DESARROLLO Y APLICACIÓN DE REDES METAL-ORGÁNICAS Y OTROS MATERIALES EN TÉCNICAS DE MICROEXTRACCIÓN, SEPARACIÓN Y SENSADO

Héctor Martínez Pérez-Cejuela

Directores: José Manuel Herrero-Martínez, Ernesto Francisco Simó-Alfonso

Departamento de Química Analítica, Facultad de Química, Universidad de Valencia, 46100-Burjassot, Valencia, España

Hector.Martinez-Perez@uv.es; https://www.clecem.es, X(twitter): @hectormperez3, @CLECEM_UV

Abstract

La Química Analítica actual demanda metodologías cada vez más sostenibles, miniaturizadas y selectivas para afrontar el análisis de muestras complejas. En la Tesis Doctoral de Química Analítica galardonada con el premio Miguel Varcárcel (2023-2025) se desarrollaron nuevos materiales basados en redes metal-orgánicas (MOFs), bioMOFs, polímeros orgánicos y materiales híbridos, así como dispositivos analíticos miniaturizados dirigidos a aplicaciones de preparación de muestra, separación cromatográfica y sensado. Los materiales desarrollados se incorporaron a diferentes formatos analíticos, incluyendo extracción en fase sólida, extracción en línea acoplada a electroforesis capilar, nano cromatografía líquida y plataformas microfluídicas basadas en papel. Asimismo, se diseñaron novedosos sensores colorimétricos aplicados en el ámbito alimentario y biosensores bioluminiscentes mediante la combinación de MOFs y proteínas luminiscentes para la detección ultrasensible de ATP. Los resultados obtenidos demuestran el enorme potencial de los materiales reticulares para mejorar la sensibilidad, selectividad y sostenibilidad de las metodologías analíticas modernas, abriendo nuevas perspectivas en análisis ambiental, alimentario, biomédico y de diagnóstico descentralizado.

1. Introducción

La preparación de muestra continúa siendo una de las etapas más críticas dentro del proceso analítico. La necesidad de incrementar la sensibilidad, reducir el consumo de reactivos y simplificar los procedimientos experimentales ha impulsado el desarrollo de nuevos materiales funcionales y formatos miniaturizados [1]. Entre ellos, los MOFs han despertado un enorme interés debido a su elevada superficie específica, porosidad ajustable y extraordinaria versatilidad química, entre otras [2].

Asimismo, el desarrollo de plataformas de sensado rápidas, portátiles y sostenibles es un ámbito en auge dentro de la química analítica moderna [3,4]. En este contexto, los dispositivos microfluídicos basados en papel permiten desarrollar (bio)sensores con prestaciones mejoradas al combinarlos con materiales funcionales como los MOFs [5,6].

Las líneas de investigación seguidas en la Tesis Doctoral premiada [7] se centraron en tres objetivos fundamentales:

- Desarrollo de nuevos materiales para la preparación de muestra.
- Diseño de fases estacionarias innovadoras para técnicas de separación miniaturizadas.
- Fabricación de dispositivos analíticos sostenibles para análisis descentralizados y biosensado.

2. Redes metal-orgánicas y materiales híbridos para preparación de muestra

La primera línea de investigación y más amplia estuvo dedicada al desarrollo de nuevos sorbentes basados en MOFs para su aplicación en técnicas de extracción y preconcentración de compuestos de interés presentes en muestras complejas.

Entre las distintas familias estudiadas, las redes zeolíticas, tipo ZIF-8, ocuparon un papel destacado debido a su elevada estabilidad química, facilidad de síntesis y posibilidades de modificación estructural.

Como punto de partida, se investigó la síntesis de materiales derivados de ZIF-8 destinados al aislamiento de benzomercaptanos en muestras medioambientales. La incorporación de moduladores de síntesis permitió obtener una versión funcionalizada del material, denominada NH_2-ZIF-8-BA, con propiedades extractivas superiores a las del ZIF-8 convencional [8].

Partiendo de estos resultados, se exploró una segunda estrategia encaminada a incrementar la selectividad y capacidad extractiva del material mediante la incorporación de nanopartículas metálicas. Para ello, el material NH_2-ZIF-8-BA se decoró con nanopartículas de oro aprovechando la afinidad existente entre el oro y los grupos amino presentes en la superficie del MOF [9]. La formación del material híbrido AuNPs@NH_2-ZIF-8-BA permitió combinar las ventajas estructurales del MOF con las propiedades superficiales y electrónicas de las nanopartículas de oro (Fig. 1). La utilidad de este nuevo

material se evaluó en la extracción de insecticidas neonicotinoides en matrices agrícolas complejas, incluyendo aguas, suelos y siropes.

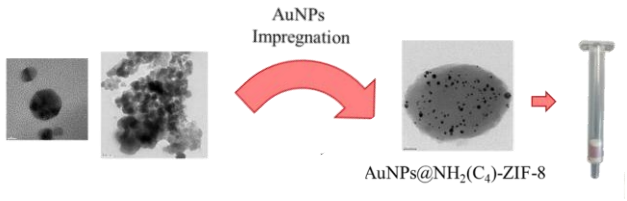


Fig. 1. Imágenes de microscopio electrónico de transmisión antes y después de la síntesis de nanopartículas de oro en el ZIF-8. Reproducido con el permiso de Springer Nature®.

La investigación posteriormente se extendió a otras familias de MOFs, como UiO-66 [10–12], HKUST-1[13,14] y MIL-101 [15], aplicadas al aislamiento de cannabinoides sintéticos, hidrocarburos aromáticos policíclicos nitrados y oxigenados, fluoroquinolonas y disruptores endocrinos en muestras ambientales, alimentarias y biológicas. Entre otros, el NH_2-UiO-66, MOF altamente estable en muestras acuosas, se utilizó para el aislamiento de cannabinoides sintéticos en muestras biológicas donde la influencia de diferentes ligandos fue testada [10]. Debido a su elevada eficiencia, se hibridó con papel para desarrollar nuevos dispositivos de extracción portátiles y económicos aplicados a drogas en muestras de fluidos orales sin instrumentación costosa (Fig. 2) [11,12].

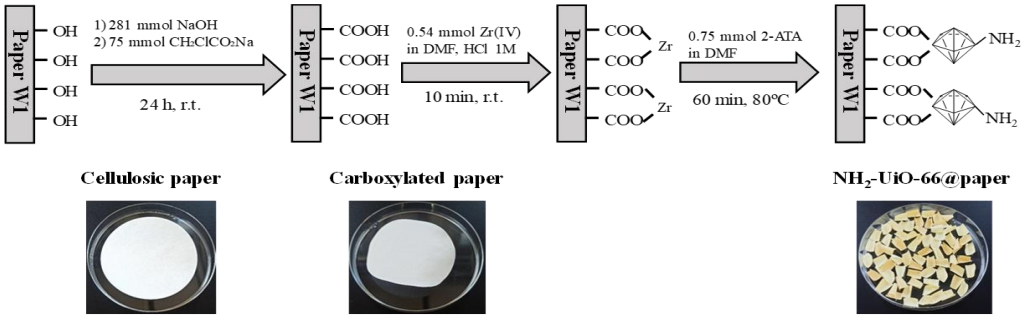


Fig. 2. Ejemplo de aplicación de NH_2-UiO-66@papel para análisis de cannabinoides sintéticos en saliva. Reproducido con el permiso de Springer Nature®.

Asimismo, se desarrollaron materiales híbridos MOF-polímero que permitieron superar limitaciones inherentes al uso de nanopartículas y microcristales aislados, tales como los problemas de empaquetamiento, la generación de elevadas contrapresiones o la pérdida de material durante el proceso extractivo. La integración de los MOFs sobre soportes poliméricos facilitó la fabricación de dispositivos analíticos robustos, reutilizables y compatibles con formatos de extracción convencionales y miniaturizados (Fig. 3).

Un ejemplo de ello (Fig. 4), fueron los sorbentes en barra agitadora de MIL-101(Al)@polímero, donde se sintetizó un polímero de glicidil metacrilato sobre un imán convencional de laboratorio recubierto de teflón (previamente derivatizado con FluoroEcth®) y se incorporó el MOF mediante ataque nucleofílico del grupo amino (NH_2-MIL-101(Al)) al grupo epoxi- del polímero [15].

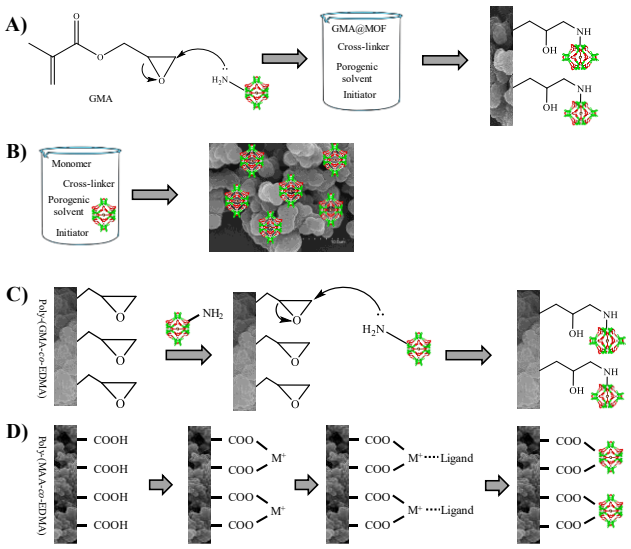


Fig. 3. Ejemplos de síntesis de MOFs@polímeros realizadas durante la tesis. A) prederivatización de los monómeros funcionales del polímero; B) *one-pot* o mezclado completo inicial; C) apertura del epóxido con ataque nucleofílico de una amina; y D) enlace de coordinación de ligando-metal. Figura extraída de la tesis doctoral galardonada con el permiso del autor.

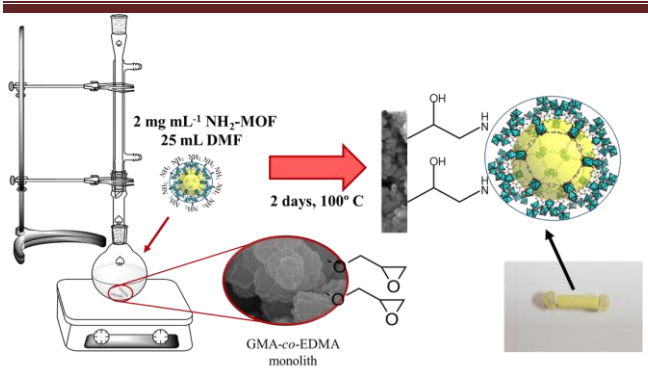


Fig. 4. Síntesis de MOFs@polímeros en barra agitadora por ataque nucleofílico. Reproducida con el permiso del autor de la Tesis Doctoral.

3. BioMOFs y reconocimiento molecular

Una segunda línea se centró en el desarrollo de bioMOFs obtenidos a partir de aminoácidos y materiales con capacidad de reconocimiento molecular (polímeros de impresión molecular, MIPs). Estos materiales presentan características especialmente atractivas para aplicaciones analíticas, como una elevada biocompatibilidad y una mayor selectividad derivada de las interacciones huésped-anfitrión que tienen lugar en sus cavidades. En este contexto, se desarrollaron diferentes bioMOFs (Fig. 5), incluyendo mezclas de aminoácidos dentro de una misma red metal-orgánica, aplicados a la extracción selectiva de vitaminas [16] y antibióticos [17] en muestras complejas, así como MIPs para el aislamiento selectivo de pesticidas organofosforados [18].

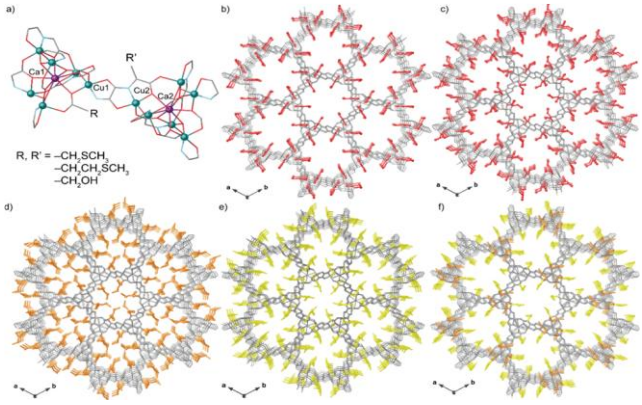


Figura 5. Representación molecular de las estructuras de BioMOFs utilizadas en la presente tesis. Los residuos de aminoácidos quedan expuestos al interior del poro.

4. MOFs en técnicas miniaturizadas de separación

La tercera contribución destacada consistió en la incorporación de MOFs en sistemas miniaturizados de separación. Se desarrollaron columnas monolíticas híbridas para nano cromatografía líquida mediante la incorporación de diferentes miembros de la familia MIL-101 en matrices poliméricas. La hibridación permitió mejorar significativamente la retención, selectividad y eficiencia cromatográfica de diferentes familias respecto a las fases convencionales [19].

También se desarrolló un novedoso sistema de extracción en fase sólida en línea acoplado a electroforesis capilar utilizando un microcartucho de apenas 2 mm que contenía 100 µg de material híbrido nanoMOF-polímero (Fig. 6) [14]. Este sistema alcanzó factores de preconcentración cercanos a 500000, permitiendo la determinación de antibióticos a nivel de ng L^{-1} mediante detección UV.

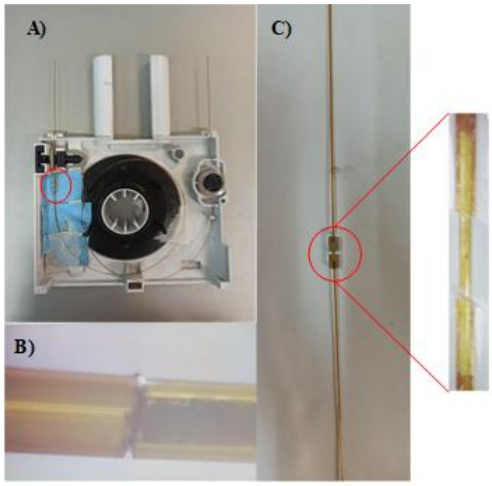


Fig. 6. Fotografías del capilar SPE-CE-UV con el microcartucho integrado próximo al extremo de entrada. A) Capilar instalado en el cartucho comercial del equipo de electroforesis capilar (sellado con adhesivo); B) detalle de las conexiones entre el cuerpo del microcartucho y el capilar de separación (microscopio digital USB, 80×); y C) ejemplo de un microcartucho de 4 mm completamente relleno con el sorbente híbrido HKUST-1@polímero. Reproducido con el permiso de Elsevier®.

5. Dispositivos analíticos basados en papel

La segunda gran parte de la tesis se centró en el desarrollo de dispositivos microfluídicos basados en papel (µPADs). Se diseñaron plataformas portátiles de flujo vertical para la especiación de hierro [20] y la determinación de compuestos fenólicos en vinos [21], utilizando materiales de bajo coste, mínima preparación de muestra y detección mediante imágenes digitales. Estos dispositivos permitieron integrar varias etapas analíticas en una única plataforma, ofreciendo una alternativa sencilla y sostenible a los métodos convencionales. Posteriormente, la incorporación de MOFs al soporte celulósico permitió mejorar significativamente la sensibilidad y ampliar las posibilidades de aplicación en matrices alimentarias

(Fig. 7) [22]. En particular, se desarrolló un µPAD híbrido basado en ZIF-8 que incrementó la respuesta analítica frente a compuestos fenólicos y redujo los límites de detección respecto al dispositivo original. Además, la determinación directa de compuestos fenólicos en muestras de frutas se realizó mediante un tratamiento mínimo consistente en trituración, filtración y dilución.

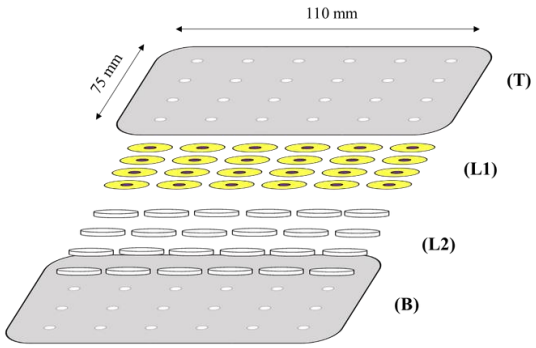


Fig. 7. Ejemplo de dispositivo microfluídico de flujo vertical basado en MOFs, discos de papel Whatman® y una funda de plástico para plastificar. Reproducido con el permiso de Springer Nature®.

6. Biosensores bioluminiscentes basados en MOFs

La última línea de investigación exploró la combinación de MOFs y proteínas bioluminiscentes para el desarrollo de biosensores.

Se obtuvieron mutantes de luciferasa con brillo y estabilidad mejorados [23], y posteriormente se desarrolló por primera vez el biocomposite ZIF-8@luciferasa para detección ultrasensible de ATP [24]. La encapsulación de la enzima en el MOF mejoró notablemente su estabilidad frente a pH ácido, disolventes orgánicos y almacenamiento prolongado.

Finalmente, este material híbrido fue incorporado en dispositivos de papel, delimitando las regiones hidrofóbicas con impresión de cera, capaces de realizar determinaciones rápidas y portátiles de ATP en muestras biológicas (Fig. 8), constituyendo una plataforma con gran potencial para aplicaciones diagnósticas descentralizadas [25].

Conclusiones

La Tesis Doctoral premiada con el galardón Miguel Valcárcel ha demostrado el enorme potencial de las redes metal-orgánicas y materiales relacionados para el desarrollo de nuevas estrategias analíticas. La combinación de nuevos sorbentes, metodologías miniaturizadas y plataformas sensoras permitió abordar problemas reales en ámbitos ambientales, alimentarios y biomédicos mediante soluciones innovadoras, sensibles y sostenibles. Los resultados obtenidos consolidan la utilidad de estos materiales como herramientas prometedoras de la Química Analítica moderna y abren nuevas oportunidades para el desarrollo de tecnologías analíticas de próxima generación.

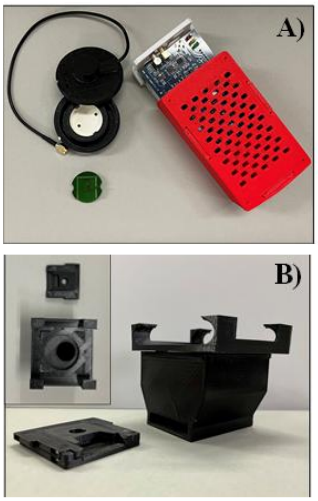


Fig. 8. Dispositivos impresos en 3D (soportes y adaptadores) desarrollados para el detector LuminoSIPM (A) y para la cámara de un teléfono inteligente (B). Reproducido con el permiso de MDPI®.

Agradecimientos

La Tesis Doctoral fue desarrollada con financiación de distintos proyectos por parte del gobierno autonómico y nacional (referencias: PROMETEO/2016/145, RTI2018-095536-B-I00, PID2021-125459OB-I00). Además, H.M.P-C. agradece al Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades por el contrato predoctoral concedido (ref. FPU18/02179) y las ayudas para realizar las estancias de investigación (referencias EST19/00516 y EST22/00356).

Referencias

[1] M. Protti, E. Milandri, R. Di Lecce, L. Mercolini, R. Mandrioli, New trends in bioanalysis sampling and pretreatment: How modern microsampling is revolutionising the field, Adv. Sample Prep. 13 (2025) 100161. https://doi.org/10.1016/j.sampre.2025.100161.

[2] S. Salari, F. Dehghani, E. Taheri, S.J. Shahtaheri, Application of metal–organic frameworks in novel sample pretreatment techniques for occupational exposure biomonitoring: a review, Chem. Pap. 77 (2023) 7865–7879. https://doi.org/10.1007/s11696-023-03031-8.

[3] D. Monikandan, A. Singh, M. Citartan, P. Peralam Yegneswaran, S. Parmarthi, S. Roy, N.K. Mani, 'Smart' or 'intelligent' household products as low-cost diagnostic tools in global health, TrAC Trends Anal. Chem. 205 (2026) 119102. https://doi.org/10.1016/j.trac.2026.119102.

[4] S. Bibi, Y. Wang, A. Ajaib, L. Xu, M. Awais, H. Zhang, J. Hu, J. Wu, From laboratory to field: a critical review of multi-modal sensing frameworks for emerging contaminant monitoring, Microchim. Acta 193 (2026) 638. https://doi.org/10.1007/s00604-026-08362-3.

[5] Z. Zhang, Y. Li, Z. Yuan, L. Wu, J. Ma, W. Tan, Y. Sun, G. Zhang, H. Chai, MOF nanozymes: active sites and sensing applications, Inorg. Chem. Front. 12 (2025) 400–429. https://doi.org/10.1039/d4qi02555e.

[6] H. Tang, D. Fan, Y. Chen, S. Han, Exploring enzyme–MOF (metal–organic framework) catalytic systems: trade-offs between enzyme activity and MOF stability, Green Chem. 27 (2025) 2605–2628. https://doi.org/10.1039/d4gc05154h.

[7] Martínez-Pérez-Cejuela, Development and application of metal-organic frameworks and other materials in microextraction/chromatographic techniques and sensing, Ph.D. Thesis, Univ. of Valencia, SP (2023). https://hdl.handle.net/10550/89163.

[8] H. Martínez-Pérez-Cejuela, Ó. Mompó-Roselló, N. Crespí-Sánchez, C. Palomino Cabello, M. Catalá-Icardo, E.F. Simó-Alfonso, J.M. Herrero-Martínez, Determination of benzomercaptans in environmental complex samples by combining zeolitic imidazolate framework-8-based solid-phase extraction and high-performance liquid chromatography with UV detection, J. Chromatogr. A 1631 (2020) 461580. https://doi.org/10.1016/j.chroma.2020.461580.

[9] H. Martínez-Pérez-Cejuela, K. Pravcová, L. Češlová, E.F. Simó-Alfonso, J.M. Herrero-Martínez, Zeolitic imidazolate framework-8 decorated with gold nanoparticles for solid-phase extraction of neonicotinoids in agricultural samples, Microchim. Acta 188 (2021) 197. https://doi.org/10.1007/s00604-021-04872-4

[10] H. Martínez-Pérez-Cejuela, M. Conejero, P. Amorós, J. El Haskouri, E.F. Simó-Alfonso, J.M. Herrero-Martínez, S. Armenta, Metal-organic frameworks as promising solid-phase sorbents for the isolation of third-generation synthetic cannabinoids in biological samples, Anal. Chim. Acta 1246 (2023) 340887. https://doi.org/10.1016/j.aca.2023.340887.

[11] H. Martínez-Pérez-Cejuela, P. García-Atienza, E.F. Simó-Alfonso, J.M. Herrero-Martínez, S. Armenta, Micro-paper-based analytical device decorated with metal-organic frameworks for the assay of synthetic cannabinoids in oral fluids coupled to ion mobility spectrometry, Microchim. Acta 190 (2023) 271. https://doi.org/10.1007/s00604-023-05844-6.

[12] J. van der Hulst, H. Martínez-Pérez-Cejuela, J.M. Herrero-Martínez, S. Armenta, Metal organic frameworks as advanced materials for the paper-based extraction of synthetic cannabinoids in oral fluids, Adv. Sample Prep. 7 (2023) 100077. https://doi.org/10.1016/j.sampre.2023.100077.

[13] H. Martínez-Pérez-Cejuela, M. Guiñez, E.F. Simó-Alfonso, P. Amorós, J. El Haskouri, J.M. Herrero-Martínez, In situ growth of metal-organic framework HKUST-1 in an organic polymer as sorbent for nitrated and oxygenated polycyclic aromatic hydrocarbon in environmental water samples prior to quantitation by HPLC-UV, Microchim. Acta 187 (2020) 301. https://doi.org/10.1007/s00604-020-04265-z.

[14] H. Martínez-Pérez-Cejuela, F. Benavente, E.F. Simó-Alfonso, J.M. Herrero-Martínez, A hybrid nano-MOF/polymer material for trace analysis of fluoroquinolones in complex matrices at microscale by on-line solid-phase extraction capillary electrophoresis, Talanta 233 (2021) 122529. https://doi.org/10.1016/j.talanta.2021.122529.

[15] S. Zatrochová, H. Martínez-Pérez-Cejuela, M. Catalá-Icardo, E.F. Simó-Alfonso, I. Lhotská, D. Šatínský, J.M. Herrero-Martínez, Development of hybrid monoliths incorporating metal–organic frameworks for stir bar sorptive extraction coupled with liquid chromatography for determination of estrogen endocrine disruptors in water and human urine samples, Microchim. Acta 189 (2022) 92. https://doi.org/10.1007/s00604-022-05208-6.

[16] H.M. Pérez-Cejuela, M. Mon, J. Ferrando-Soria, E. Pardo, D. Armentano, E.F. Simó-Alfonso, J.M. Herrero-Martínez, Bio-metal-organic frameworks for molecular recognition and sorbent extraction of hydrophilic vitamins followed by their determination using HPLC-UV, Microchim. Acta 187 (2020) 201. https://doi.org/10.1007/s00604-020-4185-z.

[17] C. Negro, H. Martínez Pérez-Cejuela, E.F. Simó-Alfonso, W. Iqbal, J.M. Herrero-Martínez, D. Armentano, J. Ferrando-Soria, E. Pardo, (Multivariate)-Metal–Organic Framework for Highly Efficient Antibiotic Capture from Aquatic Environmental Matrices, ACS Appl. Mater. Interfaces 15 (2023) 3069–3076. https://doi.org/10.1021/acsami.2c20458.

[18] P.G. Arias, H. Martínez-Pérez-Cejuela, A. Combès, V. Pichon, E. Pereira, J.M. Herrero-Martínez, M. Bravo, Selective solid-phase extraction of organophosphorus pesticides and their oxon-derivatives from water samples using molecularly imprinted polymer followed by high-performance liquid chromatography with UV detection, J. Chromatogr. A 1626 (2020) 461346. https://doi.org/10.1016/j.chroma.2020.461346.

[19] H.M. Pérez-Cejuela, E.J. Carrasco-Correa, A. Shahat, E.F. Simó-Alfonso, J.M. Herrero-Martínez, Incorporation of metal-organic framework amino-modified MIL-101 into glycidyl methacrylate monoliths for nano LC separation, J. Sep. Sci. 42 (2019) 834–842. https://doi.org/10.1002/jssc.201801135.

[20] R.B.R. Mesquita, C. Klima, H. Martínez-Pérez-Cejuela, A.R. Monforte, A.C.S. Ferreira, A.O.S.S. Rangel, Targeting iron speciation in wines: Design of a microfluidic paper-based device for determination of iron(II) and iron(III), Microchem. J. 188 (2023) 108462. https://doi.org/10.1016/j.microc.2023.108462.

[21] H. Martínez-Pérez-Cejuela, R.B.R. Mesquita, J.A. Couto, E.F. Simó-Alfonso, J.M. Herrero-Martínez, A.O.S.S. Rangel, Design of a microfluidic paper-based device for the quantification of phenolic compounds in wine samples, Talanta 250 (2022) 123747. https://doi.org/10.1016/j.talanta.2022.123747.

[22] H. Martínez-Pérez-Cejuela, R.B.R. Mesquita, E.F. Simó-Alfonso, J.M. Herrero-Martínez, A.O.S.S. Rangel, Combining microfluidic paper-based platform and metal–organic frameworks in a single device for phenolic content assessment in fruits, Microchim. Acta 190 (2023) 126. https://doi.org/10.1007/s00604-023-05702-5.

[23] M.M. Calabretta, D. Gregucci, H. Martínez-Pérez-Cejuela, E. Michelini, A Luciferase Mutant with Improved Brightness and Stability for Whole-Cell Bioluminescent Biosensors and In Vitro Biosensing, Biosensors 12 (2022). https://doi.org/10.3390/bios12090742.

[24] H. Martínez-Pérez-Cejuela, D. Gregucci, M.M. Calabretta, E.F. Simó-Alfonso, J.M. Herrero-Martínez, E. Michelini, Novel Nanozeolitic Imidazolate Framework (ZIF-8)–Luciferase Biocomposite for Nanosensing Applications, Anal. Chem. 95 (2022) 2540–2547. https://doi.org/10.1021/acs.analchem.2c05001.

[25] H. Martínez-Pérez-Cejuela, M.M. Calabretta, V. Bocci, M. D'Elia, E. Michelini, Super-Stable Metal–Organic Framework (MOF)/Luciferase Paper-Sensing Platform for Rapid ATP Detection, Biosensors 13 (2023). https://doi.org/10.3390/bios13040451.

Los autores conservan los derechos de autor de este trabajo. Este artículo se publica en acceso abierto bajo la licencia