

DETECCIÓN ESPECTROFOTOMÉTRICA Y CUANTIFICACIÓN DE ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO EN FÁRMACOS

SPECTROPHOTOMETRIC DETECTION AND QUANTIFICATION OF SALICYLIC ACETYL ACID IN DRUGS

CARLOS GARCÍA GONZÁLEZ¹, ANDREA ROJAS ANGULO², MARISOL NEIRA QUEZADA³, GERARDO ESPINOZA PLÚAS⁵

1 Universidad Técnica de Machala, Ecuador. cgarcia@utmachala.edu.ec

1 Universidad Técnica de Machala, Ecuador. rrojasangulo_est@utmachala.edu.ec

2 Universidad Técnica de Machala, Ecuador. cneira_est@utmachala.edu.ec

4 Universidad Técnica de Machala, Ecuador. geespinozap_est@utmachala.edu.ec

RESUMEN

El estudio realizado se enfocó en evaluar las concentraciones de Ácido Acetil Salicílico en cinco comprimidos (muestras: CDR-81 81mg, ASW-100 100mg, ANT-100 100mg, ASP-100 100mg, ASP-650 650mg) de diferentes casas comerciales para lo cual se empleó un método instrumental de espectrofotometría UV-Visible, cuyos resultados se obtuvieron mediante relación entre la absorbancia y la concentración del analito estudiado, permitiendo la identificación de Ácido Acetil Salicílico en función de principio activo, se obtuvieron las respectivas curvas de calibración, tanto de la solución estándar como de las diferentes muestras (CDR-81 81mg, ASW-100 100mg, ANT-100 100mg, ASP-100 100mg, ASP-650 650 mg en estudio), frente a la concentración de AAS obtenida mediante cuantificación de cada muestra 83.3 mg; 79 mg; 95 mg; 95.8 mg; 625.9 mg respectivamente. Analizando los valores, podemos concluir que una de las cuatro muestras (ASW-100) no cumple con especificaciones de concentración de principio activo según la Farmacopea Argentina volumen III.

PALABRAS CLAVE: ácido acetil salicílico, espectrofotometría UV-Visible, control de calidad, ácido salicílico.

ABSTRACT

The purpose of this study was to evaluate the concentration of acetyl salicylic acid in five tablets (samples: CDR-81 81mg, ASW-100 100mg, ANT-100 100mg, ASP-100 100mg, ASP-650 650mg) of different trading houses which were used by an analysis of spectrophotometers UV-Visible, the results were obtained by the relationship between absorbance and concentration of the studied analyte, allowing the identification of acetyl salicylic acid in function of the active principle, obtaining the respective curves of calibration, both of the standard solution and of the different samples (CDR-81 81mg, ASW-100 100mg, ANT-100 100mg, ASP-100 100mg, ASP-650 650 mg in study), versus the concentration of AAS obtained by each sample quantification 83.3 mg; 79 mg; 95 mg; 95.8 mg; 625.9 mg respectively. Analyzing these values, we can conclude that one of the four samples (ASW-100) do not comply with specifications of concentration of active principle according to the Argentina Pharmacopoeia volume III.

KEYWORDS: Acetyl salicylic acid, UV-Visible spectrophotometry, quality control, salicylic acid.

DOI: <http://dx.doi.org/10.23878/alternativas.v19i1.197>

RECIBIDO: 3/10/2017

ACEPTADO: 27/2/2018

INTRODUCCIÓN

El Ácido Acetil Salicílico (AAS) presenta características sólidas e incoloras, se lo encuentra generalmente a manera de cristal de aguja, es soluble en etanol y éter, se disuelve en hidróxidos alcalinos y carbonatos (Motan & Pui, 2014).

El compuesto químico analizado, se encuentra dentro del grupo de los AINES, fármacos antiinflamatorios no esteroides, con acción farmacológica analgésica, antiplaquetaria y antiinflamatoria (Poma, Amanda, Daza, Choque Duran, & Cristian, 2016). Es un fármaco administrado comúnmente para el tratamiento de fiebre, dolor de cabeza y renal, además se ha demostrado que ayuda a prevenir la enfermedad del Alzheimer, cáncer y enfermedades cardiovasculares (Ghadimi et al., 2016).

El Ácido Acetil Salicílico ha seguido siendo uno de los más importantes para la acción antiplaquetaria, por más de 50 años, esto se debe a la inhibición irreversible de la ciclooxigenasa en su mecanismo de acción (Ferreira et al., 2016), convirtiendo el ácido araquidónico en prostaglandinas que intervienen como mediadores de la inflamación (Brazier & Costa, 2016).

El AAS/aspirina actualmente es muy utilizado en todo el mundo, esto se debe a sus propiedades farmacológicas, por ende el estudio de este fármaco será permanente y constante (Dolores, Morales, Garduño, Villaseñor, & López, 2016). Una vez administrado el AAS, llega al torrente sanguíneo, se hidroliza a AS (Ácido Salicílico), el cual cumple el rol del principio activo y da lugar a la acción terapéutica del fármaco en el organismo (Cofan & Radovan, 2011; Neuberger, Jooß, Flottmann, Scriba, & Neusüß, 2017).

En el ácido acetil salicílico en 1897 fue obtenido por un químico F. Hoffman de la empresa Bayer, haciendo posteriormente posible su comercialización con el nombre Aspirina (Sartori, Medeiros, Rocha-Filho, & Fatibello-Filho, 2009). Desde entonces la aspirina se ha comercializado a nivel mundial y ha sido de gran utilidad.

Pérez (2010) menciona que la función terapéutica a lo largo de los años no se encuentra totalmente definida, por lo que en la actualidad sigue siendo investigada para las ciencias médicas.

Desde el punto de vista farmacológico, se ha demostrado la efectividad y demanda de este medicamento, originando que laboratorios repliquen la fórmula farmacéutica llevándolos a desarrollar el mismo medicamento con diferentes concentraciones y presentaciones, por lo cual se ha cuestionado la efectividad de este (Rodríguez Rodríguez et al., 2011).

Al desarrollarse medicamentos, es necesario realizar un sistema control de calidad, la OMS indica la aplicación de Buenas Prácticas de Fabricación a las industrias farmacéuticas, asegurando la calidad, eficiencia, seguridad y eficacia del producto elaborado (Pérez & Rojas, 2016).

La determinación y cuantificación del Ácido Acetil Salicílico en medicamentos de diferentes formas farmacéuticas es fundamental para determinar su calidad (Matias, Vila, & Tubino, 2004).

Existen diversos métodos analíticos para la determinación del ASS, tales como la espectrofotometría UV-Visible, siendo el método más empleado para medición de absorbancia de cada dilución de la muestra estudiada, entre los métodos de espectrofotometría para análisis y estudio de la AAS también pueden emplearse métodos como: espectroscopia de reflectancia, espectroscopia Raman, métodos electroquímicos, HPLC y electroforesis capilar (Mitić, Miletić, Pavlović, Tošić, & Sunarić, 2008; Mohammed, 2013).

La espectrofotometría UV-Visible, es una técnica utilizada generalmente para la identificación de ciertos grupos funcionales de moléculas, determinando y cuantificando un compuesto o principio activo en una muestra o sustancia (Machuca & Rivera, 2012). Según (Litter, Armienta, & Farías, 2009) la espectrofotometría UV-Visible, permite la comparación de la absorbancia de una solución que contiene una determinada cantidad de soluto con una que se desconoce su cantidad.

Por lo general los UV-VIS incluyen 4 componentes principales: un monocromador de exploración, una fuente de luz, un detector y una cubeta de muestra (Liang & Roy, 2014). Esta técnica está basada en la ley de "Lambert Beer" una base de la matemáticas que permite obtener mediciones de la absorción de la radiación en una muestra (líquida, sólida o gaseosa) (Rocha & Teixeira, 2004).

Para el análisis de absorbancia la fundamentación del método espectrofotométrico implica la utilización de una radiación del espectro, lo cual nos permite acceder a una longitud de onda en la materia produciendo una transición electrónica entre las orbitales del espectro y la molécula de las sustancias a través de las celdas del espectro (Prado, Cincotto & Machado, 2017).

Para el método espectrofotométrico y de los límites de absorbancia mediante análisis cuantitativos estableceremos la ley de Lambert-Beer que según Castro, Litter, Wong & Mori (2009),

mencionan en su libro, la absorbancia de una solución es proporcional a la concentración de un componente en una solución.

Esta investigación, tiene como propósito comparar las disoluciones de AAS de varias muestras de fármacos, con la curva patrón obtenida del principio activo de AAS, según el método de espectrofotometría UV-Vis establecido en la Farmacopea Argentina 8va Edición Volumen III (Simal, 2017).

MATERIALES Y MÉTODOS

- A. LOCALIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN: El trabajo investigativo se lo realizó en los laboratorios de investigación de la Unidad Académica de Ciencias Químicas y de la Salud de la Universidad Técnica de Machala.
- B. MÉTODO DE INVESTIGACIÓN: El trabajo realizado se elaboró mediante un método analítico experimental basado en la utilización de un espectrofotómetro UV-Vis, determinando las concentraciones de diferentes comprimidos cuyo principio activo es el Ácido Acetil Salicílico (AAS), el cual fue determinado en HCl y metanol (Bharate & Bharate, 2012; Motan & Pui, 2014).
- C. EQUIPOS: Se utilizó el Espectrofotómetro UV-Visible (UVmini-1240), verificando sus condiciones para el funcionamiento y calibración óptima, con una celda, en la que se coloca la muestra a analizar y una balanza analítica (BOECO Germany).
- D. REACTIVOS Y MATERIALES: Los reactivos empleados para el método fueron Ácido Salicílico, Ácido Clorhídrico, Hidróxido de Sodio, Agua Desionizada y Metanol. El agua desionizada se utilizó para preparar soluciones y el metanol como factor disolvente. Se utilizaron materiales como: agitador de vidrio, vasos de precipitación de 100 mL, 250 mL, balones volumétricos de 50 mL, 100 mL, 250 mL, 500 mL, pipetas volumétricas de 2 mL, 4 mL, 6 mL, 8 mL, 10 mL, utilizados para la preparación de soluciones de NaOH y HCl, solución patrón y diluciones respectivamente, mortero con pistón para pulverizar cada comprimido y se empleó un embudo, soporte para embudo y papel filtro para la filtración de las soluciones preparadas.
- E. SOLUCIÓN ESTÁNDAR ÁCIDO SALICÍLICO ($C_7H_6O_3$) + ÁCIDO CÍTRICO ($C_6H_8O_7$) + METANOL. (CH_4O): Se pesaron 2 g de Ácido Salicílico equivalentes a 2000 mg/L y 0.1 g de Ácido Cítrico, se diluyó metanol la solución, posteriormente se llevó a volumen en un balón aforado de 50 mL y homogenizamos durante 1 minuto obteniendo la solución patrón. Se realizaron diluciones de la solución patrón, empleando pipetas volumétricas obteniendo alícuotas de 2 mL, 4 mL, 6 mL, 8 mL y 10 mL en balones volumétricos de 50 mL. Añadimos en cada uno de los balones 12.5 mL de NaOH 0.2M y enrasamos con la solución de HCl 0.2M, se homogenizó cada dilución respectivamente.
- F. MUESTRAS PARA ANÁLISIS: SOLUCIÓN PATRÓN: ASS + METANOL (CH_4O). Para análisis espectrofotométrico se utilizaron cinco comprimidos (muestra CDR-81 81mg, muestra ASW-100 100mg, muestra ANT-100 100mg, muestra ASP-100 100mg, muestra ASP-650 650mg) de diferentes casas comerciales y concentraciones, todos los comprimidos se los obtuvieron de las farmacias de la ciudad de Machala. Se pesó en una balanza analítica, individualmente un comprimido por cada muestra, la muestra CDR-81 81mg pesó 0.125 equivalentes a 2500 mg/L, la muestra ASW-100 100mg pesó 0.225 equivalentes a 4500 mg/L, la muestra ANT-100 100mg pesó 0.190 equivalentes a 3800 mg/L, la muestra ASP-100 100mg pesó 0.10 g que equivalen a 2000 mg/L y la muestra ASP-650 650mg pesó 0,845 g equivalentes a 16900 mg/L, cada muestra se las llevó a un volumen final de 50 mL con metanol en balones aforados. Diluciones: Solución patrón Hidróxido de Sodio (NaOH) + Ácido Clorhídrico (HCl). Se realizaron diluciones de la solución patrón, empleando pipetas volumétricas, obteniendo alícuotas de 2 mL, 4 mL, 6 mL, 8 mL y 10 mL para cada muestra en balones volumétricos. Añadimos en cada uno de los balones más 12.5 mL de NaOH 0.2M y enrasamos con la solución de HCl 0.2M llevando a un volumen de 50 mL y homogenizamos cada dilución.
- G. MEDICIONES ESPECTROFOTOMÉTRICAS: En la determinación de la absorbancia del Ácido Acetil Salicílico de la aspirina se utilizó un espectrofotómetro UV-Visible. Se seleccionó la opción fotomé-

trica, modificando la longitud de onda a 450nm, posteriormente se llenó la cubeta del equipo con agua desionizada y se seleccionó la opción AUTO ZERO la cual permite la calibración del equipo. Se realizó una lectura de la absorbancia inicial con la solución estándar solución patrón de las muestras para lo cual se lavó la cubeta del espectrofotómetro con agua desionizada y se desechó, posteriormente se colocó las muestras en la cubeta e introducimos en el espectrofotómetro, esperamos que el equipo realice la lectura de soluciones.

El procedimiento antes mencionado se repite para cada una de las muestras de 2 mL, 4 mL, 6 mL, 8 mL y 10 mL de la solución estándar y patrón. Con cada absorbancia obtenida se graficó la curva de calibración.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Se creó una curva de calibración realizando diluciones a diferentes concentraciones de la solución estándar, utilizando el Ácido Salicílico, Ácido Cítrico, como medio disolvente el metanol, Hidróxido de sodio 0.2 M y HCl 0.2M, Figura 1. La espectrofotometría UV-VIS permitió para medir la concentración de Ácido Salicílico en la solución estándar obteniéndose absorbancias a una longitud de onda de 450 nm. Se obtuvo una regresión lineal de 0.9994 confirmando así la fiabilidad del método empleado.

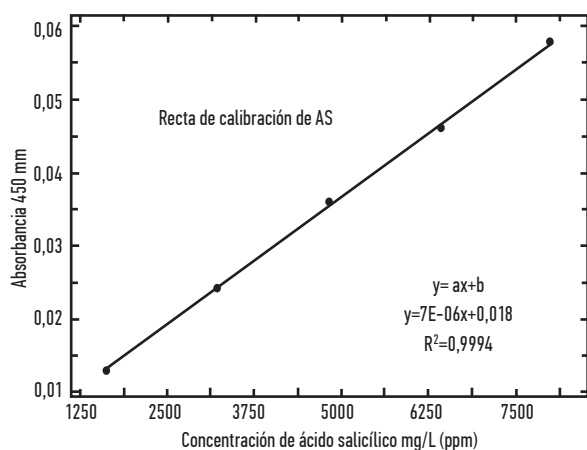


Figura 1. Curva de calibración de la solución patrón (Ácido Salicílico)

Fuente: Solución patrón, graficada con el software estadístico Origin. Autoría propia.

De la misma manera se obtuvieron curvas de calibración de cada muestra analizada (muestras CDR-81 81mg, ASW-81 100mg, ANT-100 100mg, ASP-100 100mg, ASP-650 650mg), obteniéndose la absorbancia de referencia (solución patrón) y

de la muestra para la cuantificación del Ácido Acetil Salicílico en los comprimidos como se muestra en la Tabla 1.

TABLA 1. DATOS OBTENIDOS, PARA DETERMINAR LA CONCENTRACIÓN DE AAS EN CADA COMPRIMIDO

NÚMERO DE MUESTRA	CÓDIGO	PPM (MG/L) DE LA SOLUCIÓN	G/ML DE LA SOLUCIÓN	ABSORBANCIA DE REFERENCIA	ABSORBANCIA DE MUESTRA
1	CDR-81	2500	0.0025	0.0300	0.0200
2	ASW-100	4500	0.0045	0.0370	0.0130
3	ANT-100	3800	0.0038	0.0440	0.0220
4	ASP-100	2000	0.0020	0.0240	0.0230
5	ASP-650	16900	0.0169	0.0270	0.0200

Nota: Resultados obtenidos por triplicado y analizados con el software estadístico Origin. Autoría propia.

Para el cálculo de la concentración del Ácido Acetil Salicílico, se aplica la siguiente ecuación:

$$CD(Am/Aref)$$

Dónde:

C = Cantidad por mililitro de AAS en la preparación de referencia g/mL.

D = Factor de dilución de la muestra mL.

Am = Absorbancia obtenida con la preparación de la muestra.

Aref = Absorbancia obtenida con la preparación de referencia (FEUM, 2010).

Una vez aplicado el método espectrofotométrico y la ecuación, se logró obtener las concentraciones y porcentajes del principio activo AAS de cada comprimido, Tabla 2, Figura 2.

TABLA 2. CONCENTRACIONES Y PORCENTAJES DEL AAS EN LOS COMPRIMIDOS ESTUDIADOS

NÚMERO DE MUESTRA	CÓDIGO	CONCENTRACIÓN ESTABLECIDA EN (MG)	CONCENTRACIÓN OBTENIDA (MG)	PORCENTAJE OBTENIDO (%)
1	CDR-81	81	83.33	102,00
2	ASW-100	100	79,00	79,00
3	ANT-100	100	95.80	95,00
4	ASP-100	100	95,00	95,80
5	ASP-650	650	625.90	96,00

Nota: Porcentajes de principio activo y analizados con el software estadístico Origin. Autoría propia.

Se observa que cuatro de los comprimidos analizados tienen la cantidad de AAS salicílico correspondiente, dando confiabilidad al método empleado y estableciendo una comparación de

las concentraciones obtenidas con las concentraciones ya establecidas de cada comprimido. (Moreno-Brea, 2005)

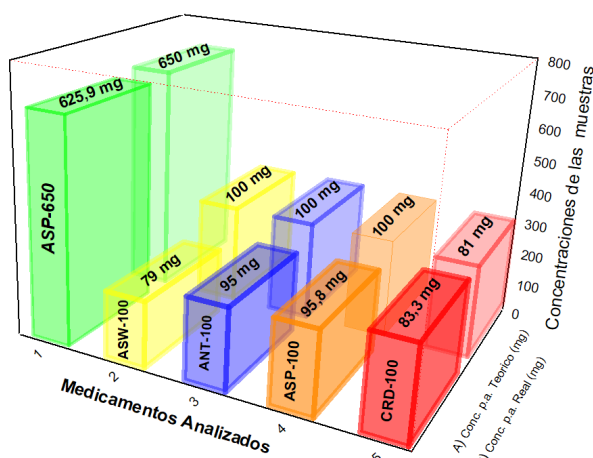


Figura 2. Concentración en miligramos (mg) de los comprimidos analizados en función de la concentración declarada de cada comprimido.

Fuente: Concentración de AAS vs concentración declarada de principio activo, graficada con el software estadístico Origin. Autoría propia.

Para establecer la diferencia significativa de AAS entre los fármacos se empleó el método estadístico de Análisis de varianza (ANOVA) de un factor con un nivel de significancia $\alpha=0.05$ (a un 5% de error).

H_0 : m_1 CDR-81+ m_2 ASW-100+ m_3 ANT-100, m_4 ASP-100+ m_5 ASP-650. La medida del AAS en todas las muestras de fármacos analizados es similar; es decir, no poseen un margen de error significativo en función de los parámetros referenciales de AAS.

En la Tabla 3 se muestran los resultados de ANOVA de un factor aplicado a la absorbancia registrada en las cinco muestras de fármacos en (a) se evidencian los valores estadísticos básicos:

suma, media, la desviación estándar y varianza; en (b) se evidencian los resultados del análisis de varianza, el estadístico de prueba F y el valor crítico de tabla ($6,002E-05 > 3,885293835$), por lo tanto, se acepta H_1 y se corrobora que si hay una diferencia significativa Ácido Acetil Salicílico entre las distintas muestras de los comprimidos analizados.

La media de las muestras de los fármacos en estudio es superior a la muestra ASW-100 (79mg). Según la Farmacopea Argentina Vol III (ANMMAT, 2002) el porcentaje referencial para Ácido Acetil Salicílico está entre el rango de 90%-110%, lo cual nos permite establecer que si hay una diferencia significativa en relación a la concentración de Ácido Acetil Salicílico de los comprimidos entre CDR-81, ANT-100, ASP-100, ASP-650 y el ASW-100.

CONCLUSIONES

El Análisis de Medicamentos permite evaluar diferentes características de las formas farmacéuticas en diferentes presentaciones y concentraciones, este análisis tiene gran importancia ya que al evaluar la calidad del medicamento se garantiza que este va a tener el efecto deseado en el paciente, aportando para con su bienestar y salud.

En este trabajo se comparó el contenido de principio activo AAS de varias formas farmacéuticas a diferentes concentraciones (CDR-81, ANT-100, ASP-100, ASP-650 y ASW-100) en referencia con la sustancia patrón de AAS, aplicando el método de espectrofotometría UV-Vis establecido en la Farmacopea Argentina 8va Edición Volumen III. Los resultados obtenidos determinan que cuatro de las muestras farma-

TABLA 3. ANOVA DEL FACTOR DE ABSORBANCIA ESTABLECIDAS EN LAS CONCENTRACIONES DE ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO DE LOS CINCO COMPRIMIDOS

A. VALORES ESTADÍSTICOS BÁSICOS							
CÓDIGO	M1	M2	M3	SUMA	PROMEDIO	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	VARIANZA
CDR-81	83,33	82,39	84,27	249,99	83,33	0,940	0,8836
ASW-100	79,00	78,01	79,99	237,00	79,00	0,990	0,9801
ANT-100	95,80	95,05	96,55	287,40	95,80	0,750	0,5625
ASP-100	95,00	94,13	95,87	285,00	95,00	0,870	0,7569
ASP-650	625,00	624,39	625,61	1875,00	625,00	0,610	0,3721
B. ANÁLISIS DE VARIANZA							
ORIGEN DE LAS VARIACIONES	SUMA DE CUADRADOS	GRADOS DE LIBERTAD	PROMEDIO DE LOS CUADRADOS	F	PROBABILIDAD	VALOR CRÍTICO PARA F	
Entre grupos	6,92224	2	3,46112	6,002E-05	0,99994	3,885	
Dentro de los grupos	691994,797	12	57666,23306				
Total	692001,719	14					

Nota: ANOVA, análisis de varianza, analizados con el software estadístico Origin. Autoría propia.

céuticas (CDR-81, ANT-100, ASP-100 y ASP-65) se encuentran dentro de los parámetros de aceptación (90%-110%). Sin embargo el fármaco ASW-100 no cumple con la concentración del principio activo AAS declarada en su presentación dando un porcentaje por debajo de lo establecido (79%). Esto demuestra que no todas las formas farmacéuticas están cumpliendo con las normas requeridas de control de calidad de medicamentos

AGRADECIMIENTO

Agradecemos a la Unidad Académica de Ciencias Agropecuarias- Químicas y de la Salud; Ing. Wilfrido Iván Villacrés e Ing. Alexander Moreno, al Ing. Humberto Ayala, por la ayuda pertinente para la culminación de este trabajo de Investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANMMAT (2002). *Farmacopea Argentina 7ª ed.* Retrieved from http://www.anmat.gov.ar/webanmat/fna/pfds/Libro_Tercero.pdf
- Bharate, S., & Bharate, S. (2012). Spectrophotometric and Chromatographic Determination of Acetylsalicylic Acid and Caffeine in Pure and in Tablet Dosage Form. *Journal of Advanced Scientific Research*, 3(1), 73-81.
- Brazier, E., & Costa, G. (2016). Estudio comparativo entre comprimidos teste de Ácido Acetilsalicílico 500 mg com o medicamento referência Aspirina® 500 mg, 1(1), 1-11.
- Castro, M., Litter, M., Wong, M., & Mori, V. (2009). Métodos espectrofotométricos UV-Vis. In *Metodologías analíticas para la determinación y especiación de arsénico en aguas y suelos* (pp. 43-63).
- Cofan, C., & Radovan, C. (2011). Anodic Determination of Acetylsalicylic Acid at a Mildly Oxidized Boron-Doped Diamond Electrode in Sodium Sulphate Medium. *International Journal of Electrochemistry*, 1-9. Retrieved from <https://www.hindawi.com/journals/ijelc/2011/451830/>
- Dolores, M., Morales, E., Garduño, J., Villaseñor, A., & López, R. (2016). Development and Validation of an Alternate Stability-indicating UV Spectrophotometric Analytical Method for Aspirin in Tablets. *Pharmaceutical Sciences*, 78(6), 810-817. <https://doi.org/10.4172/pharmaceutical-sciences.1000187>
- Ferreira, P. M. F., Gagliano-Jucá, T., Zaminelli, T., Sampaio, M. F., Blackler, R. W., Trevisan, M. da S., ... De Nucci, G. (2016). Acetylsalicylic Acid Daily vs Acetylsalicylic Acid Every 3 Days in Healthy Volunteers: Effect on Platelet Aggregation, Gastric Mucosa, and Prostaglandin E2 Synthesis. *Journal of Clinical Pharmacology*, 56(7), 862-868. <https://doi.org/10.1002/jcph.685>
- FEUM (2010). Preparados farmacéuticos. In *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos* (pp. 1-2).
- Chadimi, H., Tehrani, R., Basirun, W. J., Ab Aziz, N. J., Mohamed, N., & Ab Ghani, S. (2016). Electrochemical determination of aspirin and caffeine at MWCNTs-poly-4-vinylpyridine composite modified electrode. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, 65, 101-109. <https://doi.org/10.1016/j.jtice.2016.05.043>
- Liang, T., & Roy, R. (2014). Ultraviolet-Visible Spectrophotometry (UV-VIS) and SALigAE® Qualitative and Semi-quantitative Tools for the Analysis of Salivary Amylase. *Journal of Forensic Research*, 5(6), 1-5. <https://doi.org/10.4172/2157-7145.1000247>
- Litter, M. I., Armienta, M. A., & Farías, S. S. (2009). *Metodologías analíticas para la determinación y especiación de arsénico en aguas y suelos*. IBEROARSEN, CYTED, Buenos Aires, Argentina.
- Machuca, M., & Rivera, J. (2012). Validación de métodos analíticos a microescala para la cuantificación de ácido acetil salicílico (AAS) Y 2,4-Dinitro-fenilhidrazina (FNHZ) por espectrofotometría UV-Visible. *Memoria de Veranos de La Investigación Científica UG*, 233-238.
- Matias, F., Vila, M., & Tubino, M. (2004). Quantitative reflectance spot test for the determination of acetylsalicylic acid in pharmaceutical preparations. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 15(2), 327-330. <https://doi.org/10.1590/S0103-50532004000200027>
- Mitić, S. S., Miletic, G. Ž., Pavlović, A. N., Tošić, S. B., & Sunarić, S. M. (2008). Quantitative analysis of acetylsalicylic acid in commercial pharmaceutical formulations and human control serum using kinetic spectrophotometry. *Acta Chimica Slovenica*, 55(3), 508-515. <https://doi.org/10.2298/JSC0809879M>
- Mohammed, S. S. (2013). Comparative Analytical Study for Determination of Acetylsalicylic Acid in Bulk and in Pharmaceutical Formulations. *Journal of Al-Nahrain University*, 16(1), 1-10.
- Moreno-Brea, M. R. (2005). Tolerabilidad de aspirina. *Revista de La Sociedad Espanola Del Dolor*, 12(6), 357-372.
- Motan, G., & Pui, A. (2014). Studies of Different Types of Aspirin by Spectrophotometric Methods. *Acta Chemica Iasi*, 22(2), 155-164. <https://doi.org/10.2478/achi-2014-0013>
- Neuberger, S., Jooß, K., Flottmann, D., Scriba, G., & Neusüß, C. (2017). Raman spectroscopy and

- capillary zone electrophoresis for the analysis of degradation processes in commercial effervescent tablets containing acetylsalicylic acid and ascorbic acid. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 134, 122-129. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2016.11.020>
- Pérez, C. (2010). La aspirina y los caminos diversos del desarrollo de nuevos fármacos. *Química Viva*, 9(2), 65-75.
- Pérez, E., & Rojas, A. (2016). Validación de un método para Cuantificación de acetaminofén en Tabletas De 500 Mg Por Espectrofotometría Ultravioleta Para La Prueba. *Revista de Sedes*, 17(35), 1-12.
- Poma, M., & Amanda, M. (2016). Estudio de degradación de la aspirina en tabletas de diferentes marcas comercializadas en la ciudad de La Paz en la gestión 2015. *Revista Con-Ciencia de Bolivia.*, 4(1), 115-124. Retrieved from http://www.revistasbolivianas.org.bo/pdf/rcfb/v4n1/v4n1_a11.pdf
- Prado, T. M. do, Cincotto, F. H., & Machado, S. A. S. (2017). Spectroelectrochemical study of acetylsalicylic acid in neutral medium and its quantification in clinical and environmental samples. *Electrochimica Acta*, 233, 105-112. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2017.03.038>
- Rocha, F. R. P., & Teixeira, L. S. G. (2004). Estratégias para aumento de sensibilidade em espectrofotometria UV-VIS. *Química Nova*, 27(5), 807-812. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422004000500021>
- Rodríguez Rodríguez, Y., Valentín Rodríguez, I., Prieto García, J. O., Bravo Sánchez, L. R., Vega Hernández, M., & Acosta Martínez, F. (2011). Uso de la Espectrofotometría UV / VIS para la Determinación de Oro en muestras geológicas. *Geociencias 2011*, (August), 1-7. <https://doi.org/10.13140/2.1.4999.0088>
- Sartori, E. R., Medeiros, R. A., Rocha-Filho, R. C., & Fatibello-Filho, O. (2009). Square-wave voltammetric determination of acetylsalicylic acid in pharmaceutical formulations using a boron-doped diamond electrode without the need of previous alkaline hydrolysis step. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 20(2), 360-366. <https://doi.org/10.1590/S0103-50532009000200022>
- Simal, P. (2017). espectrofotometría UV Análisis cualitativo por Espectrofotometría UV de fármacos de abuso en plasma, (September).