

Trabajo de Fin de Grado

Grado en Farmacia

Curso 2024/25

Redes metal-orgánicas en microextracción en vial para la monitorización de agua

Eduardo Beneharo Ramos Rodríguez

alu0100989601@ull.edu.es

Tutora: María José Trujillo Rodríguez

Co-tutor: Santiago Daniel Cabrera González

Índice



Facultad de Farmacia
Universidad de La Laguna

Datos referidos a la memoria:.....	3
Resumen	3
Abstract.....	3
1. Introducción.....	4
1.1 Contaminación de las aguas marinas: compuestos farmacéuticos.....	4
1.2 Fármacos antidepresivos como contaminantes emergentes.....	4
1.3 Fármacos antidepresivos.....	5
1.4 Técnicas analíticas para la monitorización de antidepresivos en agua	7
1.4.1 Redes metal-orgánicas en microextracción.....	7
2. Objetivos.....	9
3. Material y métodos	10
3.1 Reactivos, disolventes y disoluciones.....	10
3.2 Materiales y equipos	13
3.3 Software	15
3.4 Procedimiento experimental	15
3.4.1 Preparación del dispositivo: vial recubierto con red metal-orgánica UiO-66(Zr)-abdc.....	15
3.4.2 Caracterización de la red metal-orgánica UiO-66(Zr)-abdc	16
3.4.3 Separación y determinación de antidepresivos mediante HPLC-MS/MS	16
3.4.4 Preparación de disoluciones estándar.....	18
3.4.5 Método de TF-SPME con el dispositivo en vial	18
3.4.6 Efecto de la salinidad en la eficacia de extracción.....	19
3.4.7 Muestreo y análisis de agua de mar	19
4. Resultados y discusión	20
4.1 Preparación y caracterización del dispositivo.....	20
4.3 Método cromatográfico HPLC-MS/MS	21
4.4 Efecto de la salinidad en la eficacia de extracción	24
4.5 Parámetros de calidad del método total (TF-SPME-HPLC-MS/MS)	25
4.6 Análisis de muestras de agua de mar de Tenerife.....	27
5. Conclusiones.....	28
Bibliografía.....	29

Datos referidos a la memoria:

Número de páginas de la memoria	31
Número de palabras totales de la memoria sin contar resumen, abstract, pie de tablas o figuras y referencias.	3379
Número de palabras del resumen	128
Número de palabras del abstract	111

Resumen

En este trabajo, se preparó un dispositivo de microextracción en vial internamente recubierto con una película delgada de la red metal-orgánica UiO-66(Zr)-abdc. El vial se usó en microextracción en fase sólida en película delgada para determinar antidepressivos en agua de mar de playas de Tenerife, todo ello en combinación con cromatografía líquida de alta resolución con detección por espectrometría de masas con triple cuadrupolo.

El trabajo describe la caracterización del dispositivo, el estudio de la influencia de la salinidad de la muestra en el proceso de microextracción, la validación del método analítico y el análisis de agua de mar. Se obtuvieron límites de detección de hasta 0,25 ng·L⁻¹ y en el análisis de agua de las playas de Las Teresitas y Las Gaviotas no se detectaron los analitos.

Abstract

In this work, a microextraction device was prepared in a vial internally coated with a thin film of the metal-organic framework UiO-66(Zr)-abdc. The vial was used in thin-film solid-phase microextraction to determine antidepressants in seawater from beaches of Tenerife, in combination with high-performance liquid chromatography with triple quadrupole mass spectrometry detection.

The work describes the characterization of the device, the study of the influence of sample salinity on the microextraction process, the validation of the analytical method and the analysis of seawater. Detection limits as low as 0.25 ng·L⁻¹ were obtained and in the analysis of water from the beaches of Las Teresitas and Las Gaviotas the analytes were not detected.

1. Introducción

1.1 Contaminación de las aguas marinas: compuestos farmacéuticos

La contaminación de las aguas supone una gran preocupación a nivel europeo. Así lo reflejan los Objetivos de Desarrollo Sostenible 6 (agua limpia y saneamiento) y 14 (vida submarina) de la Agenda 2030, adoptada por la Asamblea General de la Organización de las Naciones Unidas (1). El medio marino no se ha investigado exhaustivamente en lo relativo a la contaminación por compuestos farmacéuticos y productos de cuidado personal (PPCPs). Sin embargo, existen datos que confirman su aparición en este entorno (2). En los últimos años, se han reconocido como un posible problema para los ecosistemas acuáticos por su actividad biológica negativa y su posible persistencia. De hecho, se han demostrado diferentes efectos sobre organismos acuáticos, pudiendo inducir en ellos cambios en su morfología, color o disminución de la actividad motora (3). Por ello, la monitorización se considera una parte fundamental para comprobar la calidad de las aguas y poder desarrollar futuras regulaciones (4).

1.2 Fármacos antidepresivos como contaminantes emergentes

Los contaminantes de preocupación emergente o contaminantes emergentes (CEs) son sustancias de diferente procedencia y estructura química que se usan extensamente en productos de origen antrópico y cuyo impacto sobre el ambiente y el ser humano no es suficientemente conocido. Generalmente, se utiliza este término para referirse a compuestos que previamente no se consideraban significativos en cuanto a su distribución, concentración en el medioambiente y peligrosidad pero que, posteriormente, se han considerado como potenciales causantes de efectos adversos para el ambiente o el ser humano (5,6).

La Directiva 2013/39/UE del Parlamento Europeo y del Consejo de 12 de agosto de 2013, que modifica la Directiva 2008/105/CE, de 16 de diciembre de 2008, relativa a las normas de calidad ambiental en el ámbito de la política de aguas, introduce el uso de las denominadas “listas de observación”, que incluyen el listado de CEs prioritarios para los que se debe llevar un control sistemático en aguas (7,8). Los fármacos antidepresivos comienzan a incorporarse progresivamente desde la tercera lista de observación en el año 2022 (9). Actualmente, la lista de observación vigente es la indicada en la Decisión de Ejecución UE 2022/1307 de la Comisión de 22 de julio de 2022 (10) la cual incluye diferentes antidepresivos o metabolitos de estos. La normativa referente a esta lista indica que los métodos analíticos para la monitorización de estas sustancias deben tener límites de detección de $6 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ o inferiores.

Los fármacos antidepresivos pueden alcanzar el ambiente a partir de diferentes actividades antropogénicas y debido a su amplio uso, en muchas ocasiones de forma no regular. El agua residual de los hogares, industria e infraestructuras sanitarias confluye en las estaciones depuradoras de aguas residuales (EDAR), cuyo efluente tratado alcanza el agua del mar (11).

1.3 Fármacos antidepresivos

Los antidepresivos forman un grupo heterogéneo de fármacos que, según el Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC), se incluyen en el grupo de fármacos psicoanalépticos. Estos, a su vez, se dividen en: inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores no selectivos de la monoaminoxidasa, inhibidores de la monoaminoxidasa A y otros antidepresivos (ver Tabla 1).

Tabla 1. Fármacos antidepresivos según su clasificación ATC^a

Grupo	Clasificación ATC	Principios activos ^b
Inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas	N06AA	Imipramina Clomipramina Trimipramina Amitriptilina Nortriptilina Doxepina Dosulepina Maprotilina
Inhibidores no selectivos de la recaptación de serotonina	N06AB	Fluoxetina Citalopram Paroxetina Sertralina Fluvoxamina Escitalopram
Inhibidores no selectivos de la monoaminoxidasa	N06AF	
Inhibidores de la monoaminoxidasa A	N06AG	Moclobemida

Grupo	Clasificación ATC	Principios activos ^b
Otros antidepresivos	N06AX	Oxitriptán Mianserina Trazodona Mirtazapina Bupropion Tianeptina Venlafaxina Reboxetina Duloxetina Agomelatina Desvenlafaxina Vortioxetina

^aDatos obtenidos desde el observatorio de medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

^bContemplados en el observatorio de medicamentos de la AEMPS.

El Informe Anual del Sistema Nacional de Salud de 2023 refleja un consumo de antidepresivos en España de 98,8 en dosis diarias definidas por 1.000 habitantes y día (DHD), posicionando a España como tercer país de la UE (12). El interés por la monitorización de los antidepresivos como contaminantes está ligado al aumento de su consumo (ver Ilustración 1). A través del observatorio de medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios (AEMPS), se indica que los principios activos más consumidos son la sertralina, escitalopram, paroxetina, venlafaxina, fluoxetina, duloxetina, mirtazapina, citalopram y trazodona.

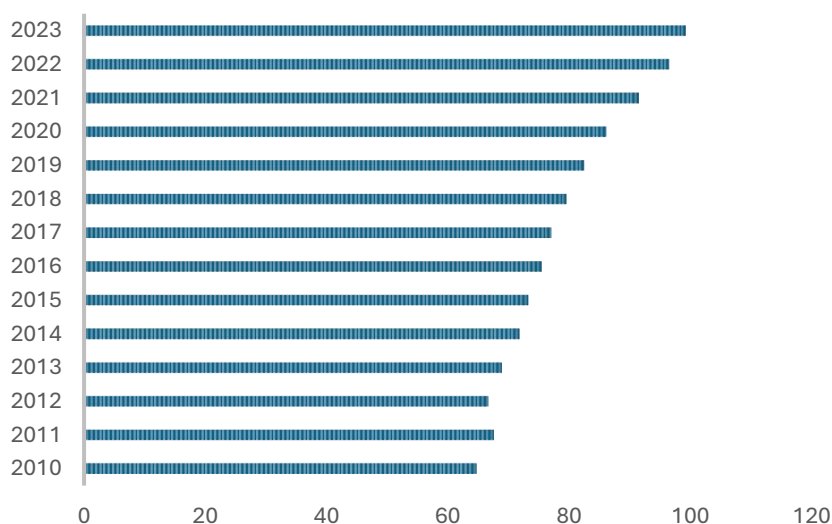


Ilustración 1. Evolución de las Dosis Diarias Definidas por 1.000 habitantes y día (DHD) en España. Extraído a partir del observatorio de medicamentos de la AEMPS (13)

1.4 Técnicas analíticas para la monitorización de antidepresivos en agua

En lo referente a antidepresivos, la última lista de observación de CEs indica que métodos analíticos para su monitorización deben basarse en extracción en fase sólida (SPE) y cromatografía líquida de alta resolución con detección por espectrometría de masas con triple cuadrupolo (HPLC-MS/MS) (10). La SPE se usa para extraer los antidepresivos de la muestra.

Como alternativa, las técnicas de microextracción analítica, entre las que se incluye la microextracción en fase sólida (SPME), presentan ventajas adicionales debido a sus altas capacidades de preconcentración (14). De hecho, durante la SPME, los analitos se extraen de la matriz de la muestra y se concentran en volúmenes pequeños de fase extractante, lo que permite desarrollar métodos de análisis con menores límites de detección. Además, la SPME pretende aportar otras ventajas sobre la SPE, ya que la miniaturización conduce a un proceso más respetuoso con el medio ambiente gracias a disminuir el número de pasos de extracción y reducir los volúmenes de material de extracción y disolventes empleados, además de poder llevarse a cabo en dispositivos reutilizables.

Las técnicas de SPME pueden variar en función de la naturaleza de la fase de extracción, del tipo de dispersión muestra-sorbente o del mecanismo de extracción que tenga lugar (15). Los dispositivos de SPME más empleados utilizan fibras capilares de material sorbente, con volúmenes inferiores a 1 μL y en sistemas que simulan una microjeringa (16). Como alternativa para aumentar la relación superficie-volumen en el dispositivo de extracción, se ha empleado la técnica de microextracción en película delgada (del inglés “*thin film*”, TF-SPME) (17), donde el material sorbente se dispone en una capa fina soportada en una superficie plana.

1.4.1 Redes metal-orgánicas en microextracción

Las redes metal-orgánicas (MOFs, del inglés “metal-organic frameworks”) son materiales con estructura cristalina tridimensional que forman poros. Los MOFs se crean por la combinación entre iones metálicos o clústeres (centros metálicos) y ligandos orgánicos. Estas subunidades secundarias (SBUs) interactúan mediante enlaces de coordinación (18). Existen multitud de MOFs, los cuales presentan diferentes características en función de sus SBUs (ver Ilustración 2).

Los MOFs poseen diversas propiedades, aunque destacan sus elevadas áreas superficiales, con valores que alcanzan los $7000 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ y una elevada estabilidad química, térmica y mecánica (19).

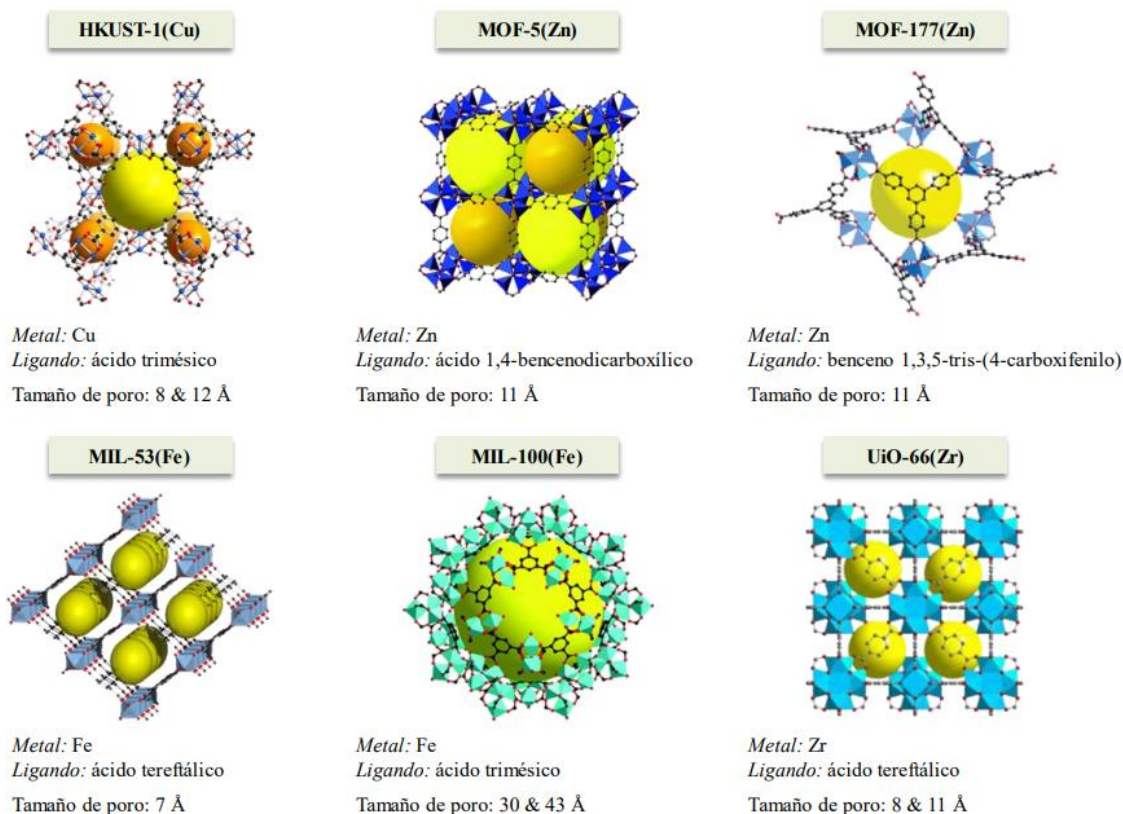


Ilustración 2. Diferentes MOFs donde se indican sus diferentes SBUs y tamaño de poro (20)

Aprovechando sus virtudes, los MOFs se han utilizado como sorbentes en diferentes dispositivos destinados a microextracción y, en particular, en TF-SPME (21–23). En estos casos, la película de MOF se hace crecer o se deposita sobre la superficie de papel de celulosa, formando una membrana, o incluso recubriendo las paredes de viales de vidrio, formando dispositivos en vial. La implementación de las ventajas de los MOFs en las técnicas de SPME permite fabricar dispositivos de interés a nivel ambiental, facilitando el tratamiento de muestras para así determinar CEs (21).

2. Objetivos

La monitorización de antidepressivos en aguas medioambientales es de gran importancia debido a su carácter de CEs. Por ello, se propone el desarrollo de un método analítico basado en TF-SPME-HPLC-MS/MS para la monitorización de antidepressivos en agua de mar. El método se basa en la utilización de viales de vidrio recubiertos con un MOF como dispositivo en la etapa de TF-SPME.

Los objetivos específicos son los siguientes:

- Realizar búsquedas bibliográficas acerca de la pertinencia del estudio, las características de los analitos y las técnicas instrumentales empleadas para su determinación.
- Fabricar el dispositivo mediante crecimiento *in situ* del MOF UiO-66(Zr)-abdc en las paredes del vial.
- Caracterizar el producto de síntesis mediante microscopía electrónica de barrido (SEM y difracción de rayos X (XRD)).
- Determinar el efecto de la salinidad de la muestra en el proceso de microextracción.
- Validar el método analítico utilizando el dispositivo en vial para la monitorización de antidepressivos.
- Analizar agua de mar de Tenerife.

3. Material y métodos

3.1 Reactivos, disolventes y disoluciones

En las Tablas 2-5 se reflejan los reactivos empleados en función de la etapa del desarrollo experimental.

Tabla 2. Reactivos empleados en los procesos de síntesis

Reactivo (abreviatura)	Pureza	Casa Comercial	Uso	Disoluciones/ derivados
(3-aminopropil)trietoxisilano (APTES)	≥98%	Sigma-Aldrich	Funcionalización del vial	
Ácido azobenceno-4,4'-dicarboxílico (H ₂ abdc) ^a			Ligando orgánico	
Ácido benzoico	≥99,5%	Sigma-Aldrich	Modulador en el crecimiento in situ del MOF	
Ácido clorhídrico	37%	Supelco	Neutralización de NaOH	Disolución HCl 1M
Agua ultrapura (18,2 MΩ·cm)		Sistema Purelab flex Elga	Procesos de síntesis y lavados del vial	
Cloruro de tereftaloilo (TCl)	≥99%	Sigma-Aldrich	Funcionalización del vial	Disolución 0,04M
Etanol (EtOH)	100%	Supelco	Lavado de APTES en el vial	
Hidróxido sódico	≥98%	ITW Reagents Panreac	Exposición de grupos silanoles en vial	Disolución NaOH 5M y 1M
N,N-dimetilformamida (DMF)	≥99,8%	Supelco	Disolvente en el proceso de síntesis de MOF	
Tetracloruro de circonio	≥99,5%	Sigma-Aldrich	Clúster en síntesis de MOF	
Tetrahidrofurano (THF)	≥99,9%	Honeywell	Disolvente en el proceso de síntesis	
Trietilamina (TEA)	≥99,5%	Sigma-Aldrich	Medio básico en síntesis de MOF	Disolución 0,04M

^aSintetizado en el laboratorio.

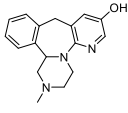
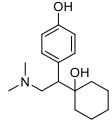
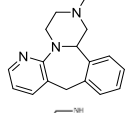
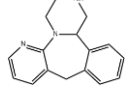
Tabla 3. Reactivos empleados para la separación y determinación de antidepresivos mediante HPLC-MS/MS

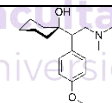
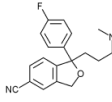
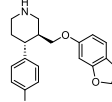
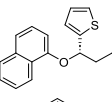
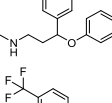
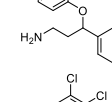
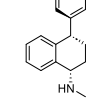
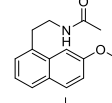
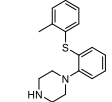
Reactivos (abreviatura)	Pureza	Casa Comercial	Uso	Disoluciones/ derivados
Ácido fórmico	≥98%	Sigma-Aldrich	Acidificación de fase móvil polar	Disolución 0,1%
Agua ultrapura (18,2 MΩ·cm)		Sistema Purelab flex Elga	Fase móvil	
Metanol (MeOH)	≥99%	Sigma-Aldrich	Fase móvil	

Tabla 4. Reactivos empleados durante los estudios de microextracción

Reactivos	Pureza	Casa Comercial	Uso	Disoluciones/ derivados
Ácido clorhídrico	37%	Supelco	Acidificación de muestra	Disolución de HCl 0,37M
Agua ultrapura (18,2 MΩ·cm)		Sistema Purelab flex Elga	Procesos de lavado del dispositivo	
Cloruro sódico	≥99%	Sigma-Aldrich	Estudio de efecto de la salinidad en la eficacia de extracción	Disoluciones NaCl 2,5%, 3,5% y 5%
Metanol (MeOH)	≥99%		Disoluciones de calibrado, disolvente de desorción	

Tabla 5. Fórmulas, estructuras químicas y principales propiedades físico-químicas de los analitos estudiados

Analito (abreviatura)	Fórmula molecular	Estructura	Peso molecular ^a (g·mol ⁻¹)	pKa ^a	log K _{o/w} ^{a,b}	Solubilidad en agua ^a (g·L ⁻¹)
8-Hidroxi mirtazapina ^c (HMIR)	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O		281,35	8,3	2,9	-
Desvenlafaxina (DES)	C ₁₆ H ₂₅ NO ₂		263,38	10	2,6	1,4
Mirtazapina (MIR)	C ₁₇ H ₁₉ N ₃		265,35	7,7 ^c	2,9	1,1
Desmetil-mirtazapina (DMIR)	C ₁₆ H ₁₇ N ₃		324,25	9,0	3,6	5,8·10 ⁻³

Analito (abreviatura)	Fórmula molecular	Estructura	Peso molecular ^a (g·mol ⁻¹)	pKa ^a	log K _{o/w} ^{a,b}	Solubilidad en agua ^a (g·L ⁻¹)
Venlafaxina (VEN)	C ₁₇ H ₂₇ NO ₂		277,40	14	2,7	0,23
Citalopram (CIT)	C ₂₀ H ₂₁ FN ₂ O		324,39	9,8	2,4	3,3
Paroxetina (PAR)	C ₁₉ H ₂₀ NFO ₃		329,37	9,8	3,1	8,5·10 ⁻³
Duloxetina (DUL)	C ₁₈ H ₁₉ NOS		297,42	9,7	4,7	3,0·10 ⁻³
Fluoxetina (FLU)	C ₁₇ H ₁₈ F ₃ NO		309,33	9,8	4,1	1,7·10 ⁻³
Norfluoxetina (NFLU)	C ₁₆ H ₁₆ F ₃ NO		295,30	9,8	3,8	9,2·10 ⁻³
Sertralina (SER)	C ₁₇ H ₁₇ Cl ₂ N		306,23	9,6	5,1	1,5·10 ⁻⁴
Agomelatina (AGO)	C ₁₅ H ₁₇ NO ₂		243,30	16	2,8	07,8·10 ⁻³
Vortioxetina (VOR)	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ S		298,45	8,9	4,5	03,6·10 ⁻³

^aDatos obtenidos en la base de datos Drugbank.

^bLogaritmo del coeficiente de reparto octanol/agua a 25 °C.

^cDatos obtenidos de la base de datos Pubchem.

3.2 Materiales y equipos

En las Tablas 6-8 se reflejan los materiales y equipos utilizados en función de la etapa del desarrollo experimental.

Tabla 6. Materiales y equipos utilizados durante los procesos de síntesis

Materiales y equipos	Marca comercial	Uso
Agitador vórtex múltiple	Heidolph Multi Reax	Disolución de clúster y ligando en vial
Balanza	Sartorius BP110S	Pesada de reactivos sólidos
Estufa	Memmert UF 30	Control de temperatura para procesos de síntesis
Matraces aforados 25 mL	Duran®	Disoluciones de TEA y TCl
Micropipetas	Eppendorf research plus	Toma de volúmenes de reactivos
Probetas graduadas	MBL Volumetrics™	Adición de volúmenes aproximados en síntesis
SEM ^a	ZEISS EVO 15	Caracterización del producto de síntesis
Tapón de rosca magnético para viales de 18 mm	Supelco	Tapón de dispositivo
Vasos de precipitado	Pyrex®	Contenedor de disolventes y reactivos
Viales 20 mL	Supelco Screw Neck ND18 clear	Superficie de soporte para síntesis de MOF

^aEstos estudios se llevaron a cabo en el Servicio General de Apoyo a la Investigación de la Universidad de La Laguna (SEGAI-ULL).

Tabla 7. Materiales y equipos utilizados para la separación y determinación de antidepresivos mediante HPLC-MS/MS

Reactivos	Marca comercial	Uso
Bomba de vacío	Vacuubrand CVC 3000	Filtrado de fases móviles
Columna HPLC	InfinityLab Poroshell 120 EC-C18 (Agilent Technologies) (3 × 100 mm, 2.7 μm de tamaño de partícula)	Separación y determinación de antidepresivos
Precolumna HPLC	Guard Cartridge Kit (SecurityGuard™)	
Cromatógrafo líquido acoplado a espectrómetro de masas de triple cuadrupolo	Agilent 1260 Infinity II/ Agilent 6470 LC/TQ	
Embudo y cuerpo de filtración	Glassco	
Filtros 0,22 μm/47 mm	Durapore	Filtrado de fases móviles
Kitasato	Duran®	
Viales 2 mL	Supelco/ 29379-U	Viales para inyección en equipo de análisis instrumental

Tabla 8. Materiales y equipos utilizados para los estudios de microextracción

Reactivos	Marca comercial	Uso
Agitador vórtex múltiple	Heidolph Multi Reax	Agitación durante etapa de extracción y desorción
Conductímetro	Mettler Toledo	Determinación de conductividad para el estudio de salinidad
Micropipetas	Eppendorf research plus	Toma de volúmenes de muestra y reactivos
pH-metro	CRISON GLP 21	Medición de pH de muestras
Viales 2 mL	Supelco/ 29379-U	Viales para inyección en equipo de análisis
Vial de vidrio recubierto con MOF ^a		Dispositivo para microextracción

^aLa fabricación del dispositivo se desarrolla en el apartado 3.4.3.

3.3 Software

Tabla 9. Software empleado durante el procedimiento experimental del trabajo y su fin

Software	Fin
Paquete “MassHunter Workstation for LC/TQ Version 10”	Establecimiento de condiciones de HPLC-MS/MS y obtención de cromatogramas
Microsoft Excel	Tratamiento de datos e ilustraciones
Microsoft Power-Point	

3.4 Procedimiento experimental

3.4.1 Preparación del dispositivo: vial recubierto con red metal-orgánica UiO-66(Zr)-abdc

El procedimiento para preparar el dispositivo se esquematiza en la Ilustración 3.



Ilustración 3. Esquema de la preparación y resultado final de los dispositivos

La síntesis se llevó a cabo siguiendo el procedimiento descrito por Taima-Mancera *et al.* (21) para la fabricación de viales de vidrio recubiertos con MOF, patente nº P202131195 de la Oficina de Patentes Española propiedad de la Universidad de La Laguna, con extensión internacional PCT/ES2022/070767. En concreto, para el MOF UiO-66(Zr)-abdc.

El vial de vidrio transparente de 20 mL se trató con una disolución 1M de NaOH para liberar los grupos silanoles. Posteriormente, se procedió a la amino-funcionalización mediante la reacción con APTES a 60 °C. Finalmente, la superficie interna de los viales

se funcionalizó con grupos carboxilo mediante la reacción con TCl 0,04M en TEA 0,04M, formando la amida en medio básico.

A continuación, se realizó el crecimiento *in situ* del MOF en el vial siguiendo un protocolo basado en el descrito por Schaate *et al.* (24) que se basa en un procedimiento solvotermal. Para ello, se disolvieron 0,26 mmol de $ZrCl_4$ y 7,6 mmol de ácido benzoico en DMF. Acto seguido, se disolvieron 0,26 mmol de H_2abdc en DMF y se mezclaron ambas soluciones en el vial. Por último, se añadieron 37 μ L de agua ultrapura. La reacción tuvo lugar a 120 °C durante 24 horas en estufa. Una vez el MOF UiO-66(*Zr*)-abdc se ancló al vial, este se lavó con etanol y DMF varias veces para finalmente activar el dispositivo manteniéndolo otras 24 horas a 120 °C.

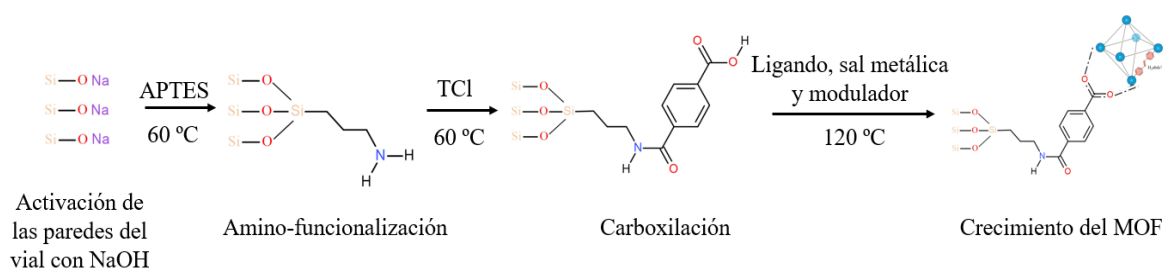


Ilustración 4. Esquema de la reacción llevada a cabo para la fabricación del vial recubierto del MOF UiO-66(*Zr*)-abdc

3.4.2 Caracterización de la red metal-orgánica UiO-66(*Zr*)-abdc

Para determinar la morfología de la red metal-orgánica sintetizada, se emplearon dos técnicas: microscopía electrónica de barrido (SEM) y difracción de rayos X (XRD). Para poder realizar la caracterización, se fragmentó uno de los dispositivos y se observó su recubrimiento.

3.4.3 Separación y determinación de antidepresivos mediante HPLC-MS/MS

Para la separación, se empleó la columna indicada en la Tabla 7 y una fase móvil de metanol y una disolución de ácido fórmico al 0,1% (v/v) en agua ultrapura a un flujo continuo de 0,5 mL·min⁻¹. El gradiente de elución comenzó con un 15% de metanol hasta alcanzar un 70% a los 7 minutos. Asimismo, a los 12 minutos se alcanzó un 90% de metanol, para llegar a un 100% a los 13 minutos. La temperatura de la columna fue 40 °C y el volumen de inyección de 5 μ L.

Las condiciones de MS/MS se indican en la Tabla 10.

Tabla 10. Condiciones relativas a la detección en el equipo de HPLC-MS/MS

Analito (abreviatura)	Masa molecular	Ion precursor	Ion producto	Fragmentos	Energía de colisión (eV)
8-Hidroxi mirtazapina (HMIR)	281,35	282,16	211	164	32
			72,2		20
			210		52
			166		44
Desvenlafaxina (DES)	263,19	264,2	58,2	112	20
			107		36
			246,1		12
			133		28
Mirtazapina (MIR)	365,16	266,17	195	138	28
			72,2		20
			194		52
			209,1		24
Desmetil- mirtazapina (DMIR)	251,14	252,15	195	138	24
			194		48
			209,1		24
			167		52
Venlafaxina (VEN)	277,20	278,21	58,2	138	20
			121,1		40
			260,2		12
			91,1		60
Citalopram (CIT)	234,16	325,17	109	164	36
			262,1		20
			234		32
			116		36
Paroxetina (PAR)	329,14	330,15	70,2	138	36
			192,1		24
			109		56
			135		48
Duloxetina (DUL)	297,12	298,13	154	60	0
			188		0
			123		56
			124		32
Fluoxetina (FLU)	309,12	310,13	148,1	86	4
			237,7		8
Norfluoxetina (NFLU)	295,12	296,13	134,1	86	4
Sertralina (SER)	305,07	306,08	158,9	86	32
			275		12
			129		24
			123		60
Agomelatina (AGO)	243,13	244,14	185	86	16
			153		36

Analito (abreviatura)	Masa molecular	Ion precursor	Ion producto	Fragmentos	Energía de colisión (eV)
			170		32
			141		56
			150		28
Vortioxetina (VOR)	298,15	299,16	109	138	52
			120,1		32
			117		44

Ionización por electrospray en polaridad positiva (ESI+).

Presión del nebulizador: 50 psi.

Temperaturas y flujos en la fuente de ionización: dryer gas (N₂) a 240 °C y 8 L·min⁻¹ y sheath gas (N₂) a 350 °C y 11 L·min⁻¹.

Voltaje del capilar: 5000 V

Temperaturas de los cuadrupolos: 100 °C.

Voltaje de la celda de colisión: 4 V.

3.4.4 Preparación de disoluciones estándar

Se prepararon disoluciones estándar individuales de todos los analitos de la Tabla 5 en metanol a ~1000 mg·L⁻¹. A partir de estas, se prepararon disoluciones en metanol a 100 mg·L⁻¹. Finalmente se prepararon dos disoluciones estándar conteniendo todos los analitos a 500 µg·L⁻¹ y 2 µg·L⁻¹ por dilución de la anterior.

Para el calibrado HPLC-MS/MS, se prepararon 7 puntos de calibrado con concentraciones entre 25 y 3000 ng·L⁻¹. Estas disoluciones se prepararon por dilución de la disolución estándar intermedia de todos los analitos en metanol.

3.4.5 Método de TF-SPME con el dispositivo en vial

El método de TF-SPME requirió de tres etapas: extracción de los antidepresivos de la muestra, desorción con un disolvente orgánico y limpieza para el posterior reuso del vial. La Ilustración 5 muestra el protocolo empleado, que se ha modificado a partir del descrito por Taima-Mancera *et al.* (21).

Dado que todos los analitos tienen valores de menos logaritmo de la constante de disociación ácida (pK_a) superiores a 7 (ver

Tabla 5), primero se midió el pH de la muestra y posteriormente se ajustó a un valor de pH ~ 5 y así asegurar la neutralidad de los analitos.

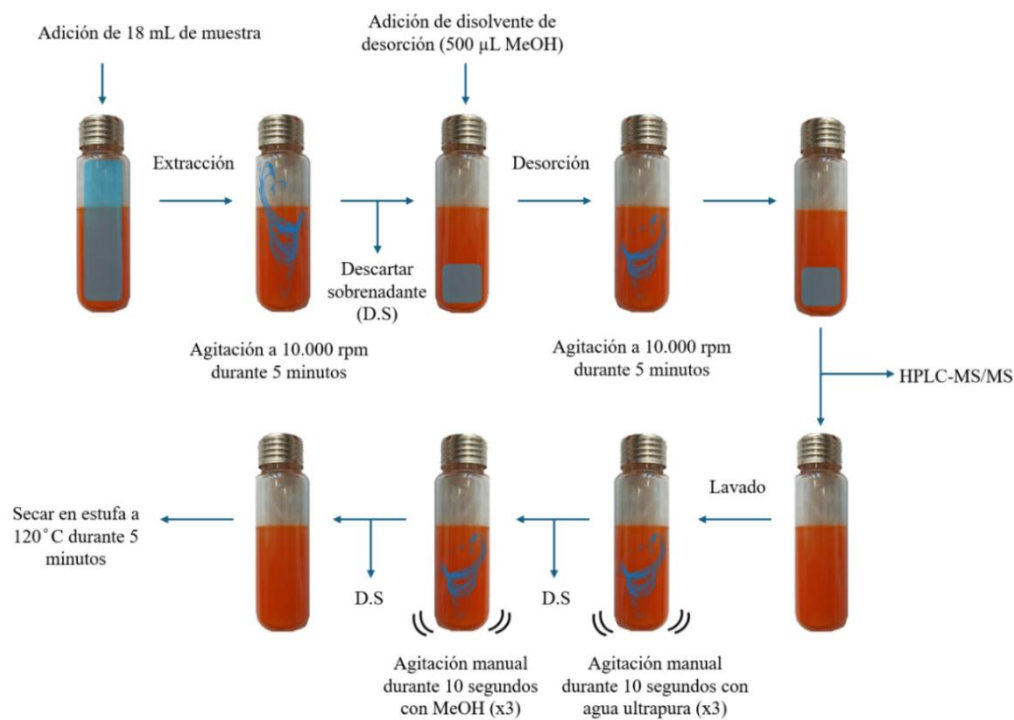


Ilustración 5. Esquema del procedimiento de microextracción en vial recubierto con MOF

3.4.6 Efecto de la salinidad en la eficacia de extracción

En este estudio, se prepararon disoluciones de los antidepresivos a $100 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ en agua ultrapura (0% NaCl) y en diferentes medios de NaCl: 2,5%, 3,5% y 5% (P/v). Tras esto, se realizó el procedimiento descrito en la Ilustración 5. El procedimiento se realizó por triplicado ($n=3$) para cada concentración de NaCl.

3.4.7 Muestreo y análisis de agua de mar

Las muestras de agua de mar fueron tomadas en dos playas de Tenerife: Las Teresitas y Las Gaviotas. Ambas se tomaron en botellas limpias de vidrio de color topacio y asegurando la ausencia de burbujas de aire. Las muestras se almacenaron a $4 \text{ }^\circ\text{C}$ hasta su análisis.

Para analizar las muestras se siguió el procedimiento descrito en el apartado 3.4.5 bajo las condiciones del apartado 3.4.4.

4. Resultados y discusión

4.1 Preparación y caracterización del dispositivo

El proceso de preparación de los dispositivos tomó un total de cinco días. Se observó cómo en las paredes del vial se fijó un recubrimiento del color naranja característico del UiO-66(Zr)-abdc. La masa de este recubrimiento fue de 24 ± 4 mg ($n = 4$ viales, masa determinada por diferencia de pesada).

Uno de los dispositivos preparados se fragmentó y se utilizó para la caracterización mediante SEM y XRD. En la imagen derecha de la Ilustración 6 se observan cristales octaédricos de ~ 40 μm que coinciden con la estructura esperada del MOF UiO-66(Zr)-abdc. En la imagen izquierda se puede apreciar un recubrimiento razonablemente homogéneo.

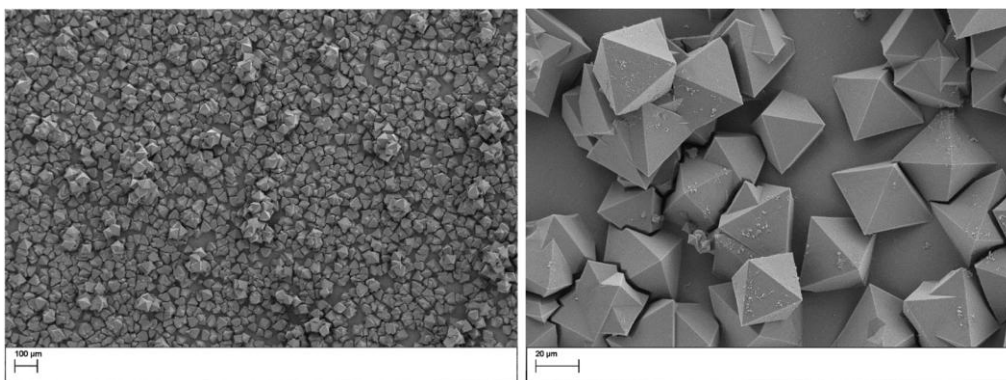


Ilustración 6. Imágenes obtenidas mediante SEM del MOF UiO-66(Zr)-abdc recubriendo las paredes del vial

En la Ilustración 9 se muestra la comparación entre el espectro teórico de XRD del MOF (25) y el espectro obtenido a partir de la muestra del dispositivo. Se puede apreciar un patrón similar en ambos espectros, lo que indica la correcta preparación del MOF.

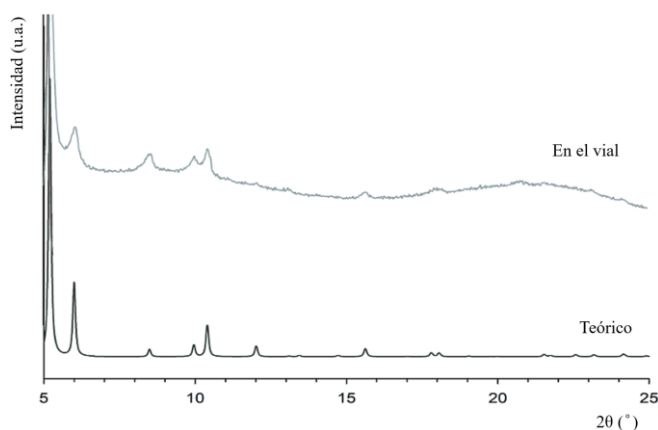


Ilustración 7. Comparación del espectro teórico de XRD del MOF UiO-66(Zr)-abdc con respecto al obtenido a partir del recubrimiento del dispositivo

4.3 Método cromatográfico HPLC-MS/MS

La Tabla 11 incluye los parámetros analíticos de calidad de las curvas de calibración instrumental (apartado 3.4.5). Se obtuvieron coeficientes de determinación (R^2) superiores a 0,99 y linealidad en todo el rango de calibración estudiado. Los analitos que presentaron mayor sensibilidad analítica (mayor pendientes) fueron VEN, DES y MIR. Los límites de detección (LOD) y cuantificación (LOQ) se determinaron disminuyendo la concentración de estándares que contenían todos los analitos hasta obtener una relación señal/ruido de 3 y 10, respectivamente. Los LODs variaron desde $2,5 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ para HMIR hasta $15 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ para PAR.

El estudio de reproducibilidad intra-día ($n = 3$) e inter-día ($n = 9$) se llevó a cabo empleando dos niveles de concentración, $100 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ y $1200 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$. Los valores de precisión intra-día incluidos en la Tabla 11, expresados como desviación estándar relativa (RSD), se encontraron entre 0,49 y 3,3 % para el nivel más bajo de concentración. Para los RSD inter-día, se obtuvieron valores entre 2,3 y 6,0 % para el nivel bajo.

Tabla 11. Parámetros de calidad y estudio de reproducibilidad del método cromatográfico HPLC-MS/MS utilizando estándares de los analitos en MeOH

Analitos ^a	Pendiente ± t _{n-2} ·SD ^b	S _{y/x} ^c · 10 ⁻³	R ^{2d}	LOD ^e (ng·L ⁻¹)	LOQ ^f (ng·L ⁻¹)	RSD ^g (%)			
						Intra-día (n=3)		Inter-día (n=6)	
						Nivel bajo ^h	Nivel alto ⁱ	Nivel bajo ^h	Nivel alto ⁱ
HMIR	34,9 ± 0,6	0,51	0,9988	2,5	10	1,9	2,0	5,1	4,0
DES	46,6 ± 0,6	0,45	0,9995	10	15	2,2	3,5	4,8	4,3
MIR	46,4 ± 0,4	0,33	0,9997	2,5	10	0,70	0,10	2,5	3,7
DMIR	28,8 ± 0,4	0,29	0,9994	2,5	10	0,51	2,5	5,2	4,7
VEN	47,2 ± 0,8	0,64	0,9989	10	15	1,0	1,0	3,5	3,1
CIT	20,8 ± 0,3	0,21	0,9994	5,0	10	2,7	0,22	4,5	6,1
PAR	8,4 ± 0,3	0,25	0,9947	15	20	0,60	0,20	5,2	5,3
DUL	8,5 ± 0,1	0,11	0,9989	5,0	15	3,3	2,1	4,2	3,3
FLU	3,0 ± 0,1	0,12	0,9901	15	20	1,6	1,2	3,7	5,1
NFLU	6,1 ± 0,1	0,058	0,9994	15	20	1,2	1,05	4,2	2,0
SER	15,2 ± 0,2	0,12	0,9996	5,0	10	0,8	1,4	2,3	5,4
AGO	11,6 ± 0,4	0,31	0,9959	10	20	1,1	1,6	3,3	4,9
VOR	17,4 ± 0,2	0,30	0,9982	5,0	10	0,49	0,67	6,0	1,5

^aIntervalo de trabajo de 25–3000 ng·L⁻¹ para todos los analitos.

^bDesviación estándar de la pendiente para n = 7 niveles de calibración.

^cDesviación estándar de los residuales o error de la estima.

^dCoefficiente de determinación.

^eLímite de detección, determinado disminuyendo la concentración de los estándares en MeOH hasta obtener una relación señal/ruido de 3.

^fLímite de cuantificación, determinado disminuyendo la concentración de los estándares en MeOH hasta obtener una relación señal/ruido de 10.

^gDesviación estándar relativa, a dos niveles de concentración, correspondiente a la precisión intra- e inter-día del método cromatográfico.

^h100 ng·L⁻¹ para todos los analitos.

ⁱ1200 ng·L⁻¹ para todos los analitos.

4.4 Efecto de la salinidad en la eficacia de extracción

Teniendo en cuenta que el objetivo final es el análisis de agua de mar, se estudió cómo afecta la salinidad en el proceso de microextracción. Para ello, se realizaron los experimentos descritos en el apartado 3.4.6 y se evaluó la eficacia extractiva mediante la estimación del factor de enriquecimiento (EF) y la eficacia de extracción (ER). El EF indica la preconcentración obtenida gracias al proceso de TF-SPME y se obtiene comparando la concentración en el extracto final con respecto a la concentración inicial de la muestra. Para obtener la concentración del extracto final, se utilizan los resultados de TF-SPME y el calibrado de la Tabla 9. También, se define el factor de enriquecimiento máximo ($EF_{m\acute{a}x}$), que indica la preconcentración máxima y que se obtiene comparando el volumen de muestra frente al volumen de desorción. La ER indica el porcentaje real de analito extraído y se calcula mediante el ratio de EF con respecto a $EF_{m\acute{a}x}$, expresándolo como porcentaje.

En la Ilustración 8, se presentan los valores de ER (%) en relación con la fuerza iónica de la matriz. Los correspondientes EF en estas experiencias variaron entre 11–16 para las experiencias sin NaCl, y entre 13–32 para las experiencias con NaCl, lo que indica que se está produciendo la preconcentración de los analitos.

Los resultados de ER indican que, cuando el porcentaje de NaCl aumenta, se obtienen mayores ER para la mayoría de los antidepresivos. Esto es un efecto del fenómeno denominado “*salting-out*”. Así, la presencia de sal disminuye la solubilidad de los analitos en el agua analizada, lo que favorece el reparto de los analitos hacia la fase extractante. Sin embargo, cuando se pasa de 2,5 a 3,5% de NaCl, se produce una ligera disminución de las ER, lo que indica que porcentajes elevados de sal no son beneficiosos.

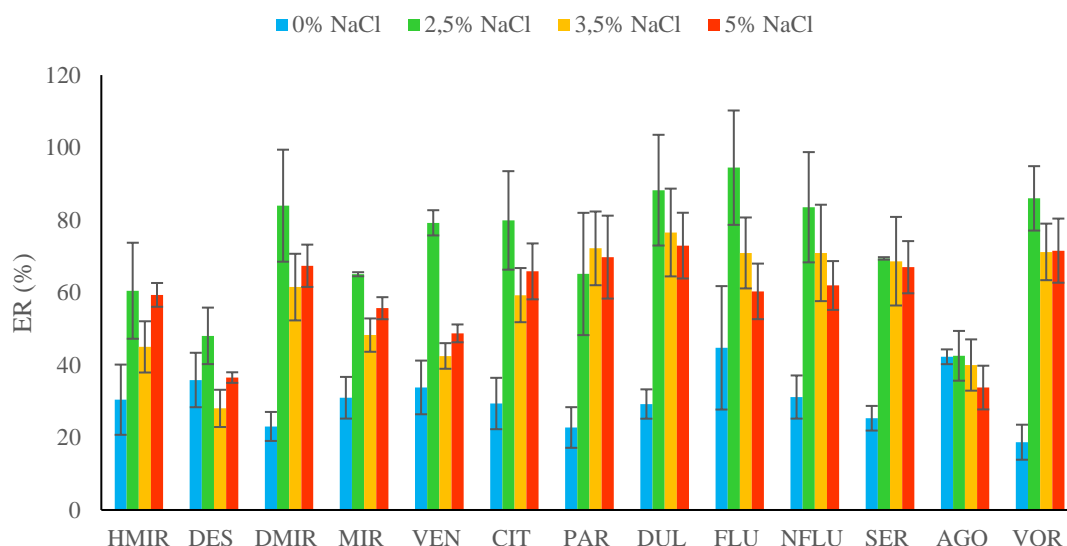


Ilustración 8. Eficacia de extracción (ER %) en función del porcentaje de NaCl de la matriz para cada antidepresivo

A la vista de estos resultados, se comparó la conductividad de las disoluciones de NaCl y del agua de mar. Los valores de conductividad de las muestras (Tabla 12) fueron similares a los que presenta la disolución de NaCl al 3,5%, valor de acuerdo con la literatura (26).

Tabla 12. Valores de conductividad de las disoluciones de NaCl y las muestras estudiadas

Disoluciones	Conductividad (mS·cm ⁻¹)
0% NaCl	0
2,5% NaCl	40,4
3,5% NaCl	54,4
5% NaCl	74,5
Blanco de muestra	55,7
Muestra de agua de mar de las Teresitas	55,7
Muestra de agua de mar de las Gaviotas	55,8

4.5 Parámetros de calidad del método total (TF-SPME-HPLC-MS/MS)

En la sección 4.4, se comprobó que la presencia de un medio salino aumenta la eficacia de extracción. Del mismo modo, en el agua de mar pueden existir otras especies que se co-extraen y que pueden influir positiva o negativamente en la eficacia extractiva, causando lo que se denomina “efecto matriz”. Todo ello puede dificultar el correcto análisis. Para evitar este problema, la calibración del método analítico total se realizó usando como matriz una muestra de agua de mar libre de analitos. Así, se emplearon las condiciones del apartado 3.4.5 preparando 6 puntos de calibrado en esta agua de mar con concentraciones de los antidepresivos entre 5 y 200 ng·L⁻¹. Las curvas de calibrado resultantes reflejaron valores de R² superiores a 0,9938 (Tabla 13). Los analitos que presentaron mejores valores de sensibilidad fueron MIR y DMIR, aunque todos reflejaron un valor de pendiente superior al observado en el método cromatográfico (Tabla 11). Los LODs variaron entre 0,25 ng·L⁻¹ y 1,0 ng·L⁻¹. Para DES y VEN se obtuvieron R² inferiores a 0,99 y por tanto se omitieron de la Tabla 13.

Tabla 13. Parámetros analíticos de calidad del método total (TF-SPME-HPLC-MS/MS) en un blanco de muestra de agua de mar

Analitos ^a	Pendiente ± t _{n-2} ·SD ^b	S _{y/x} ^c ·10 ⁻³	R ^{2d}	LOD ^e (ng·L ⁻¹)	LOQ ^f (ng·L ⁻¹)
HMIR	261 ± 9	1,50	0,9953	0,25	1,0
MIR	592 ± 15	2,46	0,9975	0,25	1,0
DMIR	407 ± 11	1,87	0,9969	0,25	1,0
CIT	274 ± 6	0,91	0,9983	0,50	1,0
PAR	171 ± 4	0,72	0,9974	1,0	3,0
DUL	183 ± 5	0,86	0,9967	0,50	1,5
FLU	49 ± 2	0,32	0,9938	1,0	3,0

Analitos ^a	Pendiente \pm $t_{n-2} \cdot SD^b$	$S_{y/x}^c \cdot 10^{-3}$	R^{2d}	LOD ^e (ng·L ⁻¹)	LOQ ^f (ng·L ⁻¹)
NFLU	106 \pm 1	0,25	0,9991	1,0	3,0
SER	312 \pm 5	0,84	0,9989	0,50	1,0
AGO	223 \pm 2	0,30	0,9997	1,0	3,0
VOR	64 \pm 1	0,16	0,9990	0,5	1,0

^aIntervalo de trabajo de 5 – 200 ng·L⁻¹ para todos los analitos.

^bDesviación estándar de la pendiente para n = 6 niveles de calibración.

^cDesviación estándar de los residuales o error de la estima.

^dCoefficiente de determinación.

^eLímite de detección, determinado disminuyendo la concentración de los estándares en el blanco de muestra hasta obtener una relación señal/ruido de 3.

^fLímite de cuantificación, determinado disminuyendo la concentración de los estándares en el blanco de muestra hasta obtener una relación señal/ruido de 10.

En la Tabla 14, se incluyen parámetros de calidad adicionales obtenidos tras aplicar el método total a una disolución de estándar de los antidepresivos en el agua de mar usada durante la calibración. Se puede comprobar como a pesar de que las ERs son algo más bajas que en el estudio de NaCl, se sigue manteniendo una preconcentración de entre 4 y 18 veces con respecto a la concentración del analito en la muestra (EFs). Además, se observan valores de recuperación relativa (RR) aceptables para todos los analitos (27).

Tabla 14. Resultados analíticos en términos de exactitud, precisión, eficacia de extracción y recuperación relativa del método total (TF-SPME-HPLC-MS/MS)

Analitos ^a	RR ^a (%)	RSD ^b (%)	E _F ^c	E _R ^d (%)
HMIR	95,0	9,0	6	16
MIR	83,8	3,7	13	37
DMIR	86,0	6,8	6	17
CIT	102	4,7	10	28
PAR	107	7,8	18	51
DUL	104	4,2	18	51
FLU	104	7,5	14	39
NFLU	108	4,3	15	41
SER	103	5,5	16	46
AGO	120	3,4	18	50
VOR	133	10	4	12

*Resultados tras analizar una disolución estándar de los antidepresivos a un nivel de 20 ng·L⁻¹ en el agua de mar usada para el calibrado del método total (n=3).

^aRecuperación relativa correspondiente a la precisión intra-día.

^bDesviación estándar relativa intra-día.

^cFactor de enriquecimiento.

^dEficacia de extracción (E_{FMAX}~36).

4.6 Análisis de muestras de agua de mar de Tenerife

Dos muestras de agua de mar de playas de Tenerife se sometieron al proceso de TF-SPME-HPLC-MS/MS mediante el procedimiento indicado en el apartado 3.4.5. Los antidepressivos no fueron detectados en ninguna de las dos muestras estudiadas. Teniendo en cuenta que los LODs del método son significativamente inferiores al nivel de $6 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ establecido en las listas de observación para algunos antidepressivos (10), existe un riesgo bajo en lo que respecta a la contaminación de antidepressivos en estas playas.

Finalmente, para la completa validación del método total, las muestras se enriquecieron con $20 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ de los analitos y se sometieron al proceso de TF-SPME-HPLC-MS/MS ($n=3$). Se obtuvieron valores de RSD inferiores al 11 % en todos los casos (Tabla 15). La exactitud fue aceptable para todos los analitos en las dos muestras, con excepción de VOR en el agua de Las Teresitas. En este caso, se concluyó la existencia de efecto matriz.

Tabla 15. Resultados analíticos en términos de exactitud y precisión del método total (TF-SPME-HPLC-MS/MS)

Antidepressivo	Agua de mar de Las Teresitas		Agua de mar de Las Gaviotas	
	Exactitud ^a (%)	Precisión ^b (%)	Exactitud ^a (%)	Precisión ^b (%)
HMIR	95,0	9,0	6	16
MIR	83,8	3,7	13	37
DMIR	86,0	6,8	6	17
CIT	102	4,7	10	28
PAR	107	7,8	18	51
DUL	104	4,2	18	51
FLU	104	7,5	14	39
NFLU	108	4,3	15	41
SER	103	5,5	16	46
AGO	120	3,4	18	50
VOR	133	10	4	12

*Resultados tras analizar agua de mar enriquecida con los analitos a un nivel de concentración de $20 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ ($n = 3$).

^aExactitud determinada como el ratio entre la concentración predicha usando el calibrado de la Tabla 13 y la concentración inicial añadida, expresando el resultado expresó como porcentaje.

^bPrecisión expresada como desviación estándar relativa (RSD).

5. Conclusiones

- A partir de la búsqueda bibliográfica se determinó la viabilidad del dispositivo de TF-SPME en vial recubierto con el MOF UiO-66(Zr)-abdc como alternativa para la determinación de antidepresivos en agua de mar mediante HPLC-MS/MS.
- La preparación del dispositivo resultó satisfactoria confirmándose en diferentes etapas mediante H-RMN, SEM y XRD.
- Gracias al estudio del efecto de la salinidad de la muestra en la eficacia de extracción, se determinó que la conductividad de las muestras de agua de mar favorece la ER. Por lo tanto, es conveniente realizar el calibrado directamente en agua de mar o una disolución de NaCl para evitar el efecto matriz, que podría interferir en la cuantificación de los analitos.
- El método analítico fue validado de forma satisfactoria en agua de mar. Este método proporciona LODs que son incluso 5 veces por debajo del requerido en la normativa en muchos analitos.
- Una vez analizadas las muestras de agua de mar playas de Tenerife, se puede concluir que no se ha detectado la presencia de ninguno de ellos, lo cual indica que existe bajo riesgo de contaminación en lo que respecta a este grupo de antidepresivos.

En futuros estudios, convendría optimizar el método de microextracción, ya sea mediante cinéticas o comprobando otros parámetros que comprometan la estabilidad del dispositivo a largo plazo.

Bibliografía

1. Moran M. La Agenda para el Desarrollo Sostenible [Internet]. Desarrollo Sostenible. [citado 9 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/development-agenda/>
2. Lopes D., Goytacazes F., Marques M. Psychoactive drugs: occurrence in aquatic environment, analytical methods, and ecotoxicity-a review. *ESPR*. 2017; 24: 24076-24091.
3. Singh A., Saidulu D., Gupta A., Kubsad V. Occurrence and fate of antidepressants in the aquatic environment: Insights into toxicological effects on the aquatic life, analytical methods, and removal techniques. *J. Environ. Chem. Eng.* 2022; 10(6): 1090121.
4. Branchet P., Arpin-Pont L., Piram A., Boissery P., Wong-Wah-Chung P., Doumenq P. Pharmaceuticals in the marine environment: What are the present challenges in their monitoring?. *Sci. Total Environ.* 2021; 766: 142644.
5. Stuart M, Lapworth D, Crane E, Hart A. Review of risk from potential emerging contaminants in UK groundwater. *Sci. Total Environ.* 2012; 416: 1-21.
6. Barceló, L.D., López de Alda, M.J. Contaminación y calidad química del agua [Internet]. Sevilla: Fundación Nueva Cultura del Agua; 2007 [9 de marzo del 2024]. Disponible en: <https://fnca.eu/biblioteca-del-agua/directorio/file/536-1306271426-documentacion-206>
7. Directiva (CE) 2008/105 del Parlamento Europeo y del consejo, de 16 de diciembre de 2008, relativa a las normas de calidad ambiental en el ámbito de la política de aguas por la que se modifican y derogan ulteriormente las Directivas 82/176/CEE, 83/513/CEE, 84/156/CEE, 84/491/CEE y 86/280/CEE del Consejo, y por la que se modifica la Directiva 2000/60/CE.
8. Directiva (UE) 2013/39 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de agosto de 2013 , por la que se modifican las Directivas 2000/60/CE y 2008/105/CE en cuanto a las sustancias prioritarias en el ámbito de la política de aguas.
9. Decisión de Ejecución (UE) 2020/1161 de la Comisión de 4 de agosto de 2020 por la que se establece una lista de observación de sustancias a efectos de seguimiento a nivel de la Unión en el ámbito de la política de aguas, de conformidad con la Directiva 2008/105/CE del Parlamento Europeo y del Consejo.

10. Decisión de Ejecución (UE) 2022/1307 de la Comisión de 22 de julio de 2022 por la que se establece una lista de observación de sustancias a efectos de seguimiento a nivel de la Unión en el ámbito de la política de aguas, de conformidad con la Directiva 2008/105/CE del Parlamento Europeo y del Consejo.
11. Castillo-Zacarías C, Barocio ME, Hidalgo-Vázquez E, Sosa-Hernández JE, Parra-Arroyo L, López-Pacheco IY, et al. Antidepressant drugs as emerging contaminants: Occurrence in urban and non-urban waters and analytical methods for their detection. *Sci. Total Environ.* 2021; 757: 143722.
12. Calcerrada N., Estirado A., González M., Mouzo N., Paz M., Vilorio R. Informe Anual del Sistema Nacional de Salud 2023. Ministerio de Sanidad; 2023 p. 198.
13. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. 2019 [citado 26 de febrero de 2025]. Informes publicados. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/informes/>
14. Musarurwa H. Advances in thin film micro-extraction (TFME) of selected organic pollutants, and the evaluation of the sample preparation procedures using the AGREEprep green metric tool. *Microchem. J.* 2024; 203: 110938.
15. Dugheri S., Mucci N., Cappelli G., Trevisani L., Bonari A., Bucalatti E., et al. Advanced solid-phase microextraction techniques and related automation: A review of commercially available technologies. *J. Anal. Chem.* 2022; 2022(1): 8690569.
16. Ouyang G, Pawliszyn J. SPME in environmental analysis. *Anal. Bioanal. Chem.* 2006; 386(4): 1059-1073.
17. Pena-Pereira F., Bendicho C., Pavlović D.M., Martín-Esteban A., Díaz-Álvarez M., Pan Y., et al. Miniaturized analytical methods for determination of environmental contaminants of emerging concern - A review. *Anal. Chem. Acta.* 2021; 1158: 238108.
18. Rocío-Bautista P., Termopoli V. Metal-organic frameworks in solid-phase extraction procedures for environmental and food analyses. *Chromatographia.* 2019; 82(8): 1191-1205.
19. Ding M., Cai X., Jiang H.L. Improving MOF stability: approaches and applications. *Chem. Sci.* 2019; 10(44): 10209-10230.
20. Taima-Mancera I., Pino Estévez V., Ayala J.H. Influencia de las modificaciones estructurales de redes metal-orgánicas en microextracción [tesis]. Universidad de La Laguna; 2019.

21. Taima-Mancera I., Trujillo-Rodríguez MJ, Pasán J., Pino V. Metal–organic framework-coated glass vials: A step forward in analytical platforms. *Adv. Funct. Mater.* 2024; 34(36): 2402517.
22. Guerra-Martín I., Gutiérrez-Serpa A., Jiménez-Abizanda A.I., Pasán J., Pino V. Thin films using the greenly prepared metal-organic framework MIL-100(*Fe*) and recycled polystyrene supported onto cellulose for the microextraction of personal care products from waters and cosmetics. *Microchem. J.* 2023; 195: 109502.
23. Bazargan M., Ghaemi F., Amiri A., Mirzaei M. Metal-organic framework-based sorbents in analytical sample preparation. *Coord. Chem. Rev.* 2021; 445: 214107.
24. Schaate A., Dühren S., Platz G., Lilienthal S., Schneider A.M., Behrens P. A novel Zr-based porous coordination polymer containing azobenzenedicarboxylate as a linker. *European Journal of Inorganic Chemistry.* 2012; 2012(5): 790-796.
25. CCDC [Internet]. Cambridge: Cambridge Crystallographic Data Centre, The Cambridge Crystallographic Data Base [actualizado 2024; citado 20 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.ccdc.cam.ac.uk/>
26. Millero F.J., Feistel R., Wright D.G., McDougall T.J. The composition of standard seawater and the definition of the reference-composition salinity scale. *Deep-Sea Res. I: Oceanogr. Res. Pap.* 2008; 55(1): 50-72.
27. Taverniers I., De Loose M., Van Bockstaele E. Trends in quality in the analytical laboratory. II. Analytical method validation and quality assurance. *TrAC.* 2004; 23(8): 535-552.