



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Ciencias Experimentales

Trabajo Fin de Grado

Empleo de nanomateriales en estrategias de ionización para espectrometría de masas

Alumno/a: **María Victoria Camacho Rodríguez**

Julio, 2023



UNIVERSIDAD
DE JAÉN



Trabajo Fin de Grado

Empleo de nanomateriales en estrategias de ionización para espectrometría de masas

María Victoria Camacho Rodríguez

Jaén, julio, 2023

Índice

1. INTRODUCCIÓN	2
1.1. Espectrometría de masas	2
1.1.1. Espectrómetro de masas	3
1.2. Técnicas de ionización ambientales	4
1.2.1. Basadas en electrospray (ESI)	5
1.2.1.1. Ionización por desorción por electrospray (DESI)	6
1.2.1.2. Ionización por pulverización de papel (PS)	6
1.2.2. Basadas en plasma	7
1.2.2.1. Análisis directo en tiempo real (DART)	7
1.2.3. Basadas en láser	8
1.2.3.1. Ionización por desorción con láser asistida por matriz a presión atmosférica (AP-MALDI)	8
1.2.3.2. Ionización por desorción láser asistida por superficie (SALDI)	10
1.3. Nanomateriales	11
1.3.1. Nanomateriales en base carbono	11
1.3.1.1. Nanotubos de carbono	12
1.3.1.2. Grafeno	12
1.3.2. Nanopartículas en base metálica	13
1.3.2.1. Nanopartículas de plata	13
1.3.2.2. Nanopartículas de oro	14
1.3.2.3. Nanopartículas de óxido metálico	14
1.3.2.4. Nanomateriales basados en sílica	15
1.3.3. Redes metal-orgánicas (MOFs)	16
1.3.4. Polímeros de impronta molecular (MIPs)	17
1.4. Ventajas e inconvenientes del uso de nanomateriales en estrategias de ionización para espectrometría de masas	18

2. OBJETIVO	19
3. EXPERIMENTAL	20
4. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS BIBLIOGRÁFICOS	24
4.1. <i>Nanomateriales en técnicas basadas en electrospray ESI</i>	25
4.1.1. <i>Nanomateriales en PS</i>	25
4.1.2. <i>Nanomateriales en DESI</i>	28
4.2. <i>Nanomateriales en técnicas basadas en plasma</i>	29
4.2.1. <i>Nanomateriales en DART</i>	29
4.3. <i>Nanomateriales en técnicas basadas en laser</i>	31
4.3.1. <i>Nanomateriales en AP-MALDI</i>	31
4.3.2. <i>Nanomateriales en SALDI</i>	32
5. CONCLUSIONES	36
6. BIBLIOGRAFÍA	38

RESUMEN

La espectrometría de masas es considerada una técnica analítica de gran relevancia en numerosos campos científicos, debido a su capacidad para identificar y cuantificar compuestos. Las fuentes de ionización son una parte fundamental del espectrómetro de masas, y por ello su investigación es crucial, siendo la ionización ambiental un campo con gran proyección. Este tipo de técnicas permite la ionización directa en condiciones ambiente, lo que conlleva una manipulación mínima de estas, consiguiendo así, análisis más rápidos. Una de las alternativas es la utilización de nanomateriales para favorecer la ionización. Su implementación ha supuesto ventajas significativas en análisis de muestras complejas, mejoras en la sensibilidad y selectividad de la técnica, consiguiendo un aumento en la detección y cuantificación de compuestos.

Este Trabajo de Fin de Grado recoge una discusión sobre el uso de nanomateriales como potenciadores en técnicas de ionización ambientales combinadas con espectrometría de masas.

ABSTRACT

Mass spectrometry is considered a powerful analytical technique due to its ability to identify and quantify compounds, making it important in numerous scientific fields. The ion sources play a key role in a mass spectrometer, making research in this area essential. Among the ion sources with great potential, ambient ionization stands out. These techniques enable the direct ionization of samples without or with minimal treatment, under ambient conditions similar to those in a laboratory. Although these ionization processes are still being developed for application in various fields. This Bachelor's Thesis focuses on the influence of nanomaterials on ionization. The implementation of nanomaterials has brought significant advantages to the analysis of complex samples, improving the sensitivity and selectivity of the technique and enabling enhanced compound quantification.

This bibliographic Bachelor's Thesis compiles an objective discussion on the use of nanomaterials as enhancers in ambient ionization mass spectrometry.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Espectrometría de masas

La espectrometría de masas (MS) es una técnica analítica ampliamente utilizada para detectar e identificar moléculas orgánicas. Esta técnica puede proporcionar información tanto de la masa como de la estructura de un compuesto o elemento analizado, además de determinar su presencia y/o concentración. El fundamento principal de esta técnica es convertir una muestra orgánica o inorgánica en una especie iónica en fase gas e identificarlos tras su detección en función de su relación masa-carga (m/z). La MS también permite diferenciar isótopos, siendo estos los átomos de un elemento cuyo número de neutrones en el núcleo ha variado tras la ionización. De esta forma, la MS puede proporcionar información tanto cualitativa como cuantitativa. Esta técnica puede utilizarse sola o combinada con otras técnicas de separación como la cromatografía de gases o la cromatografía líquida (Gross, 2017).

El análisis en MS transcurre, principalmente, en tres etapas. En la primera etapa, las moléculas de la muestra se convierten en iones. Los iones se pueden dirigir más fácilmente hacia el detector usando vacíos progresivos, y combinando campos eléctricos y magnéticos. En la segunda etapa, se analizan y separan los iones en fase gas en función de su m/z . Finalmente, en una tercera etapa, los iones previamente acelerados impactan en el detector. Dicho detector es capaz de leer el flujo de iones cargados y generar una corriente eléctrica proporcional a los mismos, que posteriormente se traducirá por un sistema de datos en un espectro de masas. Normalmente las primeras dos etapas se realizan bajo condiciones de alto vacío, con el objetivo de que los iones se muevan libremente sin que lleguen a chocarse, neutralizarse o a interactuar con especies no deseadas. Esto provocaría tanto una reducción de la sensibilidad como una disminución de la capacidad de distinguir dos m/z similares (isóbaros) en el espectro (Dass, 2007). No obstante, y cada vez más asiduamente, la ionización puede realizarse a presión atmosférica (Chen et al., 2021). Presentando distintas ventajas durante el proceso de ionización.

La MS presenta múltiples ventajas, pero las principales podrían resumirse en:

- La capacidad de medir o inferir la *masa molecular* exacta, la distribución isotópica y proporcionar información estructural mediante la fragmentación de un compuesto.
- Elevada sensibilidad y versatilidad de detección, por lo que se puede aplicar a una gran variedad de compuestos. Independientemente de que sean polares o apolares, sólidos o líquidos, o incluso volátiles y no volátiles.

Es una técnica muy útil para la identificación de compuestos químicos en mezclas complejas y se utiliza ampliamente en multitud de campos de investigación. (Gross, 2017).

1.1.1. Espectrómetro de masas

Para realizar análisis usando la MS es necesario un instrumento capaz de generar iones en fase gaseosa a partir de muestras en diferentes estados; un espectrómetro de masas. En la *Figura 1.1.* se muestra un esquema general de los componentes de un espectrómetro de masas, el cual consta principalmente de cuatro partes independientes (López, R. 2019):

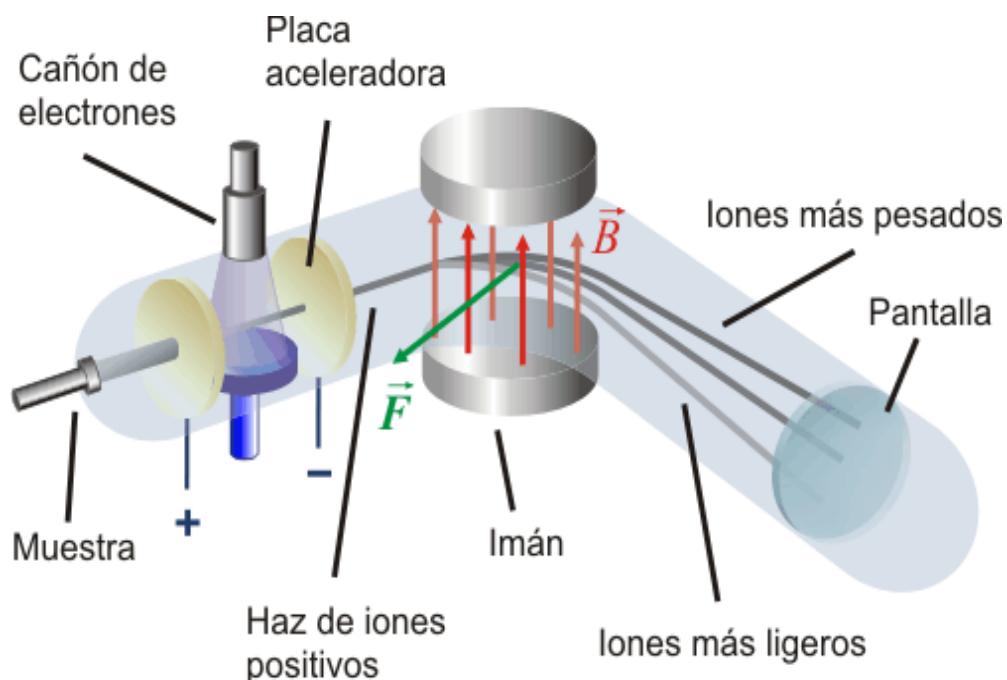


Figura 1.1 Elementos de un espectrómetro de masas de separación magnética. (Martín Blas, Teresa y Serrano Fernández, Ana. Blog divulgación. Universidad Politécnica de Madrid)

1. *Sistema de introducción*, donde la muestra ya sea por infusión directa o con acoplamientos a otras técnicas de separación. En dicha sección del sistema, la muestra es vaporizada o nebulizada en forma de spray.
2. *Sistema de ionización*, en el cual se producen iones en fase gaseosa. Tras volatilizar la muestra debe poder ionizar y acelerar las moléculas neutras en estado gaseoso que se han producido. La aceleración se produce mediante la aplicación de un potencial y de esta forma, los iones producidos se dirigen hacia el analizador sin dispersarse.
3. Sistema de análisis y separación de iones (analizador), que trabajará en función de su relación m/z .
4. *Detector*, el cual capaz de identificar y agrupar los iones que se han formado y registrar la información. El detector convierte el haz de iones en una señal eléctrica e interpreta las abundancias relativas de cada ion según los valores de m/z . Los resultados son representados en forma de gráfico bidimensional llamado espectro de masas (Gross, 2017).

1.2. Técnicas de ionización ambientales

Una de las partes más importantes de un espectro de masas es la fuente ionización, siendo las fuentes de ionización ambientales unas de las más destacables. Estas se caracterizan por ionizar la muestra en condiciones ambientales en su entorno nativo con una mínima preparación previa y, seguidamente, los iones son llevados al espectrómetro de masas. El hecho de no necesitar una preparación de la muestra previa hace que la ionización se consiga en periodos de tiempo más cortos (Mcbride et al., 2019).

Técnicas de ionización como la ionización por desorción con electrospray (DESI), desorción/ionización láser asistida por matriz a presión atmosférica (AP-MALDI) o análisis directo a tiempo real (DART), entre otras, forman parte de las técnicas de ionización a presión atmosférica empleadas con nanomateriales. Estas técnicas serán descritas a continuación realizando una clasificación en función de si están basadas en electrospray, en plasma o en laser.

1.2.1. Basadas en Electrospray (ESI)

La ionización por ESI es una de las técnicas con mayor versatilidad en MS, permitiendo una ionización eficaz en distintos tipos de compuestos. Principalmente esta técnica se consigue aplicando un alto voltaje a presión atmosférica (aproximadamente 3 kV), a un líquido. El campo ayuda a que el líquido se aglutine en el extremo del capilar formando una gota cargada con elevada densidad de carga superficial. Los iones tenderán a agruparse en la superficie de la gota hasta que su densidad superficial llegue al límite y la gota estalle. En este punto, la gota pasará de una forma esférica completa a una forma esférica al principio pero que se va alargando en el extremo donde más se han acumulado las cargas formando una estructura conocida como *cono de Taylor*, el cual se indica en la *Figura 1.2*. La gota irá tomando esta forma hasta sobrepasar el límite de tensión superficial y romperse formándose un spray de microgotas cargadas (Kearle et al., 1993).

Para magnificar este efecto, un gas aplicado de forma coaxial a bajo caudal evitará que las gotas se dispersen en el espacio y facilitará la desolvatación y evaporación de los iones. Entonces los iones no fragmentados del analito quedarán liberados en fase gas. A veces se usan gases de secado como N_2 a través de un capilar calentado para que las microgotas se evaporen, eliminar así los restos de disolvente y los iones pasen más rápidamente a fase gas.

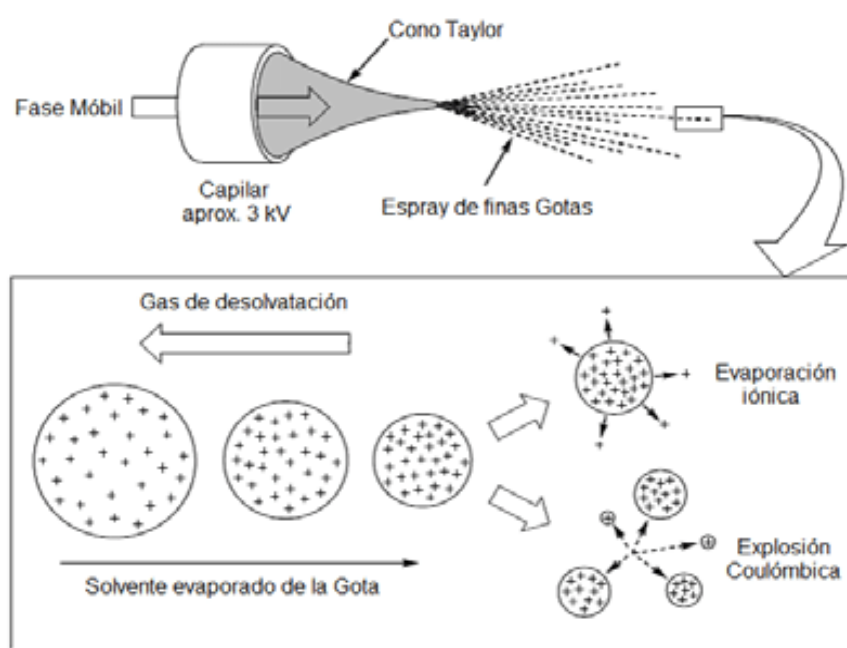


Figura 1.2 Esquema del proceso de ionización por Electrospray (Misal, 2008).

1.2.1.1. Ionización por desorción por Electrospray (DESI)

Cook et al describieron este método de ionización en 2004 (Takats et al., 2004) como derivado de la técnica ESI con la ventaja de que se podía usar bajo condiciones ambientales sin ningún tipo de preparación previa. En la *Figura 1.3* se incluye el fundamento de esta técnica, consistente en la generación de iones a partir de la interacción de gotas de disolvente cargadas eléctricamente y la superficie de una muestra sólida.

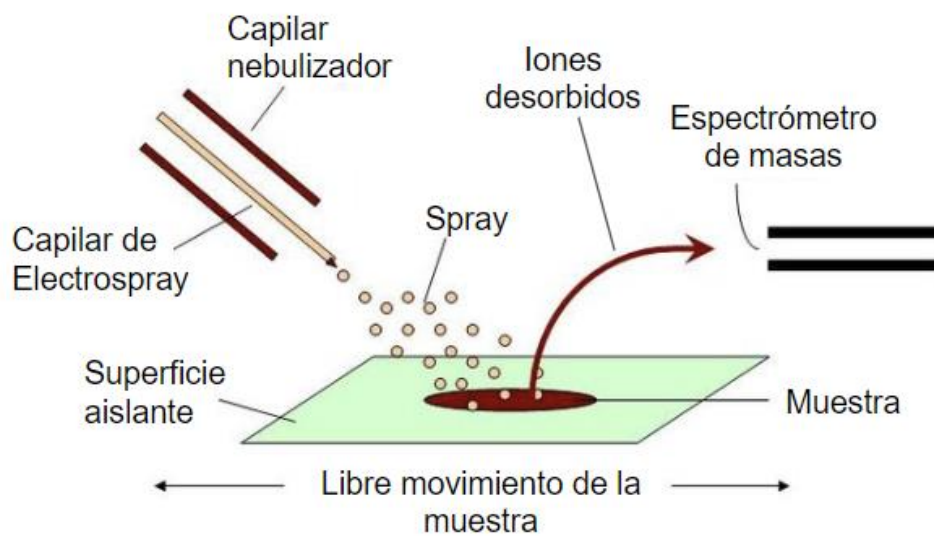


Figura 1.3 Esquema del proceso de ionización por desorción por Electrospray (DESI)

Archivo: Fuente de iones DESI.jpg. (2020, 5 de octubre). *Wikimedia Commons*. Recuperado el 13 de junio de 2023, 18:08.

Para llevar a cabo este tipo de ionización, es necesario que la muestra se coloque en una superficie aislante. A continuación, se somete a un haz de microgotas de disolvente cargadas con el fin de disolver las moléculas de analito de la superficie de la muestra. El flujo de electrospray sometido a una corriente eléctrica es dirigido por un gas de alta velocidad (gas nebulizador) hacia la muestra. Cuando las microgotas impactan con la superficie de la muestra y disuelven el analito, se generan los denominados iones secundarios, que contienen ya los analitos ionizados. Estas gotas son recogidas de la superficie por un tubo de transferencia. Esto permite que los iones sean succionados y transportados al espectrómetro (Takats et al., 2004).

1.2.1.2. Ionización por pulverización de papel (PS)

Desde la introducción de esta técnica en 2010 (Liu et al., 2010), ha ganado una gran importancia entre las técnicas de ionización ambiental, debido a su rapidez y a

sencillez. Su fundamento consiste en emplear un triángulo de papel con un extremo en forma de punta afilada en el cual se deposita la muestra, generalmente, en disolución. A continuación, se aplica un disolvente para generar el spray a la vez que desorbe los analitos de la superficie del papel. Finalmente, la ionización de los analitos ocurre gracias a la aplicación de un voltaje alto (ya sea positivo o negativo) directamente sobre el papel, el cual oscila entre 2 y 5 kV (Jackson *et al.*, 2018). Este procedimiento queda representado en la *Figura 1.4*. La acumulación de carga en la punta del triángulo provoca la formación de spray, evaporando el disolvente y generando un rocío similar al que ocurre en ESI. En PS, tanto la posición relativa del papel colocada en la entrada de MS como el voltaje aplicado, es crucial para obtener análisis reproducibles; ya que la eficiencia de ionización está directamente influenciada por estas variables (Díaz-Liñan *et al.*, 2020).

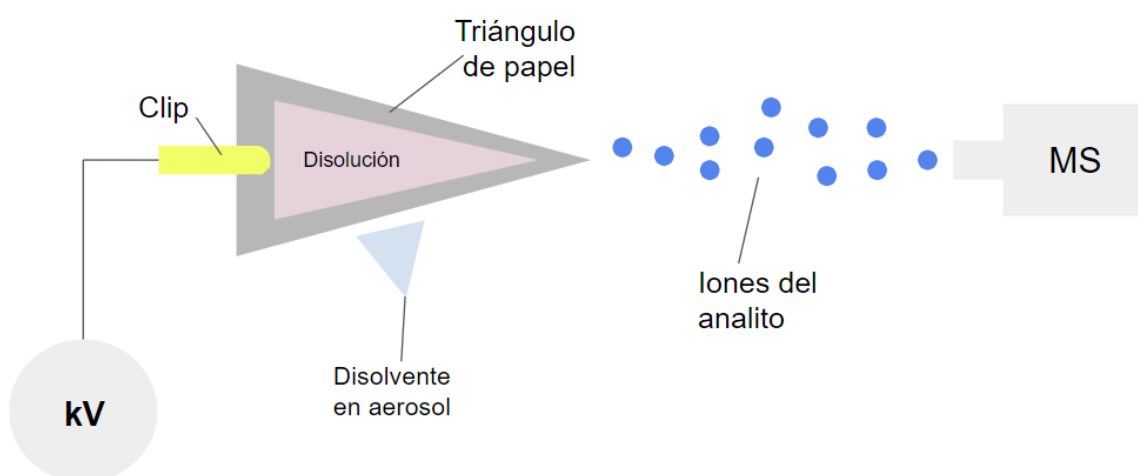


Figura 1.4 Esquema del proceso de ionización por PaperSpray (PS).

1.2.2. Basadas en plasma.

1.2.2.1. Análisis directo en tiempo real (DART)

El análisis directo en tiempo real (DART) fue introducido en 2005, (Cody *et al.*, 2005) como un método que combina tanto ionización como desorción. Esta técnica permite un análisis rápido y directa de analitos de muestras tanto sólidas como líquidas sin necesidad de una preparación previa de la muestra. El fundamento de esta técnica se basa en hacer fluir un gas, normalmente noble, en una fuente de iones y someterlo a un potencial eléctrico de alto voltaje mediante un electrodo y generar una descarga luminiscente. Tras esto aparece un plasma formado por electrones, iones y especies neutras excitadas de residuo del gas (especies metaestables). La corriente de plasma pasa a una segunda cámara, la cual se puede observar en la *Figura 1.5*. El dispositivo

también cuenta con un calentador de gas, el cual favorece la desorción de los analitos (Smoluch et al., 2015).

El plasma se compone de especies metaestables y iones positivos y negativos. Polarizar con un potencial positivo o negativo el electrodo de salida facilita la eliminación de electrones y iones negativos o positivos del gas, que pueden interferir en la ionización, dejando las especies excitadas del gas de descarga para la ionización de la muestra. Los iones se producen mediante ionización *Penning*. Este tipo de ionización se produce cuando interaccionan las especies metaestables del gas y el analito. Como resultado de esta interacción, surge una especie iónica procedente del analito y las especies excitadas del gas vuelven a su estado fundamental (Gross, 2017). De este modo, cuando las especies metaestables golpean la superficie de la muestra, los analitos se ionizan (Smoluch et al., 2015).

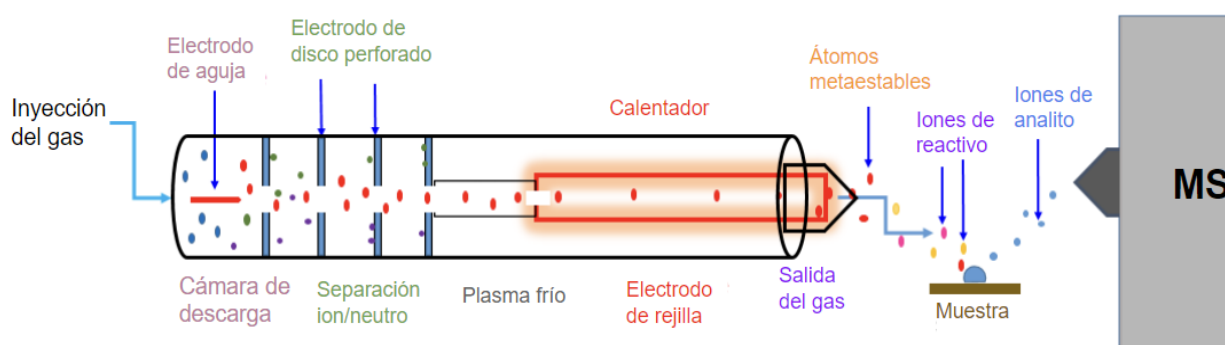


Figura 1.5 Esquema del proceso de análisis directo en tiempo real (DART)

DART ion source.png. (2020, October 7). Wikimedia Commons, Recuperado el 14 de mayo de 2023, 19:28

1.2.3. Basadas en láser.

1.2.3.1. Ionización por desorción con láser asistida por matriz a presión atmosférica (AP-MALDI)

Desde que la técnica MALDI se desarrolló en los años 80 ha ido ganando importancia hasta que en la actualidad es considerada una de las técnicas más importante para transformar compuestos no volátiles, con una alta masa molecular y térmicamente lábiles en iones en fase gaseosa. Aunque esta fuente de ionización originalmente se utiliza en condiciones de vacío, puede producir iones del analito a presión atmosférica (Dass, 2007). Esta modificación de MALDI, se le conocer como AP-MALDI, la cual se encuentra reflejada en la *Figura 1.6*. El fundamento de esta técnica es similar al de

MALDI a vacío, tanto las condiciones del láser como las de la matriz son idénticas. En un primer paso se disuelve la muestra en una solución denominada matriz, la cual interviene directamente a la ionización de la muestra. Seguidamente se evapora el disolvente dejando una solución sólida de cristales de la matriz donde se habrán incrustado las moléculas de analito de forma que no interaccionen unas con otras, (Dass, 2007). El siguiente paso consiste en someter los cristales a un calentamiento rápido por un láser hasta que la acumulación de energía en la fase condensada de la matriz provoque la sublimación directa del analito (Dreiserwerd, 2003). En un tercer paso, la ionización puede producirse por reacciones entre moléculas iónicas, la fotoionización en fase gaseosa o la transferencia de protones en estado excitado. Este último es el más común, una transferencia de protones del analito en la fase sólida antes de la desorción o un intercambio con la matriz ionizada en el seno de esta.

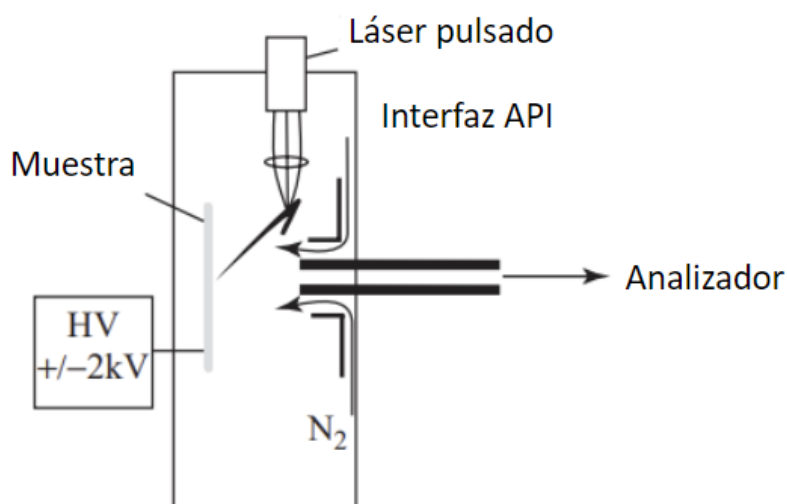


Figura 1.6 Etapas de la técnica de ionización AP-MALDI. (Hoffmann et al., 2007).

Tanto el láser como la matriz deben ser seleccionados correctamente y tras un estudio exhaustivo (Fatou, et al., 2018):

- **Láser:** Pueden ser tanto UV, como IR, aunque los más usados son los laser UV debido a su bajo precio y a su fácil funcionamiento, los espectros no varían mucho entre unos y otros.
- **Matriz:** La elección de la matriz se basa principalmente en el analito, pero debe cumplir una serie de características. Debe ser una absorbancia fuerte a una determinada longitud de onda, una masa lo suficientemente baja para

sublimarse, debe ser estable a vacío y tener capacidad para incitar al analito a ionizarse. También debe ser soluble en solventes compatibles con el analito y muy importante, no reaccionar con el analito.

1.2.3.2. Ionización por desorción láser asistida por superficie (SALDI)

Este método surgió para reducir las señales de fondo producidas por las matrices utilizadas en MALDI. La señal inherente de la matriz puede acompañarse por contaminaciones presentes en esta (Alimpiev et al., 2015). El fundamento de esta técnica es similar al de AP-MALDI. En SALDI se sustituye la matriz por una superficie preparada especialmente de un sustrato sólido que sea capaz de absorber energía y permita desorber e ionizar. Dicho procedimiento se encuentra resumido de modo sencillo en la *Figura 1.7*.

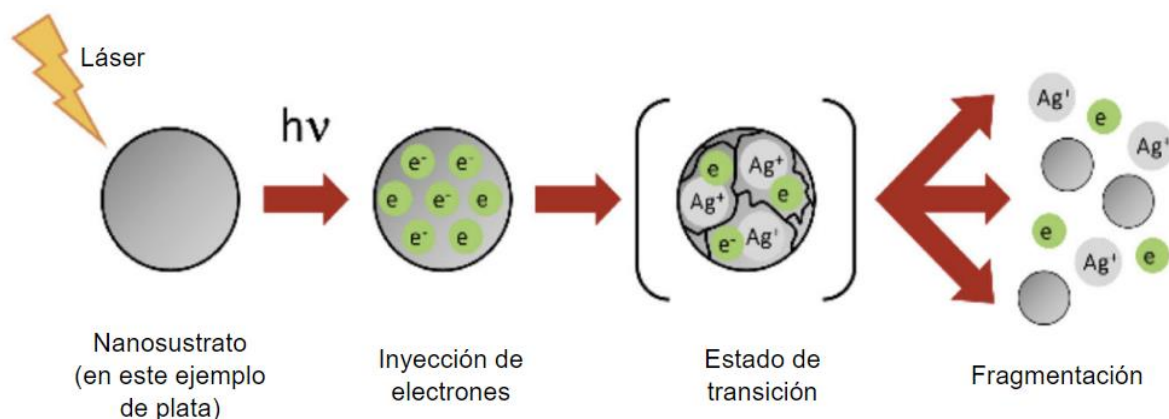


Figura 1.7 Mecanismo de la técnica de ionización SALDI. (Muller et al., 2020)

El sustrato empleado en esta técnica, generalmente, es de escala nanométrica, y están caracterizados por tener una baja conductividad térmica (debido al tamaño, la morfología o la conductividad de los electrones), por lo que, como en AP-MALDI, un láser incide en el nanosustrato de forma que la temperatura alrededor aumenta hasta ser capaz transmitir la energía al analito y conseguir su desorción total. La ionización puede darse por la presencia de iones previos en la muestra, choques entre las moléculas de disolvente y los analitos que produzcan reacciones de fotoionización, la emisión de iones calientes o la destrucción de la superficie emite electrones que interaccionan con el analito produciendo la ionización del analito (Lou et al., 2005).

1.3. Nanomateriales NMs

Los nanomateriales son considerados materiales producidos, fabricados y/o diseñados intencionadamente con dimensiones inferiores a 100 nm^2 , con el fin de obtener unas propiedades específicas distintas de las del propio material en macroescala y que, además, al combinarse con otros materiales, puedan incrementar o mejorar sus propiedades (Camps, 2022). Otra de las características específicas de los nanomateriales es la relación de superficie específica por unidad de volumen que es igual o mayor a $60\text{m}^2/\text{m}^3$. Además, estas sustancias no se aglomeran como tal, a una agrupación de varios nanomateriales se le llama agregados. Los agregados se unen por enlaces covalentes y como consecuencia resultan muy resistentes a la ruptura (Lizarazo-Salcedo et al., 2018). Un inconveniente de estos materiales es su solubilidad. Tienen muy poca solubilidad en agua, aunque son parcialmente solubles en disolventes apolares. Los nanomateriales son aplicados en distintos campos incluidos la química analítica. En estrategias analíticas pueden ser usados en la extracción y preconcentración de analitos, o como potenciadores de técnicas de ionización en MS en condiciones ambientales. Este trabajo desarrollara esta última aplicación.

1.3.1. Nanomateriales en base de carbono

Son materiales formados íntegramente por carbono. La importancia de esta familia se debe a las dimensiones estructurales únicas que poseen, como consecuencia de la posibilidad de distribuir los cuatro electrones libres del carbono entre los distintos orbitales de este. Estos materiales también cuentan con propiedades características mecánicas, ópticas, eléctricas, térmicas y químicas. (Patel, et al., 2019). Para técnicas de ionización ambiental los más usados son los nanotubos de carbono y el grafeno, el cual suele encontrarse en su forma oxidada (óxido de grafeno), *Figura 1.8*.

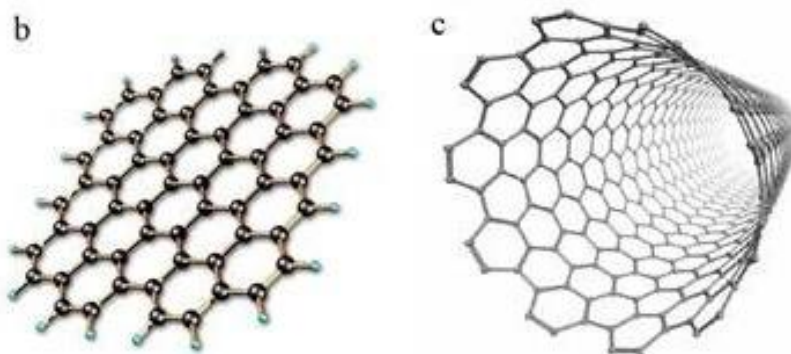


Figura 1.8 Esquema de la estructura de b) Grafeno, c) Nanotubos de carbono. (Ealías et al., 2017)

1.3.1.1. Nanotubos de carbono.

Los nanotubos de carbono (CNT) son alótopos del carbono que tienen la estructura de una lámina de grafito con un espesor de un átomo que se encuentra enrollada en forma de tubo con un diámetro nanométrico. Debido a la estructura tridimensional y a los enlaces entre los carbonos que poseen, presentan propiedades especiales como una la conductividad eléctrica y térmica tan elevada que supera a los metales conductores convencionales, siendo capaces de conducir la electricidad más eficazmente. En algunas ocasiones puede actuar también como semiconductor. Presenta elevada resistencia a la tracción, por lo que son materiales muy rígidos y densos. Además, tienen una elevada dureza, flexibilidad y resistencia mecánica (Leonard, 2009). Entre los amplios usos de estos materiales se encuentra la creación de biosensores, la inactivación de microorganismos o el transporte de fármacos de forma más rápida y eficaz por el organismo (Andrade et al., 2012).

1.3.1.2. Grafeno.

El grafeno es un nanomaterial constituido exclusivamente de láminas de carbono de un átomo de espesor, los cuales están unidos covalentemente en estructura hexagonal poliaromática. Se trata de una estructura bidimensional con unas propiedades únicas, lo cual hace que tenga un amplio campo de investigación en la actualidad. Las características más destacables del grafeno son:

- Electrónicas y térmicas: es considerado el material conocido con mayor conductividad y con mayor capacidad de transferencia de calor hasta la fecha.
- Fisicoquímicas: es también considerado como el material que menos espesor tiene con solo 0,34 nm.
- Ópticas: es un material capaz de absorber fotones en todas las frecuencias del espectro desde el ultravioleta al infrarrojo, lo que hace que sea muy interesante a la hora de transformar luz en electricidad.

Además, sus derivados como el óxido de grafeno (OG) tiene propiedades muy útiles como fotoluminiscencia, actividad electrocatalítica y propiedades ópticas no lineales. Este se compone de estructuras de grafeno intactas intercaladas con oxígenos lo que le hace potenciar las propiedades electrónicas intrínsecas del grafeno (Urcuyo S. et al., 2021).

1.3.2. Nanopartículas en base metálica

Las nanopartículas en base metálica son nanopartículas que están compuestas por un metal o por óxidos de estos. La importancia de estos nanomateriales viene de las distintas propiedades fisicoquímicas que presentan en comparación con su estructura a escala macroscópica. Las nanopartículas de metales tienen propiedades ópticas que les permite actuar como catalizadores, en procesos farmacéuticos o biosensores, además, también se han empleado para purificar agua gracias a su acción sobre microorganismos, pesticidas o metales pesados. Otra aplicación de estos metales es en celdas de combustible o en sensores de detección por fluorescencia si se combinan nanopartículas de distintos materiales (Amiens et al., 2016). Dentro de las aplicaciones analíticas las nanopartículas en base metálica más usadas son las de oro, las de plata y los óxidos metálicos más específicamente el TiO_2 .

1.3.2.1. Nanopartículas de plata

Las nanopartículas de plata (AgNP) *Figura 1.9*, presentan propiedades eléctricas, térmicas, conductoras, biológicas y ópticas. Debido a sus características físicas y químicas son usadas en distintas aplicaciones como agentes antibacterianos, recubrimientos médicos, sensores ópticos o análisis químicos, además de en el diagnóstico, o la detección de compuestos (Bruna et al., 2021). Una propiedad muy importante de estos materiales es su alta conductividad eléctrica, considerado como de los materiales más conductores. También presentan una gran estabilidad química, propiedades antimicrobianas y catalíticas. Sus propiedades dependen de su superficie, ya que pueden variar atendiendo a la morfología, el tamaño, la aglomeración o incluso el método de síntesis de las AgNP. (Zhang et al., 2016).

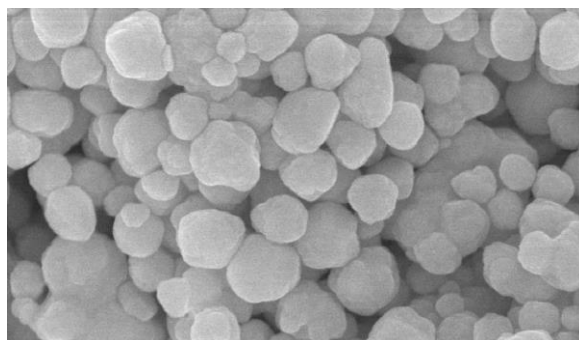


Figura 1.9 Imagen SEM de nanopartículas de plata (Navarro Cerón, 2020).

1.3.2.2. Nanopartículas de oro

Las nanopartículas de oro (AuNP) tienen un especial interés por la capacidad de mantenerse estables durante un periodo de tiempo más largo que el resto de los materiales. El control del tamaño en estas partículas tiene una gran importancia debido a que la estructura final será lo que determine las propiedades y la reactividad de estos materiales (Amiens, et al., 2016). De igual forma la estructura también será clave para las propiedades más específicas como las optoelectrónicas o la capacidad de actuar como aceptores de electrones en disoluciones (Yeh et al., 2012).

Las principales aplicaciones de estas partículas son en biología y biomedicina debido a su biocompatibilidad y su baja toxicidad. Aunque su color original es el rojo, presenta la capacidad de cambiar de color en disolución acuosa cuando se excitan colectivamente los electrones de conducción, lo que da como resultado la absorción de fotones a las longitudes de onda características del color aparente. Esto surge como consecuencia de encontrarse con ligandos distintos o, a medida que aumenta el tamaño del núcleo como se observa en la *Figura 1.10*. Estas propiedades las hace muy importantes en administración de fármacos, terapias antitumorales y biosensores (Saha, et al., 2012).

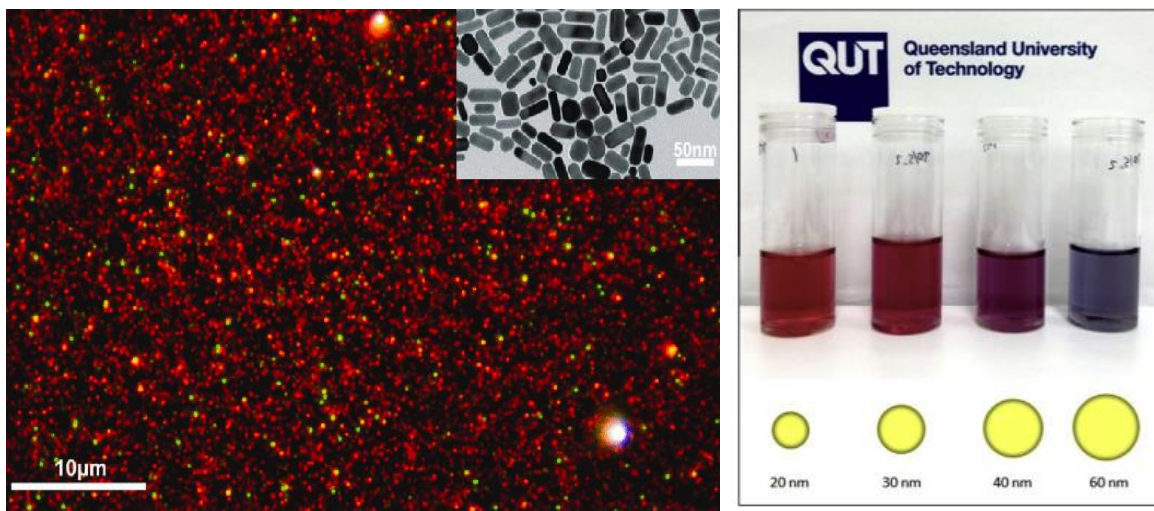


Figura 1.10. Imagen 1. AuNP vistas en microscopio (Draden, 2012). Imagen 2. Solución coloidal de AuNP (Notarianni et al., 2014).

1.3.2.3. Nanopartículas de óxidos metálicos

Las nanopartículas de óxidos metálicos se componen de precursores metálicos que forman una estructura cuya morfología (cúbica, hexagonal, triangular o esférica),

composición química, cristalinidad, pureza y a la gran relación área/volumen que pueden tener, presentan un gran interés en campos como la electrónica, la catálisis, la biomedicina, el medio ambiente, etc. Estas características dan propiedades nuevas y mejoradas de los compuestos macroscópicos del mismo material. Aunque en la comunidad científica las nanopartículas de esta familia más usadas son el *óxido de Zinc* (ZnO), el *dióxido de estaño* (SnO_2) y el *dióxido de titanio* (TiO_2), en aplicaciones para aumentar la efectividad de las técnicas de ionización las más usadas debido a las propiedades magnéticas, mecánicas, químicas y ópticas que presentan son las de *Dióxido de titanio* (TiO_2) (Alarcón Hernández, 2022).

Las nanopartículas de TiO_2 , componen un material semiconductor inofensivo para el medio ambiente y el consumo humano, además tiene una alta estabilidad fotocatalítica (Askari, et al., 2017). Este compuesto está formado por átomos de titanio y oxígeno los cuales cuentan en conjunto con un índice de refracción muy alto y excelentes propiedades dieléctricas. Presenta varias estructuras polimórficas que difieren en su síntesis lo que les da diferentes propiedades ópticas, cristalinidad, pureza y área superficial. En la *Figura 1.11* se muestra un ejemplo representativo de TiO_2 , se representa su estructura cristalina, así como una imagen obtenida con microscopio electrónico de transmisión. De las cuales la anatasa es a la que se le atribuye mejores aptitudes catalíticas y fotocatalíticas. Estas partículas tienen interés en cosméticos, industria farmacéutica, celdas solares, etc (Liou, 2012).

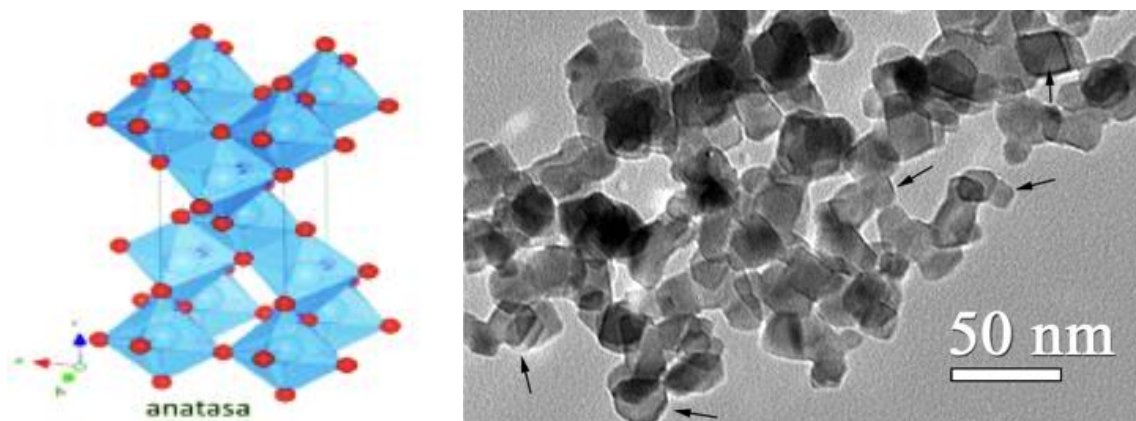


Figura 1.11 Estructuras cristalinas del TiO_2 (Deza Martín et al., 2017) (Taurozzi et al., 2013)

1.3.2.4. Nanomateriales basados en sílica

Las nanopartículas basadas en sílica son nanomateriales formados de un material inorgánico e inerte como la sílice. Este material tiene unas propiedades fisicoquímicas

muy llamativas como su resistencia mecánica, versatilidad sintética, estabilidad química y biocompatibilidad (Mamaeva, et al., 2013). Las nanopartículas de sílice están formadas por una matriz de sílice porosa con un diámetro en sus poros de entre 2-50 nm (Rosenholm, et al., 2010), por tanto, cuentan con una superficie externa y otra interna dentro de los poros como puede observarse en la *Figura 1.12*. Esta propiedad hace que sea un material empleado en campos muy diversos como la nanomedicina o la ciencia de los materiales.

Las principales características de estos materiales son (Llinàs, et al., 2014):

- Cuentan con una elevada área superficial que les permite almacenar una gran cantidad de moléculas.
- Presentan una mesoestructura estable con un volumen de poros elevado y pueden modificar el tamaño de poro de entre 2 a 10 nm.
- Se pueden trabajar y sintetizar fácilmente controlando así su morfología.
- Cuentan con una buena estabilidad química y térmica.



Figura 1.12 Representación de la estructura de la sílica porosa y como el analito se introduce en su interior (Fang et al., 2023).

1.3.3. Redes metal-orgánicas (MOFs)

Se trata de polímeros de coordinación, formados por nodos inorgánicos unidos a ligandos orgánicos polidentados de tal forma que crean una estructura cristalina con una porosidad elevada y bien definida. Tienen una gran riqueza estructural y junto con su versatilidad sintética se han empleado diversos ámbitos como separación y almacenamiento de fluidos, extracción, detección, catálisis o ionización, entre otros. (Salcedo et al., 2021). En la *Figura 1.13*. se encuentra representado un ejemplo de

MOF, en este caso el MOF-5 ($Zn_4O(BDC)_3$).

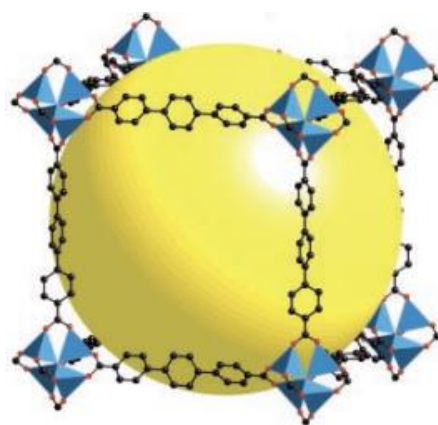


Figura 1.13 Estructura de MOF-5 ($Zn_4O(BDC)_3$) (Eddaoudi et al., 2002)

Las estructuras MOFs presentan una gran variedad de morfologías debido a la amplia combinación de nodos metálicos y distintos ligandos, lo cual les proporciona una elevada área de superficie específica y una facilidad para la difusión de iones y electrones a través de los poros (Heo et al., 2020). La combinación casi infinita de ligandos y metales ofrecen una amplia versatilidad en propiedades, además de la estructura porosa del material permite acoplarse con otros compuestos y mejorar así sus propiedades.

1.3.4. Polímeros de impronta molecular (MIPs)

Los polímeros de impronta molecular son materiales sintéticos que actúan como sorbentes para extraer de forma selectiva una determinada molécula objetivo. Para llevar a cabo este proceso primero se agrega a una mezcla de polimerización una molécula plantilla, ya sea la propia molécula objetivo o una fracción de esta o incluso una similar y se entrecruzan con los polímeros formando un complejo. Tras la polimerización, la molécula plantilla se extrae con disolventes adecuados, dejando en el polímero los huecos correspondientes a la estructura de la molécula objeto. Los huecos coincidirán en tamaño con los grupos funcionales, por lo que posteriormente, los polímeros serán capaces de reconocer esos mismos grupos funcionales, este procedimiento queda recogido en la *Figura 1.14*. Algunas de las características de estas estructuras es que presentan una alta estabilidad química y térmica. Gracias a estas propiedades los MIP están siendo usados en aplicaciones analíticas como cromatografía, microextracción, detección y ionización (Fresco-Cala et al., 2020).

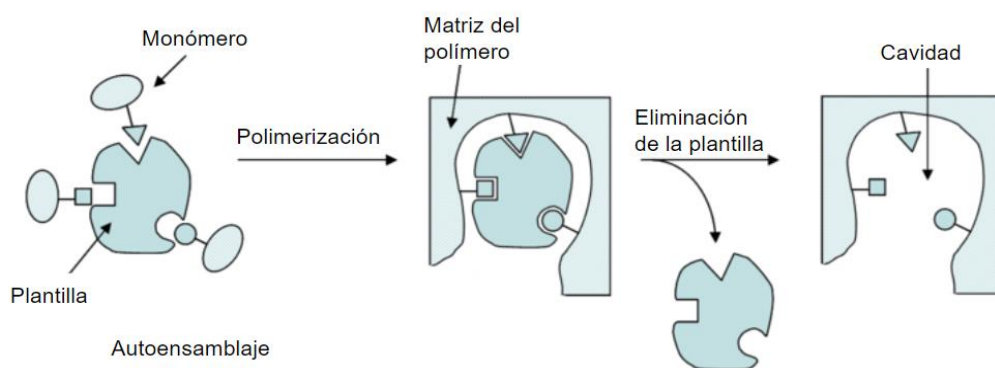


Figura 1.14 Síntesis de MIP File: Molecular imprinting.png. (2022, May 21). Wikimedia Commons.
Retrieved, June 15, 2023

1.4. Ventajas e inconvenientes del uso de nanomateriales en estrategias de ionización para espectrometría de masas

Como se ha comentado en el apartado 1.3., los NMs han demostrado interés en el campo de las técnicas de ionización debido al incremento de la sensibilidad que proporcionan las mismas. Además, permiten reducir el efecto matriz y conseguir ionizar muestras pequeñas en técnicas de ionización basadas en laser sin señales de fondo. Los NMs han sido usados para mejorar la desorción/ionización de analitos gracias a las propiedades que les permiten conseguir diferentes técnicas de extracción de analitos, como el área superficial alta, interacciones hidrofílicas/hidrofóbicas, porosidad y/o las propiedades conductoras que presentan algunos. El empleo de los NMs ha supuesto una mejora en la química analítica, consiguiendo técnicas de ionización innovadoras que consiguen incrementar la sensibilidad, la selectividad y la reproducibilidad de los métodos (Chen et al., 2021).

Sin embargo, aún son necesarios esfuerzos en el campo para mejorar uno de sus principales inconvenientes, la baja precisión de este tipo de técnicas. Al requerir del uso de elevados voltajes, se pueden generar puntos calientes en la fuente, degradando el compuesto, lo cual deriva en una disminución de la sensibilidad. Actualmente, este efecto ha sido reducido gracias al empleo de NMs con propiedades conductoras. Otro inconveniente es la distribución no uniforme de los analitos en algunos sustratos (Chen et al., 2021).

2. OBJETIVO

Este trabajo de fin de grado se centrará en la descripción objetiva, tras la síntesis de información, del uso de nuevos nanomateriales en técnicas de ionización ambientales acopladas a MS.

Para llevar a cabo este objetivo principal será necesario realizar una serie de objetivos secundarios:

- Realizar una investigación y análisis de las diferentes técnicas de ionización ambientales acopladas a MS, con el fin de comprender su funcionamiento y aplicaciones, así como sus limitaciones y desafíos.
- Describir las propiedades y características de los nanomateriales más utilizados en técnicas de ionización ambientales, como composición, tamaño, forma, estructura y propiedades superficiales.
- Identificar y contrastar las diferentes estrategias empleadas en el uso de NMs en técnicas de ionización ambiental, considerando su relevancia e impacto en distintas aplicaciones, tanto en el campo de la química analítica como en campos biomédicos o de análisis de contaminantes.
- Desarrollar la capacidad de seleccionar y filtrar la información necesaria encontrada. Así como integrar y defender los conocimientos adquiridos con criterio científico.

3. EXPERIMENTAL

Actualmente los NMs son empleados en una gran variedad de campos y se describen infinidad de aplicaciones. Una de ellas es su uso para mejorar la ionización de las fuentes en MS. Por ello, se ha realizado una búsqueda bibliográfica para seleccionar y recoger la información necesaria y así conocer las tendencias en este campo. Además, esto permitirá estructurar, describir y plasmar la información necesaria para el desarrollo de este trabajo de fin de grado.

Dicha búsqueda bibliográfica ha sido posible gracias al acceso gratuito que proporciona registrarse como alumna de la Universidad de Jaén. Las bases de datos más recurridas para el desarrollo de este trabajo bibliográfico son las que se citan a continuación:

- *Scopus*, es una base de datos bibliográficos propiedad de la editorial *Elsevier*, donde se puede encontrar resúmenes, citas, artículos, etc. (<https://www.scopus.com>).
- *SciFinder*, propiedad de *Chemical Abstracts Service (CAS)*. Esta plataforma proporciona una búsqueda en varias bases de datos por lo que permite hacer búsquedas no solo por autor, título o editorial, sino también por estructuras (<https://scifinder-n.cas.org>)
- *PubMed*, propiedad de la *Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos* para consultar la base de datos *MEDLINE*; la base de datos medica más amplia que se puede encontrar. Aunque también se puede encontrar artículos de revistas científicas, tesis o libros científicos que no son propiedad de *MEDLINE* (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>).
- *Google scholar*, es un motor de búsqueda perteneciente a la compañía Google que permite la búsqueda de contenido científico-académico, así como informes, tesis, artículos, libros, citas, etc. (<https://scholar.google.es>).

Una vez establecida la información principal en la que se va a basar este trabajo, se ha necesitado también usar tanto la base de datos *Google Scholar* para encontrar tesis de postgrado o libros científicos necesarios, como el catálogo y repositorio de la universidad de Jaén con el mismo fin. La clave para una correcta búsqueda bibliográfica es establecer las palabras clave que acoten dicha búsqueda. Siguiendo una escala desde “general” hasta “específico”. Dichas palabras clave fueron: *mass*

spectrometry, ionization techniques, ambient y nanomaterial, empleadas en inglés entre paréntesis y usando el operador booleano AND. Tras realizar una primera búsqueda con las palabras clave previamente mencionadas en el mismo orden, los resultados obtenidos de cada base de datos quedan recogidos en la *Tabla 3.1*.

Tabla 3.1 Resultados obtenidos tras la búsqueda en distintas bases de datos, según las palabras clave seleccionadas.

			
Mass spectrometry	1.199.690	425.918	819.422
Mass spectrometry Ionization techniques	307.631	54.880	33.509
Mass spectrometry Ionization techniques Ambient	4.711	1.354	1.168
Mass spectrometry Ionization techniques Ambient Nanomaterial	25	23	5

Una vez usados los parámetros comentados previamente, se han encontrado 5 documentos procedentes de *Scopus*, 23 procedentes de *PudMed* y 25 procedentes de *SciFinder*, siendo un total de 53 documentos. Seguidamente, se comienza a cribar los documentos, siguiendo la metodología descrita en la *Figura 3.1*. Como se han hecho uso de distintas herramientas de búsqueda, se procede a eliminar los documentos repetidos, reduciendo el número de referencias a 42. A continuación, se realiza una lectura general de los artículos, centrando el interés en la información aportada por el título y por el resumen, siendo eliminados 10 documentos. Una vez seleccionados los artículos de interés, se procede a la lectura completa de los mismos, buscando información relevante para completar este trabajo de fin de grado. Entrando en profundidad, comprendemos que muchos de los artículos incluidos en la preselección no contemplan el uso de NMs como potenciadores de ionización. Un gran número de ellos emplea los nanomateriales en etapas de pretratamiento de

muestra y otros como utilizan técnicas de ionización ambiental para caracterizar NMs. También algunos describen el uso de los NMs como transportadores de medicamentos dentro de aplicaciones bioquímicas. Estos documentos quedan descartados, reduciendo el número total a 13 documentos válidos.

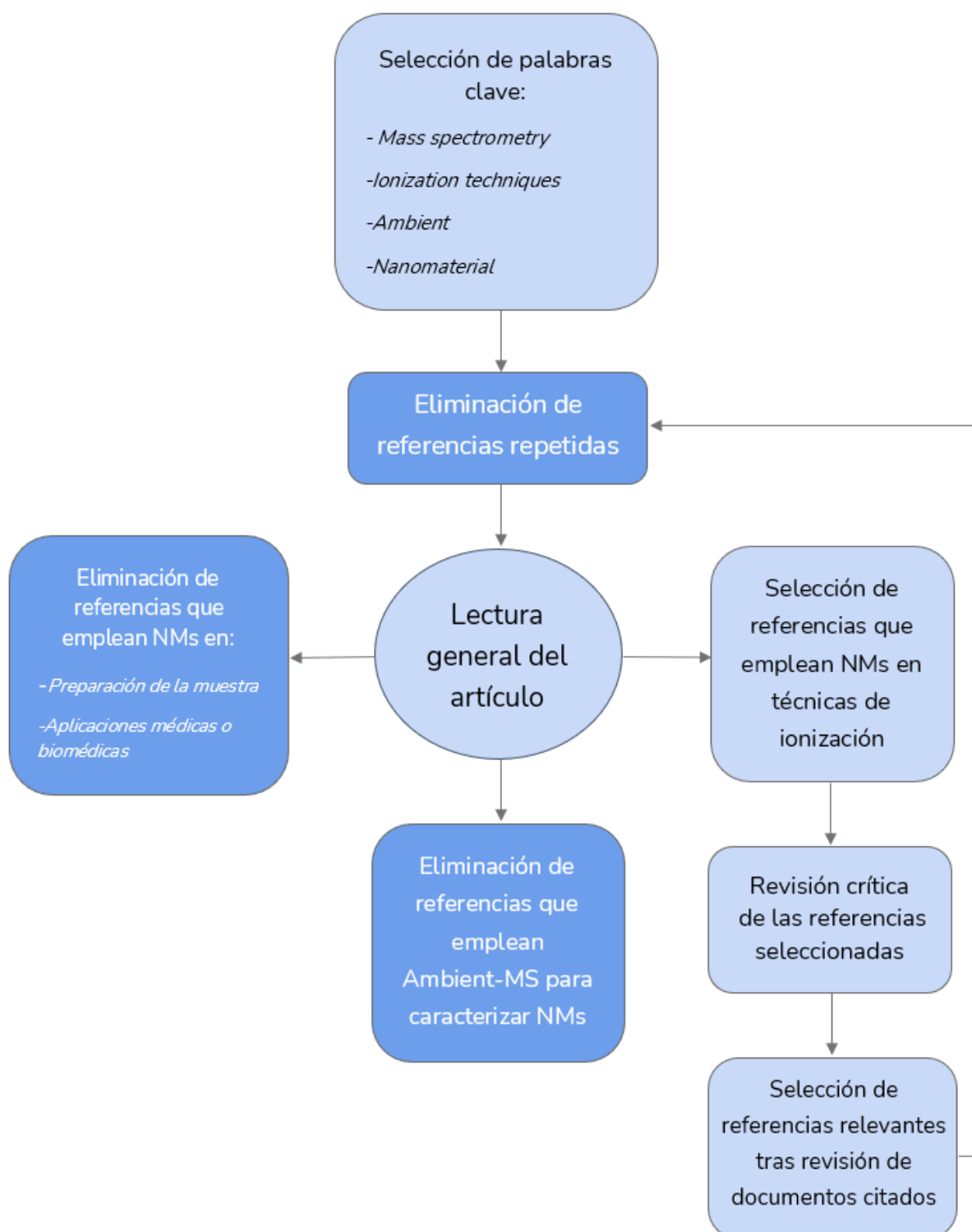


Figura 3.1. Diagrama de flujo para el proceso de la búsqueda.

Con los artículos seleccionados, se procede a un análisis crítico del documento y a la búsqueda de más artículos que podríamos haber pasado por alto. Para ello, se procedió a revisar la bibliografía citada en estos 13 documentos, así como las citas de estos. Una vez descartados, volvemos al inicio del diagrama e iniciamos de nuevo al proceso. Tras finalizar la revisión el número de artículos aumenta a un total de 22.

Además, para las otras webs y programas empleados han sido:

- *Wikimedia Commons*, se trata de una fundación de *Wikipedia* para encontrar imágenes que se encuentran bajo dominio público. Esta herramienta se ha empleado como fuente de obtención para las imágenes de este trabajo (<https://commons.wikimedia.org>)
- *Microsoft PowerPoint*, un programa de presentación de la empresa *Microsoft*. Esta herramienta ha sido de utilidad para adaptar las imágenes al trabajo (<https://www.microsoft.com> › PowerPoint)
- *Mendeley*, se trata de una aplicación web gratuita propiedad de Elsevier que permite gestionar la bibliografía. Gracias a esta herramienta se ha permitido almacenar, clasificar y ordenar los documentos encontrados (<https://www.mendeley.com>).

4. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS BIBLIOGRÁFICOS

La MS es una técnica que ha estado en continuo proceso de mejora con el objetivo de ampliar sus aplicaciones, así como mejorar sus resultados. Por ello se exploró la posibilidad de desarrollar nuevas técnicas que ionizaran las muestras en condiciones ambientales en vez de a vacío (Cooks et al., 2006). Las técnicas de ionización ambientales se han conseguido aplicar en diferentes tipos de muestras como pesticidas, alimentos, medicamentos, vegetales o tejidos biológicos. Además, se han obtenido prometedores resultados, así como comparables a los obtenidos con técnicas de ionización convencional.

Habitualmente los modos convencionales de MS se combinan con técnicas cromatográficas con el fin de separar los analitos y minimizando los efectos provocados por la interferencia de matrices complejas. Esto no ocurre en técnicas de ionización ambientales, las cuales permiten el análisis directo de la muestra o con un pretratamiento mínimo de esta (filtrar, calentar, decantar...). Esto se traduce en análisis muy rápidos, de alto rendimiento y semicuantitativos. Sin embargo, la sensibilidad en procesos basados en técnicas de ionización ambientales es a menudo bastante más baja que la proporcionada por las técnicas tradicionales de MS. Por lo que es necesario una mejora de la ionización.

A lo largo de los años se ha estado estudiando como potenciar las técnicas de ionización ambientales. Una de las mejoras más eficientes estudiadas fue la implementación de NM para mejorar la ionización. Realmente la aplicación de NMs para mejorar el rendimiento de determinaciones en MS fue introducida en los años 80 cuando Tanaka (Tanaka et al., 1988) introdujo distintas nanopartículas metálicas (como Au o Co) como matriz para una determinación por MALDI. Se pretendía aprovechar las propiedades de las nanopartículas metálicas para adsorber eficientemente la energía del láser, transferir esa energía a la muestra y mejorar los procesos de desorción y ionización. Al mismo tiempo que evitaban la fragmentación excesiva de los compuestos y disminuía la interferencia de fondo. Esto se transcribía en una mejora considerable de la sensibilidad y reproducibilidad de la técnica.

Del mismo modo, durante los años posteriores se ha intentado provechar las características únicas que presentan los nanomateriales; incluyendo altas áreas de superficie, mayores interacciones hidrófilas/hidrófobas, estabilidad térmica y

conductividad eléctrica, con el fin de conseguir múltiples ventajas en las técnicas de ionización ambiental (Chen et al., 2021). Así como aumentar sus aplicaciones en distintos campos.

4.1. *Nanomateriales en técnicas basadas en electrospray ESI.*

4.1.1. *Nanomateriales en PS*

Con el objetivo de seguir ampliando las aplicaciones en técnicas basadas en ESI, se estudió la posibilidad de usar una nanoestructura conductora. La finalidad era facilitar la ionización de compuestos disueltos en soluciones no polares como hexano o diclorometano difíciles de analizar (Xia et al., 2018). Un buen candidato para esta función fueron los CNTs, reconocidos por las siguientes propiedades: buena conductividad térmica, bajo peso, propiedades electrónicas y la capacidad de transferir carga a menores voltajes que los conductores convencionales. Como NM menos común también se ha usado metales recubiertos de AgNP mesodendrítica (Gao et al., 2015) ya que esta estructura también cuenta con una naturaleza conductora. En métodos basados en ESI como PS, los CNT se han empleados como sustrato sólido emisor. De forma que la pulverización de la solución de los analitos pasa al sustrato *Figura 4.1* mediante un capilar.

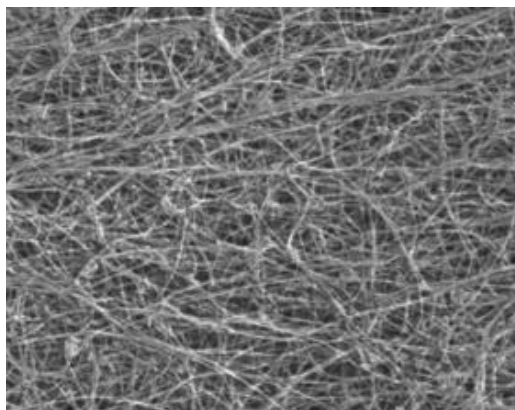


Figura 4.1 Preparado de sustrato de CNT visto con microscopio SEM (Xia et al., 2018).

Este NM compensa la falta de conductividad del sustrato, generando un mecanismo de ionización adicional. Y al aplicar un potencial bajo se consigue generar una ionización eficiente. Por tanto, gracias al uso CNT en esta técnica se consigue ionizar compuestos químicos disueltos en solventes no polares sin necesidad de recurrir a disolventes polares. Así se evitan señales no deseadas y se amplían las capacidades

de ionización de las técnicas basadas en ESI a análisis directo de compuestos de baja polaridad o no polares, eluidos o de mezclas sintéticas. Es decir, aumenta la sensibilidad de la técnica.

Otro ejemplo del uso de CNT en la técnica PS es para la extracción directa, desorción y ionización de proteínas en gel en condiciones ambientales. Aunque usualmente se emplea electroforesis para este fin, esta no es una buena estrategia ya que requiere mucho tiempo y causa la desintegración de la muestra antes de la ionización. Por ello, se planteó la combinación de CNT con un sistema PS. Al dotar el papel con una dispersión uniforme de CNT, las propiedades de estos como una mayor conductividad o tamaño de poro mayor, provocaron que, al aplicar un potencial más bajo de lo habitual, las proteínas migrarán a la punta del papel y se ionizarán por electrospray, sin una desintegración previa. Los resultados significaron una mejora en migraciones y extracciones más rápidas y una desorción y ionización de las proteínas en gel más eficiente sin ningún tratamiento previo. La estrategia ofrece una nueva vía para la detección directa de proteínas extraídas intactas del gel en condiciones ambientales y sin necesidad de un tratamiento previo (Han et al., 2014).

Otro de los campos en los que PS tiene un papel importante es en el análisis de drogas y fármacos. PS ofrecía un análisis rápido y sencillo de estos, debido a que la superficie fibrosa del papel suponía una ventaja en su uso como absorbente. Sin embargo, para la determinación de fármacos como el ketoprofeno esto resultó ser un inconveniente, ya que el analito penetraba en las fibras. Por tanto, para evitar este problema se propuso usar AgNP. Las AgNP rellenaban las fibras del papel mejorando la disponibilidad superficial para el analito. Esto provocó una mejor sensibilidad de la técnica y con ello que esta estrategia se ampliara a otros campos como los contaminantes en el análisis de alimentos o la detección de drogas en medicina forense (Díaz-Liñán et al., 2020).

Los MOFs también demostraron tener buenas capacidades para ser empleados como sustratos en PS. Los MOFs presentan características como una porosidad alta, enormes áreas de superficie interna y un grado extraordinario de variabilidad tanto para los componentes orgánicos como inorgánicos. En PS el papel no solo actúa como sustrato, sino que también juega un papel importante en la separación de los analitos en matrices complejas. Esto hace que la eficacia de la técnica dependa de las

propiedades de la superficie del papel. Así que, se realizaron varias experiencias de determinación de drogas en distintas muestras de sangre (Wang et al., 2016). Se recubrió la superficie del papel con distintos tipos de MOF, los cuales se incluyen en la *Figura 4.2*. Y se procedió a la realización de análisis mediante PS.

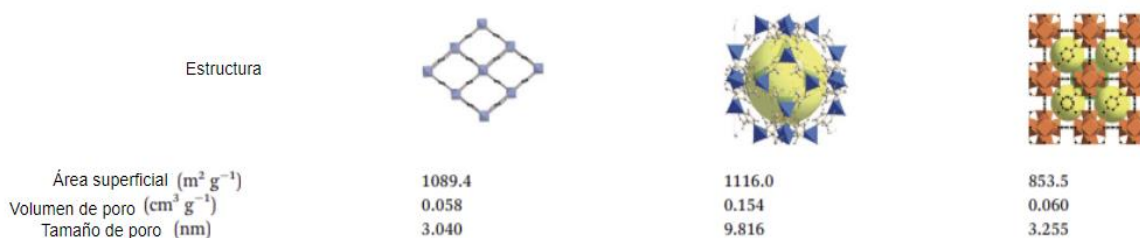


Figura 4.2. Distintos tipos de MOF con propiedades distintas. Área superficial, tamaño de poro distinto, volumen de poro distintos (Wang et al., 2016). 1) MIL-53(Al). 2) ZIF-8. 3) UiO-66(Zr).

En general se obtuvieron resultados más sensibles y con mayor rendimiento que con la técnica convencional; pero hubo diferencias según el tamaño de partícula de los MOF o su composición química. Si el tamaño era demasiado grande, los MOF no se distribuían uniformemente y el analito tampoco. En cuanto a la composición química, en algunas estructuras se daban interacciones de adsorción con el fármaco que disminuían la sensibilidad analítica. Es decir, los MOFs que presentaron una interacción de adsorción más débil condujo a un comportamiento de elución más favorable. Estos resultados confirmaron que para la técnica PS el comportamiento de elución de los analitos afectaba a la sensibilidad de MS, y esta a su vez, también se relacionó con las propiedades de adsorción del sustrato de papel (Wang et al., 2016).

Las aplicaciones de MOFs como los TpBD en PS se ampliaron para análisis directos de ultratrazas de contaminantes en muestras ambientales complejas como agua de río (Zhang et al., 2020), *Figura 4.3*.

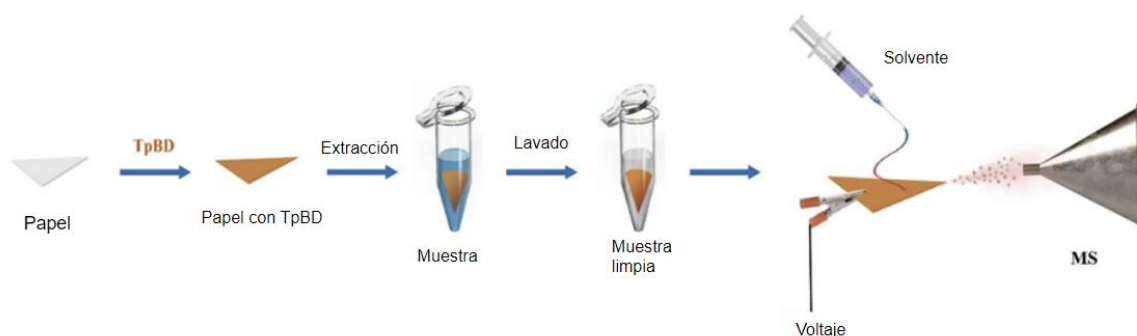


Figura 4.3. Empleo de MOFs como TpBD en PS. (Zhang et al., 2020).

Los MOFs no solo aumentaron la sensibilidad del análisis MS, sino que también, gracias a sus propiedades, consiguieron simplificar enormemente los procesos necesarios para la detección de estas muestras. Finalmente, se llegó a realizar los procesos de extracción, enriquecimiento, separación, ionización y detección en un solo paso.

La capacidad de cuantificar un analito objetivo con un límite de cuantificación bajo sigue siendo un problema en técnicas basadas en ESI debido a la interacción con la matriz. Por lo que se estudió la posibilidad de emplear nanoestructuras como los MIPs con el objetivo de provocar una microextracción directamente acoplada con las técnicas de ionización ambientales que permitiera un enriquecimiento del analito. En este caso se empleó una membrana de imprenta molecular (MIM) como la proteína RAC como molécula molde en la técnica de ionización por electrospray con membrana. Donde una membrana usada como sustrato en PS combinada con estos MIM consiguió disminuir los límites de detección/cuantificación en comparación con otras técnicas convencionales. Además de conseguir identificar y cuantificar analitos objeto como ciprofloxacina en muestras con una matriz compleja como leche u orina de una forma directa y rápida (Li et al., 2017).

4.1.2. Nanomateriales en DESI

DESI es considerada una de las primeras técnicas de ionización ambiental por lo que se ha desarrollado en una gran variedad de campos desde medicamentos ambientales a medicamentos farmacéuticos. Como se ha explicado en el apartado 1.2.1.2. esta técnica rocía un haz de microgotas cargadas sobre la superficie de la muestra provocando la desorción y ionización de los analitos. La eficiencia de este proceso depende principalmente de (Wang et al., 2011):

- Las características del disolvente (fuerza iónica, capacidad de solvatación, volatilidad, polaridad, etc)
- Extracción de los analitos a las microgotas de la mezcla de gases nebulizados.
- Propiedades fisicoquímicas de la superficie del sustrato: conductividad, porosidad, composición química, energía superficial.

Con el fin de conseguir las condiciones óptimas para llevar a cabo DESI, se han utilizado nanomateriales. El uso de NMs conductores, con alta porosidad, gran área

de superficie y buena estabilidad química y mecánica permitieron mejorar la desorción y ionización en ciertas aplicaciones de DESI. También se consiguió mejorar la sensibilidad, ya que el empleo de NM porosos, con mejor capacidad de adsorción y mayor superficie, permitía preconcentrar la muestra.

Uno de los NMs más empleados es el silicio en forma de placas de silicio nanoporoso (pSi) (Kauppila et al., 2006), con el que se consiguió una sensibilidad y una intensidad de señal mejorada. Así como una mayor rapidez de análisis asociado a una mayor velocidad de secado de las muestras una vez depositadas para su posterior análisis. También se consiguió aumentar la rapidez y sensibilidad al calentar ligeramente la placa de silicio, esto se debía a cambios en la cristalinidad de la muestra incrustada en los poros del silicio.

El silicio también se usó en forma de nanocables (Pól et al., 2008), y las señales obtenidas eran de mayor duración y con intensidades más altas. Estas mejoras se deben a las propiedades del silicio. Los NMs de silicio cuentan con un alto área superficial, capacidades para absorber un fluido con facilidad y propiedades hidrófobas en la superficie nanoestructurada. Estas propiedades permitían la acumulación de la muestra en un punto y con ello facilitar los procesos de ionización y desorción. Aun así, este material cuenta con una desventaja. Los analitos distribuidos sobre la superficie nanoporosa de la sílice no tienen una concentración uniforme, lo que provoca que la técnica tenga escasa repetibilidad (Chen et al., 2021).

4.2. Nanomateriales en técnicas basadas en plasma.

4.2.1. Nanomateriales en DART

Como se ha explicado en el *apartado 1.2.2.1.* la técnica DART es una técnica de ionización ambiental que combina tanto ionización como desorción. DART proporciona una forma rápida y directa de analizar distintos tipos de muestras sin necesidad de una preparación previa muy elaborada de la muestra en condiciones ambientales. Sin embargo, esta técnica muestra limitaciones a la hora de introducir muestras con matrices complejas, ya que los resultados aparecen con un alto ruido de fondo. Con el fin de evitar este problema y conseguir una herramienta analítica con un rango de aplicación mayor, capaz de analizar muestras complejas sin problemas, se realizó un estudio usando distintos sustratos compuestos de NMs en DART (Manova et al., 2014).

En este caso la muestra objeto fueron monocapas orgánicas con distinta composición química. Algunos de los NMs empleados para este estudio fueron las AuNP.(Manova et al., 2014). La técnica DART también ofreció información sobre la fuerza de enlace que se generaba entre el sustrato y la monocapa. De forma que las monocapas unidas a sustratos de Si, lo hacían mediante enlaces covalentes que no podían romperse con facilidad. En este caso el sustrato no tenía gran relevancia en la fragmentación de la monocapa. Se dieron procesos de hidrólisis in situ donde moléculas de agua protonadas eran las precursoras de la ionización. Por lo que resultó un buen método para la detección de iones característicos de los grupos terminales (amina, alcohol, ácido carboxílico).

Con las muestras que usaron AuNP como sustrato, se mostró que los enlaces producidos entre el metal y la monocapa era lo suficientemente débiles como para romperse y producir iones estables con suficiente volatilidad. En este caso el sustrato sí que intervenía en la fragmentación completa de la monocapa. Por tanto, DART resultó ser una técnica prometedora en el campo de análisis de superficies que proporciona información estructural detallada, mediante el empleo de NMs de una manera rápida, sencilla, sensible y reproducible en condiciones ambientales (Manova et al., 2014).

Además de las AuNP, también se emplearon MIPs formados de ácido metacrílico y EGDMA para potenciar esta técnica, ya que cuentan con propiedades fisicoquímicas y características de adsorción únicas. La síntesis de los MIPs es simple. Se utilizan reactivos de bajo costo, y da como resultado estructuras que poseen altas propiedades de adsorción combinadas con una buena selectividad. Después de la adsorción del analito, un sistema simple de calefacción con temperatura programable permite que la desorción térmica de los analitos de los MIP y su introducción directa en la corriente de iones. Una ventaja que ofreció el uso de MIPs es la posibilidad de introducir analitos preconcentrados al plasma con el fin de mejorar la sensibilidad. Con este nuevo método, se ofreció un análisis más rápido y con límites de detección mejorados en una amplia gama de muestras como la sangre o la orina. Además de asegurar análisis de compuestos orgánicos como la nicotina, la propifenazona y el metilparabeno a concentraciones muy bajas. Como desventaja, se vio que el método de análisis era muy destructivo debido a la descomposición térmica. Pero dado el bajo costo de este no supone un problema mayor. En resumen, se ha demostrado que los

MIPs pueden utilizarse eficazmente como adsorbentes selectivos antes del análisis por espectrometría de masas de plasma ambiental (Cegłowski et al., 2017).

4.3. *Nanomateriales en técnicas basadas en laser.*

4.3.1. *Nanomateriales en AP-MALDI*

MALDI es una técnica de ionización muy importante en el análisis MS, usada comúnmente para generar iones de macromoléculas incluyendo péptidos, proteínas o polímeros sintéticos con la ayuda de matrices orgánicas. Sin embargo, a menudo las matrices orgánicas convencionales, aunque soportan de manera eficiente la desorción/ionización láser de analitos, dan como resultado una alta interferencia de fondo por cocrystalización heterogénea con analitos. Esto limita la aplicación de la técnica en moléculas pequeñas. Por ello, se propuso buscar soluciones para compensar sus limitaciones y crear una técnica más rápida y eficaz (Ma et al., 2022).

Se ha estudiado la posibilidad de usar NP inorgánicas o sustratos de silicio poroso que sean capaces de transferir la energía absorbida desde el láser a los analitos para la ionización de estos. Recientemente, el grafeno ha demostrado un gran potencial para esta función (Kim et al., 2011). Además de tener una forma oxidada (GO) que permite su solubilización en disolventes acuosos. Los CNT también presentaron buenas propiedades para optimizar las condiciones de la matriz por lo que se estudió la posibilidad de mezclar ambos NM. Se creó un formato de doble capa inmovilizada en una superficie a través del autoensamblaje de láminas GO y CNT sobre un sustrato modificado químicamente. Esto mejoraba la rugosidad de la superficie y el área de superficie para adsorción de analitos y, por lo tanto, aumentar la eficiencia del límite de detección. Además, esta solución presentaba buena conductividad eléctrica, mejor absorción de la luz UV y era capaz de convertir eficientemente la energía absorbida en energía térmica. Las mejoras que se obtuvieron fueron una intensidad uniforme de la señal de masa sin señales de fondo y una reproducibilidad de la técnica en las mismas condiciones ambientales sin que la capa se deteriore.

Otro NM utilizado en este tipo de técnicas como matriz alternativa son los MOFs (en este caso MIL-101(NH₂) con AuNP ancladas) debido a su alta área superficial, estabilidad química y enorme porosidad. Se usaron MOFs con varias fracciones funcionales. Por ejemplo, los MOFs con los grupos funcionales -OH, -NH₂ y -COOH usados en la matriz, conseguían aumentar la hidrofiliidad de esta y la eficiencia de la

transferencia de protones, lo que condujo a una mayor eficiencia de ionización e intensidad de señal MS. Esta estrategia proporcionó análisis con baja interferencia de fondo, buena reproducibilidad y mayor sensibilidad a moléculas pequeñas (Ma et al., 2019).

También se evaluó la viabilidad del uso de películas nanoestructuradas de silicio como sustituto de una matriz en la técnica AP-MALDI (Jemere et al., 2010). Estas películas de tamaño nanométrico con porosidad, grosor y tamaños de poro altamente controlados actuaban reteniendo las moléculas de disolvente y analito y convirtiendo la luz en energía térmica, creando iones en fase gaseosa tras la irradiación láser. Se comprobó que las experiencias realizadas con estos materiales produjeron espectros de masas de compuestos de bajo peso molecular ($m/z < 800$) que están libres de los picos de fondo que a menudo se encuentran en los espectros MALDI habituales. Una de las desventajas de este método es el tiempo de la preparación de estas películas, necesitando tres meses de reposo en condiciones ambientales. Una vez pasados, las películas se preparan para el análisis de moléculas pequeñas limpiándolas con ozono UV, de esta forma se eliminan interferencias provocadas por contaminantes ambientales, por lo que supone una ventaja frente a otras técnicas. Mediante el uso de estas películas de Si se consiguió un método que elimina las señales de fondo y es capaz de detectar concentraciones pequeñas de muestra, a la vez que aseguraba un método eficiente, fácilmente reproducible a un bajo costo.

4.3.2. Nanomateriales en SALDI

Como en AP-MALDI, en esta técnica el proceso de ionización se produce mediante una transferencia de energía producido cuando un láser es irradiado en una muestra. La técnica SALDI usa como matriz un sustrato capaz de absorber energía, lo que genera un aumento brusco de la temperatura y con ello la desorción de los analitos además de proporcionar una fuente de ionización. Con el fin de potencial esta técnica y conseguir resultados más precisos se ha usado como sustrato una gran variedad de materiales orgánicos como nanotubos de carbono y polímeros, materiales inorgánicos, como nanopartículas metálicas, silicio poroso, óxidos de metal y materiales compuestos de una matriz orgánica donde se incrusta un material inorgánico (Müller et al., 2022).

El sustrato más utilizado en SALDI es el silicio poroso, conocido comercialmente como DIOS (desorción-ionización en silicio). El empleo de este tipo de sustrato ha llevado a la caracterización de moléculas con muy poco peso molecular sin necesidad de usar una matriz. El uso del silicio ha supuesto también un inconveniente debido a la inestabilidad del material, aunque este problema se pudo solucionar mediante la modificación de su superficie (Thomas et al., 2001). De hecho una ventaja de este material es la capacidad de adaptación de la superficie a demanda.

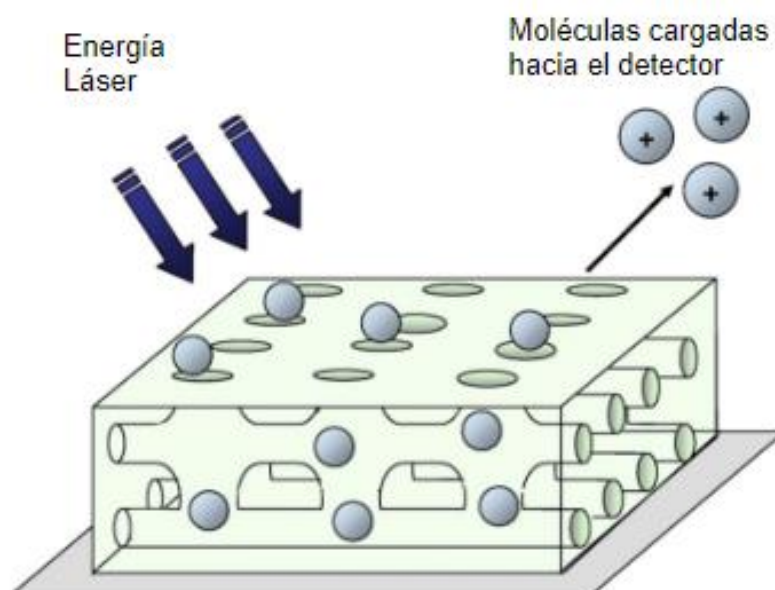


Figura 4.4. Sustrato Si (Thomas et al., 2001).

Por ello, se realizaron experiencias usando películas de sílice nanoporoso colocadas sobre una oblea de silicio en ionización por desorción láser sin matriz. Estas experiencias dieron buenos resultados caracterizando distintos tipos de moléculas como aminoácidos o péptidos. También se demostró que irradiar la película con una luz UV profunda daba como resultado muchas más detecciones de analito en una oblea. Esta estrategia significó una mejora tanto en la selectividad como en la sensibilidad, ya que gracias a la capacidad de adaptar la superficie del silicio se podía conseguir mejorar las características de SALDI. En general, los resultados obtenidos fueron una mejora en la eficiencia de la técnica, además de ampliar sus aplicaciones a muestras de tamaños muy variados (Dattelbaum et al., 2008).

El empleo de diferentes NMs como sustrato está relacionado con las propiedades físicas de los NMs en concreto con su conductividad eléctrica y con la capacidad de absorber y disipar la energía del láser. Por ello, también son empleados NMs metálicos

como sustrato. Las AgNP son una buena opción debido a su alta conductividad térmica y eléctrica y por su alta reflectividad. Se crea una película fina de plata mediante una técnica de deposición electroquímica galvánica simple, es decir se cubre una superficie de acero con nanopartículas de plata, aplicando una corriente en una disolución de sales metálicas (Ambrusi et al., 2015). Esta película de Ag conseguía generar un sustrato con la misma conductividad en toda la superficie y con ello se minimizan las señales de interferencia. El análisis SALDI mostró que las películas eran estables en condiciones ambientales y se obtuvieron resultados analíticos con excelente reproducibilidad de medición y sensibilidad de detección similar a MALDI. Además, este tipo de sustratos son muy estables en condiciones ambientales y fáciles de reproducir a bajo costo (Silina et al., 2014).

Además de las AgNP, también se usan otros materiales como sustrato, por ejemplo, las AuNP. Como es importante que el sustrato sea capaz de absorber la energía, esto supone una limitación en la limitación en la energía irradiada por el láser. Las AuNP permiten aumentar la longitud de onda del láser, aumentando así el uso de diferentes fuentes de laser. Esto es debido a las propiedades como la alta conductividad térmica y la rápida acumulación y disipación del calor que presentan. Gracias a esto las AuNP son usadas como una superficie eficiente en procesos de desorción/ionización laser. Otra característica que han mostrado estas NP es la capacidad de facilitar la ionización de moléculas pequeñas en presencia de moléculas mayores más propensas a la ionización. Esta característica también se debe a la superficie de las AuNP que ayuda a la desorción/ionización láser de analitos objetivo sin ninguna supresión de iones. Por tanto, el empleo de AuNP en técnicas de ionización ha supuesto un aumento de la resolución y la capacidad de análisis, una detección selectiva y una disminución del límite de detección y de las interferencias (Abdelhamid et al., 2016).

De la misma forma que se ha explicado en el apartado 4.3.1. también se usaron MOF en SALDI como sustrato. A diferencia de otro tipo de NM los MOF no requieren de una modificación química antes de su uso y ofrecen resultado con muy bajas interferencias de fondo y con una alta reproducibilidad. Por ello se ha empleado en ensayos con biomoléculas pequeñas, como por ejemplo los carbohidratos, ejemplo representado en la *Figura 4.4*. Se usaron MOFs del tipo MIL-100 y MIL-101 en el análisis de carbohidratos neutros y de bajo peso molecular. Ya que a una matriz convencional MALDI le resulta difícil interactuar con los carbohidratos debido a la ausencia de grupo

básico o ácido en la estructura. Es decir, los carbohidratos tienen una baja eficiencia de ionización debido a su baja afinidad protónica. Por tanto, se realizaron distintas experiencias con estructuras de MOFs diferentes y variando las potencias del láser. Esto produjo un aumento en la potencia del láser mejoraba la eficacia de la ionización. Por lo que una vez optimizadas las condiciones se conseguían señales estables y reproducibles y una mayor sensibilidad durante el análisis (Fu et al., 2015).

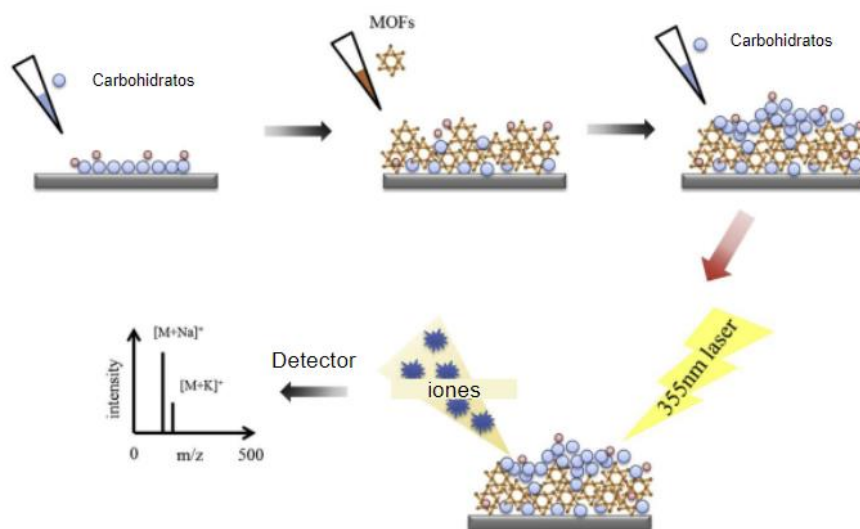


Figura 4.4 Interacción Carbohidrato-MOF (Fu et al., 2015).

Se han usado NP de plata, oro y CNT para muestras de bajo peso molecular o moléculas biológicas pequeñas tales como péptidos y oligosacáridos. Se cree que la alta absorbancia UV de nanopartículas y la transferencia de la energía rápida a analitos son factores importantes en MALDI. Por ello también se han usado NMs de dióxido de titanio. El uso de TiO_2 permitió la detección de proteínas con un peso molecular de hasta <24 kDa. Sin embargo, esta estrategia tiene la limitación de que para llevar a cabo la ionización era necesario usar una disolución tampón de citrato. Al realizar SALDI en condiciones ambientales usando NP se facilita fuertemente la adsorción de moléculas en la superficie, incluidos los contaminantes del ambiente. Estos contaminantes orgánicos eran difíciles de eliminar por completo. Las nanopartículas de TiO_2 tienen un importante efecto fotocatalítico. La limpieza de superficies a través del efecto fotocatalítico de nanopartículas de TiO_2 mejoró el rendimiento de SALDI. Además, se implementó el uso de urea. La modificación superficial de la urea y la limpieza fotocatalítica sobre SALDI con nanopartículas de TiO_2 dio como resultado bajos ruidos de fondo en la región de masas bajas y en un aumento de la sensibilidad de detección (Watanabe et al., 2009).

5. CONCLUSIONES

Tras realizar un análisis exhaustivo de la bibliografía seleccionada se ha llegado a las siguientes conclusiones:

- La combinación de NMs y técnicas de ionización ambientales ha demostrado ser una estrategia altamente efectiva y prometedora para mejorar la sensibilidad y selectividad de las técnicas de MS. Los NMs actúan facilitando de la desorción y la ionización de las muestras, lo que resulta en una mayor eficiencia del proceso analítico. Esta mejora en la sensibilidad ha supuesto la detección de compuestos con bajas concentraciones en muestras complejas. Lo que significó una ventaja en áreas como la biomedicina o la determinación de contaminantes en muestras ambientales. Las técnicas que han resultado con una mayor ventaja al emplear NM han sido tanto PS como SALDI debido a la facilidad de su mecanismo. Los NM se colocan sobre una hoja de papel en PS o como sustrato en SALDI.
- Los NM presentan la posibilidad de ser modificados para adaptarse a diferentes aplicaciones en MS. Las propiedades físicas y químicas de los nanomateriales, como su tamaño, composición y morfología, pueden ajustarse y optimizarse para mejorar la sensibilidad, selectividad y estabilidad de las técnicas de ionización ambientales. Además, las características especiales que presenta la superficie de los NMs como los MIPs permiten un ajuste específico a diferentes analitos o matrices, lo que facilita la detección y cuantificación selectiva de compuestos de interés. En cuanto a los NMs más empleados fueron:
 - CNT, debido a su alta conductividad eléctrica y gran área superficial eran capaces de potenciar la absorción de moléculas y facilitar la desorción de una forma más eficiente.
 - Nanopartículas metálicas (Ag, Au), debido a sus propiedades de conductividad eléctrica. Se usaron para compensar la carencia de esta propiedad en sustratos. De forma que se conseguía generar un campo electromagnético más intenso que ionizaba la muestra.
 - Las superficies nanoporosas de sílice, debido a su alto volumen de poro. Estos NMs, ayudaron a preconcentrar la muestra in situ,

aumentando así el límite de detección de la técnica.

En comparación con las técnicas de ionización clásicas, con el uso de NM se ha conseguido mejoras en: sensibilidad y selectividad, permitiendo aumentar la detección de compuestos en bajas concentraciones y compuestos mas específicos, es decir, aumentando el rango de analitos. Y en una mayor estabilidad y reproducibilidad de las técnicas, permitiendo la transferencia del método entre laboratorios y nuevas posibilidades de aplicación al permitir una detección más precisa y rápida.

En general, el campo de los NMs en la ionización ambiental sigue siendo un área activa de investigación y se espera que continúen surgiendo avances en la síntesis y caracterización de nanomateriales, así como en la optimización de su uso en las técnicas de ionización ambientales.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Abdelhamid, H. N., Wu, H. (2016). Gold nanoparticles assisted laser desorption/ionization mass spectrometry and applications: from simple molecules to intact cells. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 408(17), 4485-4502.
- Alarcón Hernández, C. De J. (2022). Análisis de la síntesis química y verde de nanopartículas de óxidos metálicos: ventajas y desventajas. Instituto Nacional de Astrofísica, Óptica y Electrónica (INAOE), Santa María de Tonantzintla, Puebla.
- Alimpiev, S. S., Grechnikov, A. A., Nikiforov, S. M. (2015). New approaches to the laser mass spectrometry of organic samples. *Physics-Uspekhi*, 58(2), 191-195.
- Ambrusi, R. E., Querejeta, A. L., Arroyo Gómez, J. J., Del Barrio, M. C., García, S. G. (2013). Formación por vía electroquímica de nanopartículas bimetalicas para su uso en electrocatalisis. Universidad Nacional del Sur, Argentina.
- Amiens, C., Ciuculescu-Pradines, D., Philippot, K. (2016). Controlled metal nanostructures: Fertile ground for coordination chemists. *Coordination Chemistry Reviews*, 308, 409-432.
- Andrade Guel, M. L., López López, L. I., Sáenz Galindo, A. (2012). Nanotubos de carbono: funcionalización y aplicaciones biológicas. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 43(3).
- Askari, M. B., Tavakoli Banizi, Z., Seifi, M., Bagheri Dehaghi, S., Veisi, P. (2017). Synthesis of tio₂ nanoparticles and decorated multi-wall carbon nanotube (MWCNT) with anatase tio₂ nanoparticles and study of optical properties and structural characterization of tio₂/MWCNT nanocomposite. *Optik*, 149, 447-454.
- Bruna, T., Maldonado-Bravo, F., Jara, P., Caro, N. (2021). Silver Nanoparticles and Their Antibacterial Applications. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(13).
- Camps, M. (2022). Nanomateriales: la UE actualiza su definición sobre los nanomateriales. Gabinete Tecnico Farmaceutico. <https://mcamps.com/nanomateriales-la-ue-revisa-la-definicion-de-nanomateriales-para-todos-los-sectores/>
- Cegłowski, M., Smoluch, M., Reszke, E., Silberring, J., Schroeder, G. (2017). Molecularly imprinted polymers as selective adsorbents for ambient plasma mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 409(13), 3393-3405.

- Chang, C., Li, X., Bai, Y., Xu, G., Feng, B., Liao, Y., Liu, H. (2013). Graphene matrix for signal enhancement in ambient plasma assisted laser desorption ionization mass spectrometry. *Talanta*, 114, 54-59.
- Chen, L., Ghiasvand, A., Rodriguez, E. S., Innis, P. C., Paull, B. (2021). Applications of nanomaterials in ambient ionization mass spectrometry. *Trac-Trends in Analytical Chemistry*, 136.
- Cody, R. B., Laramée, J. A., Durst, H. D. (2005). Versatile new ion source for the analysis of materials in open air under ambient conditions. *Analytical Chemistry*, 77(8), 2297-2302.
- Cooks, R. G., Ouyang, Z., Takats, Z., Wiseman, J. M. (2006). Ambient Mass Spectrometry. *Science*, 311(5767), 1566-1570.
- Dass, C. (2007). *Fundamentals of Contemporary Mass Spectrometry*. Wiley interscience.
- Dattelbaum, A. M., Hicks, R. K., Shelley, J., Koppisch, A. T., Iyer, S. (2008). Surface assisted laser desorption-ionization mass spectrometry on patterned nanoporous silica thin films. *Microporous and Mesoporous Materials*, 114(1-3), 193-200.
- Deza Martí, E., Osorio Anaya, A., Manrique Fajardo, J. J. (2017). Evaluación experimental de la degradación fotocatalítica del colorante Cibacron Navy H-2G empleando nanopartículas industriales de tio₂. *Revista de La Sociedad Química Del Perú*, 83(2), 160-173.
- Díaz-Liñán, M. C., García-Valverde, M. T., López-Lorente, A. I., Cárdenas, S., Lucena, R. (2020). Silver nanoflower-coated paper as dual substrate for surface-enhanced Raman spectroscopy and ambient pressure mass spectrometry analysis. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 412(15), 3547-3557.
- Dreisewerd, K. (2003). The desorption process in MALDI. *Chemical Reviews*, 103(2), 395-425.
- Ealias, A. M., Saravanakumar, M. P. (2017). A review on the classification, characterisation, synthesis of nanoparticles and their application. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 263(3).
- Eddaoudi, M., Kim, J., Rosi, N., Vodak, D., Wachter, J., O'Keeffe, M., Yaghi, O. M. (2002). Systematic design of pore size and functionality in isorecticular mofs

and their application in methane storage. *Science* (New York, N.Y.), 295(5554), 469-472.

- Fang, L., Zhou, H., Cheng, L., Wang, Y., Liu, F., Wang, S. (2023). The application of mesoporous silica nanoparticles as a drug delivery vehicle in oral disease treatment. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 13, 81.
- Fatou, B., Ziskind, M., Saudemont, P., Quanico, J., Focsa, C., Salzet, M., Fournier, I. (2018). Remote atmospheric pressure infrared matrix-assisted laser desorption-ionization mass spectrometry (remote IR-MALDI MS) of proteins. *Molecular and Cellular Proteomics*, 17(8), 1637-1649.
- Fresco-Cala, B., Batista, A. D., Cárdenas, S. (2020). Molecularly Imprinted Polymer Micro- and Nano-Particles: A Review. *Molecules*, 25(20), 4740.
- Fu, C. P., Lirio, S., Liu, W. L., Lin, C. H., Huang, H. Y. (2015). A novel type of matrix for surface-assisted laser desorption-ionization mass spectrometric detection of biomolecules using metal-organic frameworks. *Analytical Chimica Acta*, 888, 103-109.
- Gao, Y.J., Xia, B., Liu, J., Ding, L.S., Li, B.J., Zhou, Y. (2015). Reversible tuning of the wettability on a silver mesodendritic surface by the formation and disruption of lipid-like bilayers. *Applied Surface Science*, 329, 150-157.
- Gross, J. H. (2017).. *Mass Spectrometry, Field Ionization and Field Desorption*, Springer International Publishing, 497-537.
- Han, F., Yang, Y., Ouyang, J., Na, N. (2015). Direct analysis of in-gel proteins by carbon nanotubes-modified paper spray ambient mass spectrometry. *The Analyst*, 140(3), 710-715.
- Heo, D. Y., Do, H. H., Ahn, S. H., Kim, S. Y. (2020). Metal-Organic Framework Materials for Perovskite Solar Cells. *Polymers* 2020, 12(9), 2061.
- Hoffmann, E., Stroobant, V. (2007). *Mass Spectrometry Principles and Applications*, Wiley-Interscience, 3, 15-84.
- Jackson, S., Swiner, D. J., Capone, P. C., Badu-Tawiah, A. K. (2018). Thread spray mass spectrometry for direct analysis of capsaicinoids in pepper products. *Analytica Chimica Acta*, 1023, 81-88.
- Jemere, A. B., Bezuidenhout, L. W., Brett, M. J., Harrison, D. J. (2010). Matrix-free laser desorption/ionization mass spectrometry using silicon glancing angle

deposition (GLAD) films. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 24(15), 2305-2311.

- Kauppila, T. J., Talaty, N., Salo, P. K., Kotiaho, T., Kostianen, R., Cooks, R. G. (2006). New surfaces for desorption electrospray ionization mass spectrometry: porous silicon and ultra-thin layer chromatography plates. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 20(14), 2143-2150.
- Kebarle, P., Tang, L. (1993). From Ions in Solution to Ions in the Gas Phase: The Mechanism of Electrospray Mass Spectrometry. *Analytical Chemistry*, 65(22), 972A-986A.
- Kim, Y. K., Na, H. K., Kwack, S. J., Ryoo, S. R., Lee, Y., Hong, S., Hong, S., Jeong, Y., Min, D. H. (2011). Synergistic effect of graphene oxide/MWCNT films in laser desorption/ionization mass spectrometry of small molecules and tissue imaging. *ACS Nano*, 5(6), 4550-4561.
- Leonard, F. (2009). The physics of Carbon Nanotube Devices. *William Andrew*, 5, 137-172.
- Li, T., Fan, L., Wang, Y., Huang, X., Xu, J., Lu, J., Zhang, M., Xu, W. (2017). Molecularly Imprinted Membrane Electrospray Ionization for Direct Sample Analyses. *Analytical Chemistry*, 89(3), 1453-1458.
- Liou, J. W., Chang, H. H. (2012). Bactericidal effects and mechanisms of visible light-responsive titanium dioxide photocatalysts on pathogenic bacteria. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 60(4), 267-275
- Liu, J., Wang, H., Manicke, N. E., Lin, J. M., Cooks, R. G., Ouyang, Z. (2010). Development, Characterization, and Application of Paper Spray Ionization. *Analytical Chemistry*, 82(6), 2463-2471.
- Lizarazo-Salcedo, C. G., Emir González-Jiménez, E., Yohana Arias-Portela, C., Guarguati-Ariza, J. (2018). Nanomateriales: un acercamiento a lo básico Nanomaterials: Being Closer to Basics. *Nanomateriales: Artículo Especial Med Segur Trab (Internet)*, 64(251), 109-127.
- Llinàs, M. C., Sánchez García, D. (2014). Nanopartículas de sílice: preparación y aplicaciones en biomedicina. *Afinidad: Revista de Química Teórica y Aplicada*, ISSN 0001-9704, Vol. 71, No. 565, 2014, Págs. 20-31, 71(565), 20-31.

- López Galera, R. M., Pajares García, S. (2019). La espectrometría de masas. Aplicaciones en el laboratorio clínico. Sociedad Española de Medicina de Laboratorio SEQC.
- Ma, C., Xie, L., Wang, X., Liang, K., Kong, B. (2022). Interfacial assembly of functional mesoporous nanomaterials for laser desorption/ionization mass spectrometry. *Nano Today*, 42, 101365.
- Ma, W., Xu, S., Ai, W., Lin, C., Bai, Y., Liu, H. (2019). A flexible and multifunctional metal-organic framework as a matrix for analysis of small molecules using laser desorption/ionization mass spectrometry. *Chemical Communications*, 55(48), 6898-6901.
- Mamaeva, V., Sahlgren, C., Lindén, M. (2013). Mesoporous silica nanoparticles in medicine--recent advances. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 65(5), 689-702.
- Manova, R. K., Joshi, S., Debrassi, A., Bhairamadgi, N. S., Roeven, E., Gagnon, J., Tahir, M. N., Claassen, F. W., Scheres, L. M. W., Wennekes, T., Schroën, K., Van Beek, T. A., Zuilhof, H., Nielen, M. W. F. (2014). Ambient surface analysis of organic monolayers using direct analysis in real time orbitrap mass spectrometry. *Analytical Chemistry*, 86(5), 2403-2411.
- McBride, E. M., Mach, P. M., Dhumakupt, E. S., Dowling, S., Carmany, D. O., Demond, P. S., Rizzo, G., Manicke, N. E., Glaros, T. (2019). Paper spray ionization: Applications and perspectives. *Trac Trends in Analytical Chemistry*, 118, 722-730.
- Misal Castro, L. (2008). Síntesis vía microondas del prolígando bidentado ácido N-bencil-2-amino-1-ciclopentenditiocarboxílico y estudio de su química de coordinación frente a: Cobalto (II), Níquel (II), Cobre (II) y Paladio (II).
- Müller, W. H., Verdin, A., De Pauw, E., Malherbe, C., Eppe, G. (2022). Surface-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry imaging: A review. *Mass Spectrometry Reviews*, 41(3), 373-420.
- Notarianni, M., Vernon, K., Chou, A., Aljada, M., Liu, J., Motta, N. (2014). Plasmonic effect of gold nanoparticles in organic solar cells. *Solar Energy*, 106, 23-27.
- Patel, K. D., Singh, R. K., Kim, H. W. (2019). Carbon-based nanomaterials as an emerging platform for theranostics. *Materials Horizons*, 6(3), 434-469.

- Pól, J., Novák, P., Volný, M., Kruppa, G. H., Kostianen, R., Lemr, K., Havlíček, V. (2008). Application of Silicon Nanowires and Indium Tin Oxide Surfaces in Desorption Electrospray Ionization, 961, 14(6), 391-399.
- Rosenholm, J. M., Sahlgren, C., Lindén, M. (2010). Towards multifunctional, targeted drug delivery systems using mesoporous silica nanoparticles - opportunities challenges. *Nanoscale*, 2(10), 1870-1883.
- Saha, K., Agasti, S. S., Kim, C., Li, X., Rotello, V. M. (2012). Gold nanoparticles in chemical and biological sensing. *Chemical Reviews*, 112(5), 2739-2779.
- Salcedo Abaira, P., Horcajada, P. (2021). Redes Metal-Orgánicas: tipos, síntesis, modificaciones y materiales compuestos. *Anales de Química de La RSEQ*, 2, 92-99.
- Silina, Y. E., Meier, F., Nebolsin, V. A., Koch, M., Volmer, D. A. (2014). Novel galvanic nanostructures of Ag and Pd for efficient laser desorption/ionization of low molecular weight compounds. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 25(5), 841-851.
- Smoluch, M., Mielczarek, P., Silberring, J. (2015). Plasma-based ambient ionization mass spectrometry in bioanalytical sciences. *Mass Spectrometry Reviews*, 35(1), 22-34.
- Takáts, Z., Wiseman, J. M., Gologan, B., Cooks, R. G. (2004). Mass spectrometry sampling under ambient conditions with desorption electrospray ionization. *Science*, 306(5695), 471-473.
- Tanaka, K., Waki, H., Ido, Y., Akita, S., Yoshida, Y., Yoshida, T., Matsuo, T. (1988). Protein and polymer analyse up to m/z 100 000 by laser ionization time-of-flight mass spectrometry. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 2(8), 151-153.
- Taurozzi, J. S., Hackley, V. A., Wiesner, M. R. (2013). A standardised approach for the dispersion of titanium dioxide nanoparticles in biological media. *Nanotoxicology*, 7(4), 389-401.
- Thomas, J. J., Shen, Z., Crowell, J. E., Finn, M. G., Siuzdak, G. (2001). Desorption/ionization on silicon (DIOS): A diverse mass spectrometry platform for protein characterization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(9), 4932.

- Urcuyo Solórzano, R., Cordero Solano, K. V., Gonzalez Flores, D. A. (2021). Perspectivas y aplicaciones reales del grafeno después de 16 años de su descubrimiento. *Revista Colombiana de Química*, 50(1), 51-85.
- Wang, H. L., Hu, Y. J., Xing, D. (2011). Recent Progress of Two-step Laser Desorption/Laser Ionization Mass Spectrometry and its Application. *Chinese Journal of Analytical Chemistry*, 39(2), 276-282.
- Wang, X., Zheng, Y., Wang, T., Xiong, X., Fang, X., Zhang, Z. (2016). Metal-organic framework coated paper substrates for paper spray mass spectrometry. *Analytical Methods*, 8(45), 8004-8014.
- Watanabe, T., Okumura, K., Kawasaki, H., Arakawa, R. (2009). Effect of urea surface modification and photocatalytic cleaning on surface-assisted laser desorption ionization mass spectrometry with amorphous tio₂ nanoparticles. *Journal of Mass Spectrometry*, 44(10), 1443-1451.
- Xia, B., Gao, Y., Ji, B., Ma, F., Ding, L., Zhou, Y. (2018). Analysis of Compounds Dissolved in Nonpolar Solvents by Electrospray Ionization on Conductive Nanomaterials. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 29(3), 573-580.
- Yeh, Y.-C., Creran, B., Rotello, V. M. (2012). Gold Nanoparticles: Preparation, Properties, and Applications in Bionanotechnology. *Nanoscale*, 4(6), 1871-1880.
- Zhang, G., Ding, T., Shi, Q., Jiang, Z., Niu, Y., Zhang, M., Tong, L., Chen, Z., Tang, B. (2020). Covalent organic frameworks-based paper solid phase microextraction combined with paper spray mass spectrometry for highly enhanced analysis of tetrabromobisphenol A. *Analyst*, 145(19), 6357-6362.