

---

# Paracetamol - Gelocatil

Autor:

Data de publicació: 14-01-2021

Paracetamol

Malaltia objecte

hipertèrmia, dolor, influenza, severe, susceptibility to (en) i nasofaringitis

Dades clíniques

Risc per l'embaràs

AU: A

EUA: B (No hi ha risc en els estudis no humans)

Via

oral, rectal, endovenosa

Grup farmacològic

Analgèsic no opiàci i antipirètic

Codi ATC

N02BE01 N02BE01

Dades químiques i físiques

Fórmula

C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>

---

Massa molecular  
151,17 g·mol<sup>-1</sup>

Densitat  
1,263 g/cm<sup>3</sup>

Punt de fusió  
169 °C (336 °F)

Solubilitat en aigua  
1,4 mg/mL (20 °C)

Amplia  
SMILES

Estat legal

R. dispensació

AU: Només en farmàcia (S2)  
RU: (Venda lliure)  
EUA: Lliure

Dades farmacocinètiques

Biodisponibilitat  
gairebé 100%

Metabolisme  
90 a 95% hepàtic

Vida mitjana  
1–4 hores

Excreció  
renal

---

## Identificadors

Amplia  
Nom IUPAC

Número CAS  
103-90-2

PubChem (CID)  
1983

IUPHAR/BPS  
5239

DrugBank  
APRD00252

ChemSpider  
1906

UNII  
362O9ITL9D

KEGG  
D00217

ChEBI  
46195

ChEMBL  
ChEMBL112

PDB ligand ID  
TYL

AEPQ  
100.002.870

Salta a la navegacióSalta a la cerca

El paracetamol és un fàrmac analgèsic i antipirètic del grup dels analgèsics no opioides . A Amèrica del Nord i Iran, el nom comú de la substància és acetaminofè .

El nom de paracetamol es deriva del nom químic parell a - (ACET il am ino) phen ol (o per - (ACET il amino) phen ol). La substància és un derivat tant de l'àcid acètic com de l' aminofenol p-hidroxianilina. El paracetamol s'utilitza en automedicació com a preparat únic o com a part de diverses preparacions combinades per al tractament simptomàtic dels símptomes del fred i del dolor . Des de la seva introducció als anys cinquanta, gairebé 70 Anys després que Harmon Northrop Morse fabriqués aquest principi actiu, els medicaments que contenen paracetamol, juntament amb els que contenen àcid acetilsalílic o ibuprofè, es troben entre els analgèsics més comuns a tot el món. El paracetamol figura a la llista de medicaments essencials de l'OMS des del 1977.

## Contingut

### Història

Harmon Northrop Morse va descriure per primera vegada el 1878 la producció de paracetamol com a producte de la reducció de p - nitrofenol amb zinc en àcid acètic glacial (àcid acètic concentrat). [1] Josef von Mering va utilitzar el paracetamol per primera vegada en medicina el 1887, però el seu ús va causar poca agitació. [2] En els anys següents, dues substàncies estretament relacionades amb el paracetamol, l' acetanilida i la fenacetina, van adquirir una importància terapèutica significativament més gran.

El 1893, el paracetamol es va detectar per primera vegada a l'orina d'una persona que havia pres fenacetina. El 1899, el paracetamol també es va reconèixer com a metabòlit ( metabòlit ) de l'acetanilida; aquests descobriments, però, van romandre sense ressonància, de manera que el paracetamol encara no s'utilitzava en medicina.

### Julius Axelrod, 1973

El paracetamol no va sortir al coneixement públic fins després de la Segona Guerra Mundial, quan va ser identificat per segona vegada com a metabòlit de la fenacetina per Bernard B. Brodie i Julius Axelrod al New York City Department of Health el 1948. En nom del govern, van investigar nous analgèsics i van demostrar en el seu treball que l'efecte analgèsic de l'acetanilida i la fenacetina es deu totalment al producte de degradació d'aquestes substàncies, el paracetamol. Van suggerir l'ús d'aquesta substància en estat pur per evitar els efectes secundaris tòxics de les substàncies originals.

El paracetamol es va utilitzar per primera vegada en un medicament per al públic el 1955 als EUA a l'elixir infantil Tylenol de McNeil Laboratories. [3] El paracetamol es pot administrar des del 1956 en forma de pastilles amb 500mg del principi actiu i es va vendre al Regne Unit amb la marca Panadol, fabricada per Frederick Stearns & Co, una filial de Sterling Drug Inc. Només es podia obtenir amb recepta mèdica i es va anunciar com a calmant del dolor o agent antidolor, cosa que també era fàcil per a l'estómac. L'àcid acetilsalicílic, que ja es coneixia aleshores, és menys apte per a l'estómac. El 1958 va sortir al mercat una versió infantil de la preparació anomenada Panadol Elixir. El 1959, el paracetamol va ser llançat al mercat alemany per la companyia munícipal bene-Arzneimittel com a primera mono-preparació amb la marca ben-u-ron. [4]

El paracetamol està monografiat a la Farmacopea Britànica, la "British Pharmacopoeia", des de 1963. Poc després també es va incloure a les farmacopees d'altres països europeus.

El 1982 es va produir un cas de sabotatge de productes als EUA, [5] les conseqüències del qual van portar l'agència estatal responsable, Food and Drug Administration, a dictar regulacions de protecció més estrictes. Set pacients van morir a causa de preparacions de paracetamol enverinat. Es van retirar els preparatius amb un valor de mercat de 100 milions de dòlars EUA.

#### Aplicació

##### Àrees d'aplicació (indicacions)

El paracetamol s'aprova com a medicament acabat per al tractament del dolor i la febre de lleu a moderat. S'utilitza principalment per a mals de cap lleus, mal de queixal lleu, dolor menstrual, cremades solars i dolor articular relacionat amb l'artritis, a més de migranyes.

El paracetamol també s'utilitza per tractar el dolor lleu a moderat en una combinació fixa amb cafeïna (400 mg paracetamol, 50 mg de cafeïna). Es diu que aquesta combinació és 1,3 a 1,7 vegades més potent que el paracetamol sol i permet reduir la dosi de paracetamol. La cafeïna també redueix el temps que triga el paracetamol a fer-se efectiu. [6] La triple combinació de paracetamol amb àcid acetilsalicílic i cafeïna també condueix a una major efectivitat [7] i, per tant, és recomanada per la Societat alemanya de migranyes i cefalees com a primera opció per al tractament de migranyes i cefalees tensionals. [8] [9]

En una combinació fixa amb codeïna (co-codamol) o tramadol, s'aprova el paracetamol per al tractament del dolor moderadament sever a intens. [10]

Atès que els refredats poden anar acompanyats de febre, dolor a les extremitats i mals de cap, el paracetamol s'utilitza en combinació amb altres fàrmacs com antihistamínics, supressors de la tos, supressors de la tos o vitamina C com a component analgèsic i antipirètic de molts dels anomenats "remeis contra la grip". o bé Aprovació dels "remeis freds".

##### Contraindicacions (contraindicacions) i advertències

El paracetamol no s'ha d'utilitzar si es coneix una hipersensibilitat al paracetamol o si hi ha un deteriorament greu de la funció hepàtica a causa d'una insuficiència hepàtica amb una puntuació de Child-Pugh de 9 o superior. En pacients amb insuficiència hepàtica amb una puntuació de Child-Pugh inferior a 9, síndrome de Gilbert-Meulengracht, insuficiència renal crònica amb un depuració de creatinina inferior a 10 ml / min o abús d'alcohol crònic, el paracetamol només es pot utilitzar amb atenció especial sota supervisió mèdica. i, si cal, una dosi ajustada. [11]

L'ús inadequat a llarg termini de dosis elevades de paracetamol pot provocar mals de cap induïts per medicaments. Si el pacient s'atura bruscament, el mal de cap i els símptomes d'acompanyament empitjoren. [11]

##### Període d'embaràs i lactància materna

La majoria d'estudis de reproducció antics i dades epidemiològiques no van donar cap indicació d'un efecte nociu del paracetamol sobre la salut del fetus o del nou-nat. Nombrosos estudis suggereixen una possible connexió entre l'ús de paracetamol durant l'embaràs i una major incidència d'asma en nens. [12] [13] [14] Es discuteix la influència del paracetamol en el desenvolupament de cèl·lules mare hematopoètiques a la sang del cordó umbilical com un possible patomecanisme, que pot conduir a una diferenciació de les cèl·lules immunes. [15] Per a l'ús a llarg termini durant l'embaràs, no hi ha prou dades disponibles per avaluar la seguretat. [11] No obstant això, un estudi actual de la Universitat d'Oslo suggereix clarament que prendre paracetamol durant l'embaràs i la lactància materna, especialment durant un període de temps més llarg, pot provocar un retard posterior del desenvolupament en el nen no nascut. Durant un període de nou anys, es van examinar més de 48.000 nens, inclosos gairebé 3.000 germans. [16]

La sospita que els nens exposats al principi actiu paracetamol a l'úter poden esdevenir anormals en el comportament posteriorment va ser confirmada per un estudi realitzat per investigadors de la Universitat de Bristol amb un total de

14.500 mares i els seus fills. En el cas de nens de set anys amb mares d'entre 19 i 32 anys Prendre paracetamol a la setmana d'embaràs va augmentar el risc de problemes de comportament en un 46%. [17]

Investigadors de l' Icahn School of Medicine del Mount Sinai van informar el gener del 2018 que l'ús de paracetamol durant l' embaràs estava relacionat amb un augment del ritme de retard de la parla en les nenes. En un estudi inicial d'aquest tipus, els investigadors van trobar un augment del ritme de retard de la parla en les nenes de 30 mesos que van néixer de mares que freqüentment utilitzaven paracetamol durant l'embaràs inicial. Aquests resultats són coherents amb els estudis que van informar de la disminució del coeficient intel·lectual i un augment dels problemes de comunicació en nens nascuts de mares que van utilitzar més acetaminofè durant l'embaràs. Mirar el desenvolupament del llenguatge és important perquè s'ha demostrat que és predictiu d'altres trastorns del neurodesenvolupament en nens. L'estudi longitudinal ambiental suec, mare i fill, asma i al·lèrgia (SELMA) va proporcionar dades per a aquesta investigació. Es va recollir informació de 754 dones inscrites a l'estudi entre les setmanes 8-13 de l'embaràs.

Tot i que petites quantitats de paracetamol s'excreten a la llet materna, no s'han notificat efectes indesitjables en el lactant quan es pren paracetamol durant la lactància.

#### Mètode d'aplicació i dosificació

El paracetamol es pot administrar per via oral, rectal o intravenosa . El paracetamol es dosifica en funció de l'edat i del pes corporal. Per a ús oral, de 10 a 15 mg de paracetamol per kg de pes corporal en dosi única (per exemple, tres vegades al dia 1000 mg) i fins a 60 mg / kg de pes corporal utilitzat com a dosi diària total. Per als adults (a partir de 43 kg), això correspon a una dosi diària màxima d'uns 4000 mg dividit en tres a quatre dosis individuals. Es fan ajustaments de la dosi en pacients amb alteració de la funció renal o hepàtica.

#### Interaccions

El probenècid inhibeix la glucuronidació del paracetamol i, per tant, la seva excreció. També es pot observar una inhibició de l'excreció de paracetamol després de la ingesta concomitant de salicilamida . L'alcohol i les drogues, com a inductors de la funció del sistema enzimàtic del citocrom P450, com ara la carbamazepina i els barbitúrics, condueixen a una major formació de productes metabòlics ( metabòlits ) nocius per al fetge del paracetamol. Els intercanviadors d'ions, com la colestiramina, redueixen l'absorció del paracetamol. L'aparició de l'efecte del paracetamol es pot alentir o accelerar mitjançant medicaments que afecten l'activitat gastrointestinal, com la metoclopramida .

El paracetamol en si mateix rarament influeix en l'efecte d'altres medicaments. Quan es pren regularment, el paracetamol augmenta els efectes d' anticoagulants com el fenprocumol i la warfarina . Els efectes secundaris de la zidovudina, que danyen el recompte sanguini , també es poden augmentar si es pren paracetamol al mateix temps. A més, recentment hi ha hagut proves creixents que el paracetamol i alguns altres analgèsics del grup de medicaments antiinflamatoris no esteroïdals o antiinflamatoris no esteroïdals (AINE), com ara. L'àcid acetilsalílic (aspirina), per exemple, pot fer que les vacunes siguin menys efectives perquè el cos produeixi menys anticossos protectors després de la vacunació. [18] [19] [20] Això últim s'atribueix al fet que fàrmacs com el paracetamol afecten la diferenciació terminal de les cèl·lules B en cèl·lules plasmàtiques productores d'anticossos. [21] Per tant, els investigadors i els metges aconsellen evitar la medicació adequada durant un temps abans i després de la vacunació.

#### Efectes secundaris

El paracetamol rarament o molt poques vegades presenta efectes indesitjables quan s'utilitza tal com cal. Cap dels efectes secundaris relacionats amb l'acetaminofè és més freqüent que en un de cada 1.000 pacients. Aquests inclouen un augment de certs enzims hepàtics ( transaminases ) al sèrum (freqüència: 0,01-0,1 %). Molt rar (freqüència: <0,01 %) o en casos individuals s'han pogut observar canvis greus en el recompte sanguini, com ara trombocitopènia (nombre reduït de plaquetes sanguínies) i agranulocitosi . Igual que rarament, es poden produir reaccions al·lèrgiques en forma d'una simple erupció cutània o urticària fins a una reacció de xoc. També amb una freqüència inferior a 0,01 %, els músculs respiratoris estaven estretes en persones sensibles ( asma analgèsica ). Si s'utilitza paracetamol de la manera indicada, el risc de nefropatia analgèsica és molt baix. És qüestió de controvèrsia si augmenta aquest risc mitjançant l'ús combinat amb àcid acetilsalílic i cafeïna. [22]

Els estudis epidemiològics relacionen el consum de paracetamol durant la infància, en funció de la dosi, amb un risc augmentat a llarg termini d'asma i un major risc d'inflamació de la mucosa nasal i de la conjuntiva ( rinitis al·lèrgica ) i inflamació de la pell ( èczema ). [23] [24] Altres estudis contradiuen la tesi segons la qual el paracetamol afavoreix l'asma.

La descomposició del paracetamol consumeix glutatió i pot conduir a una deficiència d'aminoàcids que contenen sofre en pacients grans, que a llarg termini generalment poden provocar susceptibilitat cardiovascular (susceptibilitat de la

circulació sanguínia) a través de la deficiència de glutatió. [25]

Es sospita que l'ús a llarg termini de paracetamol augmenta el risc de diversos càncers de sang. [26]

Tenint en compte les reaccions cutànies greus i potencialment mortals observades en els darrers anys amb l'ús de paracetamol, la FDA recomana als usuaris que consultin el seu metge si desenvolupen reaccions cutànies i que deixin d'utilitzar el preparat. S'ha d'imprimir l'avís corresponent als paquets de medicaments de preparats que contenen paracetamol als EUA. [27]

El Comitè de Farmacovigilància per a l'Avaluació de Riscos (PRAC) de l'Agència Europea de Medicaments (EMA) va recomanar el setembre de 2017 que es retiressin del mercat els productes de paracetamol d'alliberament prolongat. El risc d'una sobredosi supera l'avantatge d'una preparació d'acció més llarga. Una decisió final de l'EMA encara està pendent. Els fabricants interessats encara tenen l'oportunitat de sol·licitar una nova revisió per part del PRAC. [28]

Nous estudis suggereixen que l'acetaminofè afecta la compassió i l'empatia. Sembla disminuir la capacitat d'empatitzar amb la sensació de dolor. [29]

#### Ús nociu i sobredosi

La sobredosi de paracetamol com a resultat del desconeixement de la dosi màxima diària, la inobservança de les contraindicacions i les restriccions d'ús, així com la intenció autolesiva, principalment suïcida, s'associen sovint amb un deteriorament sever de la funció hepàtica. Sobredosi de més de 150 Mil·ligrams per quilogram de pes corporal, equivalent a 10 Gram per a adults pot provocar danys irreversibles a les cèl·lules hepàtiques o fins i tot a insuficiència hepàtica. Els alcohòlics o pacients amb una reducció de l'excreció de paracetamol poden patir danys al fetge fins i tot amb una dosi significativament inferior. [30] [31] A Anglaterra i Gal·les, al voltant de 30.000 pacients a l'any són hospitalitzats amb intoxicació per paracetamol com a conseqüència de la intenció suïcida, dels quals al voltant de 150 cedeixen a la intoxicació. Una restricció a la mida dels preparats de paracetamol al Regne Unit només va mostrar una reducció dels suïcidis després d'uns anys. [32] [33] Com a Gran Bretanya [34], el paracetamol també és la causa més freqüent d'insuficiència hepàtica aguda als EUA, amb aproximadament la meitat de les intoxicacions que es produeixen sense voler. [35] 2011, la FDA dels EUA va preguntar als fabricants d'aquest tipus de medicaments en què es combina el paracetamol amb un opioide, la dosi de paracetamol a 325 mg per unitat de dosificació per tal de reduir el risc d'efectes tòxics sobre el fetge. La FDA també vol desenvolupar mesures per als medicaments de venda lliure. [36]

Els primers símptomes de l'intoxicació aguda per acetaminofè, que es produeixen en les primeres 48 hores i arriben al màxim al cap d'uns quatre a sis dies, són nàusees, vòmits, pèrdua de gana, pal·lidesa i dolor abdominal persistent com a signes de dany hepàtic. Al mateix temps, es poden augmentar els valors clínics com transaminases hepàtiques, lactat deshidrogenasa, bilirubina i temps de protrombina. Si no se segueix un tractament ràpid, en patiran uns 10 El% de pacients amb intoxicació aguda per acetaminofè tenen danys permanents i greus al fetge. Al voltant de les 10 a les 20 Al seu torn, el% d'aquests pacients moren com a conseqüència d'una insuficiència hepàtica. La insuficiència renal aguda es produeix amb menys freqüència. [30] En un estudi, els pacients amb insuficiència renal prèviament alterada van rebre la ingesta simultània de naproxè i paracetamol (acumulatius de 0,4 i 1,0 kg al llarg dels anys) es va observar una nefropatia. Això indica un efecte negatiu combinat de naproxè i paracetamol. [37] Altres símptomes independents del fetge que s'han observat després de la intoxicació per acetaminofè són les anomalies musculars del cor i la pancreatitis.

La causa de la toxicitat hepàtica del paracetamol és el seu producte metabòlic *N*-acetil-*p*-benzoquinona imina (NAPQI). La formació d'aquest metabòlit que perjudica el fetge s'incrementa mitjançant el consum regular d'alcohol i drogues amb un efecte inductor d'enzims, com la carbamazepina. Un antídote adequat per a la intoxicació per paracetamol és la *N*-acetilcisteïna, que elimina els metabòlits tòxics del paracetamol, com la *N*-acetil-*p*-benzoquinonimida, amb formació de conjugats no tòxics. Això pot evitar la progressió cap a danys hepàtics irreversibles o insuficiència hepàtica, sempre que l'antídote s'administri a temps. [34] La *N*-acetilcisteïna es considera efectiva si s'administra en deu hores. Diferents règims de tractament recomanen utilitzar-ne uns 150 mg / kg de pes corporal com a dosi única i una dosi total de 300 a 1330 mg / kg de pes corporal repartit entre 20 i 68 Hores. Amb aquest propòsit, la *N*-acetilcisteïna està disponible per a administració intravenosa i per a ús oral (comprimits efervescents). El carbó activat també es pot utilitzar immediatament fins aproximadament una hora després de la ingesta d'una sobredosi de paracetamol. [38] Tanmateix, en el cas d'una insuficiència hepàtica aguda avançada, el trasplantament hepàtic és l'única opció de tractament que encara queda al pacient amb possibilitats de supervivència.

#### Aplicació en medicina veterinària

A causa dels seus efectes potencialment perjudicials per al fetge, el paracetamol s'ha d'utilitzar amb precaució en medicina veterinària. En gats i animals joves, l'administració de paracetamol condueix molt ràpidament a una

intoxicació amb formació de metemoglobina, anèmia, hemoglobinúria, danys hepàtics, icterícia, dispnea i palpitations, ja que només poden glucuronida com a ingredient actiu suficientment. Els gossos toleren bé l'ingredient actiu, [39] però la durada de l'acció és molt curta (aproximadament dues hores), de manera que l'ingredient actiu és pràcticament inútil. Es permet l'ús de paracetamol en porcs entre els animals de granja, tot i que no cal limitar la quantitat de residus (annex II del Reglament 2377/90 ). [40] Es diu que fins i tot les quantitats més petites de paracetamol tenen un efecte letal sobre les serps. [41] [42]

## Farmacologia

### Mode d'acció (farmacodinàmica)

A diferència dels analgèsics, l'àcid acetilsalicílic o l'ibuprofè, el paracetamol té un efecte antiinflamatori que només es pot determinar en condicions de laboratori i, per tant, no s'inclou en el grup dels " antiinflamatoris no esteroïdes " clàssics (també: anti-esteroïdes -fàrmacs inflamatoris, AINE ; antiinflamatoris no esteroïdals anglès: {{{1}}} , AINE ). A diferència dels AINE clàssics, el paracetamol gairebé no té cap efecte sobre la ciclooxigenasa perifèrica. Per aquest motiu, els efectes secundaris (u. a. Úlceres gastrointestinals) significativament menys pronunciades. El paracetamol tampoc té pràcticament cap influència sobre l'agregació de les plaquetes sanguínies i, per tant, no té efectes anticoagulants com l'àcid acetilsalicílic.

Encara es desconeix el mecanisme d'acció exacte del paracetamol. Se sap que diversos mecanismes discutits controvertidament interactuen i que l'efecte calmant del dolor es produeix en una mesura gens menyspreable al cervell i a la medul·la espinal .

### Inhibició de ciclooxigenases

Basant-se en els descobriments de John Vanes, durant molt de temps es va suposar que l'efecte analgèsic del paracetamol es deu a les ciclooxigenases, que són enzims implicats en les reaccions inflamàtores i el desenvolupament del dolor. [43] Els enzims ciclooxigenasa tenen un paper clau en la transmissió del dolor al cervell mitjançant la formació de mediadors del dolor i la inflamació del grup de les prostaglandines . Una inhibició de les ciclooxigenases podria explicar la potència analgèsica comparable del paracetamol i els analgèsics àcids no opioïdes, com l'àcid acetilsalicílic i l'ibuprofè, però no l'eficàcia antiinflamatòria que manca en gran mesura i els efectes secundaris gastrointestinals del paracetamol que falten en gran mesura. Es va suposar que la distribució diferent del paracetamol i dels analgèsics àcids no opioïdes en el teixit corporal és la causa d'aquestes diferències, en la qual el paracetamol es distribueix uniformement al cos i s'acumulen analgèsics no opioïdes àcids en el sentit de l'orientació a medicaments, per exemple estómac i al teixit inflammat. [44] Una altra possible explicació es va trobar amb el descobriment de l'isoenzim ciclooxigenasa COX-3, una variant de COX-1 que es produeix especialment a l'escorça cerebral . [45] Tanmateix, aquesta tesi va ser rebutjada pocs anys després perquè el COX-3 és en realitat una altra variant d'empalmament del COX-1 i no està prou expressat per produir un efecte biològic. [46] Segons estudis recents, els efectes del paracetamol són responsables d'un efecte feble de supressió sobre l'isoenzim COX-1 de ciclooxigenasa i un fort sobre COX-2 in vivo . Això coincideix amb el seu feble efecte sobre les plaquetes (plaquetes de la sang). [47]

### Interaccions amb el sistema de serotonina

Altres dades experimentals suggereixen que el paracetamol media els seus efectes activant mecanismes serotoninèrgics per alleujar el dolor. En particular, els receptors de serotonina del tipus 5-HT<sub>3</sub> haurien de jugar un paper important aquí. [48] L'efecte analgèsic s'atribueix a una projecció de neurones serotoninèrgiques a la medul·la espinal. Aquesta hipòtesi sobre el mecanisme del paracetamol mostra analogies amb el mode d'acció d'opioïdes com la morfina . [49] Alternativament, un efecte serotoninèrgic analgèsic del paracetamol també es pot interpretar com a conseqüència de la inhibició de la funció de les prostaglandines, ja que la majoria de les neurones serotoninèrgiques també expressen receptors prostanoides . [50]

### Interaccions amb el sistema endocannabinoide

## Estructura del metabòlit del paracetamol N- araquidonoilfenolamina



Es sospitava una interacció del paracetamol amb el propi sistema cannabinoide del cos (sistema endocannabinoide ) a causa d'un feble efecte eufòric, relaxant i calmant dels analgèsics del tipus anilina a més de l'efecte analgèsic. [49] De fet, s'ha demostrat in vivo una interacció del paracetamol amb el sistema endocannabinoide. Un metabòlit del paracetamol, la *N*-araquidonoilfenolamina, que es forma especialment al cervell, té un efecte antipirètic i analgèsic mitjançant un efecte indirecte sobre els receptors cannabinoïdes. La *N*-Arachidonoilfenolamina interactua amb el receptor vaniloide TRPV1, que es produeix en moltes terminacions nervioses lliures que funcionen com a nociceptors i també participen en la regulació de la temperatura corporal. A més, aquest metabòlit del paracetamol inhibeix la recaptació cel·lular de l'anandamida i, per tant, augmenta la concentració d'aquest cannabinoide endogen. [51] [52]

#### Altres mecanismes d'acció

A més de la interacció del paracetamol amb les ciclooxigenases, el sistema de serotonina i el sistema endocannabinoide, es discuteix una influència inhibidora del paracetamol sobre la hiperalgesia causada pel glutamat o la substància P com a causa del seu efecte analgèsic. El paracetamol també participa en la inhibició de l'alliberament de la substància missatger monòxid de nitrogen (NO). [51]

A més, hi ha indicis que el paracetamol no només és capaç d'alleujar el dolor físic, sinó també el patiment psicològic (l'anomenat dolor social ) causat per l'exclusió o el rebuig social. [53] [54] Segons els autors, això indica que hi ha una superposició substancial entre el dolor físic i el psicològic pel que fa a les regions cerebrals afectades.

#### Farmacocinètica

##### Principals vies metabòliques del paracetamol

La concentració efectiva màxima de paracetamol s'assoleix al cap d'uns 30 a 60 minuts després de l'administració oral. Per a ús rectal quan la biodisponibilitat del 68 al 88 S'arriba al%, les concentracions plasmàtiques màximes s'assoleixen després d'aproximadament 3 a 4 Hores arribades. La vida mitjana del plasma és d'1 a 4 Hores. [55] En els nadons prematurs pot ser significativament superior a causa d'un sistema metabòlic encara no desenvolupat. [56]

Fórmula estructural de *N*-acetil- *p*-benzoquinona imina (NAPQI)

La descomposició del paracetamol es duu a terme principalment al fetge, on s'excreta la majoria de la substància com a part d'una reacció de fase II, combinant-se amb sulfat o glucurònic inactivat ( glucuronidació ) i després mitjançant el ronyó .

L'efecte tòxic es pot remuntar a un producte que es produeix en petites quantitats, que es produeix en particular mitjançant la descomposició a través del sistema enzimàtic citocrom P450, *N*-acetil- *p*-benzoquinona imina . L'isoenzim CYP 2E1 del citocrom P450, però també el CYP 1A2 i el CYP 3A4, participen especialment en la formació d'aquest metabòlit molt reactiu. Normalment, la *N*- acetil- *p*- benzoquinona imina és capturada immediatament per la reacció amb glutatió (GSH) i el producte resultant s'excreta pels ronyons. No obstant això, el glutatió només està disponible en una mesura limitada al fetge i la seva replicació no es pot augmentar prou. Per tant, la porció de glutatió s'esgota en cas de sobredosi aguda de paracetamol. La *N*- acetil- *p*- benzoquinona imina ara reacciona amb proteïnes estructurals i funcionals de les cèl·lules hepàtiques, cosa que pot provocar una

---

necrosi de les cèl·lules hepàtiques i una insuficiència hepàtica clínica. El consum d'alcohol crònic i els fàrmacs inductors d'enzims augmenten el metabolisme del paracetamol mitjançant el sistema enzimàtic citocrom P450 fins a la N -acetil- p- benzoquinona imina i, per tant, augmenten la toxicitat del paracetamol. [30]

Una via alternativa de degradació del paracetamol que implica els isoenzims CYP 2A6 i CYP 2B1 del citocrom P450 condueix al 3-hidroxiacetamol. Aquest metabòlit, que s'excreta després de la glucuronidació, presenta una toxicitat significativament inferior a la N- acetil- p- benzoquinona imina.

#### Química estructura

El paracetamol és un derivat del para - aminofenol, és a dir, un fenol ( N -acetil- p -aminofenol) i un derivat de l' anilina ( p- hidroxiacetanilida) alhora. El paracetamol també es pot entendre com acetamida, és a dir, com l' amida de l'àcid acètic, de la qual resulta el nom de N - (4-hidroxifenil) acetamida, assignat segons la normativa IUPAC .

A causa de l'estructura d'anilina que conté, el paracetamol i l' acetanilida, la fenacetina i el propacetamol pertanyen al grup analgèsic dels derivats de l'anilina. L'acetanilida, la fenacetina i el propacetamol es poden considerar precursors ( profàrmacs ) que es converteixen en paracetamol a l'organisme.

</img>  
</img>  
</img>  
</img>

Acetanilida  
Paracetamol  
Fenacetina  
Propacetamol

Paracetamol pur sobre superfície de porcellana

#### Propietats de les substàncies

El paracetamol és un sòlid blanc i cristal·lí que es produeix en almenys dues modificacions diferents. Aquest polimorfisme té una importància farmacèutica i té un impacte en la compressibilitat del medicament. El paracetamol ortorhombic mostra una compressibilitat superior a la modificació monoclinica [57] termodinàmicament més estable. [58] El paracetamol és fàcilment soluble en alcohol en ambdues modificacions, però només moderadament soluble en aigua freda (14 g / l a 25 ° C ), però en aigua bullent. El paracetamol té una densitat d'1,293 grams per centímetre cúbic. Com a fenol, és lleugerament àcid. El pH d' una solució aquosa saturada és d'uns sis. El paracetamol té un gust característic, lleugerament amarg.

#### Fabricació

S'han descrit diverses rutes sintètiques per a la producció de paracetamol. El procés clàssic utilitza la N- acetilació del p - aminofenol . [59] Aquesta matèria primera es pot produir per nitració i posterior reducció de fenol o, alternativament, a partir d' anilina o p - clorofenol . Per acetilar l'aminofenol, es deixa reaccionar amb l'excés d' anhídrid acètic , el producte final i el subproducte N - O- diacetilat es formen amb l'eliminació de l'àcid acètic . Aquests darrers s'hidrolitzen en un medi aquós o en un medi poc alcalinitzat a causa de la sensibilitat d'hidròlisi més elevada dels èsters, en comparació amb l' enllaç amida, selectivament al paracetamol.

Un procés de producció industrial a gran escala comença amb fenol i comprèn tres passos. El fenol s'acetila amb anhídrid acètic en presència d' àcid fluorhídric en la posició para per formar p- hidroxiacetofenona. Com a alternativa, la p- hidroxiacetofenona també es pot obtenir a partir d' acetat de fenil a baixa temperatura i amb clorur d'alumini com a àcid de Lewis ( reordenament de Fries ). La p -hidroxiacetofenona es condensa després amb hidroxilamina per formar l' oxima . Això es reordena en presència de clorur de tionil segons Beckmann al paracetamol. [59]

Una variant més recent és l'amidació reductora del p- nitrofenol amb àcid tioacètic. [60]

### Analítica

#### Determinació cerimètrica del contingut de paracetamol

Segons la Farmacopea Europea, el paracetamol es pot identificar amb l'ajut de mètodes analítics químics i instrumentals. El paracetamol es pot detectar per oxidació amb dicromat de potassi amb la formació d'un colorant blau. El grup acetil es pot detectar després de la hidròlisi amb l'ajut de nitrat de lantan i iode . [61] Alternativament, el paracetamol es pot detectar mitjançant una reacció positiva del marquès després de la hidròlisi amb l'ajut del formaldehid . El producte d'hidròlisi també dona proves positives d'amines aromàtiques primàries. L'estructura fenòlica també es pot identificar amb clorur de ferro (III), que forma un complex blau àcid-làbil.

El contingut de paracetamol es determina d'acord amb la Farmacopea Europea després de la ruptura hidrolítica del paracetamol a p- aminofenol de manera clàssica com a valoració oxidimètrica amb l'ajut de la cerimetria . [61] Els mètodes alternatius d'assaig inclouen mètodes instrumentals com l' HPLC . A més dels mètodes HPLC i cromatografia de gasos [62] [63], també estan disponibles assajos colorimètrics i assajos immunològics per a la determinació quantitativa de paracetamol en orina, plasma sanguini o sèrum.

Atès el seu ús freqüent, el paracetamol també es pot detectar als rius, a més de l' ibuprofè . [64]

### Preparatius comercials

#### Dades econòmiques

El paracetamol és un dels medicaments més venuts a tot el món. La monopreparació de Paracetamol-ratiopharm va ser el segon medicament més comprat a Alemanya amb més de 20 milions d'unitats d'envasos el 2008. La preparació combinada Thomapyrin (12,4 milions d'unitats d'envasament el 2008) també es troba entre els 10 primers medicaments més venuts. [65] La facturació anual total del paracetamol a Alemanya s'estima en uns 31 milions d'envasos amb un valor de mercat d'uns 60 milions d'euros. [66]

Els preparats de paracetamol per a administració oral per al tractament de dolor i / o febre lleus a moderadament greus en una quantitat total de principis actius de fins a 10 g per envàs i per a ús rectal no estan receptats a Alemanya. Les quantitats orals de més de 10 g es van sotmetre al requisit de prescripció a l'abril de 2009 amb l'objectiu de reduir la freqüència de la intoxicació per paracetamol causada per un ús indegut. [67] Restriccions similars al Regne Unit van

provocar una petita disminució de les morts relacionades amb el paracetamol. [32] El 2012 es va rebutjar una sol·licitud de prescripció general de paracetamol a Alemanya. A Alemanya, el paracetamol només està disponible en formes de dosificació d'alliberament ràpid - per a països com Bèlgica, Dinamarca, Finlàndia, Luxemburg, Portugal, Romania i Suècia, on també hi ha disponibles versions d'alliberament continuat [68] confirmar el Comitè de Farmacovigilància del L'Agència Europea de Medicaments el desembre de 2017 va recomanar la suspensió de l'aprovació d'aquestes formes de dosificació, que va seguir el grup de coordinació de l' associació d'autoritats nacionals d'aprovació . [69]

Es requereix recepta mèdica per a solucions d'infusió que contenen paracetamol o per a ús en medicina veterinària, així com per a preparats de combinació oral amb substàncies amb recepta com codeïna, metoclopramida i tramadol .

#### Monopreparacions

Acetalgin (CH), ben-u-ron (D, A, CH), Captin (D), Contac (D), Contra-Pain P (CH) [70], Dafalgan (CH, BE, FR), Dolprone (CH), Enelfa Dr. Henk (D), GRIPPEX (D), Mexalen (A), Panadol (CH), Parapaed (D), Perfalgan (A, D, CH), RubieMol (A), Tylenol (EUA, CH), així com nombrosos genèrics .

#### Preparats combinats

amb àcid acetilsalicílic : Fibrex (D), Thomapyrin 300 mg / 200 mg (D, A)

amb butilscopolamina : Buscopan Plus (A, D)

amb cafeïna : Azure (D), COPYRKAL (D), Neopyrin (D), Octadon (D), Panadol Extra (CH), Prontopyrin (D), Vivimed (D)

amb codeïna : Contraneural (D), Gelonida (D), Nedolon (D), Optipyrin (D), Paracetamol comp. STADA (D), talvosilen (D), Titretta (D), Co - Dafalgan (CH)

amb difenhidramina : Panadol PM (EUA)

amb ibuprofè : Duoval (D)

amb metoclopramida : Migraeflux MCP (D), Migraine-Neuridal (D), Migräneerton (D), Migralave + MCP (D)

amb fenilefrina : Doregrippin (D)

amb Tramadol : DOLEVAR (D), Zalciar (CH, D)

amb àcid ascòrbic (vitamina C): Mexa-Vit C (A)

#### Múltiples combinacions:

amb àcid acetilsalicílic i cafeïna: Chephapyrin (D), dolomo (D), Dolopyrin (D), HA comprimits N (D), Melabon (D), Neuralgin (D), Novo Petrin (D), ratiopyrin (D), Thomapyrin CLÀSSIC (D), Thomapyrin INTENSIV (D), TITRALTAN (D), Thomapyrin (A), InfluaSS (A), Irocophan (A)

amb àcid ascòrbic, cafeïna i clorfenamina : Grippostad (D)

amb cafeïna i codeïna: Azur compositum (D)

amb àcid acetilsalicílic i àcid ascòrbic: Grippal + C (D)

amb guaifenesina, fenilefrina i àcid ascòrbic: beguda freda WICK DayMed per al dia (D)

amb fenilpropanolamina i dextrometorfà : càpsules fredes Basoplex (D), càpsules fredes WICK DayMed (D)

amb doxilamina, efedrina, dextrometorfà: xarop fred WICK MediNait (D)

amb doxilamina i dextrometorfà: xarop fred WICK MediNait amb aroma de mel i camamilla (D, CH)

amb fenilefrina i dextrometorfà: Contac Cold Trunk Forte (D)

amb feniramina, fenilefrina, àcid ascòrbic: NeoCitran (A, CH)

#### Literatura

A. Bertolini, A. Ferrari, A. Ottani, S. Guerzoni, R. Tacchi, S. Leone. {{{títol}}}. DOI 10.1111/j.1527-3458.2006.00250.x. Ernst Mutschler u. a.. {{{títol}}}. ISBN 978-3-8047-1952-1.

R. E. Brandlistuen, E. Ystrom, I. Nulman, G. Koren, H. Nordeng. {{{títol}}}. DOI 10.1093/ije/dyt183.

#### Enllaços web

Suplements de paracetamol. Compendi de medicaments suïssos

Superbrands: Panadol . (PDF; anglès)

Eintrag zu

#### Proves individuals

? H. N. Morse. . DOI 10.1002/cber.18780110151.

- ? J. Von Mering: Beiträge zur Kenntnis der Antipyretica. In: Ther. Monatsch. 7, 1893, S. 577–587.
- ? A Festival of Analgesics. Chemical Heritage Foundation, 2001.
- ? U. S. Mantzke, A. M. Brambrink. {{{títol}}}. DOI 10.1007/s00101-002-0359-9.
- ? K. A. Wolnik, F. L. Fricke, E. Bonnin, C. M. Gaston, R. D. Satzger: The Tylenol tampering incident – tracing the source. In: Anal. Chem. 56, 1984, S. 466A–470A, 474A. PMID 6711821.
- ? Fachinformation: Fixe Arzneistoffkombination Paracetamol 400 mg/Coffein 50 mg Tabletten Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Stand 23. Januar 2008.
- ? H. C. Diener, V. Pfaffenrath, L. Pageler, H. Peil, B. Aicher. {{{títol}}}. DOI 10.1111/j.1468-2982.2005.00948.x.
- ? S. Evers, A. May, G. Fritsche, P. Kropp, C. Lampl, V. Limmroth, V. Malzacher, S. Sandor, A. Straube, H. C. Diener. .
- ? Deutsche Migräne- und Kopfschmerz-Gesellschaft: Spannungskopfschmerz selbst behandeln – Selbstmedikation für Patienten (PDF; 349 kB).
- ? Fachinformation: Fixe Arzneistoffkombination Paracetamol 500 mg/Codeinphosphat-Hemihydrat 30 mg Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Stand 5. September 2008.
- ? Anar a :11,0 11,1 11,2 [Enllaç no actiu]
- ? V. Persky, J. Piorkowski, E. Hernandez u. a.. {{{títol}}}. DOI 10.1016/S1081-1206(10)60492-9.
- ? H. Allmers, C. Skudlik, S. M. John. {{{títol}}}.
- ? H. Farquhar, A. Stewart, E. Mitchell u. a.. {{{títol}}}. DOI 10.1111/j.1365-2222.2009.03378.x.
- ? Bremer L.: Paracetamol Medication During Pregnancy: Insights on Intake Frequencies, Dosages and Effects on Hematopoietic Stem Cell Populations in Cord Blood From a Longitudinal Prospective Pregnancy Cohort; EBioMedicine, Oktober 2017
- ? R. E. Brandlistuen, E. Ystrom, I. Nulman, G. Koren, H. Nordeng. {{{títol}}}.
- ? Paracetamol könnte Verhaltensprobleme bei Kindern auslösen.Nebenwirkungen von Paracetamol. In: Der Spiegel. 43/2016, Abgerufen am 23. Oktober 2016.
- ? S. Bancos, M. P. Bernard, D. J. Topham, R. P. Phipps. {{{títol}}}.
- ? V. A. Blaho u. a.. {{{títol}}}.
- ? Roman Prymula u. a.. [soniped.org ] (PDF). Arxivat [Date missing], at soniped.org Error: unknown archive URL
- ? M. P. Bernard, R. P. Phipp. {{{títol}}}.
- ? A. R. Feinstein, L. A. Heinemann, G. C. Curhan u. a.. {{{títol}}}. DOI 10.1046/j.1523-1755.2000.00410.x.
- ? R. Beasley: Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6–7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. In: The Lancet. 372 (9643), 20. September 2008, S. 1039–1048. PMID 18805332.
- ? R. W. Beasley u. a.. {{{títol}}}. DOI 10.1164/rccm.201005-0757OC.
- ? G. Pickering, E. Schneider u. a.: Acetaminophen metabolism after major surgery: a greater challenge with increasing age. In: Clinical pharmacology and therapeutics. Band 90, Nummer 5, November 2011, S. 707–711, doi:10.1038/clpt.2011.176. PMID 21975347.
- ? Roland B. Walter, Filippo Milano, Theodore M. Brasky, Emily White. {{{títol}}}. DOI 10.1200/JCO.2011.34.6346.
- ? FDA Warns of Rare Acetaminophen Risk
- ? PRAC recommends modified-release paracetamol be removed from market, Summary der EMA vom 1. September 2017, abgerufen am 6. September 2017
- ? Dominik Mischkowski, Jennifer Crocker, Baldwin M. Way. . DOI 10.1093/scan/nsw057.
- ? Anar a :30,0 30,1 30,2 L. Jackson Roberts, Jason D. Morrow. {{{títol}}}. ISBN 0-07-112432-2.
- ? Williams, Roger Lawrence; Jean-Pierre Benhamou; Lee, William Thomas. {{{títol}}}. ISBN 0-521-55381-4.
- ? Anar a :32,0 32,1 O. W. Morgan, C. Griffiths, A. Majeed. {{{títol}}}. DOI 10.1371/journal.pmed.0040105.
- ? K. Hawton, H. Bergen, S. Simkin, S. Dodd, P. Pocock, W. Bernal, D. Gunnell, N. Kapur: Long term effect of reduced pack sizes of paracetamol on poisoning deaths and liver transplant activity in England and Wales: interrupted time series analyses. In: BMJ. 346, 2013. doi:10.1136/bmj.f403
- ? Anar a :34,0 34,1 L. J. Chun u. a.. {{{títol}}}.
- ? Error de citació: Etiqueta <ref> no vàlida; no s'ha proporcionat text per les refs nomenadesParacetamol\_Larson
- ? Pressemitteilung der FDA verfügbar als html, zuletzt abgerufen am 14. Januar 2011.
- ? J. Granese, K. Brightbill, P. Osborne, C. E. Cox, L. W. Gaber. {{{títol}}}.
- ? H. Kupferschmidt: Therapie der Paracetamolvergiftung Schweizerisches Toxikologisches Informationszentrum (PDF; 72 kB)
- ? Julia Nakagawa u. a.: Nebenwirkungen durch nicht zugelassene nichtsteroidale Entzündungshemmer (NSAID) bei 21 Hunden. In: Kleintierpraxis. 55, 2010, S. 364–370.
- ? Wolfgang Löscher, Fritz Rupert Ungemach: Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren. 7. Auflage. Paul Parey, 2006, ISBN 3-8304-4160-6, S. 106–107.
- ? Stille Killer im Dienst des Umweltschutzes. US Army setzt mit Paracetamol vergiftete Schlangenköder ein.
- ? Stars and Stripes: Mice join fight against invasive snakes on Guam.
- ? R. J. Flower, J. R. Vane. {{{títol}}}.
- ? K. Brune, K. D. Rainsford, A. Schweitzer. {{{títol}}}.

- ? N. V. Chandrasekharan, H. Dai, K. L. Roos u. a.. {{{títol}}}. DOI 10.1073/pnas.162468699.
- ? Bela Kis, James A. Snipes, David W. Busija. {{{títol}}}. DOI 10.1124/jpet.105.085431.
- ? C. Frölich: Selektive Cyclooxygenasehemmer: Eine neue Generation von Antirheumatika. In: Deutsches Ärzteblatt. 93 (47), 1996, S. A-3100 / B-2632 / C-2438 Medizinreport.
- ? G. Pickering, V. Estève, M. A. Lorient, A. Eschalié, C. Dubray. {{{títol}}}. DOI 10.1038/sj.clpt.6100403.
- ? Anar a :49,0 49,1 B. J. Anderson. {{{títol}}}. DOI 10.1111/j.1460-9592.2008.02764.x.
- ? Mechanism of action of paracetamol, ncbi.nlm.nih.gov
- ? Anar a :51,0 51,1 Alfio Bertolini, Anna Ferrari, Alessandra Ottani, Simona Guerzoni, Raffaella Tacchi, Sheila Leone: Paracetamol: New vistas of an old drug. In: CNS Drug Reviews. 12, 2006, S. 250–275. PMID 17227290; doi:10.1111/j.1527-3458.2006.00250.x.
- ? E. D. Högestätt, B. A. Jönsson, A. Ermund, D. A. Andersson, H. Björk, J. P. Alexander, B. F. Cravatt, A. I. Basbaum, P. M. Zygmunt: Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acylphenolamine AM404 via fatty acid amide hydrolase-dependent arachidonic acid conjugation in the nervous system, In: J. Biol. Chem. 280 (36), 2005, S. 31405–31412. PMID 15987694.
- ? C. N. Dewall, G. Macdonald, G. D. Webster, C. L. Masten, R. F. Baumeister, C. Powell, D. Combs, D. R. Schurtz, T. F. Stillman, D. M. Tice, N. I. Eisenberger. {{{títol}}}.  
 ? C. N. Dewall. {{{títol}}}.
- ? Rote Liste 2009. Rote Liste Service. ISBN 3-939192-30-9.
- ? R. A. van Lingen, J. T. Deinum, J. M. Quak u. a.. {{{títol}}}.
- ? Charge density and electrostatic potential analyses in paracetamol. In: Acta Cryst. B65, 2009, S. 363–374.
- ? Stephen P. F. Miller, Andre S. Raw, Lawrence X. Yu. {{{títol}}}. ISBN 3-527-31146-7.
- ? Anar a :59,0 59,1 Thomas Christoph, Helmut Buschmann. {{{títol}}}. ISBN 3-527-30403-7.
- ? A. Bhattacharya u. a.. {{{títol}}}. DOI 10.1016/j.tetlet.2006.03.057.
- ? Anar a :61,0 61,1 Europäisches Arzneibuch. 6. Ausgabe. Grundwerk 2008. Monographie Paracetamol. Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart. ISBN 978-3-7692-3962-1.
- ? Lee J, Park J, Go A, Moon H, Kim S, Jung S, Jeong W, Chung H: Urine Multi-drug Screening with GC-MS or LC-MS-MS Using SALLE-hybrid PPT/SPE., J Anal Toxicol. 2018 Nov 1;42(9):617-624, PMID 29762685
- ? Lu W, Zhao S, Gong M, Sun L, Ding L: Simultaneous determination of acetaminophen and oxycodone in human plasma by LC-MS/MS and its application to a pharmacokinetic study., J Pharm Anal. 2018 Jun;8(3):160-167, PMID 29922484
- ? Borrull J, Colom A, Fabregas J, Pocurull E, Borrull F: A simple, fast method for the analysis of 20 contaminants of emerging concern in river water using large-volume direct injection liquid chromatography-tandem mass spectrometry., Anal Bioanal Chem. 2019 Mar;411(8):1601-1610, PMID 30680425
- ? G. Glaeske, C. Schicktz, K. Janhsen: GEK-Arzneimittelreport 2009. Asgard Verlag, 2009, ISBN 978-3-537-44068-6.
- ? Ibuprofen dreimal so oft wie ASS In: APOTHEKE ADHOC 28. September 2014.
- ? Arxivat [Date missing], at www.abda.de Error: unknown archive URL
- ? Julia Borsch. .
- ? Paracetamolhaltige Arzneimittel mit modifizierter Freisetzung: Maßnahmen zur Risikominimierung und Schadensreduktion bei Überdosierung, BfArM, 15. Dezember 2017.
- ? «Contra-Schmerz® P». compendium.ch, 23-04-2018. [Consulta: 27 juliol 2018].