

DESARROLLO Y APLICACIÓN DE NUEVOS MATERIALES DE INTERCAMBIO IÓNICO DE MODO MIXTO

R.M. MARCÉ, N. FONTANALS, F. BORRULL
 Grupo de Cromatografía y Aplicaciones Medioambientales
 UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI, TARRAGONA

1. Introducción

La determinación de compuestos orgánicos a bajas concentraciones en muestras complejas es un reto analítico que requiere de una etapa de tratamiento de muestra previa a la determinación instrumental. Entre las técnicas analíticas más utilizadas para la determinación de compuestos orgánicos cabe destacar las técnicas cromatográficas acopladas a la espectrometría de masas (MS), cuyos avances en los últimos años han sido significativos, tanto en selectividad, sensibilidad y capacidad de confirmación. Aun así, las técnicas de tratamiento de muestra juegan un papel clave en la obtención de resultados analíticos de calidad.

Son muchas las técnicas de tratamiento de muestra que se han desarrollado en los últimos años, y para las muestras líquidas, las técnicas de sorción han reemplazado en la mayoría de casos las técnicas de extracción líquido-líquido por ser más respetuosas con el medio ambiente, a pesar del esfuerzo que se ha realizado en la miniaturización de dichas técnicas [1,2]. La técnica de extracción por sorción más utilizada es la extracción en fase sólida (SPE), seguida por la microextracción en fase sólida (SPME) y la extracción con barras magnéticas agitadoras (SBSE). En los últimos años han surgido nuevas técnicas, en la mayoría de los casos como modificación de las anteriores, entre las cuales se pueden mencionar la extracción en fase sólida dispersiva (dSPE), la microextracción dispersiva por sorción sobre barra magnética (SBSDME), la extracción con pipeta desechable (DPX), extracción por sorción en fase textil (FPSE), entre otras [2,3].

En todas estas técnicas, el elemento clave para la obtención de la selectividad y capacidad de retención requerida es el material de sorción que se utiliza y en los últimos años, se han realizado grandes avances para conseguir los objetivos propuestos [4,5].

Entre estos nuevos materiales, en los últimos años se han desarrollado los sorbentes de intercambio iónico de modo mixto que combinan una base hidrofóbica y/o hidrofílica con grupos iónicos, y que han proporcionado excelentes resultados para la retención de compuestos iónicos o ionizables, la mayoría de ellos, de elevada polaridad, con la consecuente limitada capacidad de retención en los sorbentes hidrofóbicos. La retención de estos compuestos es un reto en química analítica y los sorbentes de intercambio iónico de modo mixto han

representado una gran aportación. Estos analitos pueden establecer interacciones iónicas con el grupo iónico del material, además de las interacciones de puente de hidrógeno, dipolo-dipolo o Van der Waals con la base del material, que puede ser tanto polimérica como de sílice [6,7]. Los grupos iónicos pueden ser catiónicos y aniónicos y dependiendo del grupo funcional, fuertes o débiles, siendo la principal diferencia entre ellos que los primeros están ionizados a cualquier pH mientras que en los débiles, dependiendo del pH los grupos pueden estar cargados o neutros. Es por ello que el pH juega un papel clave en el protocolo a aplicar para la extracción de los analitos.

Actualmente distintas casas comerciales ofrecen sorbentes de intercambio iónico de modo mixto, siendo los más utilizados los sorbentes derivados de Oasis HLB de la marca Waters y los derivados de Strata-X de Phenomenex [6]. Además de los sorbentes comerciales, diversos estudios han desarrollado distintos sorbentes de intercambio iónico de modo mixto con interesantes aplicaciones en distintas técnicas de extracción [8-11]. Nuestro grupo de investigación fue pionero en el desarrollo sorbentes de intercambio iónico de modo mixto basados en polímeros altamente entrecruzados, que presentan una mayor área superficial y mayor retención [8].

A continuación, se describen distintas estrategias desarrolladas en nuestro grupo para la extracción de compuestos iónicos o ionizables, la mayoría de ellas para la técnica de SPE, aunque también se han desarrollado para SBSE.

2. Sorbentes de intercambio iónico de modo mixto

Los distintos sorbentes se han desarrollado en colaboración con la Strathclyde University de Glasgow y en la Figura 1 pueden observarse algunos ejemplos de estos sorbentes.

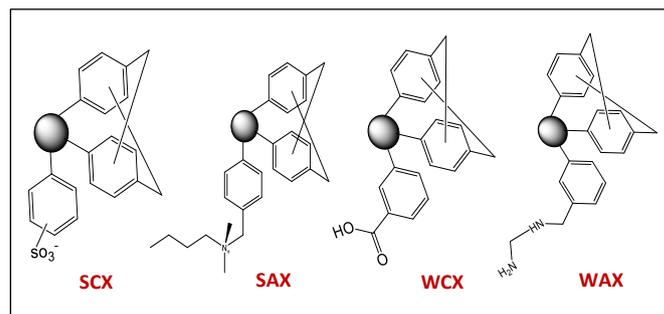


Fig. 1. Sorbentes de intercambio iónico de modo mixto desarrollados.

A modo de ejemplo, se describe el sorbente catiónico fuerte (SCX), en el que se ha unido el grupo sulfónico a una estructura polimérica altamente entrecruzada (HXLPP) lo que conlleva una elevada área superficial y con ello una elevada retención. En la Figura 2 se puede observar el procedimiento de la síntesis realizada por polimerización por precipitación, seguida de una reacción de entrecruzamiento para posteriormente incorporar el grupo de intercambio catiónico a partir de la reacción con laurilsulfato sódico [12].

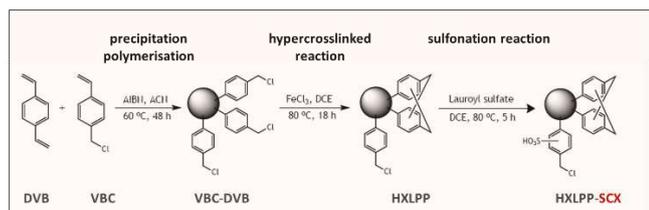


Fig. 2 Síntesis del polímero altamente entrecruzado funcionalizado con el grupo sulfónico.

La caracterización del polímero proporcionó un valor de intercambio iónico, de 2.8 meq/g y de área superficial de 1370 m²/g, valor elevado a consecuencia de tratarse de un polímero altamente entrecruzado. Dicho polímero se empaquetó en cartuchos de 200 mg y se evaluó para la determinación de un grupo de fármacos con distintas características, incluyendo compuestos ácidos y compuestos básicos. El protocolo aplicado se basó en la carga de la muestra a pH 3 para tener los compuestos básicos cargados, una limpieza con metanol (MeOH) y elución con una solución de 5% NH₄OH en MeOH para neutralizar los compuestos básicos, romper las interacciones de intercambio iónico y eluir los compuestos. Los resultados obtenidos mostraron que todos los compuestos quedaban retenidos en la carga de 1 L de agua. En la etapa de limpieza con MeOH, los compuestos ácidos que quedaban retenidos por interacciones hidrofóbicas se eliminaron mientras que los compuestos básicos quedaron retenidos con recuperaciones superiores al 95%, demostrando la elevada capacidad y selectividad del sorbente. Al efectuar la extracción con muestras de agua, la extracción de 1 L de agua de río proporcionó recuperaciones elevadas mientras que al analizar aguas de efluente de depuradora el volumen tuvo que ser reducido a 250 mL debido a la complejidad de la muestra, pero se obtuvieron elevadas recuperaciones.

En la bibliografía están descritos ejemplos con otros sorbentes desarrollados por el grupo y aplicados a SPE. [6,9]. También se han desarrollado, en colaboración con la Universitat de València barras magnéticas para la extracción utilizando un recubrimiento de intercambio aniónico débil, la etilendiamina, con resultados muy satisfactorios, tanto en lo que se refiere a recuperaciones aparentes y efecto matriz en la determinación de un grupo de fármacos por cromatografía de líquidos-espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) [13]. Cabe resaltar que son pocos los estudios que desarrollan

barras para SBSE con recubrimiento de intercambio iónico de modo mixto [6,9].

3. Combinación de sorbentes de intercambio iónico de modo mixto

Otra estrategia evaluada en el grupo de investigación para la extracción selectiva de compuestos iónicos o ionizables es la combinación de sorbentes de intercambio aniónico e intercambio catiónico, que permite extraer simultáneamente los compuestos con características ácidas y básicas. Esto es importante cuando se pretende determinar un elevado número de compuestos con dichas características en matrices complejas. Similares estrategias de combinación de sorbentes están descritas en la bibliografía, pero la mayoría de ellas utilizan la combinación en tándem [14] o multicapa [15].

El estudio consistió en mezclar en un mismo cartucho cantidades equivalentes de un sorbente catiónico y uno aniónico, y para ello se utilizaron los distintos sorbentes Oasis [16]. Se optimizaron las distintas combinaciones SAX/SCX, WAX/SCX y WCX/WAX, y los distintos parámetros de extracción para un grupo de fármacos y metabolitos. Para ello se extrajeron 50 mL de agua, se incluyó una etapa de limpieza de 2 mL de MeOH y se realizó una primera elución con 5 mL de MeOH con 5% de ácido fórmico (para la elución de los compuestos ácidos) y una segunda elución con 5 mL de MeOH con 5% de NH₄OH (para la elución de los compuestos básicos). En la Tabla 1 pueden observarse, a modo de ejemplo, los resultados para la combinación SCX/SAX a dos valores de pH donde se demuestra claramente el efecto del pH.

Tabla 1. Efecto del pH en la extracción de un grupo de compuestos con carácter ácido, básico y neutro con la mezcla de sorbentes SCX/SAX.

ANALYTES	pKa	SCX/SAX			
		pH 5		pH 7	
		Wash	Elute	Wash	Elute
BASIC	ATENOLOL	9.7	87		89
	RANITIDINE	8.1	80		86
	TRIMETHOPRIM	7.0	86		88
	METOPROLOL	9.7	84		83
	PROPAPONOL	9.5	91		86
NEUTRAL	CAFFEINE	0.5	92		91
	ANTIPYRINE	0.4	85		77
	CARBAMAZEPINE	14.0	90		87
ACIDIC	SALICYLIC ACID	3.0		65	83
	CLOFIBRIC ACID	3.6		84	92
	FENOPROFEN	4.5	46	23	91
	DICLOFENAC	3.9		80	90
	IBUPROFEN	4.6	78	0	92

Como puede observarse en la tabla, en la etapa de limpieza con MeOH se eliminaron los compuestos

neutros y cuando se analizaron muestras reales mediante la cromatografía de líquidos-espectrometría de masas de alta resolución (Orbitrap)(HRMS), se observó una disminución del efecto matriz como se puede observar en la Figura 3 que corresponde al análisis de agua de efluente de depuradora, con y sin la etapa de limpieza.

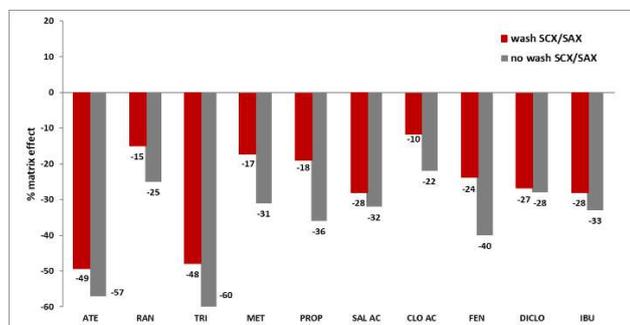


Fig. 3 Comparación del efecto matriz incluyendo o no la etapa de limpieza de 5 mL de MeOH en la extracción de una muestra de agua efluente de depuradora mediante el sorbente HPPLX-SCX/SAX y determinación por LC-HRMS.

Los detalles más específicos de la optimización y aplicación a distintos tipos de muestra se pueden consultar en la publicación que incluye los resultados [16].

4. Sorbentes zwitteriónicos de modo mixto

Otra estrategia desarrollada por nuestro grupo es la incorporación química del grupo catiónico y aniónico en la estructura de un polímero, obteniendo de esta manera sorbentes zwitteriónicos [9]. Estos grupos catiónicos y aniónicos se incorporaron a una matriz polimérica altamente entrecruzada (HXLPP) por lo que implica una elevada área superficial, como se ha comentado anteriormente. El polímero fue funcionalizado con sarcosina posteriormente hidrolizada para obtener un sorbente HXLPP-WAX/WCX, o posteriormente quaternizada para obtener un sorbente HXLPP-SAX/WCX, o con el grupo taurina (HXLPP-WAX/SCX) [17,18]. La estructura de los grupos resultantes puede observarse en la Figura 4.

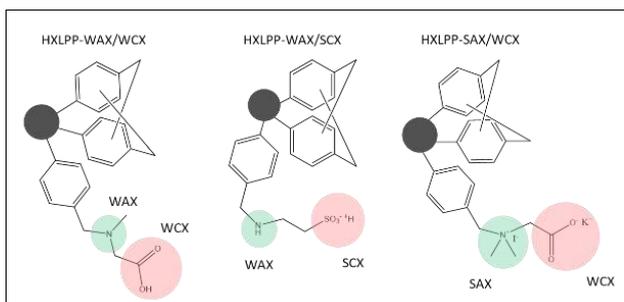


Fig. 4. Estructura de los materiales poliméricos zwitteriónicos desarrollados.

En la evaluación de estos materiales para la SPE de un grupo de compuestos ácidos y básicos, se optimizaron las condiciones de extracción y en todos los casos el pH de la muestra se ajustó a 6, que asegura la presencia en forma iónica tanto de los analitos como de los grupos funcionales del sorbente. Las recuperaciones para los distintos sorbentes (200 mg) cuando se extrajeron 250 mL fueron superiores al 80%, excepto para los ácidos fuertes (acesulfamo y sacarina) que solo fueron retenidos en el sorbente HXLPP-SAX/WCX con recuperaciones alrededor del 100%, hecho que fue atribuido a la presencia del grupo fuerte de intercambio aniónico.

La inclusión de una etapa de limpieza con 1 mL de MeOH permitió disminuir de manera significativa el efecto matriz presente en la determinación por LC-MS/MS y en la Figura 5 se incluyen los valores de recuperación aparente y efecto matriz para la extracción de 250 mL de agua de río utilizando el sorbente HXLPP-SAX/WCX, donde se puede apreciar una elevada recuperación para la mayoría de los compuestos y un bajo efecto matriz.

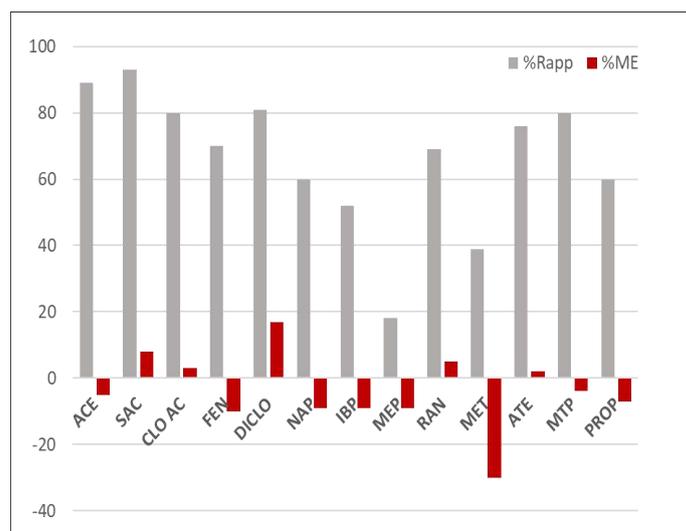


Fig. 5. Recuperaciones aparentes y efecto matriz obtenidos en 250 mL de agua de río con el sorbente HPLPP-SAX/WCX. Abreviaciones: AC: acesulfamo; SAC: sacarina; CLO AC: ácido clofibrico, FEN: fenoprofen; DICLO: diclofenaco; NAP: naproxeno; IBP: ibuprofeno; MEP: mefedrona; RAN:ranitidina; MET: metadona; ATE: atenolol; MTP: metoprolol; PROP: propranolol; TRI: trimetoprim.

Aunque en la bibliografía se han descrito algunos estudios que describen distintas estrategias para la preparación de materiales zwitteriónicos [7,19], el desarrollo de estos materiales presenta un campo por explorar.

Nuestro grupo de investigación sigue trabajando en el desarrollo de nuevos materiales y estrategias para la extracción selectiva utilizando materiales de intercambio iónico de modo mixto en SPE y otras técnicas de extracción. Algunos de los últimos estudios incluyen la evaluación de sorbentes zwitteriónicos de

SPE de base sílice y grafeno [20,21] y la utilización de los mismos en la etapa de limpieza de extractos de muestras complejas.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Ministerio de Economía, Industria y Competitividad, la Agencia Española de Investigación y los Fondos para el desarrollo regional europeo (proyecto PID2020-114587GB-100) el soporte económico.

Referencias

1. R.E. Kannouma, M.A. Hammad, A.H. Kamal, F.R. Mansour. *Microchem. J.* 182 (2022) 107863.
2. L. Sochetti, G. Peris-Pastor, J.L. Benedé, A. Chisvert. *Adv. Samp. Prep.* 3 (2022) 100024.
3. A.B. Kanu. *J. Chromatogr. A* 1654 (2021) 462444.
4. E.V.S. Maciel, A.L. de Toffoli, E.S. Neto, C.E.D. Nazario, F.M. Lanças. *Trends Anal. Chem.* 119 (2019) 115633.
5. F. Maya, C. Palomino, M. Ghani, G. Turnes, V. Cerdà. *J. Sep. Sci.* 41 (2018) 262-287.
6. N. Fontanals, F. Borrull, R.M. Marcé, *Anal. Chim. Acta* 117 (2020) 89-107.
7. S. Jin, Y. Qiao, J. Xing. *Anal. Bional. Chem.* 410 (2018) 3731-3742.
8. N. Fontanals, P.A.G. Cormack, D.C. Sherrington. *J. Chromatogr. A* 1215 (2008) 21-29.
9. J. C. Nadal, F. Borrull, R.M. Marcé, N. Fontanals. *Adv. Samp. Prep.* 1 (2022) 100008.
10. A. Sorribes-Soriano, F.A. Esteve-Turrillas, S. Armenta, J.M. Herrero-Martínez. *Anal. Chim. Acta* 1167 (2021) 338604.
11. V. Vállez-Gomis, S. Exojo-Trujillo, J.L. Benedé, A. Chisvert, A. Salvador. *Microchim. Acta* 189 (2022) 52-63.
12. P.A.G. Cormack, A. Davies, N. Fontanals. *Reac. Funct. Polym.* 72 (2012) 939-946.
13. J.C. Nadal, M. Catalá-Icardo, F. Borrull, J.M. Herrero-Martínez, R.M. Marcé, N. Fontanals. *J. Chromatogr. A* 1663 (2022) 462748.
14. A.A. Deeb, T.C. Schmidt. *Anal. Bioanal. Chem.* 408 (2016) 4219-4232.
15. N. Köke, D. Zahn, Th.P. Knepper, T. Frömel. *Anal. Bional. Chem.* 410 (2018) 2403-2411.
16. D. Salas, F. Borrull, N. Fontanals, R.M. Marcé. *Anal. Bional. Chem.* 410 (2018) 459-469.
17. J.C. Nadal, K.L. Anderson, S. Dargo, I. Joas, D. Salas, F. Borrull, P.A.G. Cormack, R.M. Marcé, N. Fontanals. *J. Chromatogr. A* 1626 (2020) 461348.
18. J.C. Nadal, S. Dargo, F. Borrull, P.A.G. Cormack, N. Fontanals, R.M. Marcé. *J. Chromatogr. A* 1661 (2022) 462715.
19. T. Wang, Y. Chen, J. Ma, M. Chen, J. Fang, H. Gao. *J. Chromatogr. A* 1308 (2013) 63-72.
20. A. Moral, F. Borrull, K.G. Furton, A. Kabir, N. Fontanals, R.M. Marcé. *J. Chromatogr. A* 1676 (2022) 463237.
21. A. Moral, F. Borrull, K.G. Furton, A. Kabir, R.M. Marcé, N. Fontanals. *Talanta* 256 (2023) 124315.