Terapia infantil

Productos Roche S.A. de C.V.

Aplicaciones Farmacéuticas S.A. de C.V.

Ind. Farmacéuticas Andromaco S.A.

Laboratorios Sydney Ross

Interquim S.A. de C.V.

Desde 1983 a 1985 han comprado periódicamente 13 Ton/año de materia prima, fabricando acetaminofén en base a la demanda (*). La materia prima es importada de Europa y la producción promedio en base a una eficiencia de 90% corresponde a 16.20 Ton/año de paracetamol para dichos años.

Signa S.A.

Hace ocho años que ésta compañía produce acetaminofén importan mas o menos 15 Ton/año de p-aminofenol y su producto lo venden en base a la demanda, misma que es cubierta por una producción de 18.70 Ton/año aproximadamente. La capacidad máxima de la planta es de 500 Kg/día (*).

3.8 Exportación.

Debida al reciente inicio de su producción no se cuenta con estadísticas publicadas específicamente para el p-acetamidofenol, éste se haya incorporado a la fracción arancelaria: 2925 00 A01 que incluye todo tipo de compuestos orgánicos conteniendo el grupo funcional: >N-CO- , bajo el nombre de función carboxiamida (65); por lo cual para utilizar la información de ésta fracción será indispensable desglosar los valores globales presentados típicamente en la misma, tabla 3.9.

La única compañía que a la fecha exporta acetaminofén es la Soc. Mex. de Química Industrial en la cantidad de 60 Ton/año aproximadamente. Es exportada a E.U.A., Europa y Sudamérica (*).

3.9 Integración en presentaciones.

La incorporación del principio activo para cada presentación está regida por códigos internacionales, siendo las más comunes las especificaciones y monografías de la farmacopea estado uniden se (U.S.P.).

Los requerimientos de acetaminofén para las presentaciones de mayor difusión comercial se informan relacionadas al tipo y cantidad a manufacturer y solo en un caso incluyen las mermas y consumo total en su maquila para la institución como canal de distribución, tabla 3.10.

Con el objeto de estimular la capacidad de proceso en la formu

(*): información directa

Tabla 3.9

Exportaciones comparativas por producto-país.

Fracción arancelaria: 292500 A01, función carboxiamida

País	1983		1984	
	Kg bruto	valor U.S. Dll.	Kg brutos	valor U.S. Dll
Alemania Occ.	41,607	36,265	-	-
Argentina	43,288	138,326	52,145	116,284
Bahamas	-	-	250	7,751
Brasil	168,158	476,611	74,955	186,734
Cuba	6,873	74,147	4,062	43,607
E.U.A.	177,907	155,944	1,605,417	1,215,015
Filipinas	5,591	49,823	-	-
Guatemala	12,186	23,994	-	-
Japón	6	32	-	-
Perú	-	-	575	5,189
Salvador	2	58	-	-
Uruguay	-	-	538	44,402
Venezuela	3,410	24,191	-	-
Total	459,028	979,391	1,737,942	1,618,982

Tabla 3.10

Requerimiento de principio activo por clave
1985 IMSS

Clave	Volumen de unidades Promedio mensual	Volumen de Consumo de principio activo, (Kg)	Mermas (Kg)	Consumo mas mermas (Kg)
104	tableta 255,304	765.912	22.977	788.8
105	suposi. 263,800	237.420	11.871	249.29
106	soluc. 243,632	365.448	18.272	383.7
2471	tableta 478,393	2,891.965	86.759	297.8
Total	1,241,129	4,260.745	139.879	4,400.0

Donde las claves son:

104 300 mg de acetaminofén por tableta.

105 300 mg de acetaminofén por supositorios.

106 100 mg de acetaminofén por ml de solución bucal.

2471 500 mg de acetaminofén por tableta.

Tabla 3.11

Concurso 1985, Sector salud.

Clave	Cantidad asignada total	Kg de acetaminofén requeridos
104	3 023 374 envases con 10 tabletas c/u c/tableta es de 300 mg	9 070.12
105	3 757 795 envases con 3 supositorios c/u c/supositorio es de 300 mg	3 382.01
106	4 059 560 envases solución bucal con 15 ml c/ml es de 100 mg	6 089.34

(*) fuente: Canacintra

lación de estas presentaciones de uso final, Canafarm promueve anualmente un concurso orientado al Sector Salud para maquilar el acetaminofén en sus tres presentaciones principales, en base a: cantidad asignada por clave, tiempo y calidad, tabla 3.11.

3.10 Consumo aparente.

En base a la información obtenida en los incisos anteriores y a su definición como la resultante de sumar las importaciones a la producción, menos las exportaciones, el consumo aparente se calculó para el acetaminofén y los valores obtenidos se indican en la tabla 3.12 en la que además se incluye la gráfica correspondiente y una comparación con la producción para un mismo año. Fig. 3.1 Las gráficas fueron realizadas mediante computadora.

3.11 Proyección de la demanda.

Los datos con los que se cuentan aportan información del consumo y la producción del acetaminofén a partir de 1978 hasta 1985, se presentan en una gráfica de barras que nos permite estimar la forma en que la producción y consumo han evolucionado. Aunque los datos obtenidos hasta el momento están limitados a 1985 es posible hacer una estimación de los probables niveles de producción y consumo en años posteriores mediante el auxilio de métodos estadísticos como la regresión lineal.

En la actualidad las computadoras son de gran ayuda para la aplicación de éstos métodos, por lo que para fines de la solución de éste problema, se usó el programa de computadora para regresión lineal cuyo listado aparece en el apéndice y los resultados se presentan en la Fig. 3.2, así mismo mediante un programa para la computadora "Commodore 64" se obtuvieron las gráficas que se presentan.

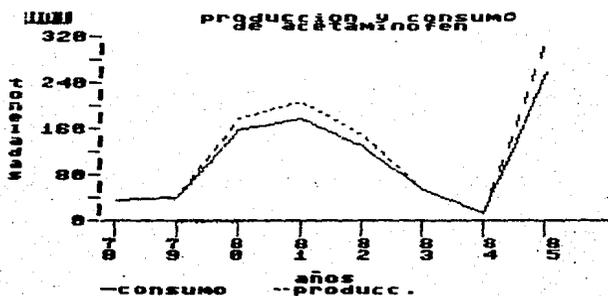
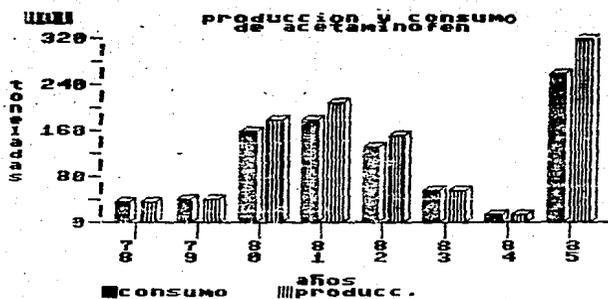
Tabla 3.12

Producción, Importación, Exportación y Consumo A.
de Acetaminofén (Ton/año)

<u>Años</u>	<u>Producción</u>	<u>Importación</u>	<u>Exportación</u>	<u>Consumo A.</u>
1978	37.21	-	-	37.21
1979	40.94	-	-	40.94
1980	177.93	-	20.00	157.93
1981	208.06	-	30.00	178.06
1982	152.46	-	20.00	132.46
1983	56.10	-	-	56.10
1984	12.63	-	-	12.63
1985	317.80	-	60.00	257.8
1986	87.00 ⁽¹⁾	-	-	

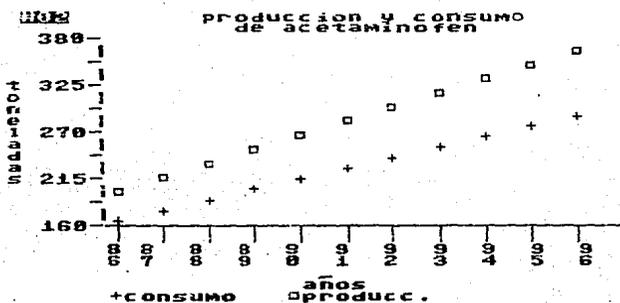
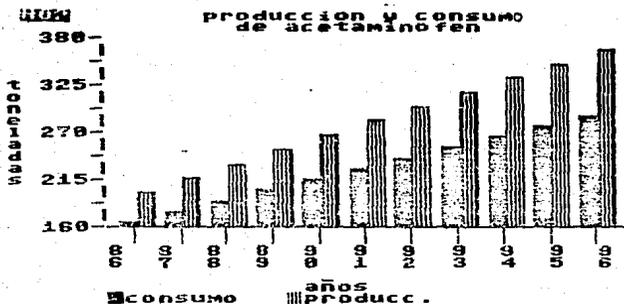
(1) Enero a Junio

Fig. 3.1



	P 1/1 CONSUMO	PRODUCC.
78	37.21	37.21
79	40.93	40.93
80	157.93	177.93
81	178.06	208.06
82	132.39	152.45
83	56.09	56.09
84	12.63	12.63
85	257.79	317.79

Fig. 3.2



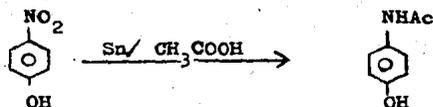
	P 1/1 CONSUMO	PRODUCC.
86	165.44	200.45
87	177.95	217.13
88	190.48	233.83
89	203.00	250.51
90	215.51	267.18
91	228.03	283.87
92	240.55	300.56
93	253.06	317.24
94	265.58	333.93
95	278.08	350.61
96	290.61	367.28

Cap. 4

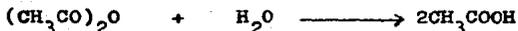
PROCESOS DE OBTENCION

4.1 Síntesis

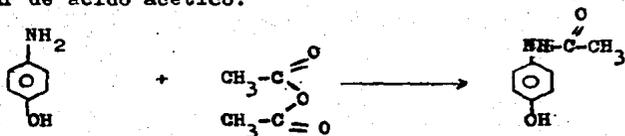
En 1878 Morse publicó la primera síntesis para el acetaminofén por reducción de p-nitrofenol con estaño en ácido acético glacial:



Tingle y Williamson (66), siguieron la síntesis de Morse pero encontraron necesario incrementar la concentración de ácido acético al 100% por adición de anhídrido acético.



Freidlaender (67) acetiló el p-aminofenol usando anhídrido acético en lugar de ácido acético:

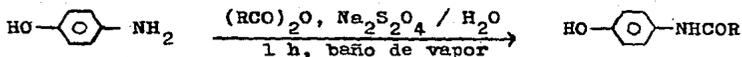


Para esta reacción se han descrito muchos métodos preparativos que utilizan ácido y/o anhídrido acético así como detalles del aislamiento y purificación, p.ej: el uso de hidrosulfito de sodio en la recristalización, obteniéndose p-acetamidofenol con rendimientos de 80% (68), a 90% (69).

Young lo obtuvo con H_2O y Ac_2O a 70°C , neutralización del para

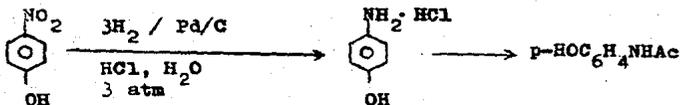
cetamol crudo en hidróxido de amonio a pH=6.5 y decoloración con carbón activado (norit C) en un 94% (70).

Flacoutine (71), indica la preparación de acil-aminofenoles con varios ácidos o anhídridos en presencia de un agente reductor (SnCl_2 , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, glucosa o ácido ascórbico), señalando el punto de fusión de los compuestos obtenidos y LD_{50} en ratón y rata del N-propionilamino fenol ($R = \text{Et}$, $\eta = 24.8\%$):



El p-aminofenol ha sido sintetizado por varios caminos incluyen do la reducción vía química, catalítica o electrolítica de p-nitrofe nol, p-nitrosfenol, nitrobenzeno, etc.

Freifelder y Robinson (Laboratorios Abbott) redujeron los nitro fenoles por hidrogenación catalítica usando Pt, Pd (o sus óxidos), por lo menos un equivalente de un ácido mineral (HCl) o AcOH y agua para tener una mezcla conteniendo $\geq 10\%$ del nitrofenol, la cual fué hidrogenada a < 7 atm en una bomba Parr hasta absorción de 3 moles de H_2 (72), obteniendo 85.9% de p- $\text{HOC}_6\text{H}_4\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ del cual se preparó p-acetilaminofenol. Se informa también la preparación de o-, m- amino fenol y o-acetilaminofenol.



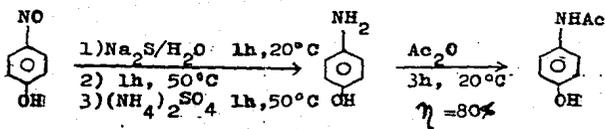
Koenig y colaboradores (F. Bayer A.G.) investigaron el efecto

de la presión en la hidrogenación catalítica de p-nitrofenol en solución acuosa sobre Pd-C, patentando el uso de presiones similares a 10 atm y T= 75-100°C (73). La obtención de p-acetamidofenol se efectuó por acetilación con Ac₂O.

Monsanto implantó la reducción y acetilación simultáneas de p-nitrofenol en isopropanol-agua usándose una cantidad de catalizador (Pd/C) igual a 0.1% del peso del sustrato a reducir y una presión parcial de hidrógeno de 585 KPa a 110°C durante 8 minutos en autoclave (74). La adición de Ac₂O se efectúa a la velocidad de consumo del H₂ obteniéndose 90% de N-acetil-p-aminofenol.

Recientemente el paracetamol se preparó a partir de p-aminofenol con rendimiento mayor de 95.5% por un proceso de acetilación modificado (75). La optimización se logró por control del pH y el uso de una trampa de Dean-Stark para eliminación del agua. La caracterización se verificó mediante el punto de fusión y espectroscopía.

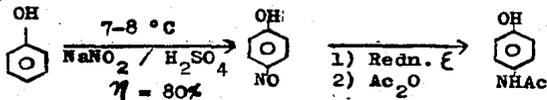
Bialik y Jędrzejewski en 1968 (Farm. "Galena", Pol.) partieron de p-nitrosfenol el cual redujeron con una solución saturada de Na₂S a pH= 9.8-10.2 y aumentos graduales de temperatura, en presencia de (NH₄)₂SO₄ (76). La acetilación directa del p-aminofenol crudo se informa con un rendimiento de 80%:



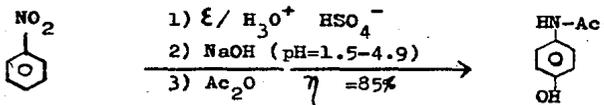
Esta ruta sintética para obtener acetaminofén por reducción de p-nitrosfenol a p-aminofenol y N-acetilación subsecuente, fué simpli

ficada por Domide ("Sintofarm") en 1980, (77).

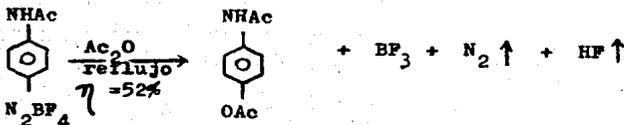
Greener y Porter efectuaron la reducción electroquímica de nitrosfenoles (p-nitrosfenol, 4-nitroso-m-cresol y 1-nitroso-2-naftol) al correspondiente aminofenol, partiendo del fenol apropiado y NaNO_2 (78), la adición de Ac_2O en la reducción del p-nitrosfenol dió p-AcNHC₆H₄OH:



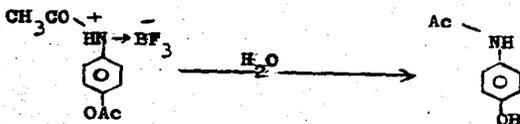
Se puede partir de nitrobenzeno (79) reduciéndolo electroquímicamente a p-aminofenol en medio ácido y control de pH, el exceso de ácido se neutraliza con carbonato o hidróxido de sodio.



Otra ruta sintética para obtención del acetaminofén consiste en remplazar el grupo diazo por el grupo acetoxi en fluoroboratos de diazo nio con ácido o anhídrido acético:

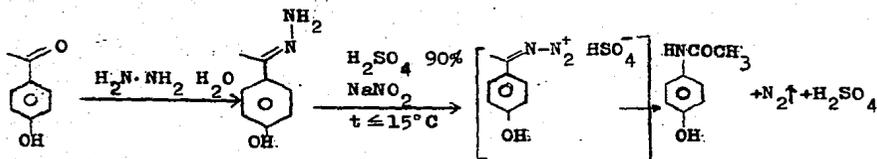


este diacetil p-aminofenol se informa (80), conteniendo flúor y boro, probablemente como un compuesto de coordinación con BF_3 , el cual sufre una hidrólisis espontánea al recrystalizar de EtOH-H₂O, obteniéndose finalmente acetaminofén:

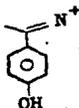


El acetaminofén también ha sido sintetizado mediante la transposición tipo Beckmann de hidrazonas a amidas (81).

Pearson y col. informan la obtención de este fármaco con 66% de rendimiento a partir de la hidrazona de la p-hidroxiacetofenona.



El agente diazoante formado "insitu" es el bisulfato de nitrosilo (HSO_4NO). La reacción procede a través del intermediario:



Siendo necesario recristalizar de etanol conteniendo $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ para prevenir hidrólisis.

Los diluyentes usados fueron: H_2O , AcOH, éter. Los rendimientos obtenidos siguieron la secuencia: diarilcetonas > arilalquil > dialquil. El Procedimiento se optimizó por extracción continua en acetato de etilo obteniéndose hasta 80% del producto purificado.

4.2 Purificación.

Por su uso en la industria farmacéutica la pureza del p-aceta

midofenol es de vital importancia.

El acetaminofén crudo se purifica por recristalización, usándose se en la mayoría de los casos agua como disolvente y agentes reductores (68, 69, 71, 76) o decoloración con carbón activado (70, 77, 79) y menos frecuentemente otros medios, p.ej: isopropanol acuoso (74) o ácido acético diluido combinado con el uso de agentes reductores ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ y Na_2SO_3) y decoloración con carbón (82).

Keel y col. (Monsanto) actualizaron una investigación para purificar acetamidofenoles (abandonada desde los inicios de la 2ª guerra mundial), el procedimiento consiste en disolver el producto crudo en isopropanol acuoso caliente, conteniendo ácido formamidin-sulfínico $\text{HN}=\text{C}(\text{NH}_2)\text{SO}_2\text{H}$ y NaHSO_3 , se agita durante 15-20 min, se enfría a 10°C y se filtra para dar el producto cristalino purificado (83).

Una patente de Hahn y Quinn (84), repercutió específicamente en la purificación de acetaminofén combinando el uso de agentes reductores, decoloración con carbón activado y atmósferas no oxidantes.

La solución acuosa del producto crudo acidulada en caliente a $\text{pH} = 1.5$ con H_2SO_4 o HCl , se decolora con Darco G-60 y se procesa en una atmósfera de N_2 , CO_2 o SO_2 .

Durante la cristalización se adiciona $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ en solución y se recristaliza en presencia de sulfito de sodio. La pureza alcanzada se informa de 99.4%.

El acetaminofén crudo se ha purificado por decoloración con carbón activado combinándola con el uso de agentes quelantes (ác. cítrico, ác. glucónico) para disminuir el contenido de Fe (85) o mediante reflujo con FeCl_3 en solución para eliminar su coloración

rosada (86).

La purificación del p-aminofenol se efectúa en forma similar con carbón activado.

Harmetz y col. purificaron este intermediario preparado por reducción electrolítica o catalítica del nitrobenzeno en H_2SO_4 acuoso; dosificando más sustrato a la mezcla de reacción, ajuste del pH a 5-6.5 y separación de fases (87).

El uso de disolventes orgánicos tales como: hexano, benceno o tolueno para extracción de soluciones acuosas de p-aminofenol es útil para eliminar impurezas tales como azobenceno y azobenceno (79).

La mezcla cruda de ~~reducción~~ del p-nitrosfenol. y subsecuente acetilación, conteniendo N-acetil-p-aminofenol como producto principal se purifica según una patente checoslovaca reciente (88), aereando o tratando esta mezcla con agentes oxidantes (H_2O_2 ; AcO_2H) y agitando con carbón para eliminar óxidos de fierro y subproductos de oxidación. La eficiencia de cristalización se informa de 85-95%.

4.3 Perfil de impurezas.

Se indican resumidas en la tabla 4.1.

4.4 Manufactura industrial.

El precursor sintético en todos los procesos a escala comercial es el p-aminofenol, su acetilación es el paso final en la producción industrial de p-acetamidofenol.

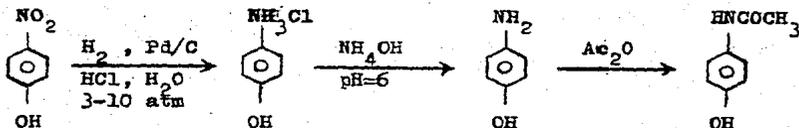
El p-aminofenol se obtiene a su vez por reducción de los nitrógeno o nitrocompuestos apropiados.

Tabla 4.1

Impurezas determinadas en acetaminofén grado farmacéutico (U.S.P.)

<u>Substancia</u>	<u>Origen</u>	<u>Cantidad</u>	<u>Ref.</u>
p-Nitrofenol	Precursor sintético	—	89
p-Aminofenol	intermediario	≤ 0.025%	7
p-Cloroacetanilida	impureza	≤ 10 p.p.m.	7
o-Acetil paracetamol	impureza (sobreacetilación)	no detectado 1.1 - 1.3%	89,90 91
Azobenceno y/o Azoxibenceno	subproductos de reducción de nitrobenzeno (precursor)	—	92
Quinona	Oxidación de p-aminofenol	imparte coloración gris-azulada	84
Cloruro Inorgánico	proceso	≤ 0.014%	84
Sulfato Inorgánico	proceso	≤ 0.02%	7
Sulfuro Inorgánico	proceso	No detectado	7
Agua	proceso	≤ 0.5%	7,13

Una secuencia típica es:



4.4.1 Reducción catalítica de p-nitroso y p-nitrofenol (72, 73, 82).

En el diagrama de bloques de este proceso, fig. 4.1, el sustrato es comunmente p-nitrofenol. El medio es por lo general HCl, H₂SO₄ o AcOH; acuosos. Cuando se usó Ac₂O (69) ocurrió acetilación parcial. El catalizador es Pt, Pd (o sus óxidos), Pd/C.

El reactor es encaquetado y trabaja a presión, por lo general todo el equipo es de acero inoxidable y los procesos son intermitentes.

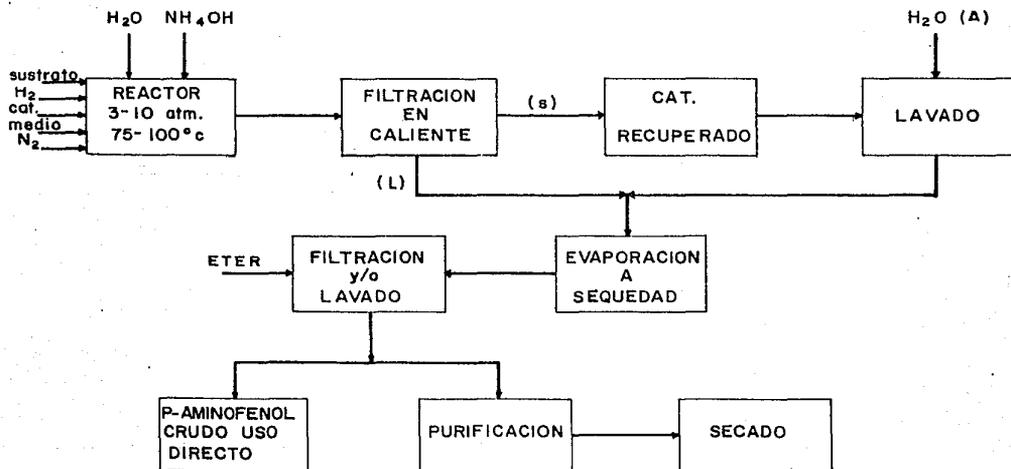
Terminado el ciclo de reacción se alivia presión y se neutraliza a pH= 6-7 con NH₄OH acuoso. Las filtraciones pueden efectuarse en la misma unidad y la purificación involucra adición de agentes reductores o decolorantes, recristalizando bajo la misma secuencia de cristalización inicial usando el mismo equipo, con secado como operación previa al envasado del producto para venta.

En algunos procesos el p-aminofenol crudo se usa inmediatamente para la obtención de acetaminofén.

4.4.2 Reducción del p-NO₂C₆H₄OH con Na₂S.

La materia prima (M.P.) es específicamente p-nitrofenol, el reactor y operaciones son similares a las descritas anteriormente. Este proceso se distingue por el control de tiempos, temperaturas,

fig. 4.1 Obtención de $p\text{-H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{OH}$ vía hidrogenación, Catalítica



pH y secuencia de adición de reactivos, todo ello en el reactor mismo, que simplifican el resto de operaciones. Fig. 4.2

4.4.3 Obtención electroquímica de p-aminofenol.

La reducción electrolítica de p- $\text{NOC}_6\text{H}_4\text{OH}$ o nitrobenzono (sustrato), compete con el resto de procesos debido a su alto rendimiento, reciclo de efluentes y recuperación de disolventes (78, 79, 87).

Es relativamente reciente y el equipo clave lo constituye la celda electrolítica y las reacciones efectuadas por esta vía, como tópicos patentados. El resto del proceso (fig. 4.3) es el típico de aislamiento y purificación.

Las operaciones de filtración y lavado se realizan en el mismo filtro. La unidad de reflujo se usa también para recuperar el disolvente.

El p-aminofenol puede usarse para acetilación directa o ventas.

4.4.4 Acetilación de p- $\text{H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{OH}$ (70,71).

En el reactor provisto de agitación, calentamiento o enfriamiento y condensador se pueden efectuar las etapas de: reacción, cristalización, neutralización y reflujo, para procesos intermitentes. El resto del equipo básico lo constituyen el filtro y la secadora, fig. 4.4.

4.4.5 Purificación (83,84).

Es prácticamente el mismo de la fig. 4.4 pero solo a partir de la neutralización con NH_4OH del producto crudo (s). Medio:

fig. 4.2 Diagrama de bloques (105,100).
Reduccion de p- NOC₆ H₄OH

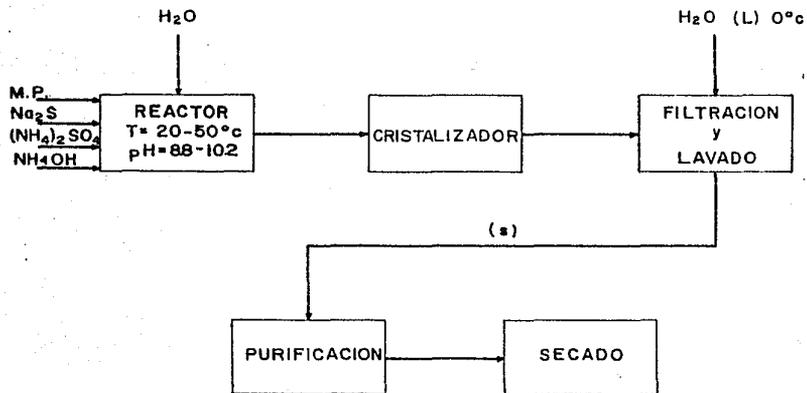


fig. 4.3 Obtención electroquímica de p-aminofenol.

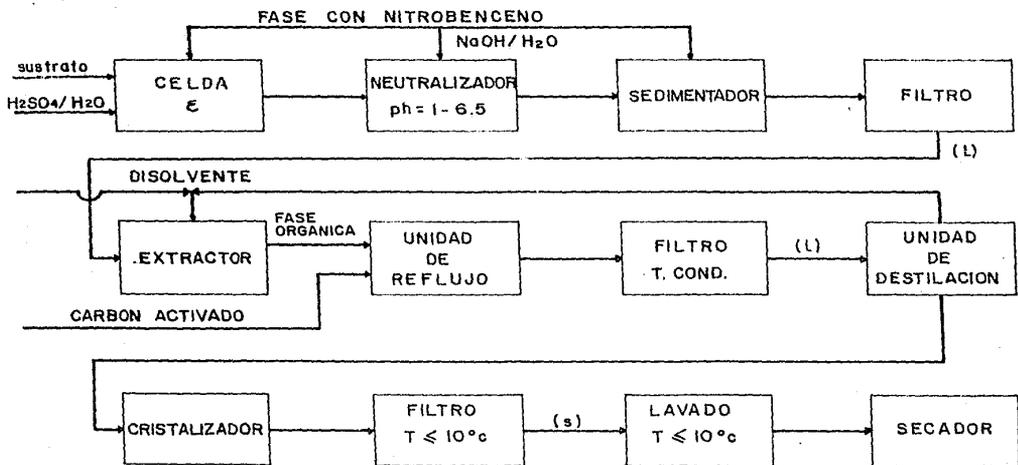
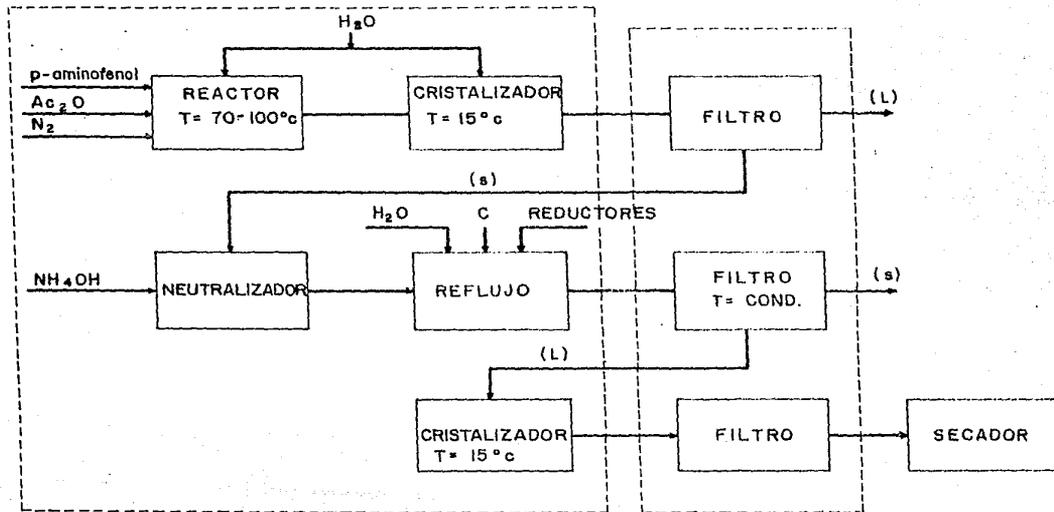


fig. 4.4 Acetilación de p-aminofenol.



H_2O , iPrOH (acidulados con H_2SO_4 , HCl), AcOH. Agentes reductores: $Na_2S_2O_3$, $Na_2S_2O_4$, Na_2SO_3 , $NaHSO_3$, $HN=C(NH_2)SO_2H$. C= carbón activado.

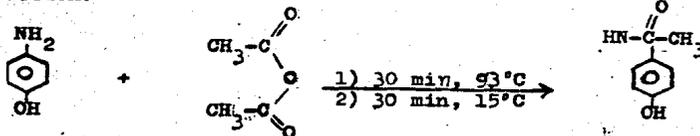
En algunos procesos la filtración en caliente después del reflujo se efectúa en atmósfera no oxidante (N_2 , CO_2) y las filtraciones en frío incluyen lavados con el mismo disolvente. En otros se realiza una recristalización simple de agua antes de secar.

4.5 Proceso de obtención en México.

Salicilatos de México produce acetaminofén a partir de p-aminofenol, como materia prima importada.

El p-aminofenol se recibe en forma de cristales (5-10 Ton mensualmente) y su calidad corresponde al grado farmacéutico.

Reacción:



Balance de Materiales.

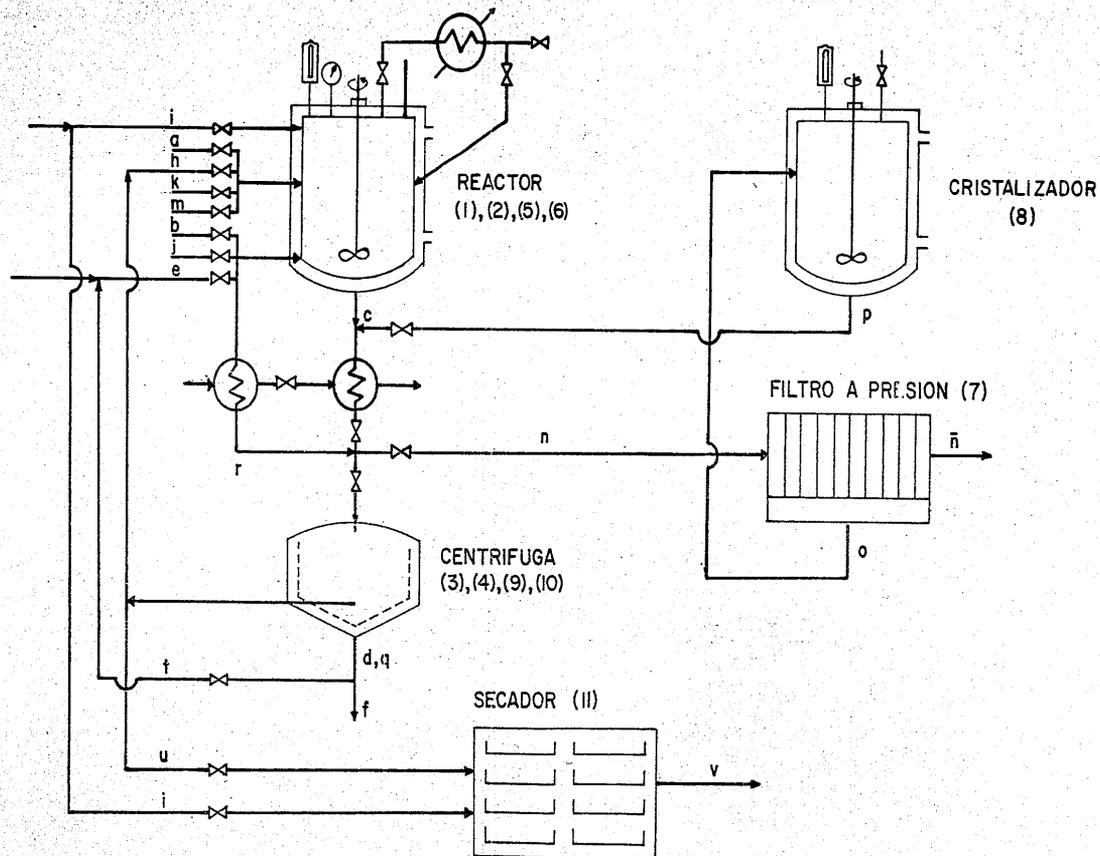
La materia prima requerida para obtener 1 Ton de p-acetaminofenol en base a un rendimiento global de 90% y un exceso molar de anhídrido acético de 20%, es:

p-aminofenol	802.1 Kg (1,768.4 lb)
anhídrido acético	900.5 Kg (833.8 l)

Proceso.

En el proceso (fig. 4.5), la materia prima (a), se disuelve

fig. 4.5 Diagrama de flujo para la obtención de p-acetamidofenol



y acetila con anhídrido acético (b), se calienta con vapor saturado 1/2 h y se mantiene por otro lapso de media hora a una temperatura de 15°C. Después de este tiempo el reactor se descarga a una centrifuga para separar licores de producto, el anhídrido y el ácido acético se eliminan con agua y se purifica por recristalización con decoloración opcional, el producto lavado se pasa al secador, obteniéndose el p-acetamidofenol grado U.S.P. en forma de cristales o polvo (v), tabla 4.2.

4.6 Control de calidad.

Las pruebas analíticas de identificación y pureza a que se somete el paracetamol para usarse en la elaboración de medicamentos, recomendadas como normas oficiales de caracter internacional son las de la farmacopea estadounidense U.S.P. XXI/N.F. XVI (93) tabla 4.3 ya que el resto o son iguales o se basan en ella con modificaciones mínimas. Este grado de calidad se denomina U.S.P.

La farmacopea japonesa (J.P.) indica un intervalo más estrecho para el punto de fusión (169-172 °C) y menores contenidos de agua, p-aminofenol y diacetilaminofenol (94).

La farmacopea británica (B.P.) también indica el intervalo de fusión igual a la J.P. pero, no especifica: pH, cloruros, sulfatos, p-aminofenol, sulfuros y p-cloroacetanilida (13). A cambio ambas especifican contenido de diacetilaminofenol, no incluido - en la U.S.P.

Pruebas

Identificación.

Ayuda a verificar la estructura del acetaminofén utilizando métodos tales como infrarrojo (ir), ultravioleta (uv) y colorimé-

Tabla 4.2 Codificación de Corrientes y Operaciones

Identificación	composición mayoritaria	fase	operación	T (°C)
a	p-HOC ₆ H ₄ NH ₂	s	materia prima	
b	Ac ₂ O	l	calentamiento	
			(1) Acetilación	93
			(2) Cristalización	10-15
c	p-HOC ₆ H ₄ NHAc, AcOH, b, a	s, l	(3) Filtración,	10-15
d	AcOH, b, a	l	a recuperación	
e	H ₂ O	l	(4) Lavado	10-15
f	Aguas de lavado	l	desecho	
h	p-OHC ₆ H ₄ NHAc crudo	s	suspension en e	20
i	N ₂ (o CO ₂)	g	atmosfera no [O]	
j	NH ₄ OH	l	(5) Neutralización	
k	carbón activado	s	purificación	
m	Na ₂ SO ₃	s	agente reductor	
			(6) Reflujo	ebull.
n	H ₂ O, p-HOC ₆ H ₄ NHAc, imp/c	s, l	(7) Filtración en Δ	cond.
h	impurezas, k	s	desecho	
o	H ₂ O, p-HOC ₆ H ₄ NHAc	l	(8) Cristalización	5-10
p	H ₂ O, p-HOC ₆ H ₄ NHAc	s, l	(9) Filtración	5-10
q	Aguas madres	l	a recuperación	
r	H ₂ O	l	(10) Lavado	5-10
t	Aguas de Lavado	l	recuperación	
u	p-HOC ₆ H ₄ NHAc húmedo	s	(11) Secado	
v	p-acetamidofenol U.S.P.	s	producto final	

Fases: s = sólida. l = líquida. g = gaseosa.

Tabla 4.3 Monografía oficial para acetaminofén U.S.P.

Prueba	Límites	Procedimiento
Identificación: ir uv col.	igual a estándar igual a estándar azul violáceo	A:851,11 B:851,11 C: U.S.P.
Punto de fusión, °C:	2°, entre 168-72	741
pH (sol. al 10% p/v):	5.1-6.5	791
Agua, % máx:	0.5	921-I
Residuos de ignición, % máx:	0.1	281
Cloruros, % máx:	0.014	221
Sulfatos, % máx:	0.02	221
Sulfuros	ausencia de coloración.	U.S.P.
Metales pesados, % máx:	0.001	231-II
Material carbonizable, color máximo	Fluido A	271,631
p-aminofenol libre, % máx:	0.005	851
p-cloroacetanilida, % máx:	0.001	621
Ensayo de pureza, %:	98.0-101.0	851

trico (U.S.P.), usando estándares de referencia (procedimiento 11).

Punto de Fusión.

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

pH

Expresa la concentración de iones hidrógeno. Los límites de pH se establecen para aquellos fármacos en los cuales la actividad del ión hidrógeno redunde en su estabilidad química y física.

Agua

El contenido de humedad es necesario para comprobar que se ajuste a los patrones de la farmacopea, garantizar estabilizar, ajustes estequiométricos y de formulación.

Residuos de Ignición.

Este tipo de contaminante lo adquiere la sustancia por el equipo de proceso, se determinan óxidos de metales.

Cloruros, Sulfatos y Sulfuros

Es importante detectar la presencia de estos iones ya que afectan la pureza del compuesto y alteran sus propiedades coligativas.

Metales pesados

Se lleva a cabo para controlar el contenido de impurezas metálicas coloreadas de los mismos que pueden afectar la salud y por lo tanto la cantidad de éstos debe ser suficientemente baja o nula.

Material Carbonizable.

Determina impurezas oxidables con H_2SO_4 a través del color

desarrollado en solución, dada la estabilidad del principio activo.

p-aminofenol libre.

Esta prueba es de gran importancia farmacológica ya que ésta es la molécula responsable de su actividad, siendo adecuado en algunos casos para las valoraciones, determinar solo un elemento de su estructura.

p-cloroacetanilida

Es de vital importancia detectar que el contenido de dicho producto sea el especificado por las normas oficiales ya que causa efectos tóxicos graves.

Ensayo de pureza

Se determina por absorbancia de la solución problema en relación al estándar de referencia. El límite superior se debe a la precisión del método y cálculos involucrados.

Cap. 5

DISCUSION

A pesar de que el p-acetamidofenol se intrdujo como analgésico y antiperéctico desde 1893 su uso se difundió hasta 1951, década en la cual se aplicaron sus propiedades y acción biológica previamente investigadas por diferentes grupos de trabajo bajo un enfoque particular; hacia su manufactura industrial.

En la literatura la mayoría de la información versa sobre los aspectos farmacológicos derivados de su uso primordial como analgésico, por lo general con especímenes de prueba y en una proporción minoritaria en humanos para los cuales se hace resaltar la toxicidad de éste fármaco, sus efectos secundarios y contraindicaciones.

Su distribución de usos lo muestra como un medicamento de aplicación prácticamente única con diferentes presentaciones y nombres comerciales para las numerosas formulaciones que se encuentran en el mercado, de las cuales tres de ellas (supositorios, tabletas y comprimidos) representan el 75% de su demanda, cuyo consumo en México es de tipo interno, total y de magnitud media, en relación a las estadísticas mundiales.

Es probable que el acetaminofén haya sido desplazado a la aspirina debido a: ausencia de efectos secundarios de ésta, características económicas de los procesos de obtención, desconocimiento general de sus efectos tóxicos y abuso por parte del usuario.

Las rutas sintéticas con formación del grupo OH parecen ser poco atractivas económicamente, la totalidad de procesos industriales se basa en la acetilación del p-aminofenol, como paso final.

Los precursores básicos son: p-nitrofenol, nitrobenzeno y

p-nitrosafenol.

En México un solo productor satisface la demanda nacional.

Los valores de la producción y consumo aparente se ven disparados en 1981 a pesar de que en cantidad las estadísticas son prácticamente constantes en su orden de magnitud, esto refleja los efectos de usar una materia prima importada en el proceso así como la política económica y cambiar de nuestro país.

Parece ser que el hecho de partir de p-aminofenol U.S.P. - simplifica las operaciones de purificación ya que en la acetilación las impurezas incorporadas durante el proceso son mínimas.

En su proceso de manufactura el valor contributivo de los insumos es menor que en una industria química típica, mientras que el valor agregado es mayor al licenciamiento de tecnología y uso de patentes.

Cap. 6

RESUMEN

En este trabajo monográfico se resume un bosquejo histórico del p-acetamidofenol desde su síntesis y aplicación iniciales, a la fecha.

Se presentan sus propiedades físicas y químicas (Cap. 1), mismas de las que: deriva su uso, se explica su toxicidad y son utilizadas en su proceso de obtención.

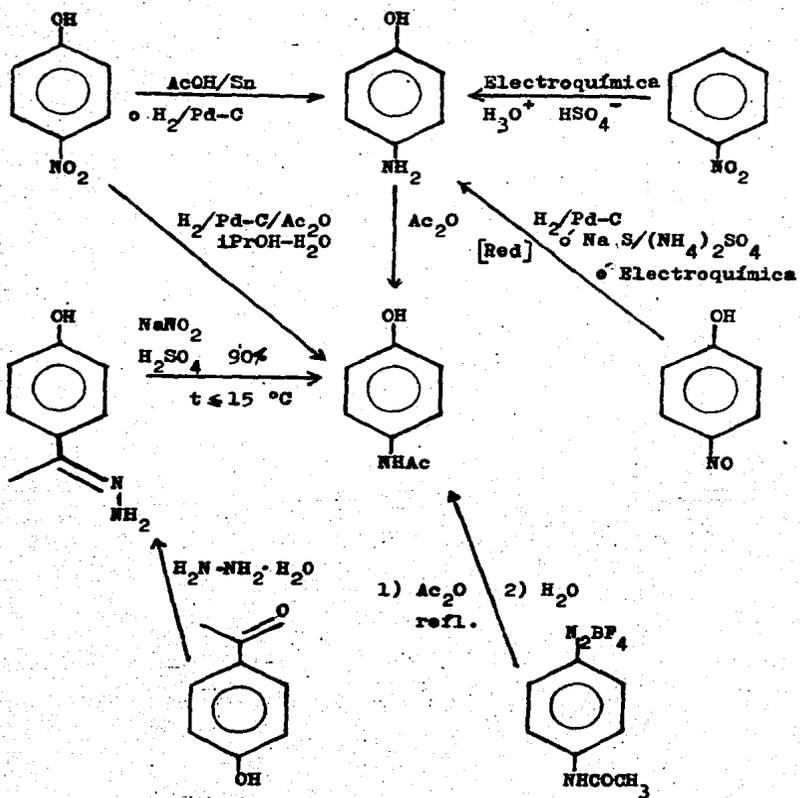
Se hace resaltar su importancia como analgésico y el enfoque biométrico de los numerosos estudios realizados así como su toxicidad potencialmente mortal al humano en sobredosis (Cap. 2).

Se presenta la información estadística de éste fármaco, parámetros distintivos y perspectivas económicas en el mercado nacional (Cap. 3).

El perfil bibliográfico de la obtención de éste fármaco (Cap. 4) señala dos rutas químicas para su obtención: formación del grupo -NH-CO-, e hidroxilación del núcleo aromático, ambas se informan con variantes de enfoque económico destacando la importancia de la síntesis del p-aminofenol como intermediario clave que a su vez se obtienen a partir de otras materias primas menos elaboradas funcionalmente, tablá 6.1.

Se incluye una discusión de los datos mas relevantes del con texto presentado, las conclusiones obtenidas en la consecución del mismo y la bibliografía consultada.

Tabla 6.1 Rutas sintéticas para obtener Acetaminofén.



Cap. 7

CONCLUSIONES

Se resumió y clasificó la información existente en la literatura bajo la presentación propuesta en los capítulos desarrollados de éste trabajo, lográndose los objetivos planteados.

Los analgésicos y antiinfecciosos ocupan un lugar muy importante en las ventas totales de fármacos tanto a nivel nacional como internacional.

El p-acetamidofenol es un analgésico potencialmente tóxico, particularmente en sobredosis, su discutible inocuidad requiere de mayor investigación y difusión.

Su consumo aparente en el mercado nacional muestra una tendencia creciente cuya proyección a futuro implica un aumento en la producción para satisfacer la demanda interna y abrir nuevos mercados potenciales.

Debido a su competitividad como analgésico en el mercado químico farmacéutico, su tecnología de obtención y formulaciones se hayan protegidas por patentes.

Los procesos utilizados a la fecha son optimizaciones de los reportados inicialmente.

El medio más frecuentemente utilizado para aislamiento y purificación es el agua.

Es conveniente el uso de agentes reductores para prevenir la oxidación.

Las impurezas coloridas se eliminan durante la recristalización por tratamiento con carbón activado o agentes específicos.

Los precursores petroquímicos clave en su proceso de manufactura y síntesis son: nitrobenceno, p-nitrofenol, p-nitrosfenol y acetofenona.

El principio activo obtenido en México es competitivo en precio y calidad a nivel internacional.

La producción de las industrias con menor volumen de ventas es de tipo fluctuante derivada de la demanda sobre pedido.

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Goodman S.L. y Gilman A.- Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Ed. Interamericana, México, 1974
- 2.-Martindale W.- The Extrapharmacopoeia. 27Th. Ed. The Pharmaceutical Press, London, 1981.
- 3.-Clarke E.G.- Isolation and Identification of Drugs. The Pharmaceutical Press, London, 1979.
- 4.-Morrison R.L. y Boyd R.N.- Química Orgánica. Fondo Educativo Interamericano, 1^a Ed. Español, México, 1976.
- 5.- J. Pharm. Sci. 61 (10), 1661 (1972).
- 6.- J. Amer. Chem. Soc. 82, 2454 (1960).
- 7.- NF XIII.- The National Formulary. 13Th. Ed. The American Pharmaceutical Press, Washington D.C. 1970.
- 8.- Sadtler Research Labs.- The Sadtler Standard Spectra. Sadtler Res. Labs. Inc. Philadelphia, 1972.
- 9.- Pouchert C.J.- The Aldrich library of IR and NMR, ed. III, and 11, Aldrich Chem. Co. Inc. Wisconsin, 1981 and 1983.
- 10.-Amer. J. Clin. Pathol. 53 (5), 769 (1970).
- 11.-Zh Obshch. Khim. 33 (5), 1624 (1963). C.A. 59, 13788d (1963).
- 12.-J. Indian Chem. Soc. 47 (3), 267 (1970).
- 13.-B.P.- The British Pharmacopoeia 1980. The Pharm. Press., London 1980.
- 14.-Annales Pharm. Franc. 26 (6), 421 (1968).
- 15.-Anal. Chim. Acta 49, 342 (1970). C.A. 72 83008u (1970).
- 16.-Farm. Zh. (Kiev) 22 (3), 24 (1967). C.A. 67, 111516a (1967).
- 17.-Widholz M. (Ed).- The Merck Index, 10Th. Ed. Merck & Co., Inc, N.J., 1983.
- 18.-Pharm. J. 192, 419 (1964), C.A. 61, 5459a (1964).

- 19.-Annales Pharm. Franc. 23 (1), 45 (1965).
- 20.-Pickering. W.F.- Química Analítica Moderna. Ed. Casassas, Reverté, 1976.
- 21.-Appl. Microbiol. 15 (6), 1431 (1967)
- 22.-Sci. Pharm. 32 (4), 308 (1964).
- 23.-Zh. Fiz. Khim. 37 (16), 1270 (1963) C.A. 59, 8225c (1963).
- 24.-J. Pharm. Sci. 50 113 (1961).
- 25.-J. Pharm. Sci. 59 193 (1970).
- 26.-Indian Drugs. 20 (8), 341 (1983). C.A. 99, 28103d (1983).
- 27.-Brit. Pat: 1,380,883 (1975). C.A. 83 9565j (1975).
- 28.- Drill A.V.-Farmacología Médica, Mc Graw Hill Book Company Inc., La prensa Medica Mexicana. México, 1975.
- 29.-Alfonso R.G. (Ed.).- Remington's Pharmaceutical Sciences, 17Th Ed., Mark Pub. Co., Pennsylvania, 1985.
- 30.-J. Pharm. Pharmac. 15, 445 (1963).
- 31.-Lancet 519 (1971).
- 32.-Brit. J. Pharmacol. Chemotherapy 26 (3), 606 (1966).
- 33.-Can. J. Physiol. Pharmacol. 46 (2), 239 (1968).
- 34.-J. Pathol. 103, 225 (1971).
- 35.-Hepatology (Baltimore). 2 (1), 8 (1982). C.A. 99, 33055y (1983).
- 36.-Carcinogenesis (London). 4 (4), 363 (1983). C.A. 99 476d (1983).
- 37.-Klin. Wochenschr. 46 (5), 261 (1968).
- 38.-Clin. Pharmacol. Therap. 9 605 (1968). C.A. 69 85161a (1968).
- 39.-J. Pharm. Pharmacol. 18, 331 (1966).
- 40.-Lancet. 11, 91 (1965).
- 41.-Acta Med. Scand. 169, 655 (1961).
- 42.-Acta Pathol. Microbiol. Scand. 154, 274 (1962). C.A. 57 5205e (1962).

- 43.-Arch. Toxikol. 28 (4), 225 (1972). C.A. 77 109587n (1972).
- 44.-J. Pharmacol. Exptl. Therap. 97, 58 (1949).
- 45.-Biochem. Pharmacol. 15 (5), 521 (1966).
- 46.-J. Clin. Pharmacol. 10 (4), 222 (1970). C.A. 73 86306w (1970).
- 47.-Arch. Expt. Pathol. Pharmac. 242 (1962) C.A. 57 9178h (1962).
- 48.-Arch. Pathol. 81 (3), 264 (1966).
- 49.-Arch. Exptl. Pathol. Pharmac. 214, 317 (1961) C.A. 56 891i (1961)
- 50.-Acta Pharmacol. Exptl. Therap. 77, 154 (1943).
- 51.-Acta Pharmacol. Toxicol. 22 (2), 135 (1965).
- 52.-J. Endocrinol. 36 (3), 257 (1966). C.A. 65 19145b (1966).
- 53.-Poultry Sci. 46 (5), 1216 (1967).
- 54.-Brit. J. Pharmacol. Chemotherapy. 27 (2), 497 (1966) C.A. 65 19170f
- 55.-J. Pharmacol. Exp. Ther. 94, 187 (1973).
- 56.-C.M.A.E.- Catálogo Mexicano de Actividades Económicas. Dir.
 Gral. de Estadística y Censos S.P.P. México, .
- 57.-Campos M. de M.- La Industria Farmacéutica en México, Comercio
 Exterior 27 (8), 1 (1977).
- 58.-Rosentein E.-Diccionario de Especialidades Farmacéuticas,
 30a Ed., Ediciones P.L.M. México 1984.
- 59.-ANIQ.-Anuario de la Industria Química Mexicana. 10 Ed. Talle-
 res ANIQ. México 1985.
- 60.-Giral J. y Col.-La Industria Química en México.- 1^a Edición,
 Ed. Redacta S.A. México 1978.
- 61.-S.I.C.-Censos Industriales. 1975 S.I.C. México 1976.
- 62.-Olyzar K.-Anuario Estadístico del Mercado Mexicano 1979-80.
 1^a Ed. Privada. México, 1980.
- 63.-Gufa de la Industria Química.-Productos Químicos 1985-1986
 Vol. 1, Ed. Cosmos México 1985.

- 64.--ANIQ.--Directorio de Empresas, Productos y Servicios, Talleres ANIQ. México 1978.
- 65.--IMCE.--Anuario Estadístico de Comercio Exterior. Dir. Gral. de Estadística y Censos S.P.P. México 85.
- 66.--Amer. Chem. J. 37, 51 (1907).
- 67.--Ber. Deut. Chem. Ges. 26, 172 (1893).
- 68.--Farmacia (Bucharest) 11 (7), 397 (1963) C.A. 60 10589h (1964)
- 69.--U.S. Pat: 3,341,587 (1967). C.A. 67, 99876h (1967).
- 70.--U.S. Pat: 3,113,150 (1963). C.A. 60, 7956a (1964).
- 71.--Fr. Pat: 1,360,165 (1964). C.A. 61, 11931e (1964).
- 72.--U.S. Pat: 3,079,435 (1963). C.A. 59, 6314h (1963).
- 73.--Ger. Pat: 1,493,727 (1972). C.A. 77, 126261u (1972).
- 74.--Jpn. Pat: 59,98,048 (1984). C.A. 101, 110547v (1984).
- 75.--Acta Pharm. Indones. 9 (2), (1984).
- 76.--Pol. Pat: 54,012 (1967). C.A. 69, 27009w (1968).
- 77.--Rom. Pat: 74,084 (1980). C.A. 97, 23459y (1982).
- 78.--Ger. Pat: 2,256,003 (1973). C.A. 79, 65995d (1973).
- 79.--U.S. Pat: 2,998,450 (1958). C.A. , 2381e (1962).
- 80.--J. Amer. Chem Soc. 55, 4954 (1933).
- 81.--J. Amer. Chem Soc. 75, 5905 (1953).
- 82.--Ger. Pat: 2,121,164 (1971). C.A. 76, 59199u (1972).
- 83.--U.S. Pat: 4,474,985 (1984). C.A. 101, 230139k (1984).
- 84.--U.S. Pat: 3,042,719 (1962). C.A. 58, 476c (1963).
- 85.--U.S. Pat: 3,748,358 (1973). C.A. 79, 78380z (1963).
- 86.--U.S. Pat: 3,781,354 (1973). C.A. 80, 82385t (1974).
- 87.--U.S. Pat: 3,876,703 (1973). C.A. 83, 9491g (1975).
- 88.--Czech. Cs: 203,892 (1983). C.A. 100, 191599t (1984).
- 89.--J. Pharm. Pharmacol. 17, 605 (1965).

- 90.-Australas. J. Pharmacol. 51, 514 (1970).
- 91.-J. Pharm. Sci. 59 (2), 193 (1970)
- 92.-U.S. Pat: 2 998 450 (1961). C.A. 56, 2381e (1962).
- 93.-USP XXI/NF XVI.- The United States Pharmacopeia 21st. The National Formulary 16Th. Rev. The U.S.P. Conv. Inc.
- 94.-Ph. Jan.-Pharmacopoeia of Japan, 7Th. Ed., Hirokawa Publis. Co. Inc., Tokio, 1968.

APENDICE

Programa para computadora de Regresión lineal (Basic).

```

5 PRINT"[CLR][DWN][DWN][DWN]":COLOR0,1:COLOR1,2,4
10 PRINT TAB(8)"REGRESION LINEAL"
20 PRINT TAB(8)"DDDDDDDDDDDDDDDD"
30 INPUT "[DWN][DWN][DWN]NUMERO DE PUNTOS CONOCIDOS";N
40 J=0:K=0:L=0:M=0:R2=0
50 PRINT"[DWN][DWN][DWN][DWN]"
100 FOR T=1 TO N
110 PRINT"[DWN]X , Y DEL PUNTO";T;
120 INPUT X,Y;
130 J=J+X;
140 K=K+Y;
150 L=L+X^2;
160 M=M+Y^2;
170 R2=R2+X*Y;
180 NEXT T;
190 B=(N*R2-K*J)/(N*L-J^2)
200 A=(K-B*J)/N;
210 PRINT"[CLR][DWN][DWN]"
220 PRINT"F(X) =";A;" + (";B;" *X)";
230 J=B*(R2-J*K/N);
240 M=M-K^2/N;
250 K=M-J;
260 PRINT"[DWN][DWN]"
265 IF M=0 THEN 400
270 R2=J/M;
275 IF R2<0 THEN 400
280 PRINT"COEFICIENTE DE DETERMINACION (R^2)";
282 PRINT

```

```
285 PRINT TAB(10)R2
290 PRINT"[DWN]COEFICIENTE DE CORRELACION =" ;SQR(R2)
295 IF N=2 THEN 500
296 IF (K/(N-2)) < 0 THEN 500
300 PRINT"[DWN]ERROR ESTANDAR ESTIMADO =" ;SQR(K/(N-2))
310 PRINT
315 PRINT "FINALISAR CON UN CERD"
316 PRINT
320 PRINT"[DWN]INTERPOLACION I ";
330 INPUT "X=" ; X
340 PRINT"[DWN]Y=" ;A+B*X
340 IF X=0 THEN END
370 GOTO 320
400 PRINT"[DWN][DWN]NO PODRAN SER CALCULADOS"
401 PRINT"LOS COEFICIENTES DE DETERMINACION"
402 PRINT"NI DE DETERMINACION"
405 GOTO 295
500 PRINT"NO PODRE CALCULAR EL ERROR ESTANDAR"
510 GOTO 310
```