

LA DETECCIÓN DE PARTÍCULAS MEDIANTE ESPECTROMETRÍA DE MASAS CON PLASMAS DE ACOPLAMIENTO INDUCTIVO (SINGLE PARTICLE ICP-MS)

Francisco Laborda

Grupo de Espectroscopía Analítica y Sensores (GEAS). Universidad de Zaragoza.

Después de cuarenta años estando disponible comercialmente, la espectrometría de masas con plasmas de acoplamiento inductivo (ICP-MS) es una técnica totalmente consolidada en los laboratorios de análisis inorgánico, proporcionando información isotópica y de concentraciones totales para la casi totalidad de elementos de la tabla periódica, en una gran variedad de muestras y con unos límites de detección en el rango de las partes por trillón. Sin embargo, y cuando parecía que ya estaba todo inventado, un cambio tan simple como llevar a cabo medidas de forma continua utilizando tiempos de lectura de unos pocos milisegundos, permitió convertir a ICP-MS en una técnica de conteo de partículas. Este nuevo modo de trabajo ha llevado a ICP-MS a una nueva dimensión, conocida como detección de partículas individuales o single particle (SP-ICP-MS). La implantación y consolidación de esta técnica se ha visto favorecida por la expansión del uso de los nanomateriales sintéticos y la necesidad de su detección, caracterización y cuantificación, pero, por otro lado y de forma decisiva, por los propios fabricantes de espectrómetros ICP-MS, que la han incorporaron en sus instrumentos en un plazo muy corto de tiempo.

El objetivo de este artículo es ofrecer una visión general de la técnica y resumir los más de diez años de trabajo del grupo de investigación GEAS en este campo. Aunque la base y los fundamentos clave de SP-ICP-MS fueron establecidos por Degueldre et al. entre 2003 y 2006 [1-5], es a partir de 2011 cuando la técnica empezó a evolucionar rápidamente gracias a su aplicación al análisis de nanopartículas sintéticas. Es en ese año cuando publicamos nuestro primer artículo sobre el tema [6], aplicando SP-ICP-MS no sólo a la detección de nanopartículas metálicas sino también a sus especies disueltas.

La clave para detectar partículas de forma individualizada en un ICP-MS es llevar a cabo medidas con una velocidad de adquisición muy alta (>100 Hz) de suspensiones muy diluidas de partículas (<10⁹ L⁻¹). En un principio, los instrumentos comerciales disponibles trabajaban a frecuencias relativamente bajas, ya que los tiempos de lecturas estaban limitados a los milisegundos (3-10 ms) [6-7]. Con la implementación del modo de detección de partículas individuales por los fabricantes a partir de 2014, fue posible trabajar con frecuencias de hasta 10⁵ Hz al poder utilizar tiempos de lectura en el rango de los microsegundos (200-10 µs) [8].

Cuando una partícula se introduce en un plasma ICP, ésta se volatiliza, atomiza y ioniza, formando una nube de iones que se extraen a través de la interfase del espectrómetro, siendo finalmente registrados por el detector como una señal individual. Esta señal transitoria,

que tiene una duración de 300-1000 µs, se puede registrar como una sola medida (pulso) o varias (pico) en función del tiempo de lectura utilizado (mili o microsegundos, respectivamente). Mientras que sólo algunas gotas del aerosol formado mediante el sistema de nebulización contienen una nanopartícula, las especies disueltas del elemento que estemos midiendo están distribuidas uniformemente en todas las gotas del aerosol, dando lugar a una línea base continua sobre la que aparecerán los pulsos o picos correspondientes a las partículas introducidas en el plasma. En ausencia de especies disueltas, la línea base será debida a la señal de fondo correspondiente al isótopo medido, producida por especies mono y poliatómicas procedentes del plasma. En la figura 1.a puede verse el aspecto genérico de la señal obtenida en función del tiempo en una medida de SP-ICP-MS.

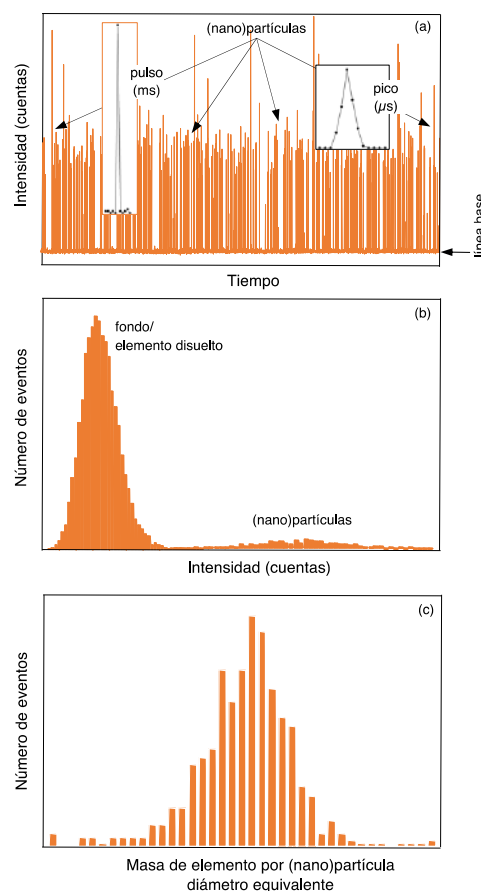


Fig. 1. (a) Señal bruta de SP-ICP-MS de una suspensión que contiene (nano)partículas y formas disueltas del mismo elemento. (b) Histograma de distribución de eventos en función de su intensidad a partir de los datos de (a). (c) Distribución de masa de elemento por (nano)partícula/tamaño de las (nano)partículas calculada a partir de la segunda distribución en (b).

A partir de una señal relativamente sencilla (fig. 1.a) es posible obtener distintos tipos de información: (i) cualitativa sobre la presencia de partículas y/o especies disueltas; (ii) masa de elemento por partícula (promedio y distribución), así como de su tamaño si disponemos de información adicional de la forma, composición y densidad de las partículas; (iii) concentración en número (y en masa) de partículas; (iv) concentración en masa de especies disueltas.

Procesado de las señales de SP-ICP-MS y calibración

Independientemente del tipo de información que queramos obtener, las señales brutas obtenidas en función del tiempo exigen un primer procesado que permita diferenciar las lecturas correspondientes a la línea base de las debidas a las propias partículas. Este procesado es más sencillo en el caso de tiempos de lectura de milisegundos, ya que las partículas producen pulsos formados por una sola lectura, mientras que si trabajamos con tiempos de lectura de microsegundos la intensidad total de los picos obtenidos es igual a la suma de las lecturas individuales a lo largo de cada uno de ellos. En este último caso el procesado guarda cierto paralelismo con el de un cromatograma con una línea base constante y varios miles de picos similares; aunque las estrategias para la identificación de picos son distintas, ya que el número de lecturas por pico es mucho más bajo. Habitualmente, los criterios utilizados se basan en utilizar múltiplos de la desviación estándar de la línea base (σ) para determinar el valor umbral que permite discriminar entre lecturas de línea base y de partículas. El criterio que se utilizó inicialmente, y que se sigue utilizando por muchos autores es 3σ , aunque adolece de ciertas limitaciones. En nuestro caso, hemos demostrado que para conseguir la máxima capacidad de detección de partículas es más conveniente el uso de un criterio 5σ [9,10], ya que permite identificar la práctica totalidad de lecturas de la línea base (primera distribución en la fig. 1b), que en caso contrario serían identificadas como partículas (falsos positivos), en una amplia variedad de tiempos de lectura, número de las mismas e intensidades de línea base. Más adelante veremos que el criterio de discriminación utilizado es muy importante, ya que condiciona los límites de detección tanto en tamaño como en número de partículas.

Estos criterios de discriminación se pueden implementar fácilmente procesando las lecturas brutas en una hoja de cálculo diseñada al efecto cuando se utilizan tiempos de lectura de milisegundos [11], al detectarse las partículas como pulsos de una sola lectura. La situación se complica trabajando en microsegundos, ya que son necesarios programas más complejos, que además pueden incorporar otros algoritmos para confirmar la identificación de los picos. Aunque existe algún programa para procesado de datos de acceso abierto [12], habitualmente se utilizan los programas proporcionados por los propios fabricantes, tanto para la adquisición de datos como para su procesado.

Una vez discriminadas las lecturas correspondientes a la línea base y las partículas, éstas deben tratarse con-

venientemente para obtener los distintos tipos de información comentados anteriormente. En el caso de las especies disueltas, la información sobre concentración en masa se obtiene a partir de la intensidad de la línea base de forma similar a como se hace en ICP-MS convencional. Por lo que se refiere a las partículas, el número de pulsos (o picos) es proporcional a la concentración en número de partículas, mientras que la intensidad de los mismos es proporcional a la masa de elemento en cada una de ellas (o a su tamaño). En ambos casos es necesario realizar las calibraciones correspondientes, para lo cual son necesarios los patrones adecuados. Un desarrollo exhaustivo de los aspectos metodológicos relacionados con las calibraciones en SP-ICP-MS puede encontrarse en [13].

Por lo que se refiere a las calibraciones en masa de elemento por partícula/tamaño, éstas pueden realizarse con patrones de nanopartículas de diámetro conocido, disponibles para un número reducido de nanopartículas (Au, Ag, Pt, TiO₂, SiO₂). Alternativamente, es posible realizar la calibración con patrones del elemento disuelto, debiéndose conocer el rendimiento de nebulización del sistema de introducción de muestra y su caudal, asumiendo que el elemento disuelto y en forma particulada se comportan igual en el ICP-MS. Para determinar los rendimientos de nebulización existen procedimientos basados en el uso de patrones de nanopartículas, que se utilizan rutinariamente [14].

Para las calibraciones de concentración en número se requiere el uso del correspondiente patrón, aunque la naturaleza de las partículas no es determinante. A pesar de ello, sólo recientemente se ha podido disponer de un patrón de nanopartículas de oro con concentración en número certificada, por lo que habitualmente también se utilizan patrones de nanopartículas de oro con diámetro y concentración en masa certificados, calculándose a partir de estos datos la concentración en número.

Límites de detección en SP-ICP-MS

Las (nano)partículas no han sido analitos habituales hasta muy recientemente y es necesario considerar otros límites de detección a parte de los clásicos de concentración en masa o moles, concretamente límites de detección de tamaños (o masa de elemento por partícula) y de concentración en número. Estrictamente hablando, lo que se mide mediante SP-ICP-MS es la masa de elemento por partícula, y solo si tenemos información adicional sobre las partículas, podemos transformar esta masa en tamaño. Alternativamente, podemos asumir una determinada composición y forma, habitualmente esferas macizas, y expresar el tamaño como diámetro equivalente de dichas partículas. El límite de detección en tamaño está directamente relacionado con los criterios de identificación de picos/pulsos de partículas sobre la línea base, por lo que éstos deben de ser tenidos en cuenta para su cálculo. Los criterios $3\sigma/5\sigma$, introducidos anteriormente, permiten calcular los denominados límites de decisión (o valores críticos), que nos permiten decidir a partir de las medidas realizadas la presencia de partículas *a posteriori*. Frente a estos

valores críticos, los límites de detección son una figura de mérito definida para evaluar las prestaciones de un método *a priori*. A diferencia del valor crítico, el límite de detección tiene en cuenta no sólo la ocurrencia de falsos positivos sino también la de falsos negativos, por lo que el criterio es más restrictivo ($3,3\sigma$ frente $1,6\sigma$ para distribuciones normales, asumiendo un 5% de falsos positivos y falsos negativos [15]). Como puede verse, el criterio 3σ propuesto inicialmente por algunos autores para identificar partículas (usándolo como valor crítico), se corresponde con el que habitualmente se utiliza para definir un límite de detección en concentración. Además, la misma expresión es utilizada para calcular el límite de detección en tamaño en gran número de publicaciones de SP-ICP-MS. Nuestra propuesta ha consistido en aplicar el criterio 5σ , tanto para el cálculo del valor crítico como del límite de detección [10]. Esta propuesta está justificada por el hecho de que la aplicación del criterio no impide detectar la presencia de nanopartículas con un diámetro promedio del orden del límite de detección, ya que la mitad superior de la distribución de dichas nanopartículas se encuentra por encima de dicho límite, tal y como puede verse en la fig. 2.

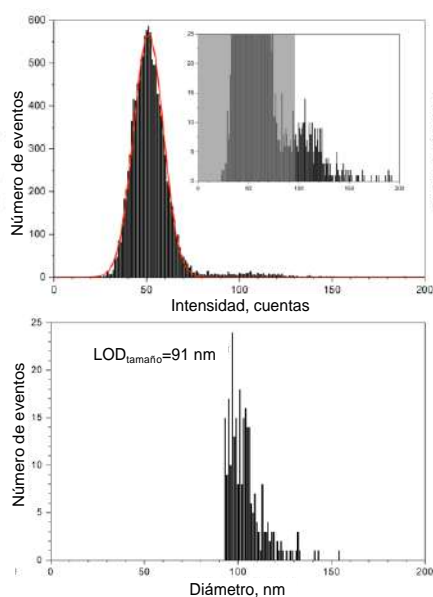


Fig. 2. Detección de nanopartículas de plata de 97 nm en unas condiciones en las que el límite de detección era de 91 nm, considerando que el límite de detección es igual al límite de decisión aplicando un criterio 5σ (area gris en el detalle).

Los límites de detección en tamaño que se pueden conseguir aplicando el criterio 5σ y utilizando un espectrómetro ICP-MS de cuadrupolo están por debajo de los 10 nm para nanopartículas metálicas y entre 10-20 nm para nanopartículas de óxidos [10]. Estos límites de detección son menores utilizando tiempos de lectura de microsegundos frente a milisegundos, ya que la intensidad de la línea base y su desviación estándar disminuyen con el tiempo de lectura. En este sentido, la presencia de especies disueltas del elemento medido produce un aumento de la intensidad de la línea base y de su desviación estándar y, por lo tanto, de los límites de detección en tamaño [16].

Los límites de detección de concentración en número, están directamente afectados por el número de picos/pulsos detectados en el correspondiente blanco. Si el criterio de discriminación discutido anteriormente no es suficientemente restrictivo, las lecturas de línea base no eliminadas podrán ser consideradas como partículas (falsos positivos) afectando a estos límites de detección. Idealmente, y basándonos en la estadística de conteo, el límite de detección corresponde a la detección de 3 partículas en el proceso de medida, pudiendo convertirse en la correspondiente concentración en número teniendo en cuenta el rendimiento de nebulización, el caudal de muestra y el tiempo total de medida [10]. Con los sistemas convencionales de introducción de muestra basados en nebulización neumática, con rendimientos del 2-5%, caudales de $0,3-1 \text{ mL min}^{-1}$ y tiempos de medida de 1 min, se pueden alcanzar límites de detección del orden de 100 partículas por mL.

Por último, en lo que se refiere a la determinación de especies disueltas, los límites de detección pueden llegar para algunos isótopos hasta los pg L^{-1} , ya que los tiempos de medida son mucho mayores que en ICP-MS convencional (minutos frente a segundos).

En cualquier caso, existe una amplia disparidad de criterios a la hora de definir y calcular los distintos tipos de límites de detección en SP-ICP-MS, siendo necesaria su armonización por parte de la comunidad científica en líneas con los planteamientos que se han propuesto en [10].

Aplicaciones de SP-ICP-MS

En el conjunto de las publicaciones relacionadas con SP-ICP-MS, se observa una producción creciente de trabajos aplicados como consecuencia del progresivo nivel de madurez de la técnica [17]. En esta categoría de trabajos aplicados se incluirían trabajos en los que se lleva a cabo el análisis de nanomateriales puros o de muestras que contienen originalmente nanopartículas (muestras medioambientales, alimentos, organismos, productos de consumo...), así como de muestras procedentes de estudios a nivel de laboratorio de (eco)toxicidad o de liberación y transformación de nanopartículas/nanomateriales, donde es necesario añadir intencionadamente estos nanomateriales o nanopartículas. En la figura 3 se resume la distribución de publicaciones en estos escenarios analíticos entre 2011 y 2020.

Hay que destacar que la obtención de resultados analíticos de calidad y suficientemente validados en SP-ICP-MS no es una tarea sencilla. La falta de patrones y materiales de referencia, el desconocimiento de la naturaleza de las nanopartículas presentes en las muestras o su propia inestabilidad son factores limitantes que obligan en muchos casos a utilizar SP-ICP-MS en combinación con otras técnicas de análisis de partículas (microscopía electrónica, fraccionamiento en campos de flujo, cromatografía hidrodinámica...) [18].

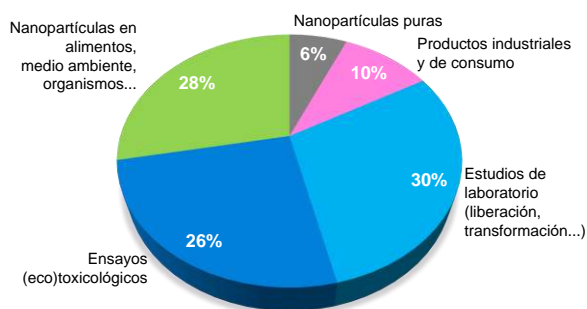


Fig. 3. Distribución de publicaciones (2011-2020) relacionadas con SP-ICP-MS en distintos escenarios analíticos.

Debido a limitaciones como las comentadas, SP-ICP-MS es utilizada en muchos casos como técnica de screening para detectar la presencia de nanopartículas por encima de una determinada concentración y tamaño, en base a aplicar los correspondientes límites de decisión calculados a partir del criterio de discriminación 5σ [9].

La importancia del uso de técnicas complementarias se pone de manifiesto a la hora de proporcionar información real sobre tamaños una vez confirmada la presencia de las nanopartículas, ya que es necesario disponer de información sobre su composición y forma (figura 4). Si esto no es posible, la información debería proporcionarse en forma de masa de elemento por partícula o como diámetros equivalentes, asumiendo una composición determinada. En nuestro caso, en un estudio realizado sobre la movilización de arsénico en suelos contaminados [19], la presencia de partículas que contenían arsénico pudo ser confirmada mediante SP-ICP-MS, pero fue necesario el análisis de las partículas mediante técnicas de sincrotrón para dilucidar su naturaleza (escorodita, $\text{FeAsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), así como confirmar su forma mediante microscopía electrónica para determinar sus tamaños. De forma similar, la biosíntesis de partículas de selenio por parte de levaduras expuestas a selenito pudo ser confirmada mediante el análisis de extractos de las mismas mediante SP-ICP-MS, pero la forma y composición se debió de determinar mediante microscopía electrónica en combinación con espectroscopía de rayos X de energía dispersiva [20], tal y como puede verse en la fig. 4.

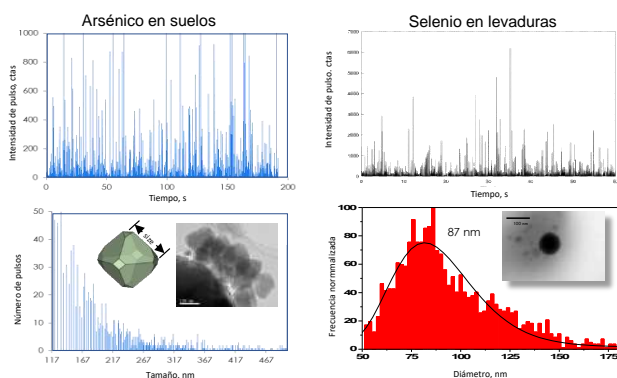


Fig. 4. Señales brutas de SP-ICP-MS y distribuciones de tamaños para nanopartículas de escorodita ($\text{FeAsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) y selenio elemental.

Por lo que se refiere a los tratamientos previos a los análisis mediante SP-ICP-MS, en el caso de muestras líquidas, éstos suelen limitarse a realizar las diluciones adecuadas. En el caso de que sea necesario concentrar las nanopartículas, suelen realizarse extracciones de punto de nube, que permiten aislar las nanopartículas sin alterar el tamaño ni la forma [21]. La extracción se realiza añadiendo un tensoactivo no iónico a concentraciones por encima de la concentración micelar crítica, incorporándose las nanopartículas a un agregado micelar insoluble calentando suavemente (40°C). La adición de complejantes permite la extracción selectiva de las nanopartículas en presencia de las correspondientes especies catiónicas. Debido al bajo volumen de la tensoactivo, éste debe diluirse en una mezcla etanol-agua para su análisis por SP-ICP-MS.

El análisis de muestras sólidas exige la digestión de la matriz sin alterar la composición y morfología de las partículas. Por este motivo los tratamientos con ácidos u oxidantes se restringe a nanopartículas relativamente refractarias (TiO_2 , SiO_2 , CeO_2), mientras que mayoritariamente se apuesta por tratamientos más suaves basados en reactivos alcalinos (hidróxido de tetrametilammonio, TMAH) o enzimáticos (macerozima R-10, proteínaasa K...) [20,22]. En el caso de suelos y sedimentos, es habitual el uso de pirofosfato sódico como agente extractante, ya que contribuye a dispersar los heteroagregados en los que pueden encontrarse las nanopartículas.

En un principio, SP-ICP-MS puede ser utilizada para detectar cualquier nanopartícula que contenga un elemento que se determine habitualmente por ICP-MS, lo que incluye a la práctica totalidad de metales y metaloides. En la práctica, las nanopartículas más estudiadas incluyen las metálicas de Au, Ag, Cu, Pt, Pd, Se, Al y Pb, así como las de SiO_2 , TiO_2 , CeO_2 , CuO, ZnO, SiO_2 , Fe_3O_4 , Al_2O_3 , AgCl, Ag_2S y Ag_2O . Recientemente, nuestro grupo ha aplicado la técnica a la detección de microplásticos mediante la medida de carbono [23], un elemento que no se determina habitualmente mediante ICP-MS.

La determinación de carbono en ICP-MS se ve afectada tanto por la baja sensibilidad del elemento, debido a su elevado potencial de ionización, como por los elevados niveles de señal de fondo, producidos por la inevitable presencia de dióxido de carbono en el aire y el agua, así como de diversas formas de carbono (CO_2 , CO, hidrocarburos) en el argón utilizado en el plasma. Por estos motivos, los límites de detección para este elemento están en el rango de los mg L^{-1} , lo cual se traduce en que los límites de detección para partículas que contengan carbono se sitúan no en los nanómetros, sino en los micrómetros. La introducción de partículas micrométricas en ICP-MS presenta problemas adicionales, ya que sus rendimientos de transporte con sistemas de nebulización convencionales son extremadamente bajos. En nuestro caso, hemos desarrollado una metodología para la detección de microplásticos mediante SP-ICP-MS utilizando sistemas de introducción de alta eficacia basados en el uso de micronebulizadores y cámaras de nebulización lineales, con rendimientos de transporte

de hasta un 50% a caudales de 10-15 $\mu\text{L min}^{-1}$ [23]. La detección de microplásticos se basa en la medida de carbono 13 utilizando tiempos de lectura de microsegundos. La elevada señal de fondo dificulta el uso del isótopo más abundante de carbono 12, al exceder el rango de trabajo del detector de pulso del espectrómetro. En estas condiciones se pueden alcanzar límites de detección del orden de 1 μm para partículas de poliestireno, permitiendo el uso de SP-ICP-MS como método de screening para detectar la presencia de microplásticos en distintos tipos de muestras (cosméticos, alimentos, aguas...). En la figura 5 puede verse las señales de SP-ICP-MS obtenidas para microplásticos de ácido poliláctico liberados de bolsas de té a partir del proceso de preparación convencional de la infusión (100°C, 5 min).

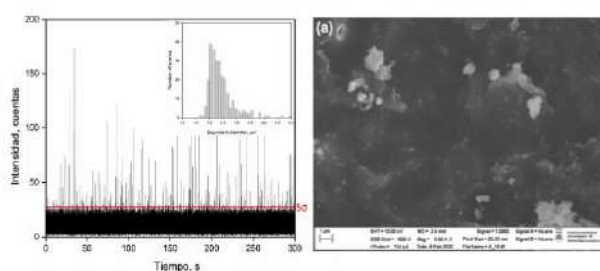


Fig. 5. Señales brutas de SP-ICP-MS e imagen de microscopía electrónica de microplásticos liberados de bolsas de té comerciales a base ácido poliláctico.

La posibilidad de introducir en el plasma ICP partículas micrométricas con elevados rendimientos de transporte permite ampliar el campo de aplicación de SP-ICP-MS. Es el caso del análisis de nanoarcillas [24], estructuras laminares con una dimensión nanométrica pero las otras dos micrométricas. Aunque es posible su análisis monitorizando silicio, se obtienen mejores resultados con aluminio. Utilizando una metodología similar a la desarrollada para microplásticos es posible detectar distintos tipos de nanoarcillas con diámetros equivalentes de hasta 35 nm, aunque es necesario modificar la sensibilidad del instrumento para cubrir el rango de tamaños hasta los micrómetros (fig. 6.a). La metodología se ha aplicado satisfactoriamente a la detección de nanoarcillas en estudios de migración de éstas en envases alimentarios (fig. 6.b).

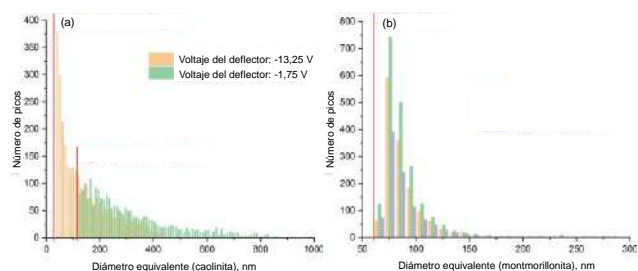


Fig. 6. Distribución de tamaños de una suspensión de nanoarcillas (caolinita) (a) y de partículas de montmorillonita liberadas de envases alimentarios.

Limitaciones y tendencias de futuro

A pesar de las ventajas inherentes de SP-ICP-MS como técnica de análisis directo de partículas, existen una serie de condicionantes que limitan sus prestaciones. La más importante es el hecho de que SP-ICP-MS no deja de ser una técnica de espectrometría atómica, y como tal únicamente es capaz de detectar elementos, en este caso, presentes en forma de partículas o en fase disuelta. Obtener información adicional, como puede ser el tamaño de las partículas, exige su uso en combinación con otras técnicas analíticas complementarias, como hemos visto anteriormente. Una segunda limitación se relaciona con el tamaño máximo de las partículas detectables, ya que micropartículas por encima de 5-10 μm son difíciles de introducir en un plasma con un rendimiento de transporte adecuado; por otro lado, partículas incluso más pequeñas pueden no ser eficazmente atomizadas/ionizadas en función de su carácter refractario; finalmente, incluso en el caso de ser atomizadas cuantitativamente, las señales producidas pueden exceder el rango de medida de los detectores, lo que puede obligar a modificar la sensibilidad de los instrumentos para ampliar el rango de detección.

Limitaciones como las comentadas anteriormente afectan a la capacidad de SP-ICP-MS como técnica cuantitativa, especialmente en lo que se refiere a proporcionar información sobre tamaños de partícula, debiendo restringirse a proporcionar información cualitativa / semicuantitativa (detección de partículas que contienen determinado elemento por encima de un determinado tamaño/masa por partícula y concentración en número). Esta situación está especialmente condicionada por el hecho de que las partículas como analitos no presentan un tamaño determinado sino una distribución de tamaños más o menos ancha, de tal forma que, si no se detecta la distribución completa, el tamaño promedio se sobrestima, mientras que su concentración en número se subestima. Un ejemplo sería las distribuciones presentadas en la fig. 6, que obligan a disponer de herramientas metrológicas que nos permitan comprobar la validez de las medidas realizadas en función de la información a proporcionar [25]. Otras limitaciones de SP-ICP-MS se centran en la escasez de materiales de referencia certificados de nanopartículas puras y la falta de CRMs de matriz, éstos últimos de difícil preparación debido a la inestabilidad de las nanopartículas en medios complejos.

Entre las tendencias de futuro de la técnica es necesario hacer referencia a la detección multielemental en partículas individuales. Todo lo expuesto anteriormente se basa en el uso de espectrómetros de cuadrupolo y detección monoelemental. A pesar de su carácter secuencial, estos instrumentos también permiten monitorizar más de un elemento, aunque es mediante el uso de espectrómetros de tiempo de vuelo, como se puede registrar todo el espectro de masas de cada partícula. El relanzamiento comercial de este tipo de instrumentos está abriendo la puerta a nuevas aplicaciones de SP-ICP-MS, como las relacionadas con el estudio del origen de nanopartículas en medioambiente.

Independientemente de los avances que se están produciendo a nivel de instrumentación o de sistemas de introducción de muestra, que van a tener y están teniendo una repercusión directa en SP-ICP-MS, de cara al futuro, es necesaria una labor de armonización por parte de la comunidad científica en todo lo referente a aspectos metrologicos de la técnica. Esto supone tanto el establecimiento de criterios armonizados para el procesamiento de las señales y las distintas calibraciones, como para definir las distintas figuras de mérito utilizadas para la validación de métodos.

En cualquier caso, y a pesar de limitaciones y carencias como las comentadas anteriormente, la detección de partículas individuales se ha consolidado en los últimos diez años como una nueva forma de trabajo en ICP-MS, abriendo la espectrometría atómica al análisis de partículas, como puede comprobarse en las diversas monografías y artículos de revisión que el grupo ha publicado en los últimos años [13,17,26-31].

Bibliografía

1. C. Degueldre and P.-Y. Favarger, *Colloids Surf., A*, 217, 137–142, 2003.
2. C. Degueldre and P.-Y. Favarger, *Talanta*, 62, 1051–1054, 2004.
3. C. Degueldre, P.-Y. Favarger and C. Bitea, *Anal. Chim. Acta*, 518, 137–142, 2004.
4. C. Degueldre, P.-Y. Favarger, R. Rosse and S. Wold, *Talanta*, 68, 623–628, 2006.
5. C. Degueldre, P. Favarger and S. Wold, *Anal. Chim. Acta*, 555, 263–268, 2006.
6. F. Laborda, J. Jiménez-Lamana, E. Bolea and J.R. Castillo, *J. Anal. At. Spectrom.*, 26, 1362–1371, 2011.
7. F. Laborda, J. Jiménez-Lamana, E. Bolea, J.R. Castillo, *J. Anal. At. Spectrom.* 28, 1220–1232, 2013.
8. I. Abad-Álvaro, E. Peña-Vázquez, E. Bolea, P. Bermejo-Barrera, J.R. Castillo, F. Laborda, *Anal. Bioanal. Chem.* 408, 5089–5097, 2016.
9. F. Laborda, A.C. Gimenez-Ingalaturre, E. Bolea, J.R. Castillo. *Acta Part B At. Spectrosc.* 159, 105654, 2019.
10. F. Laborda, A.C. Gimenez-Ingalaturre, E. Bolea, J.R. Castillo. *Spectrochim. Acta Part B At. Spectrosc.* 169, 105883, 2020.
11. R. Peters, Z. Herrera-Rivera, A. Undas, M. Van Der Lee, H. Marvin, H. Bouwmeester, S. Weigel. *J. Anal. At. Spectrom.* 30, 1274–1285, 2015.
12. T.E. Lockwood, R. Gonzalez de Vega, D. Clases. *J. Anal. At. Spectrom.* 36, 2536–2544, 2021.
13. F. Laborda, A.C. Gimenez-Ingalaturre, E. Bolea, Single-particle inductively coupled plasma mass spectrometry for the analysis of inorganic engineered nanoparticles: Metrological and quality issues, in: *Analysis and Characterisation of Metal-Based Nanomaterials*. Ch. 2. Elsevier, 2021.
14. H.E. Pace, N.J. Rogers, C. Jarolimek, V.A. Coleman, C.P. Higgins, J.F. Ranville. *Anal. Chem.* 83, 9361–9369, 2011.
15. L.A. Currie. *Anal. Chem.* 40, 586–593, 1968.
16. I. Abad-Álvaro, E. Peña-Vázquez, E. Bolea, P. Bermejo-Barrera, J.R. Castillo, F. Laborda. *Anal. Bioanal. Chem.* 408, 5089–5097, 2016.
17. E. Bolea, M.S. Jimenez, J. Perez-Arantegui, J.C. Vidal, M. Bakir, K. Ben-Jeddou, A.C. Gimenez-Ingalaturre, D. Ojeda, C. Trujillo, F. Laborda. *Anal. Methods*. 13, 2742–2795, 2021.
18. I. Abad-Alvaro, E. Bolea, F. Laborda, J.R. Castillo. *J. Anal. At. Spectrom.* 32, 1101–1108, 2017.
19. M.A. Gomez-Gonzalez, E. Bolea, P.A. O'Day, J. Garcia-Guinea, F. Garrido, F. Laborda. *Anal. Bioanal. Chem.* 408, 5125–5135, 2016.
20. J. Jiménez-Lamana, I. Abad-Álvaro, K. Bierla, F. Laborda, J. Szpunar, R. Lobinski. *J. Anal. At. Spectrom.* 33, 452–460, 2018.
21. L. Torrent, F. Laborda, E. Marguá, M. Hidalgo, M. Iglesias. *Anal. Bioanal. Chem.* 411, 5317–5329, 2019.
22. D. Ojeda, M.V. Taboada-López, E. Bolea, J. Pérez-Arantegui, P. Bermejo-Barrera, A. Moreda-Piñeiro, F. Laborda. *Anal. Chim. Acta.* 1122, 20–30, 2020.
23. F. Laborda, C. Trujillo, R. Lobinski. *Talanta*. 221, 121486, 2021.
24. D. Ojeda, E. Bolea, J. Pérez-Arantegui, F. Laborda. *J. Anal. At. Spectrom.* 37, 1501–1511, 2022.
25. A.C. Gimenez-Ingalaturre, K. Ben-Jeddou, J. Perez-Arantegui, M.S. Jimenez, E. Bolea, F. Laborda. *Anal. Bioanal. Chem.* 2022.
26. F. Laborda, E. Bolea, J. Jiménez-Lamana, *Anal. Chem.* 86, 2270–8, 2014.
27. F. Laborda, E. Bolea, J. Jiménez-Lamana, *Trends Environ. Anal. Chem.* 9, 15–23, 2016.
28. F. Laborda, E. Bolea, G. Cepriá, M.T. Gómez, M.S. Jiménez, J. Pérez-Arantegui, J.R. Castillo. *Anal. Chim. Acta.* 904, 10–32, 2016.
29. F. Laborda, E. Bolea, M.S. Jimenez, *Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry for Nanomaterial Analysis*, in: *21st Century Nanoscience – A Handbook*, CRC Press, ch. 19, 2020.
30. M. Bakir, K. Ben-Jeddou, A. C. Gimenez-Ingalaturre, E. Bolea and F. Laborda. *Single Particle Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry: A Valuable Tool in Environmental Analysis*, in: *Environmental Nanopollutants: Sources, Occurrence, Analysis and Fate*, RSC, ch. 13, 2022.
31. F. Laborda, I. Abad-Alvaro, M.S. Jimenez, E. Bolea, *Spectrochim. Acta Part B At. Spectrosc.* 198, 106570, 2022.