



Unidad 6. Síntesis de fármacos: Síntesis de Acetaminofén

Marco Teórico

Acetaminofén

El acetaminofén cuya denominación común internacional es paracetamol, junto con el ácido acetyl salicílico (aspirina®), es uno de los analgésicos más utilizados mundialmente, especialmente después de recibir aprobación por parte de la Agencia de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (Food and Drug Administration-FDA) en el año de 1953. Es un reconocido representante de la familia de los AINES (analgésicos, antiinflamatorios de tipo no esteroidal), sin embargo su utilidad terapéutica no está limitada a su efecto analgésico y antiinflamatorio, ya que también posee un reconocido efecto antipirético (ver **Artículo Anexo 1**), incluso más sobresaliente que el ácido acetyl salicílico. Desde los años 80's el acetaminofén ha tenido mayor popularidad que la aspirina dado que este último se ha asociado al síndrome de Reye en niños con enfermedad viral, convirtiéndolo en uno de los analgésicos de mayor uso en niños y en uno de los de primera elección en las guías clínicas para el manejo del dolor suave a moderado, tanto en niños como en adultos. Las principales formas farmacéuticas en las que se comercializa este fármaco son las tabletas, cápsulas y los jarabes bajo algunos de los siguientes nombres comerciales: Dolex®, Adorem®, Tempra®, Winadol®, entre otros.

El acetaminofén posee un excelente perfil de seguridad siempre y cuando se administre a dosis terapéuticas. Sin embargo, su principal efecto negativo se presenta por sobredosis que causa hepatotoxicidad severa que puede conducir a la muerte. El mecanismo de esta hepatotoxicidad es conocido e involucra la disminución de los niveles de glutatión endógeno por la subsecuente generación de especies tóxicas durante su metabolismo. Dicho efecto se ve incrementado cuando el paciente presenta compromiso hepático previo (ver artículo Anexo 2).



El acetaminofén se obtiene mediante síntesis total a partir del fenol implicando dos reacciones previas que son una nitración y la posterior reducción del producto obtenido (**Figura 1**) para finalmente llevar a cabo la acetilación del *p*-aminofenol con anhídrido acético en medio ácido (**Figura 2**):

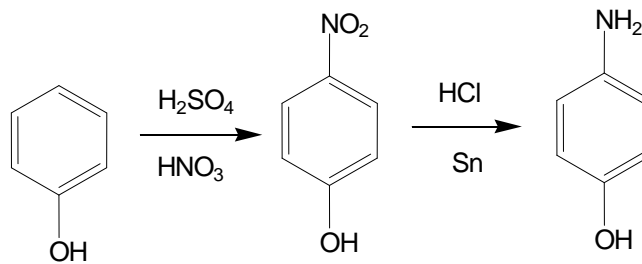


Figura 1. Síntesis del acetaminofén a partir de fenol

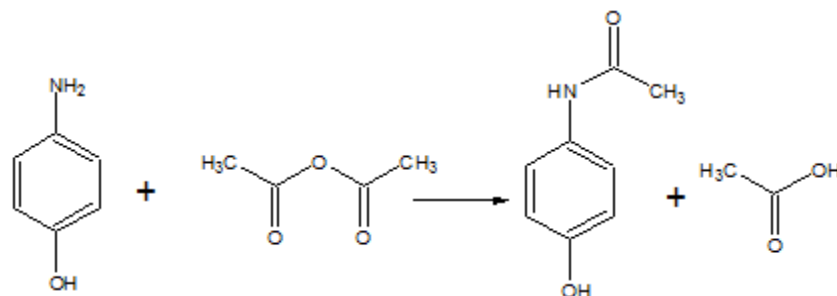


Figura 2. Síntesis del acetaminofén a partir de *p*-aminofenol

Durante la etapa de nitración del fenol se da lugar a la formación de *orto* y *meta* nitrofenoles, generando subproductos que son removidos mediante métodos de purificación adecuados y de fácil realización como la destilación por arrastre de vapor. La producción industrial de acetaminofén se lleva a cabo mediante la síntesis a partir de precursores generalmente de tipo fenólico. Estos métodos son constantemente optimizados y muchos de ellos han sido patentados. En el **anexo 3** se puede ver un ejemplo.

En la síntesis del acetaminofén, el *p*-aminofenol, remanente de la reacción, es una de las principales impurezas que se pueden generar que dada su toxicidad debe ser removida mediante recristalización, una técnica de purificación de bajo costo y poco dispendiosa, que permite purificar al acetaminofén, empleando



carbón activado. Esta técnica se fundamenta en aprovechar la diferencia de solubilidad del compuesto en frío y en caliente teniendo como disolvente idóneo para la recristalización aquel donde el compuesto sea soluble en caliente y la impureza lo sea en frío. Adicionalmente se toma ventaja de la capacidad del carbón activado de adsorber sustancias capaces de formar puentes de hidrógeno adsorbiendo preferiblemente a la impureza, en virtud de la baja concentración de ésta vs. la alta concentración del compuesto de interés. Acto seguido, mediante una sencilla filtración para separar el carbón activado rico en la impureza, de la solución conteniendo el compuesto puro y el enfriamiento de ésta, ocasiona la cristalización y precipitación del acetaminofén libre de impurezas. El compuesto puro ya cristalizado, es filtrado a presión reducida.