

CAPÍTULO 8

APLICACIÓN DE LA ELECTROQUÍMICA EN EL CAMPO FARMACÉUTICO

Data de aceite: 02/10/2023

Marisela Segura-Osorio

Universidad Técnica de Machala/
Machala-Ecuador

Carolina Grace Mackliff Jaramillo

Universidad Técnica de Machala/
Machala-Ecuador

Liliana Alexandra Cortés Suárez

Universidad Técnica de Machala /
Machala-Ecuador

Carmen Elizabeth Silverio Calderón

Universidad Técnica de Machala

Emerson Armando Maldonado Guerrero

Universidad Técnica de Machala/
Machala-Ecuador

Cristhian Arturo Zambrano Cabrera

Universidad Técnica de Machala /
Machala-Ecuador

Diana Haydee Serafín Álvarez

Hospital General Teófilo Dávila/ Machala-
Ecuador

Ricardo Valentín León Cueva

Universidad Técnica de Machala /
Machala-Ecuador

Alex Rodrigo Flores Acosta

Universidad Técnica de Machala /
Machala-Ecuador

Adriana Mercedes Lam Vivanco

Universidad Técnica de Machala /
Machala-Ecuador

Janneth Castillo-Alverca

Universidad Técnica de Machala /
Machala-Ecuador

Andrés Medina-Preciado

Empagram/ Machala-Ecuador

RESUMEN: En la actualidad, la electroquímica es una de las metodologías más aplicadas para identificación y análisis de analitos, dado sus múltiples beneficios y facilidades. Diversos estudios han demostrado la alta capacidad de detección, así como la reproducibilidad y sensibilidad que provee esta técnica. No solo se atribuye un rendimiento positivo por su efectividad de análisis, sino también en el mejoramiento y minimización de costos; facilidad de transporte que permiten el desarrollo en un laboratorio o in situ. Por ello, se plantea comprobar la aplicación de esta metodología con enfoque en el campo farmacéutico para detección de principios activos basados en artículos de revisión y experimentales con el fin del conocimiento

de las técnicas más utilizadas y efectivas, capacidad de detección y ventajas. Los resultados denotaron que las técnicas de voltametría cíclica, de pulso diferencial y onda cuadrada son las de mayor aplicación y efectividad en determinación de analitos farmacológicos. Se detectaron principalmente acetaminofén e ibuprofeno, permitiendo obtener picos de oxidación que sugieren la presencia de estos con una correlación lineal del 99%. El uso de electrodos serigrafados permitió un mejoramiento de la detección en concentraciones mínimas de muestras. Se concluye que la electroquímica es útil para determinación de analitos activos, obteniendo ventajas en el empleo por bajos costos, facilidad y mejoramiento de estos. Los reportes científicos presentan a este método como una técnica de gran alcance para posibles estudios en el campo farmacéutico y otras consideraciones; una alternativa factible, amigable al medio ambiente.

PALABRAS CLAVE: principios activos, electrodos serigrafados, electroquímica, microelectroanálisis

APPLICATION OF ELECTROCHEMISTRY IN THE PHARMACEUTICAL FIELD

ABSTRACT: At present, electrochemistry is one of the most applied methodologies for the identification and analysis of analytes, given its multiple benefits and facilities. Several studies have shown the high detection capacity, as well as the reproducibility and sensitivity that this technique provides. Not only is a positive performance attributed for its analysis effectiveness, but also in the improvement and minimization of costs; ease of transport allowing development in a laboratory or on site. Therefore, it is proposed to verify the application of this methodology with a focus on the pharmaceutical field for the detection of active principles based on review articles and experiments in order to know the most used and effective techniques, detection capacity and advantages. The results denoted that cyclic voltammetry, differential pulse and square wave techniques are the most applicable and effective in determining pharmacological analytes. Acetaminophen and ibuprofen were mainly detected, allowing to obtain oxidation peaks that suggest the presence of these with a linear correlation of 99%. The use of screen-printed electrodes improves detection at minimal sample concentrations. It is concluded that electrochemistry is useful for the determination of active analytes, obtaining advantages in their use due to low costs, ease, and improvement of these. The reports they present a method as a powerful technique for possible studies in the pharmaceutical field and other considerations, a feasible alternative, friendly to the environment.

KEYWORDS: active ingredients, screen-printed electrodes, electrochemistry, microelectroanalysis

INTRODUCCIÓN

Durante muchos años, el estudio de analitos ha sido vasto, utilizando técnicas y métodos, que con el transcurrir del tiempo, han mejorado para un análisis más efectivo. En la actualidad, la electroquímica, es una de las metodologías más aplicadas para identificación y análisis de analitos por sus múltiples beneficios y facilidades.

Se han desarrollado investigaciones en diversos campos como ambiental, agroalimentario, farmacéutico, forense, biotecnológico, aplicando las técnicas

electroanalíticas. Estas técnicas son favorables para estudios in situ, efectivas y de fácil uso; entre ellas se mencionan; Voltametría lineal, cíclica, de redisolución anódica, de onda cuadrada y de pulso diferencial. Todas ellas se han empleado para la detección de diferentes analitos, desde principios activos hasta elementos trazas, obteniéndose resultados confiables por su alta sensibilidad (Arvand et al, 2012).

Diversos reportes indican la efectividad de la electroquímica en análisis in situ con volúmenes pequeños susceptibles de minutiarización hasta niveles celulares (microelectroanálisis), con menor o ningún tratamiento de muestras a bajo costo y amigables con el medio ambiente (Fanjul-Bolado, Lamas-Ardisana, Hernández-Santos, & Costa-García, 2009); (Romero et al 2017).

Las técnicas electroquímicas son simples y rápidas, no suelen tener interferencias cruzadas permitiendo ubicarse dentro de los métodos más selectivos para determinaciones en tiempo real. Incluyen elementos como los electrodos convencionales y los serigrafiados, principalmente usados en determinaciones farmacéuticas por ser una poderosa herramienta frente a las técnicas convencionales, que en su mayoría, consumen demasiado tiempo de análisis y presentan desventajas por el personal especializado (Atta, Galal, & Azab, 2011); (Laurenti et al 2016).

Por otro lado, la tecnología de microfabricación de serigrafiados ayuda a que los costos sean más bajos, reproducibles y de fácil manejo. Además, son de un solo uso, lo cual incrementa la fiabilidad de los resultados. Requieren de microvolúmenes tanto de reactivos, como para preparaciones de curva de calibrado y en el análisis de la muestra. Son transportables y completos para determinaciones de analitos (Gutiérrez, 2016).

La modificación de los electrodos serigrafiados potencia su acción de análisis, mejorando la intensidad de señales obtenidas. Estas modificaciones se logran mediante diversas sustancias. Se han aplicado modificaciones de electrodos para fármacos como diclofenaco, obteniendo una precisión mejorada de la intensidad en el voltagrama en medios ácidos (Pizarro et al, 2019), así también en acetaminofén. Se pueden indicar dentro de las modificaciones más usadas: nanopartículas de carbón, de oro y de bismuto en dependencia del analito farmacéutico a analizar.

El incremento de la contaminación por residuos farmacéuticos es incontable; millones de toneladas de fármacos son expuestos en el medio ambiente, siendo el suelo y los ríos, los hábitat mayormente afectados. Esto principalmente, por el vasto consumo de medicamentos a nivel mundial. Los fármacos tienen la característica de biotransformación o foto-degradación, por acción ambiental, de microorganismos o diversas sustancias tóxicas que estén en contacto con los mismos (Orellana D, 2017).

El resultado de estos son metabolitos más tóxicos que la estructura primaria. Además, los fármacos inducen a diferentes efectos negativos en dependencia del tipo al cual se esté expuesto, la concentración, el tiempo de exposición y sensibilidad. Uno de los aspectos más relevantes es su persistencia, debido a que pueden permanecer por muchos

años en un hábitat, contribuyendo a su acumulación (Goodarzian et al, 2014).

Investigaciones reportan gran diversidad de fármacos hallados en el ambiente a lo largo de los años, principalmente, diclofenaco, acetaminofén, ibuprofeno, otros antidepresivos, analgésicos, hormonas y antibióticos. Siendo la mayoría de estos resultantes del uso inadecuado y tratamientos infructuosos para su eliminación.

La aplicación de la electroquímica en el campo farmacéutico, aún está en vigencia. Esta metodología se ha utilizado para determinaciones de los principios activos, teniendo en cuenta que resultan confiables y sensibles. Algunos de los analitos activos son la levofloxacina mediante voltametría cíclica y de onda cuadrada, o nitro compuestos utilizando electrodos serigrafados. Se han desarrollado métodos para determinación de Ibuprofeno, diclofenaco y paracetamol en concentraciones mínimas; aplicación de voltamperometría cíclica para penicilina G sódica y estudios de comportamiento de fármacos como modafinilo y naratriptan, entre otros (Ortiz et al, 2017). Por ello, el presente trabajo investigativo plantea la aplicación efectiva de la electroquímica en la determinación de analitos farmacológicos, principalmente ibuprofeno y acetaminofén, generalizando en las ventajas y desventajas, los métodos más utilizados y su efectividad analítica.

METODOLOGÍA

El presente estudio es de tipo documental basado en la revisión bibliográfica de estudios previos. La ruta metodológica aplicada corresponde a investigaciones: observacionales, descriptivas y analíticas, basados en datos de Scopus, Scielo, Google Académico, Latindex. Y criterios de inclusión y exclusión como: aportación científica, ventajas de las técnicas electroanalíticas y efectividad de la aplicación de la electroquímica en la detección de técnicas de diagnóstico para analitos farmacéuticos de mayor consumo (ibuprofeno y acetaminofén).

CONTEXTO REFERENCIAL

Los organismos internacionales de protección del ambiente han estado en la lucha exhaustiva para la búsqueda de erradicación de la contaminación ambiental generada por residuos de fármacos. Ecuador, en el año 2008, implementó un sistema llamado Buen Vivir, el cual no sólo aplicaba en beneficio del mejoramiento de la calidad de vida de la población, sino también en el aprovechamiento y sostenimiento del medio ambiente, dado que, los acontecimientos negativos que se observaban en suelos y agua del país conllevaron a tomar medidas que permitieran la regeneración de estos hábitats (Hidalgo et al, 2014)

De esta manera, el Ecuador entró como parte de los países en lucha de la protección del medio ambiente; los sistemas jurídicos y los derechos registrados en la constitución permitían el acceso a garantizar el equilibrio ambiental y así fomentar el desarrollo de la gran biodiversidad existente en el país.

El llamado “Suma Kwasay”, implementa políticas que regulan el derecho del ambiente, entre ellos se indican al agua como un patrimonio promoridal de uso público y esencial para la vida, así como el derecho de cada ecuatoriano a vivir en un ambiente sano y ecológicamente equilibrado, según los artículos 12 y 14 de la constitución. Se expresa el deseo de que cada persona tenga interés en la preservación de cada elemento biodiverso, la conservación de los hábitats para la prevención de un mayor impacto negativo y por ende espacios degradados.

No obstante, a través de los años hemos visto que poco o nada se ha logrado frente a la lucha contra la contaminación del medio ambiente. Se han hallado que los medicamentos son de los contaminantes de mayor impacto en el ecosistema y son capaces de alterar el equilibrio de este por su acción tóxica como contaminante emergente, lo que conlleva a meditar en estrategias que permitan contrarrestar estos daños (Arteaga-Cruz, 2017).

Electroquímica

La electroquímica toma un papel fundamental en el desarrollo de técnicas que determinan analitos farmacéuticos. Como base de análisis, su primera aparición fue publicada en el 2009, en ensayos basados en papel. Se indica que mediante la detección electroquímica se pudo comprobar la facilidad de análisis, uso de equipos portátiles para determinaciones in situ. Posteriormente, se han desarrollado más técnicas que ampliaron su aplicación para diversos campos, incluyendo análisis medioambientales, aplicaciones biomédicas e incluso ensayos clínicos (Lima y Verly, 2014).

La electroquímica es un conjunto de procesos de reacciones químicas, donde intervienen la conducción de energía y la muestra en estudio. La respuesta o intensidad dependen de los factores involucrados. Se entiende que la electroquímica genera reacciones electroquímicas dependientes de la perturbación y gracias a esta, se observa una respuesta. La imposición de diferencia de potenciales genera corriente de electrólisis, así como la corriente generará una respuesta en base a dicho cambio (Bustamante y Cuba, 2013).

Este método tuvo sus inicios en 1920, a partir del desarrollo de la polarografía. Sin embargo, fue desarrollándose a tal punto que es muy utilizada hoy en día. Se fundamenta en un barrido de potencial que mide la intensidad en dependencia del potencial de forma constante. Se obtienen resultados del analito los cuales son tomados como la concentración de esta, por la presencia de picos asociados a la intensidad de corriente y reacciones REDOX al aplicar el respectivo potencial (Cadre, Reyes, & Pérez, 2014). Las curvas o llamados picos se generan a partir de las señales dadas por el potencial de corriente y la intensidad. Otras señales se generan por excitaciones de impulsos a tiempos variados.

Ventajas de la electroquímica

Varios métodos son aplicados para análisis químicos en fármacos, muchos de ellos utilizados desde tiempos antiguos. Sin embargo, el hecho de que la mayoría de ellos sean

para uso exclusivo de un laboratorio, limita su aplicación en determinaciones in situ.

Los métodos cromatográficos, por ejemplo, son muy efectivos, dados que permiten conocer la masa de cada principio activo y su estructura molecular, lo cual es única para cada especie química formada; tienen buena reproducibilidad, sensibilidad y confiabilidad. No obstante, son métodos que, a pesar de tener gran apertura de estudio, presentan varias limitaciones, iniciando con la presencia de un personal especializado. Estas técnicas requieren de un conocimiento exhaustivo de la estructura química y molecular para la aplicación de reactivos o disolventes adecuados que permitan una correcta determinación (Yigit et al 2016).

Otra de las limitaciones es el equipamiento. Estas técnicas se desarrollan en equipos muy grandes y costosos, que se utilizan en laboratorios y que sólo son para este uso. Además, el contar con equipamientos de gran tamaño, significa la maximización de costos de análisis: obtención del equipo, un lugar adecuado para el desarrollo de los estudios analíticos, personal especializado, mantenimiento, entre otros aspectos.

La electroquímica ha permitido ampliar los conocimientos en diversos campos. Esta técnica no sólo se ha hallado efectiva en cuanto a sensibilidad de resultados, sino también abarca grandes ventajas que permiten al analista un mejor desempeño investigativo (Mettakoonpitak et al, 2016). Una de las ventajas más notables es que la electroquímica permite la detección del analito en concentraciones mínimas, como ppm o ppb, lo que hace que el estudio sea mucho más completo e importante al poder realizar lecturas de posibles fármacos en cantidades pequeñas. Por otro lado, tienen mayor especificidad de análisis por el fundamento de las reacciones de oxidación y reducción de las estructuras (Mettakoonpitak et al, 2016).

Varios estudios mencionan que los beneficios de amplitud del estudio son de gran ayuda para detección en diversas matrices. Es un método simple, que no requiere un personal capacitado para su aplicación. Así mismo, tiene una versatilidad impactante mediante la oxidación directa o indirecta, reducción, tratamiento de pequeñas o grandes cantidades de contaminantes, separación de fases, diluciones, concentraciones, modificaciones de electrodos (Kharisov et al 2007); (Goodarzian et al, 2014). La eficiencia de los equipos o potenciostatos también es importante destacar. Actualmente, se han desarrollado equipos de fácil uso y acceso, equipos portátiles que permiten mejores análisis, incluyendo análisis in situ para determinaciones en tiempo real. Ventajas de automatización en variables como el potencial del electrodo y el de la celda.

La rentabilidad de los bajos costos de análisis representa un aspecto positivo para la aplicación de la electroquímica en determinaciones de fármacos. Adjunto a esto, la disminución del uso de reactivos tóxicos y de muestra en análisis permite que sea una técnica mucho más amigable al medio ambiente, lo que la hace adecuada en estudios analíticos de contaminantes (Shahrokhian et al 2010).

Técnicas electroquímicas

Las técnicas electroquímicas han sido ampliamente utilizadas para detección de fármacos en el ambiente, de las cuales se han desarrollado: voltametría de barrido lineal, de diferenciación de pulsos, de onda cuadrada y de redisolución anódica y catódica. Armijos, González, Prado, & Vélez (2016), plantearon estudios de aplicación de voltametría lineal en donde se hallaron efectivas para determinaciones de acetaminofén, así mismo, (García et al, 2016), aplicaron el mismo método para ácido ascórbico en distintas muestras vegetales (Pisoschi et al, 2014); (García, y otros, 2017) Se ha demostrado que las técnicas voltamétricas también son utilizadas para observación del comportamiento electroquímico de fármacos, como el pirrol y su acción sobre el Nitinol (Saugo, Flamini, & Saidman, 2018). Otras investigaciones han aplicado voltametría para detección de dipirona, un analgésico ampliamente utilizado, así como fármacos antirrevolantes e inhibidores de resorción ósea según (Gutiérrez, 2016); (Mesa, 2017).

La amplitud de alcance según (Ortiz, Nava, Martínez, Weinhold, & Paredes, 2017), es importante dado que no solo se ha determinado o cuantificado fármacos, sino sus analitos derivados, como en el caso del citrato de sildenafil en preparados comerciales. El paracetamol e ibuprofeno son dos de los medicamentos mayormente utilizados y encontrados en el medio ambiente. Según Cunat y Ruiz (2016), el ibuprofeno se encuentra en ambientes acuáticos y terrestres, teniendo mayor afectación en especies de peces como *D. reiro*, *O. mykiss*, *D. magna*, causando anomalías cardiovasculares, regulación iónica, inmovilización y en el crecimiento. Se han detectado mediante aplicaciones electroquímicas cantidades de 10 ug/L, 1mg/L y 10-100 mg/L. Así mismo, en formas de vida terrestre como *E. foetida*, *R. sativus* y *L. sativa* en cantidades de 60 mg.

En el caso del paracetamol, investigaciones han hallado concentraciones muy altas de alrededor de 378 mg/L en especies *D. reiro* causantes de la mortalidad en dichas especies y una menor concentración en *D. magna* con 26,6 mg/L causantes de inmovilización (Cuñat y Ruiz, 2016).

Muchas técnicas han sido utilizadas para detección de fármacos en el ambiente y en especies que habitan en ellos, no obstante, es importante destacar las principales.

Técnica	Equipamiento	Metodología	Linealidad	LOD*
Espectrofotometría UV-Visible	Medidas espectrofotométricas y TOC UV-Vis se realizaron utilizando Varian Cary 100 UV-Vis spectrophotometer y respectiva, analizador Shimadzu TOC.	Se pesaron 50 mg de ibuprofeno en un vaso de precipitados, se agregaron 25 mL de etanol, se agitó hasta disolución completa, se trasvasa a un matraz de enrasa de 50 mL	1,00	0,16 %
Voltametría De Pulso Diferencial	Potenciostato PGSTAT 128N (autolab). Una celda de tres electrodos 10 ml. Ag/AgCl como electrodo de referencia, alambre de platino como electrodo auxiliar y un electrodo de diamante dopado con boro.	Se dio tratamiento anódico en 0,5M H ₂ SO ₄ , aplicando 0,01 A, durante 60 seg, y catódico -0,01 A por 120 s, ambos en solución 0,1 M, H ₂ SO ₄ 10% V/V de etanol. Condiciones de amplitud 50 mV, tiempo de pulso 500 Hz, ancho de pulso 10 mV con una velocidad de barrido de 20 mV/ s ⁻¹	0.999	3.8x10 ⁻⁶ M
Voltametría Cíclica	Potenciostato PGSTAT 204 (AutoLab) Se utilizan electrodos serigrafados constituidos por un electrodo de Ag/AgCl como pseudoreferencia, grafito en el electrodo auxiliar y ftalocinina de cobalto (II) como mediador electroquímico en el electrodo de trabajo.	Como electrolito soporte se utilizó buffer de fosfatos 0.1M en KCl 0.1M a pH 7.0 (PBS). La solución estándar de Ibuprofeno se preparó diariamente en concentración 0.0187M (70% PBS, 30% metanol). Las soluciones de trabajo fueron preparadas utilizando reactivos de grado analítico y agua desionizada (18.2MΩ).	0,996	9x10 ⁻⁵ M

Técnicas para determinación de Ibuprofeno

Fuente: (Lima y Verly, 2014); Motoc et al, 2013)

Técnica	Equipamiento	Metodología	Linealidad	LOD*
Espectrofotometría UV-Visible	Espectrofotómetro uv-vis Lambda 20 (PERKIN ELMER), en un sistema que consta de una cubeta de cuarzo y lámpara de Deuterio	Las mediciones se realizaron en una solución buffer de HCl 0.1 M.	0,996	30 µg/L
Voltametría Diferencial De Pulsos	Potenciostato PGSTAT 128N (autolab). Una celda de tres electrodos 10 ml. Ag/AgCl como electrodo de referencia, alambre de platino como electrodo auxiliar y un electrodo de diamante dopado con boro.	Se dio tratamiento anódico en 0,5M H ₂ SO ₄ , aplicando 0,01 A, durante 60 seg, y catódico -0,01 A por 120 seg, ambos en solución 0,1 M, H ₂ SO ₄ 10% V/V de etanol. Amplitud 50 mV un tiempo de pulso de 500 Hz, ancho de pulso 10 mV con una velocidad de barrido de 20 mV/ s ⁻¹	0.999	7.1x10-6 mol/lt
Voltametría De Onda Cuadrada	Potenciostato EA 163 (e-eDAQ) Courder controlado por un software Echem eDAQ un sistema de 3 electrodos montados en una celda, electrodo de trabajo, electrodo de pasta de carbono modificado como electrodo de control una placa de platino, Ag/AgCl como referencia.	Se utilizó un potencial inicial 0 V a 500 mV con una frecuencia de 30 Hz, el pulso de alto 40 mV y la modulación de amplitud 5 mV, la velocidad de barrido 150 mV/sg.	0.990	1.25X10 ⁻⁸ M

Tabla II. Técnicas para determinación de acetaminofén

Fuente: (Atta et al, 2011); (Lima y Verly, 2014); (Yigit et a, 2016)

RESULTADOS

La electroquímica como método de determinación de analitos farmacológicos ha sido estudiada en diversos medicamentos. Si bien es cierto que involucran muchas técnicas, es necesario poner en claro que no todas son efectivas principalmente para detección de paracetamol e ibuprofeno.

En este trabajo investigativo se recolectó información de estudios que permiten sugerir a las técnicas de voltametría cíclica, de pulso diferencial y onda cuadrada como las de mayor alcance y uso para estos medicamentos. Según lo obtenido en los estudios de revisión se observaba un pico anódico de oxidación bien definido en concentración proporcional de $E_p = 650\text{mV}$, sugiriendo la presencia de acetaminofén (Atta et al, 2011).

De la misma manera, el ibuprofeno se cuantificó por la presencia de Ftalocianina de cobalto (II) el cual fue utilizado como modificador en el electrodo serigrafiado. Esto permitió que la intensidad de análisis se incrementará, para la lectura de las señales según (Lima y Verly, 2014). Se pudieron detectar concentraciones de $1 \times 10^{-4}\text{M}$.

Los estudios analizados tuvieron resultados favorables al obtener correlaciones mayores a 99%, en el desarrollo de las curvas de calibración de acetaminofén e ibuprofeno lo que permite acotar que las técnicas electroquímicas aplicadas fueron efectivas dado que las estadísticas fueron favorables según las especificaciones analíticas (Yigit et al, 2016).

Finalmente, se puede mencionar que el empleo y la modificación con electrodos serigrafiados mejora el análisis, así como mediante las técnicas electroquímicas se disminuyeron el volumen de muestra usados y se minimizaron los costos de análisis. Pizarro et al (2019), agrega que la aplicación de la metodología es efectiva por su alta capacidad de detección, sensibilidad, y minimización del tiempo de análisis. Además, el uso de potenciostatos portátiles permitió mayor factibilidad de análisis en relación con otros equipos y metodologías aplicadas.

CONCLUSIONES

El uso de los métodos electroquímicos en el campo farmacéutico aún sigue en desarrollo. No obstante, se ha comprobado la efectividad de dichas técnicas para la detección de fármacos como el paracetamol e ibuprofeno, principalmente por su selectividad, sensibilidad y detección a mínimas concentraciones.

Las ventajas que proveen las técnicas electroquímicas frente a las convencionales incluyen menor tiempo, cantidad de muestra y uso de reactivos en el análisis, además de que el empleo de electrodos serigrafiados minimiza los costos de análisis y mejora la capacidad de detección.

Los equipos portátiles son de mayor factibilidad, por su capacidad de transporte para estudios in situ, teniendo un gran alcance ante los de escritorio. Por ello, la metodología sugerida, permite el desarrollo de investigaciones en la farmacéutica y a futuro se espera

que sea una técnica de impacto para determinación de enfermedades como el cáncer y estudio de inmunoanálisis.

REFERENCIAS

Armijos, H. A., González, C. G., Prado, R. S., & Vélez, E. R. (2016). Efecto de la adición de ácido ascórbico en la degradación de nitratos y nitritos en mortadela. *CIENCIA UNEMI*, 85-92.

Arvand, M., Gholizadeh, T. M., & Zanjanchi, M. A. (2012). MWCNTs / Cu (OH) 2 nanoparticles / IL nanocomposite modified glassy carbon electrode as a voltammetric sensor for determination of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac. *Materials Science & Engineering C*, 32(6), [Tabla 1] 682–1689. <http://doi.org/10.1016/j.msec.2012.04.066>

Atta, N. F., Galal, A., & Azab, S. M. (2011). Electrochemical determination of paracetamol using gold nanoparticles - application in tablets and human fluids. [Tabla 4] *International Journal of Electrochemical Science*, 6(10), 5082–5096.

Baeza, A., & García, A. (2011). *Principios de electroquímica analítica*. Ciudad de Mexico.

Bustamante, G., & Cuba, G. (2013). Electrolitos. *Revista de Actualización Clínica*, 2017-2022.

Cadre, J. E., Reyes, A. B., & Pérez, M. d. (2014). Propuesta de instrumentación voltamperométrica de bajo costo para uso docente en la carrera de química. *Natura*, 14-18.

Cuñat Z., Ruiz MJ. (2016). Ensayos de ecotoxicidad de los fármacos y efectos tóxicos en el medio ambiente: Revisión. *Rev. Toxicol*, 108-119.

Fanjul P., Lamas P., Hernández D., Costa A. (2009). Electrochemical study and Flow injection analysis of paracetamol in pharmaceutical formulations based on screen-printed electrodes and carbon nanotubes. *Analytica Chimica Acta*, 133-138.

García, C., Gutiérrez, N., Pinzón, K., Torres, D., Cabrera, C., Ochoa, I., & Lapo, M. (2017). Determinación de vitamina C en sandías mediante el método de voltametría lineal. *Conference Proceedings UTMACH*, v. 1.

García C., Llanos M., Mazón B, Dávila K., Cun J. (2016). La determinación de vitamina C en pimiento (*Capsicum Annuum*) por voltametría de barrido lineal. *Talentos*, 1-9.

Goodarzián M., Khalilzade M., Karimi F., Kumar V., Keyvanfar M., Bagheri H., Fouladgar M. (2014). Square wave voltametric determination of diclofenac in liquid phase using a novel ionic liquid multiwall carbon nanotubes paste electrode. *Journal of Molecular Liquids*, 114-119.

Gutiérrez, T. J. (21 de 06 de 2016). *Desarrollo de nuevas metodologías analíticas para el estudio de fármacos antirretrovirales e inhibidores de la resorción ósea*. Obtenido de UNIOVI: <http://digibuo.uniovi.es/dspace/handle/10651/39198>

Kharisov B., Garnovskil A., Kharissova O., Ortiz U. (2007). Síntesis vía electroquímica directa de ftalocianinas y azometinas: ventajas y desventajas en esta técnica en comparación con los métodos tradicionales. *Revista Cubana de Química*. 65-90

Laurenti, R. B., Hernández, S. R., & Kergavarat, S. V. (2016). Detección de residuos de quinolonas sobre electrodos modificados con bismuto en muestras ambientales mediante voltametría de redisolución anódica. *Revista FABICIB*, 55-67.

León K., Gonzáles A., Días L., Hernández E., Giacoman G. (). Desarrollo de voltamperometría cíclica con un electrodo de diamante dopado de boro para la detección de penicilina G sódica en agua residual porcícola. *Química Ambiental*, 83-85.

Lima, A. B., & Verly, R. M. (2014). Simultaneous Determination of Paracetamol and Ibuprofen in Pharmaceutical Samples by Differential Pulse Voltammetry Using a Boron-Doped Diamond Electrode. *Sociedade Brasileira de Química*, 25(3), 478-483[Tabla 2 y 4]. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.5935/0103-5053.20140005>

Mettakoonpitak J., Boehle K., Nantaphol S., Teengam P., Adkins J., Srisa-Art M., Charles H. (2016). Electrochemistry on paper-based analytical devices: A Review. *Electroanalysis*, 1-18.

Ortiz, R., Nava, L., Martínez, Y., Weinhold, E., & Paredes, A. (2017). Determinación voltamétrica de citrato de sildenafil en formulaciones farmacéuticas. *Revista de la Facultad de Farmacia*, v. 59.

Orellana A. (2018). Validación de una técnica electroanalítica para la determinación de paracetamol en medios acuosos enfocados a la ecofarmacovigilancia. *UTMACH*.

Ossorio D., Beza A. (2015). Microelectroanálisis de dos principios activos farmacéuticos. *UNAM*.

Pereira R., Wolf D., Carissimi E. Revisao sobre Fármacos no ambiente: Review of pharmaceutical in the environment (2018). *Revista DAE*, 78-95.

Pisoschi A., Pop A., Serban A., Fafaneata C. (2014). Electrochemical methods for ascorbic acid determination. *Electrochimica Acta*, 443-460.

Pizarro Y., Ordonez J., Mackliff C., Medina A., Segura M. (2019). Ecofarmacovigilancia y la determinación del diclofenaco sódico mediante electroanálisis. *Revista Ciencia UNEMI*, 54-63.

Romero, H., Vera, T., García, C., Lapo, B., & Pesantez, F. (2017). Desarrollo y validación de un método voltamétrico para la determinación de antimonio en medio acuoso. *Conference proceedings UTMACH*, 736- 745.

Romero H., Benalcazar D. (2020). Determnación y cuantificación simultánea de paracetamol y levofloxacina mediante electrodo de platino. *UTMACH*

Saugo, M., Flamini, D. O., & Saidman, S. B. (2018). Formación electroquímica de películas de polipirrol sobre nitinol a partir de soluciones de ácido sulfosuccínico. *Revista Matéria*, v. 23.

Shahrokhian S., Jokar E., Ghalkhani M. (2010). Electrochemical determination of piroxicam on the surface of pyrolytic graphite electrode modified with a film of carbon nanoparticle-chitosam. *Microchimia Acta*, 141-146.

Yiğit, A., Yardım, Y., Çelebi, M., Levent, A., & Şentürk, Z. (2016).[Tabla 3 y 4] Author 's Accepted Manuscript. *Talanta. Elsevier*. <http://doi.org/10.1016/j.talanta.2016.05.046>.