

**Título:** DETERMINACIÓN SIMULTÁNEA DE LOS ENANTIÓMEROS DE MEZCLAS DE KETOPROFENO, NAPROXENO E IBUPROFENO EN FÁRMACOS Y MUESTRAS DE AGUA MEDIANTE HPLC.

**Nombre:** Peñín Ibáñez, Miguel

**Universidad:** Universidad Complutense de Madrid

**Departamento:** Universidad Complutense de Madrid

**Fecha de lectura:** 22/09/2017

**Programa de doctorado:** Programa de Doctorado en Química Avanzada por la Universidad Complutense de Madrid

**Dirección:**

> **Director:** MARIA JESUS SANTOS DELGADO

> **Director:** LUIS MARÍA POLO DÍEZ

**Tribunal:**

> **presidente:** Angel González Ureña

> **secretario:** María Eugenia de León González

> **vocal:** ANTONIO ZAPARDIEL PALENZUELA

> **vocal:** ROSA MARÍA PÉREZ PASTOR

> **vocal:** MARTA HERRAIZ CARASA

**Descriptores:**

> QUIMICA ANALITICA

**El fichero de tesis** ya ha sido incorporado al sistema

> <https://eprints.ucm.es/id/eprint/49058/>

**Localización:** E-PRINTS COMPLUTENSE

**Resumen:** Los profenos (PROs), uno de los grupos de antiinflamatorios más utilizados, poseen propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas. Además su molécula presenta un centro quiral, siendo el enantiómero S farmacológicamente activo; el enantiómero R puede ser activo, inactivo o tóxico, dependiendo de la molécula. Debido a su amplio uso y que pueden encontrarse en el medio ambiente como contaminantes emergentes existe un creciente interés por conocer el comportamiento de dichos compuestos y desarrollar nuevos métodos de análisis para su determinación y evaluación de sus contenidos enantioméricos en diferentes matrices. La técnica analítica más empleada para la determinación de los PROs dada su polaridad es la cromatografía líquida de alta eficacia que permite la determinación directa de sus enantiómeros utilizando fases estacionarias quirales. Según la bibliografía no se dispone de métodos de análisis para la determinación simultánea de los racematos y sus enantiómeros, por lo que esta tesis se centra en desarrollar, optimizar y validar nuevas metodologías cromatográficas mediante acoplamiento HPLC bidimensional acquiral-quiral en modo heart-cut para la determinación simultánea de mezclas de los PROs, ketoprofeno, naproxeno e ibuprofeno

en matrices farmacéuticas y de agua.

La primera dimensión aquiral consta de una columna C8 que funciona en fase inversa, donde se ha realizado la separación de los PROs usando acetonitrilo como modificador de la fase móvil. En el sistema quiral se utiliza una columna AGP considerada como bastante versátil, trabajando en modo directo y fase inversa, donde ha tenido lugar la separación de los enantiómeros usando 2-propanol como modificador de la fase móvil y trietilamina como aditivo. Se ha obtenido el siguiente orden de elución R-naproxeno, S-naproxeno, el enantiómero R-ketoprofeno coeluyendo con R-ibuprofeno y el enantiómero S-ketoprofeno coeluyendo con S-ibuprofeno, lo que supone un cambio en el orden de elución de los racematos con respecto a la columna aquiral, eluyéndose el enantiómero R en primer lugar. Al no conseguirse la separación simultánea de los seis enantiómeros de los tres PROs estudiados se ha empleado un sistema cromatográfico bidimensional aquiral-quiral. La conexión entre ambas columnas se realiza mediante una válvula automática que permite controlar el tiempo y el volumen de transferencia. Se establecen las condiciones óptimas tanto de la primera como de la segunda dimensión mediante diseños factoriales multi-respuesta que permiten compatibilizar las fases móviles de ambas columnas. Sin embargo, el empleo de métodos de diseño factorial tampoco permitió la separación simultánea de los seis enantiómeros al obtener una resolución menor a 0.7 para los enantiómeros del ibuprofeno. En consecuencia, se ha realizado la separación simultánea de los siguientes pares, naproxeno-ketoprofeno, naproxeno-ibuprofeno y ketoprofeno-ibuprofeno estableciéndose las condiciones óptimas de trabajo mediante los diseños factoriales ya ensayados. Se han determinado los parámetros termodinámicos entalpía y entropía de cada reacción de retención, obteniendo ortogonalidad entre los dos sistemas cromatográficos aquiral y quiral. Se han establecido calibrados lineales con patrones de cada par de racematos estudiado y de sus enantiómeros, estableciendo sus características analíticas. Se han validado los métodos propuestos mediante estudios de recuperación aplicándolos a muestras de distintos fármacos y de agua de distinta procedencia. Las muestras de fármacos se han preparado por disolución directa o mediante optimización por diseño factorial. Las muestras de agua se prepararon mediante extracción en fase sólida utilizando cartuchos poliméricos, Se ha determinado de forma simultánea, tanto el contenido de cada PRO en la muestra como su pureza enantiomérica, minimizando el tratamiento de muestra y el deterioro de las costosas fases quirales empleadas en el reconocimiento quiral.