



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

ANÁLISIS DE NAPROXENO Y ACETAMINOFÉN MEDIANTE
CROMATOGRFÍA LÍQUIDA DE ALTA EFICACIA PARA SU
IDENTIFICACIÓN Y CUANTIFICACIÓN

PESANTEZ CABRERA CINTHYA NATHALY
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

MACHALA
2021



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

ANÁLISIS DE NAPROXENO Y ACETAMINOFÉN MEDIANTE
CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA EFICACIA PARA SU
IDENTIFICACIÓN Y CUANTIFICACIÓN

PESANTEZ CABRERA CINTHYA NATHALY
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

MACHALA
2021



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

EXAMEN COMPLEXIVO

ANÁLISIS DE NAPROXENO Y ACETAMINOFÉN MEDIANTE CROMATOGRAFÍA
LÍQUIDA DE ALTA EFICACIA PARA SU IDENTIFICACIÓN Y CUANTIFICACIÓN

PESANTEZ CABRERA CINTHYA NATHALY
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

VALVERDE DURAN SERGIO ANDRES

MACHALA, 21 DE SEPTIEMBRE DE 2021

MACHALA
21 de septiembre de 2021

ANÁLISIS DE NAPROXENO Y ACETAMINOFÉN MEDIANTE CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA EFICACIA PARA SU IDENTIFICACIÓN Y CUANTIFICACIÓN

por Cinthya Nathaly Pesántez Cabrera

Fecha de entrega: 03-ago-2021 08:56p.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 1627511555

Nombre del archivo: CINTHYA_PESANTEZ_CABRERA.pdf (135.22K)

Total de palabras: 2102

Total de caracteres: 11207

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

La que suscribe, PESANTEZ CABRERA CINTHYA NATHALY, en calidad de autora del siguiente trabajo escrito titulado ANÁLISIS DE NAPROXENO Y ACETAMINOFÉN MEDIANTE CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA EFICACIA PARA SU IDENTIFICACIÓN Y CUANTIFICACIÓN, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

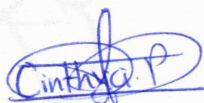
La autora declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

La autora como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 21 de septiembre de 2021



PESANTEZ CABRERA CINTHYA NATHALY
0750230559

RESUMEN

Los medicamentos como el naproxeno y el acetaminofén, son compuestos no esteroideos y tienen propiedades terapéuticas muy importantes. En el presente trabajo se evaluará la identificación de naproxeno como contaminante en un lote de acetaminofén a través del método de cromatografía líquida de alta eficacia acoplado a espectrometría de masas como detector por ser un método idóneo para compuestos contaminados. Para la cuantificación de acetaminofén se analizará el método de cromatografía líquida de alta eficacia acoplado a UV visible por ser apropiado en cuanto a la estructura de la muestra, es decir por tener un grupo cromóforo será fácilmente absorbido por el UV visible. Para la elección de los métodos se tomó en cuenta las características físico-químicas y ventajas, por lo tanto, se considera que son métodos lineales, precisos y exactos.

PALABRAS CLAVES : cuantificación, identificación, métodos cromatográficos

ABSTRACT

Medications such as naproxen and acetaminophen are non-steroidal compounds and have very important therapeutic properties. In this work, the identification of naproxen as a contaminant in a batch of acetaminophen will be evaluated through the high efficiency liquid chromatography method coupled with spectrometry. as a detector for being an ideal method for contaminated compounds. For the quantification of acetaminophen, the high efficiency liquid chromatography method coupled to UV visible will be analyzed because it is appropriate in terms of the structure of the sample, that is, because it has a chromophore group, it will be easily absorbed by UV visible. For the choice of the methods, the physicochemical characteristics and advantages were taken into account, therefore, it is considered that they are linear, precise and exact methods.

KEY WORDS: quantification, identification, chromatographic methods

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	4
2.OBJETIVO	4
2.1. Objetivo general	4
3.MARCO TEÓRICO	5
3.1.ACETAMINOFEN	5
Figura 1. Estructura química del acetaminofén.6	5
3.2. NAPROXENO	5
Figura 2. Estructura química del naproxeno.9	6
3.3.CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA EFICACIA	6
3.4. ESPECTROSCOPIA UV-VISIBLE	6
3.5. ESPECTROMETRÍA DE MASAS	7
4.METODOLOGÍA	7
5.CASO PRÁCTICO	8
5.1. PREGUNTA A RESOLVER	8
Tabla 1. Análisis del método de cromatografía líquida de alta resolución acoplado a UV visible como detector para la cuantificación de acetaminofén comparando con diferentes estudios.	10
6.CONCLUSIÓN	11
7.BIBLIOGRAFÍA	12

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Figura 1. Estructura química del acetaminofén.	5
Figura 2. Estructura química del naproxeno.	6

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Análisis del método de cromatografía líquida de alta resolución acoplado a UV visible como detector para la cuantificación de acetaminofén comparando con diferentes estudios	10
---	-----------

1. INTRODUCCIÓN

Los fármacos tienen una importante función en la salud del ser humano siendo esto la acción terapéutica y farmacológica del principio activo, es por ello que es fundamental el desarrollo de diversos estudios de calidad para avalar el cumplimiento el control de calidad de medicamentos, de esta manera conseguir un producto farmacéutico seguro, eficaz y de calidad.¹ Los medicamentos con propiedades analgésicas, antipiréticas, no esteroideos constituyen un grupo de fármacos que, por sus características muy importantes de acción terapéutica, convirtiéndose en sustancias eficaces que ayudan a la prevención y alivio de molestias frecuentes.² En este caso el acetaminofén y el naproxeno por ser medicamentos de gran importancia farmacéutica, para la identificación y cuantificación de estos analitos se usarán las técnicas CLAE – UV (visible) y CLAE- LC-MS.

Entre las técnicas ya mencionadas, el método analítico de CLAE – UV (visible) basa en la cuantificación de acetaminofén, debido a su alta selectividad y se puede aplicar a altas temperaturas y, además que permiten medir la cantidad de luz ultravioleta al pertenecer su estructura a grupos cromóforos quienes son los responsables del color que se emite por esta técnica.³

La técnica -MS se caracteriza por su gran selectividad, sensibilidad y precisión en la identificación de los componentes de la muestra, es compatible con los solventes volátiles. Los iones que llegan al detector producen una señal eléctrica y su resultado es la abundancia iónica obtenida.

2.OBJETIVO

2.1. Objetivo general

Evaluar la presencia de naproxeno y acetaminofén a través de cromatografía líquida de alta eficacia para su identificación y cuantificación.

3.MARCO TEÓRICO

3.1.ACETAMINOFEN

El acetaminofén o Paracetamol es un medicamento que químicamente se lo conoce como N-acetil-para-aminofenol o p-hidroxiacetanilida acetanilida.⁵ Tiene uso analgésico y antipirético, es no opioide, no esteroide, es medicado para tratar sintomatologías como, resfríos, gripe, dolores, cólicos menstruales, malestares y fiebres.⁶

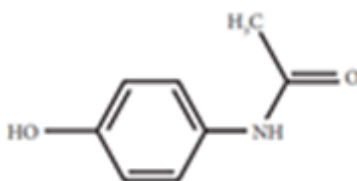


Figura 1. Estructura química del acetaminofén.⁶

En cuanto a su mecanismo de acción exacto se desconoce, el acetaminofén no inhibe las ciclooxigenasas en los tejidos periféricos careciendo de actividad antiinflamatoria. Parece inhibir la síntesis y otros efectos mediadores químicos que sensibilizan los receptores del dolor a los estímulos mecánicos o químicos.⁷

Epidemiológicamente el acetaminofén es el analgésico más usado a nivel mundial gracias a su disponibilidad, se sabe que su toxicidad es baja sin embargo el exceso de su uso puede desencadenar un fallo hepático.⁸ En varios países del mundo como USA, Reino Unido y otros países de Europa hay un gran porcentaje de hepatotoxicidad causado por sobredosis no intencional de acetaminofén.⁸

3.2. NAPROXENO

El naproxeno es un AINE, derivado del ácido propiónico usado para tratar dolor postoperatorio, artritis reumatoidea, espondilitis, artritis psoriásica y para el tratamiento de la dismenorrea primaria. Actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas, el naproxeno necesita de dosis superiores comparado a otros AINES es por ello que su vida media es más larga en sangre e incluso puede llegar hasta 12 horas por dosis.⁹

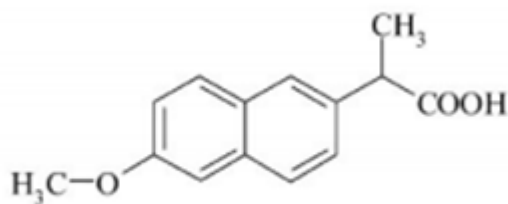


Figura 2. Estructura química del naproxeno.⁹

3.3.CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA EFICACIA

La cromatografía líquida de alta eficacia (CLAE) es un método que se puede usar tanto como técnica preparativa y como técnica analítica en la cual permite la purificación, identificación y cuantificación del compuesto deseado. Una buena elección de fase estacionaria, fase móvil y temperatura que se usará en el proceso permitirá una correcta separación del analito deseado.¹⁰

Por lo general CLAE comúnmente es más usado para la identificación de compuestos, es por eso que es importante elegir un sistema de detección que mida las propiedades físico-químicas de la molécula.¹¹

CLAE en fase reversa es más usada, en este método se usa una fase estacionaria no polar y una fase móvil moderadamente polar tomando en cuenta las características de la muestra a analizar. En la actualidad esta fase es la que mejor resultados da en cuanto al análisis de especies moleculares.¹¹

La cromatografía de intercambio iónico se basa en la captación de iones que se encuentran en el soluto y la carga de la fase previamente estacionaria. En caso de tener la misma carga son excluidos. Las resinas de poliestireno y la celulosa actúan como intercambiadores de iones que ejercen acción para reafirmar la exclusión que se aspira.⁵

3.4. ESPECTROSCOPIA UV-VISIBLE

Es uno de los primeros métodos que hace años se usaban para el análisis cuantitativo y cualitativo, en la actualidad es más usado en el análisis cuantitativo.¹² La Espectroscopia UV-vis utiliza la radiación electromagnética de las regiones ultravioleta y visible del espectro electromagnético. Estas regiones espectrales van desde una longitud de onda entre 10 a 200 nm del UV lejano, UV cercano entre 200 y 400 nm y visible entre 400 y 800 nm del espectro electromagnético.¹³

3.5. ESPECTROMETRÍA DE MASAS

La espectrometría de masa es un método que se puede aplicar para análisis cuantitativo y cualitativo, es más potente cuando es acoplado a un método de separación. Esta técnica es de alta sensibilidad que se basa en la ionización de las moléculas.¹⁴

Existen diferentes clases de espectrometría de masas sin embargo tienen características en común, una de ellas es que los compuestos neutros no pueden dirigirse a través de campos eléctricos usando espectrómetros de masa por eso es importante producir iones mediante fuentes de iones.¹⁴

La segunda característica es el analizador de masas, hay variedad de medios que pueden medir la relación m/z de iones. Los más comunes son el analizador de tiempo de vuelo (TOF), sector magnético y cuadrupolo son los más comunes.¹⁴

Otras de las características que tienen los diferentes espectrómetros de masas es que es un medio por el cual se puede detectar y cuantificar iones de un valor m/z específico, a este componente se lo denomina como detectores y se los pueden encontrar de diferentes formas. Es importante tomar en cuenta la manera de cómo se va a acoplar la fuente de iones a la muestra para la producción de iones para la medición.¹⁴

4.METODOLOGÍA

El presente trabajo investigativo es de carácter no experimental, es un estudio descriptivo basado en la recopilación de información bibliográfica relacionada con el análisis de métodos instrumentales para la identificación y cuantificación de acetaminofén y naproxeno.

5.CASO PRÁCTICO

En un laboratorio farmacéutico hay sospechas que un lote de tabletas de acetaminofen de 500 mg ha sido alterado con otro medicamento, presumiblemente naproxeno, razón por la cual surge la duda que dicho medicamento no cumple con la dosis de principio activo requerido para el efecto farmacológico deseado, esta situación puede afectar a la reputación de dicho laboratorio farmacéutico por lo cual, el jefe del departamento de calidad solicita a sus analistas resolver este inconveniente.

5.1. PREGUNTA A RESOLVER

¿Qué métodos instrumentales usted seleccionaría para identificar el posible medicamento causante de la alteración y cuantificar el principio activo en las tabletas de acetaminofén?

El acetaminofén o también conocido como paracetamol es uno de los fármacos más usados a nivel mundial por ser medicamento seguro, se lo encuentra en forma de polvo de color blanco y su sabor es ligeramente amargo¹⁵. Se caracteriza por ser un compuesto ácido no esteroideo, es soluble en disolventes de mediana polaridad como etanol, metanol, dimetilformamida y en agua.⁶

Así mismo el naproxeno es un compuesto con las mismas características que el acetaminofén siendo ambos que contienen en su estructura grupos cromóforos . Los métodos que se pueden usar para estas sustancias son espectrofotometría y HPLC.

La espectrofotometría es uno de los métodos más usados, usa radiación del espectro comprendiendo entre 195 nm-400 nm en UV y en Luz Visible entre 400 nm-780 nm provocando transiciones electrónicas entre orbitales atómicos, para luego identificar

espectros de longitud de onda para relacionar con determinados enlaces, sin embargo, no es un método idóneo para la cuantificación ya que es una técnica con menos prestación porque en este caso la muestra al ser mezclada por dos productos y al medir la absorción puede haber interferencia.¹⁶

Dentro de los métodos que se puede usar para la identificación y cuantificación de acetaminofén según indica la farmacopea de los Estados Unidos (USP 38), la cromatografía líquida de alta eficacia, es uno de los más idóneos al momento de analizar todo tipo de compuesto como en este caso el acetaminofén y el naproxeno.¹⁷

Este método se basa en separación de compuestos según la afinidad de mayor o menor que tenga la fase estacionaria de la columna y por la fase móvil.

Dentro del proceso con lo que respecta la cromatografía líquida de alta resolución, existirán 2 picos estándar que corresponde al compuesto principal y el otro al contaminante, se tendría que usar una curva de calibración en lo cual nos va a permitir cuantificar e identificar el compuesto, si se quiere corroborar se puede hacer una segunda corrida inyectando una muestra estándar de los compuestos debe dar el mismo tiempo de retención.

Para una cuantificación más precisa del compuesto principal se va a usar cromatografía líquida de alta resolución acoplado a UV visible como detector, es uno de los métodos más usados a nivel mundial por tener como ventaja una por tener gran cantidad de información espectral, gran selectividad, es insensible a la temperatura.¹⁸

La finalidad de la cromatografía líquida de alta eficacia acoplado a UV visible como detector tiene como objetivo determinar la longitud de onda óptima de absorción para poder obtener la máxima sensibilidad, selectividad y precisión.¹⁸

El contaminante presente en la muestra en este caso el naproxeno por sus características físico-químicas se lo va a identificar con cromatografía líquida de alta resolución acoplado a una espectrometría de masas ya que el naproxeno es un compuesto ácido por tener un grupo carboxilo se puede ionizar, obteniendo iones hacia un analizador dando un espectro de masa relacionado a la carga iónica obtenida.¹⁴

La espectrometría de masas siendo este un detector idóneo por su capacidad de identificar y cuantificar compuestos desconocidos en fármacos, plaguicidas, plasma

entre otros tipos de muestra. Se necesita de una pequeña cantidad de muestra para su procedimiento, mediante este método también se puede obtener el peso y la estructura del compuesto.¹⁹

Tabla 1. Análisis del método de cromatografía líquida de alta resolución acoplado a UV visible como detector para la cuantificación de acetaminofén y para la identificación de naproxeno usando como detector espectrometría de masas.

Fármacos	Detector	Fase móvil y Fase estacionaria	Tiempo de retención	Autor
Acetaminofen (Cuantificación)	UV-VIS 280 nm	Tampón fosfato 40 mM a ph 6,0: acetoniitrilo (92:8). Symmetry Shield RP8 (250x4,6 mm, 5 µm)	12 min	¹
Naproxeno (Identificación)	Espectrometría De Masas 254 nm	Acetonitrilo : 10mM de buffer de acetato de amonio (pH 3,8) (450:550 v/v) YMC-ODS A RP-18 (250mm x 4,6mm, 5 µm)	5.9 min	²

Las condiciones particulares a las cuales se puede realizar la cuantificación de acetaminofén se las puede observar en la tabla 1, de esta manera se recomienda llevar a cabo una solución patrón para ambos compuestos, sin embargo, para la identificación se debe realizar primero una curva de calibración del compuesto de acetaminofén para establecer que este se encuentre dentro del rango establecido de la dosis del consumo del mismo.

6.CONCLUSIÓN

Es de mucha importancia que en la fabricación de medicamentos se cumpla con las especificaciones establecidas, es decir la aplicación del análisis de cuantificación e identificación que garanticen la eficacia y seguridad del medicamento.

Los métodos espectrofotométricos resultar ser útiles para el control de calidad porque permiten la identificación y cuantificación tanto un componente principal e impurezas presentes en una muestra de fármacos .Se puede decir que son técnicas favorables por ser sencillos , eficaz , económicos y por su uso en diferentes tipos de compuestos.

Para un mejor análisis estos tipos de técnicas permiten que se pueda acoplar detectores siempre y cuando vaya a fin con las características fisicoquímicas de la sustancia a analizar. Los resultados obtenidos en cada tipo de método para ser validados deben estar dentro de los parámetros establecidos.

Mediante este análisis se puede concluir que la cromatografía de alta eficacia es el método más usado a nivel mundial por tener una gran credibilidad en cuanto a la eficacia en sus resultados , de tal modo que los detectores como UV visible y espectrometría de masas son un buen elemento para una cuantificación e identificación en una muestra contaminada.

7.BIBLIOGRAFÍA

- (1) Ramos-Martínez, B.; Alonso-Herreros, J. M.; De Rosales-Cabrera, A. M. M. The Importance of Quality Control in Raw Materials Used in Pharmaceutical Formulations. *Farm. Hosp.* **2020**, *44* (1), 32–33. <https://doi.org/10.7399/fh.11347>.
- (2) Arcos, N.; Esther, M.; Martínez, M.; Sarahí, G.; Andrea, H. S.; Morales, G. Z.; Ramón, J.; Castro, A.; Josabad, Á.; Padilla, R. Evaluación de La Interacción Analgésica Entre Naproxeno y Kaempferitrina. No. 1, 405–409.
- (3) Uv-vis, E.; Indica, O. F.; Dulces, A.; Resoluci, U. A. Tabla de Contenido Trabajos Estudiantiles Determinación de Betalaínas Mediante Un Novedoso Método de Análisis : Deconvolución Del. No. 26, 1–63.
- (4) Techniques, E. W.; Bitemark, F. O. R. *Gac. Int. Cienc. Forense* ISSN 2174-9019 N° 16. Julio-Septiembre, 2015. **2015**, *353* (7), 18–21.
- (5) Blanda, C. D. E. G.; Lic, A.; Alexander, C.; Miguel, U. De; Dra, D.; Frutos, S. Optimización Del Análisis Para La Determinación Del Contenido de Principios Activos de Un Medicamento Antigripal En Cápsula de Gelatina Blanda. **2020**.
- (6) Fay, D. L. 濟無No Title No Title No Title. *Angew. Chemie Int. Ed.* *6*(11), 951–952. **1967**.
- (7) McCrae, J. C.; Morrison, E. E.; MacIntyre, I. M.; Dear, J. W.; Webb, D. J. Long-Term Adverse Effects of Paracetamol – a Review. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2018**, *84* (10), 2218–2230. <https://doi.org/10.1111/bcp.13656>.
- (8) Rojas Bermúdez, C.; Quesada Vargas, M.; Esquivel Rodríguez, N. Intoxicación Por Acetaminofén: Diagnostico y Abordaje En El Adulto. *Rev. Medica Sinerg.* **2019**, *4* (7), e257. <https://doi.org/10.31434/rms.v4i7.257>.
- (9) Chacón-Carrión, R. I.; Asmat-Abanto, A. S.; Espejo-Carrera, R. E. Efectividad Analgésica de Naproxeno Sódico y Etoricoxib Post Extracción

- Dental Simple: Ensayo Clínico Aleatorizado Paralelo. *Int. J. Odontostomatol.* **2019**, *13* (2), 241–246. <https://doi.org/10.4067/s0718-381x2019000200241>.
- (10) Rodríguez, A.; Martínez, Y.; Ponce, H. Desarrollo y Validación de Un Método Para Cuantificación de Acetaminofén En Supositorios Mediante HPLC-DAD Utilizando Una Variación Del Método QuEChERS. *Portal la Cienc.* **2017**, No. June, 70–89. <https://doi.org/10.5377/pc.v11i0.4267>.
- (11) Romero, C.; Elena, C.; Farmacéutica, B.; Farmacologico, T.; Factores, Y.; Riesgo En, D. E. Unidad Académica De Ciencias Químicas Y De La Salud Carrera De Bioquímica Y Farmacia. **2019**.
- (12) Lina, A.; Del, C.; Tania, T.; Nicolau, P. OPTIMIZACIÓN Y VALIDACIÓN DE MEDIANTE DERIVATIZACIÓN Y Máster Interuniversitario En Técnicas. **2017**.
- (13) Al-obaidi, Z. M. J.; Ebrahim, A. A.; Ani, A.; Al-juhaishi, A. M. R.; Hussein, A. N. A Comparative Study for the Quantification of Paracetamol in Multicomponent Oral Solution Employing Standard Addition Method Utilized in UV-Visible Spectroscopy and RP-HPLC. *J. Pharm. Sci. Res.* **2019**, No. February.
- (14) De la Rosa, L. A.; Álvarez-Parrilla, E.; García-Fajardo, J. A. Identificación de Compuestos Fenólicos En Extractos de Almendra (*Prunus Dulcis*) y Nuez Pecana (*Carya Illinoensis*) Mediante Cromatografía Líquida Acoplada a Espectrometría de Masas En Tándem (HPLC-MS/MS). *TIP Rev. Espec. en Ciencias Químico-Biológicas* **2019**, *22*, 1–13. <https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2019.0.179>.
- (15) Alves, G.; Capdevilla, D.; Vera, J. Riesgos Del Consumo Del Acetaminofeno (Paracetamol) of Consuming. *Acad. Discl.* **2020**, 124–133.
- (16) Clingingsmith, T. W. Series Flow Tandem Fan: A High-Speed V/STOL Propulsion Concept. *SAE Tech. Pap.* **1984**, 1–8. <https://doi.org/10.4271/841496>.

- (17) Validez y Validación de un Método para la Cuantificación de la Cetaminofén en Tablets de 500 mg por Espectrofotometría Ultravioleta para la Prueba de Uniformidad de Contenido. **2016**, 1–15.
- (18) Baca, Y.; Chavez, V.; Fernández, S.; Montoya, H.; Torres, M. Determinación de Nitritos Por Espectrofotometría UV Visible En Productos Embutidos de Tipo Jamón. *Cienc. Lat. Rev. Científica Multidiscip.* **2021**, *5* (2), 2299–2308. https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v5i2.435.
- (19) Valderrama-negrón, A.; Alta, M. D. E.; Maldi, R.; Taninos, D. E.; Dávalos, J. Z.; Romero, V. L.; Sánchez, J. I.; Chávez, J. CHARACTERIZATION , BY HIGH RESOLUTION MALDI / FT- ICR MASS SPECTROMETRY , OF TARA (Caesalpinia Spinosa). *83* (1), 106–114.
- (20) Almarza, P. Trabajo Fin de Grado. *Zaguan.Unizar.Es* **2014**, No. Ii, 157.