DISOLVENTES SUPRAMOLECULARES PARA SIMPLIFICAR LA PREPARACIÓN DE MUESTRA EN CONTROL ANTIDOPAJE

Alejandro Pulido-Zurera[1], Noelia Caballero-Casero[1], Soledad Rubio[1]

[1]Departamento de Química Analítica, Instituto Químico para la Energía y el Medioambiente (IQUEMA), Universidad de Córdoba, España.
q92puzua@uco.es

Abstract

El control antidopaje requiere metodologías capaces de detectar simultáneamente un elevado número de sustancias con diversas propiedades fisicoquímicas en matrices biológicas. En este contexto, el tratamiento de muestra constituye una etapa crítica, ya que, debido a las implicaciones de los resultados, se requieren procedimientos rápidos, exactos y simples. En este estudio se revisa el potencial de los disolventes supramoleculares (SUPRAS) para simplificar la etapa de tratamiento de muestra en el control antidopaje. Su naturaleza nanoestructurada proporciona distintos microambientes de polaridad y múltiples mecanismos de interacción para la solubilización simultánea de compuestos estructuralmente no relacionados. Asimismo, su diseño *ad hoc* permite integrar la extracción de los analitos y la eliminación de interferentes en una única etapa. La versatilidad de los SUPRAS para desarrollar tratamientos de muestra aplicables a matrices biológicas líquidas y sólidas en el área de las ciencias forenses se ilustra mediante distintas aplicaciones desarrolladas en orina y cabello humano.

1. Introducción

La Lista de Prohibiciones es un documento publicado anualmente por la Agencia Mundial Antidopaje (*World Anti-Doping Agency,* WADA) que incluye un elevado número de compuestos distribuidos en diferentes categorías, incluyendo además sus metabolitos, biomarcadores y cualquier sustancia estructuralmente análoga o con un efecto biológico similar [1]. Como consecuencia, cientos de compuestos son considerados de interés en los programas de control antidopaje.

Esta elevada diversidad constituye uno de los principales desafíos desde el punto de vista analítico, ya que los laboratorios de control del dopaje deben disponer de metodologías capaces de detectar simultáneamente sustancias que abarcan un amplio intervalo de polaridades y funcionalidades químicas. De acuerdo con las directrices de WADA, en primer lugar, el control del dopaje se centra en el cribado de las sustancias incluidas en la Lista de Prohibiciones mediante los procedimientos de análisis iniciales (Initial Testing Procedures, ITP) [2]. A continuación, aquellas muestras con resultado adverso en los ITP son sometidas a procedimientos confirmatorios (Confirmation Procedures, CP) [2]. La sensibilidad y la selectividad son parámetros analíticos esenciales en ambas etapas, ya que una sustancia no detectada correctamente durante la etapa de cribado no será posteriormente sometida a un análisis confirmatorio [2].

Una de las principales técnicas instrumentales empleadas en los laboratorios analíticos es la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS). Esta técnica ofrece una elevada sensibilidad y selectividad, siendo especialmente adecuada para la determinación simultánea de un elevado número de sustancias [3]. Sin embargo, la gran complejidad de las matrices biológicas limita la aplicabilidad de la técnica en el control del dopaje, ya que sus componentes provocan frecuentemente efectos no deseados sobre la respuesta analítica (efecto matriz), especialmente cuando se emplea una fuente de ionización por electrospray (ESI). En este escenario, el tratamiento de muestra es una etapa crítica, que debe garantizar la selectividad y la exactitud de la determinación.

En los laboratorios de control antidopaje se requieren estrategias de tratamiento de muestra capaces de proporcionar extractos purificados y una elevada eficiencia de extracción en análisis multiclase. Al mismo tiempo, estos procedimientos deben ser simples, rápidos y económicamente asumibles por laboratorios de rutina. En este sentido, las principales aproximaciones son la dilución de la muestra seguida de su inyección directa (*dilute-and-shoot, D&S*), la extracción líquido-líquido (LLE) y la extracción en fase sólida (SPE). Sin embargo, estas estrategias presentan importantes limitaciones en términos de simplicidad, capacidad de extracción y eliminación de interferentes. Debido a sus limitaciones, con frecuencia se requiere la combinación de procesos de extracción para abordar el

amplio intervalo de sustancias de interés, así como la inclusión de etapas adicionales de purificación o evaporación del extracto. Además, debido al elevado consumo de disolventes derivados del petróleo, reactivos y/o energía, son metodologías poco respetuosas con el medio ambiente [4].

Estas limitaciones adquieren especial relevancia cuando se aplican metodologías de determinación multiclase a matrices biológicas de distinta naturaleza [5]. En muestras líquidas, como la orina, las sustancias de interés pueden encontrarse en un amplio intervalo de concentraciones, incluso a niveles muy bajos respecto a los componentes endógenos, y presentar propiedades fisicoquímicas diversas, aunque con predominio de compuestos polares y de polaridad media, lo que dificulta su extracción selectiva. En matrices sólidas, su propia naturaleza impide la aplicación directa de muchas estrategias de extracción, por lo que es necesario incorporar una etapa previa que permita solubilizar los analitos y transferirlos a una fase líquida. Por ello, existe un creciente interés por simplificar el tratamiento de muestra en el control antidopaje, mediante el desarrollo de metodologías versátiles, simples, ambientalmente respetuosas y compatibles con la posterior determinación mediante LC-MS/MS.

2. Disolventes supramoleculares

Los SUPRAS son líquidos nanoestructurados que se forman espontáneamente a partir de moléculas anfifílicas mediante procesos de autoensamblaje y coacervación. Este proceso tiene lugar en disoluciones coloidales de anfifilos siguiendo una estrategia *bottom-up*, gobernada por el equilibrio entre fuerzas atractivas y repulsivas, generalmente débiles y de naturaleza no covalente (Fig. 1). Estos disolventes contienen anfifilos, habitualmente en concentraciones comprendidas entre 0,1 y 1 mg μL^{-1}, que se organizan formando nanoestructuras cuya arquitectura puede modularse mediante la selección del anfifilo y/o el control de las condiciones de coacervación [6]. De este modo, pueden obtenerse SUPRAS con organizaciones supramoleculares muy diversas, entre las que se encuentran las estructuras hexagonales (Fig. 2A), tipo esponja (Fig. 2B), laminares (Fig. 2C) y cubosómicas (Fig. 2D).

Su conformación nanoestructurada confiere a los SUPRAS un conjunto de propiedades de gran interés para el desarrollo de estrategias de tratamiento de muestra [7]. Sus nanoestructuras contienen microambientes de distinta polaridad, y múltiples sitios de unión que ofrecen diferentes mecanismos de solubilización a los analitos. En las regiones polares pueden establecerse puentes de hidrógeno y de halógeno, interacciones dipolo-dipolo e interacciones iónicas, mientras que la región hidrocarbonada de la nanoestructura permite interacciones de dispersión, π-π, CH-π e hidrofóbicas. Esta diversidad de mecanismos de interacción favorece la extracción simultánea de compuestos con propiedades fisicoquímicas muy diferentes, una característica especialmente atractiva para el desarrollo de tratamientos de muestra multiclase en el control antidopaje.

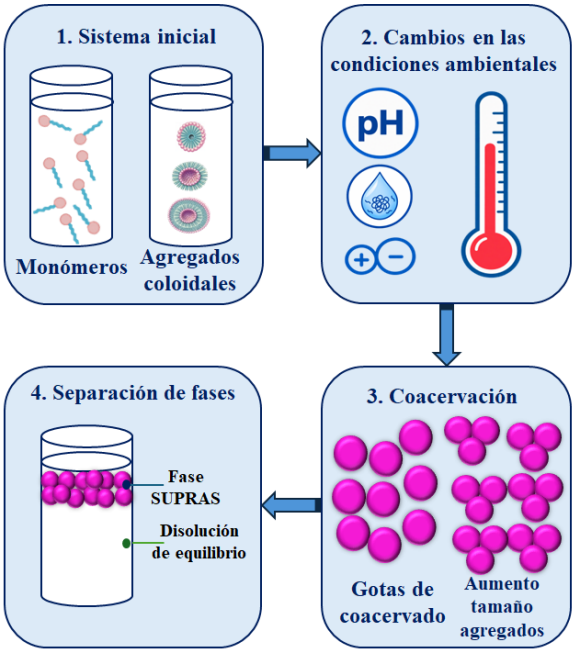


Fig. 1. Proceso general de síntesis de los SUPRAS.

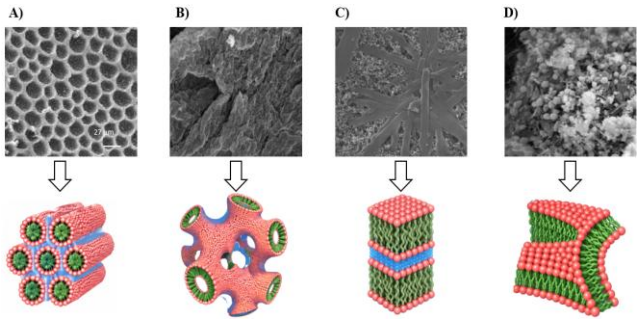


Fig. 2. Micrografías obtenidas para los SUPRAS señalados, basados en A) 1-hexanol, B) decano-1,2-diol, C) ácido decilfosfónico y D) hexano-1,2-diol.

Además, el carácter funcional de los SUPRAS permite modular sus propiedades mediante la selección de la molécula anfifílica y de las condiciones de coacervación [8]. Esta capacidad de diseño resulta particularmente relevante cuando se trabaja con matrices biológicas complejas, ya que permite desarrollar SUPRAS que, además de proporcionar una extracción eficiente de los analitos, reduzcan la presencia en el extracto de los principales macrocomponentes de la matriz, como

proteínas, carbohidratos o lípidos. De este modo, la extracción de los analitos y la eliminación de interferentes pueden integrarse en una única etapa. La combinación de extracción multiclase y eliminación de interferentes resulta especialmente interesante en métodos basados en LC-MS/MS, donde los componentes coextraídos de las matrices biológicas pueden comprometer tanto la separación cromatográfica como la ionización de los analitos. Finalmente, los SUPRAS presentan una elevada compatibilidad con estas técnicas. Cuando el extracto se incorpora a la fase móvil hidroorgánica, los agregados supramoleculares se desorganizan, quedando los anfifilos en forma monomérica. En general, estos monómeros no alteran el comportamiento cromatográfico de los analitos y pueden enviarse a desecho tras la separación cromatográfica, evitando así la contaminación de la fuente de ionización [9].

3. SUPRAS en la determinación de compuestos multiclase en matrices líquidas

En el ámbito del control antidopaje, la orina constituye una de las matrices biológicas más empleadas para el cribado de sustancias prohibidas. Por ello, nuestras investigaciones se centraron en el desarrollo de un tratamiento de muestra basado en SUPRAS para la multiextracción de 93 sustancias pertenecientes a diez categorías de la Lista de Prohibiciones en muestras de orina [10]. El desarrollo de un tratamiento de muestra para este tipo de análisis multiclase plantea dos retos principales. En primer lugar, es necesario abordar la extracción simultánea de sustancias estructuralmente diversas con un amplio intervalo de polaridad, desde compuestos muy polares hasta apolares (logP -2,4/9,2), y reducir, al mismo tiempo, la presencia de componentes endógenos de la orina responsables de efectos de matriz en LC-ESI-MS/MS. En segundo lugar, los extractos de SUPRAS deben ser compatibles con la técnica de determinación y no generar interferencias durante el análisis. En este sentido, los SUPRAS basados en alcanoles y alcanodioles presentan una elevada compatibilidad con LC-ESI-MS/MS, ya que los grupos alcohol no se ionizan mediante ESI.

Para abordar estos retos, se desarrolló un nuevo SUPRAS basado en hexano-1,2-diol, sintetizado *in situ* en la propia muestra de orina mediante la adición de sulfato sódico como agente inductor de la coacervación. La caracterización fisicoquímica del nuevo SUPRAS reveló la formación de cubosomas con tamaños comprendidos entre 140 y 240 nm, nanoestructuras bicontinuas constituidas por dominios acuosos y bicapas de anfifilo organizadas en una estructura tridimensional. Asimismo, estas nanoestructuras albergaban un elevado contenido en agua, de hasta el 61 % en peso. Los dominios acuosos proporcionan extensas regiones hidrofílicas, mientras que las cadenas hidrocarbonadas del hexano-1,2-diol conforman regiones hidrofóbicas. Esta coexistencia de regiones hidrofílicas e hidrofóbicas proporciona microambientes de distinta polaridad capaces de solubilizar sustancias con propiedades fisicoquímicas muy diversas.

Las propiedades del nuevo SUPRAS de hexano-1,2-diol permitieron desarrollar un tratamiento de muestra simple y eficiente. El procedimiento consistió en la adición de sulfato sódico y 200 µL de hexano-1,2-diol a 1 mL de orina hidrolizada, seguida de 5 min de agitación y 10 min de centrifugación para la separación de fases. El extracto de SUPRAS se diluyó con agua (1/1, v/v) antes de su análisis mediante LC-ESI-MS/MS.

La capacidad de este SUPRAS para la extracción multiclase se evaluó mediante su comparación con otros SUPRAS basados en alcanoles y alcanodioles, constituidos por agregados hexagonales inversos y estructuras tipo esponja, respectivamente. Esta comparación permitió estudiar la influencia de la nanoestructura y, especialmente, de su hidrofilicidad sobre la recuperación de las sustancias analizadas. Los resultados mostraron una mejora progresiva de la capacidad de extracción al aumentar el carácter hidrofílico de las nanoestructuras, particularmente para los compuestos más polares. Así, mientras que los SUPRAS basados en alcanoles con estructuras hexagonales inversas proporcionaron recuperaciones entre el 70 y el 120 % para aproximadamente el 45–70 % de las sustancias, este porcentaje aumentó hasta el 80 % con el SUPRAS de octano-1,2-diol (estructura tipo esponja) y alcanzó aproximadamente el 90 % con el SUPRAS cubosómico de hexano-1,2-diol, sin que ninguna de las sustancias presentara recuperaciones inferiores al 20 %. Como referencia práctica, los resultados se compararon también con los obtenidos mediante extracción con metil isobutil cetona (MIBK), disolvente orgánico empleado habitualmente en procedimientos de control antidopaje, que proporcionó recuperaciones en el intervalo del 70–120 % para solo alrededor del 25 % de las sustancias (Tabla 1). La capacidad de eliminación de interferentes se evaluó asimismo frente a una estrategia de D&S. La extracción con SUPRAS redujo considerablemente los efectos de matriz respecto a esta estrategia, permitiendo determinar hasta el 89 % de las sustancias en ausencia de efecto matriz.

Tabla 1. Porcentaje de sustancias prohibidas que fueron recuperadas empleando SUPRAS sintetizados a partir de alcanoles, alcanodioles y hexano-1,2-dioles, así como con el disolvente orgánico MIBK en la estrategia convencional.

	Tipo de SUPRAS			D.O
	Alcanoles	Alcanodioles	1,2-hexanodiol	MIBK
% R	% Sustancias			
70-120	45-70	65-80	90	25
20-69	18-28	15-25	10	35
0-19	10-35	3-8	0	40
> 120	1-5	1-3	0	0

%R: recuperación; D.O: disolvente orgánico.

Estos resultados ponen de manifiesto la importancia de la nanoestructura del SUPRAS para ampliar el alcance de las extracciones multiclase. Mientras que las regiones hidrofóbicas mantienen la capacidad de solubilización de sustancias apolares y de polaridad intermedia, las extensas regiones hidrofílicas y la elevada superficie de los cubosomas favorecen la extracción de los compuestos más polares, difícilmente abordables mediante extracción líquido-líquido con disolventes orgánicos convencionales. La combinación de esta elevada capacidad de extracción con una eliminación eficaz de los componentes responsables del efecto matriz permitió simplificar el tratamiento de muestra sin comprometer la amplia cobertura analítica requerida en los procedimientos de cribado antidopaje. Finalmente, el método SUPRAS-LC-ESI-MS/MS se validó exitosamente para su aplicación como procedimiento ITP en el control antidopaje, obteniéndose límites de detección comprendidos entre 0,001 y 4,2 ng mL^{-1}, en todos los casos inferiores a los valores establecidos por WADA para las sustancias estudiadas.

Una vez demostrada la capacidad de los SUPRAS cubosómicos para la extracción multiclase en procedimientos de cribado dirigido mediante LC-MS/MS, se evaluó su potencial como tratamiento de muestra para estrategias de cribado no dirigidas, basadas en espectrometría de masas de alta resolución (HRMS) [11]. A diferencia de los métodos dirigidos, en los que se monitoriza un conjunto previamente definido de sustancias, la adquisición en *full scan* mediante HRMS permite registrar con elevada resolución y exactitud de masa la información correspondiente a un número potencialmente mucho mayor de compuestos, ampliando así las posibilidades del cribado. Esta aproximación requiere, sin embargo, un tratamiento de muestra igualmente amplio y poco selectivo, capaz de preservar la diversidad de sustancias presentes en la muestra y, al mismo tiempo, reducir los componentes de la matriz que pueden comprometer su detección.

Con este objetivo, se desarrolló un método basado en SUPRAS-LC-ESI-HRMS/MS. La metodología de adquisición no dirigida (*full scan*-HRMS/MS) se evaluó inicialmente mediante el análisis de muestras de orina para el cribado de 80 sustancias de interés en control antidopaje. Estas sustancias pertenecen a diez categorías de la Lista de Prohibiciones abarcando un amplio intervalo de polaridad (logP -2,4/9,2). La aplicabilidad de la estrategia se comprobó mediante el análisis de 36 muestras de orina anonimizadas procedentes de un laboratorio de control antidopaje acreditado por WADA. Los resultados obtenidos mediante SUPRAS-LC-ESI-HRMS/MS se compararon con los proporcionados por el laboratorio mediante sus procedimientos rutinarios de cribado. Siete muestras con hallazgos analíticos adversos presuntivos (PAAF) fueron correctamente identificadas mediante la estrategia propuesta, en concordancia con los resultados obtenidos por el laboratorio acreditado. Sin embargo, mientras que el método basado en SUPRAS permitió detectar en un único análisis los siete PAAF, el laboratorio requirió tres protocolos de cribado, basados en diferentes tratamientos de muestra y técnicas de determinación, para alcanzar esta cobertura analítica.

4. Aplicación para la extracción de compuestos multiclase en matrices sólidas

La aplicación de estrategias de extracción multiclase a matrices biológicas sólidas presenta dificultades adicionales respecto a las líquidas, ya que los analitos se encuentran incorporados y fuertemente asociados a la propia estructura de la matriz. Este es el caso del cabello, una matriz queratinizada en la que las sustancias incorporadas a través del torrente sanguíneo o de las secreciones sebáceas quedan fijadas a su estructura. Su liberación requiere habitualmente tratamientos de muestra complejos que incluyen etapas de digestión o incubación prolongadas, además de procedimientos posteriores de extracción y purificación [12].

En este contexto, se desarrolló un tratamiento basado en SUPRAS para la extracción directa de 13 sustancias de abuso y metabolitos (logP -0,59/3,93), y su posterior determinación mediante LC-ESI-MS/MS. Entre las sustancias estudiadas se encontraban familias de compuestos de especial interés en el control antidopaje, como estimulantes y narcóticos. Se seleccionó el SUPRAS constituido por 1-hexanol, tetrahidrofurano (THF) y agua como agente inductor de la coacervación, organizado en nanoestructuras formadas por agregados hexagonales inversos, en los que los grupos alcohol del

1-hexanol delimitan cavidades acuosas internas mientras que se orientan hacia el exterior sus cadenas hidrocarbonadas solvatadas por el THF. Esta organización proporciona microambientes de diferente polaridad y múltiples sitios de interacción para la extracción de sustancias con propiedades fisicoquímicas diversas.

Además de proporcionar una elevada capacidad de extracción, los SUPRAS pueden llevar a cabo simultáneamente la purificación del extracto mediante diferentes mecanismos. En este caso, el THF favorece la desnaturalización de las proteínas del cabello, mientras que su interacción con el 1-hexanol promueve su floculación y eliminación del extracto (Fig. 3A). Los SUPRAS basados en alcanoles, con estructuras hexagonales inversas, pueden comportarse como un material de acceso restringido. En particular, la proporción THF/agua empleada para su síntesis determina la composición del SUPRAS y el tamaño de las cavidades acuosas de la nanoestructura, permitiendo eliminar macromoléculas polares del extracto. La optimización de esta proporción permitió, por tanto, combinar una elevada eficiencia de extracción de los analitos con la eliminación de interferentes macromoleculares polares (Fig. 3B). Finalmente, una característica diferencial del SUPRAS de 1-hexanol es su volatilidad, que permite evaporarlo completamente tras la extracción. La posterior reconstitución del residuo en un medio adecuado proporciona una etapa adicional de purificación, al favorecer la redisolución selectiva de los analitos frente a componentes no volátiles coextraídos, como los lípidos (Fig. 3C).

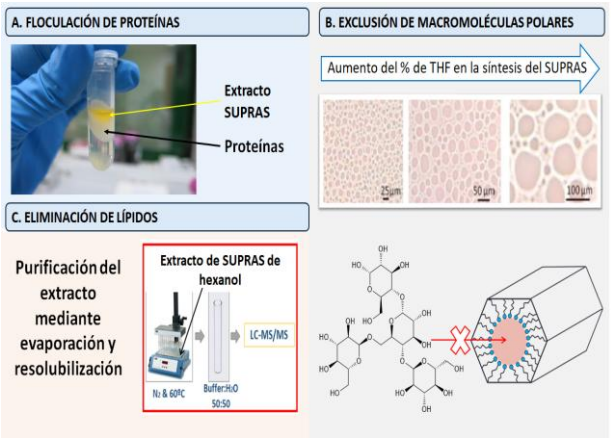


Fig. 3. Efecto de la relación THF/agua y mecanismos de exclusión y eliminación de interferentes en el SUPRAS de 1-hexanol.

Estas propiedades permitieron desarrollar un tratamiento de muestra simple, basado en la extracción de 25 mg de cabello pulverizado con 100 µL de SUPRAS durante 15 min, sin etapas previas de digestión o incubación [13]. El método proporcionó recuperaciones del 93-107 % y no se observó efecto matriz para ninguna de las sustancias analizadas, con límites de cuantificación de 0,5-1,1 pg mg^{-1}. Su aplicabilidad se confirmó mediante el análisis de un material de control de un ensayo de aptitud, obteniéndose resultados concordantes con los valores asignados.

Posteriormente, se exploró una estrategia diferente para simplificar el tratamiento de matrices sólidas basada en el SUPRAS cubosómico de hexano-1,2-diol. En este caso, se evaluó su capacidad para la extracción directa a partir de cabello de 23 sustancias pertenecientes a diferentes familias químicas, entre ellas estimulantes, narcóticos y cannabinoides de interés en control antidopaje [14]. El tratamiento requirió únicamente 300 µL de SUPRAS para 25 mg de cabello y 10 min de agitación, tras los cuales el extracto se diluyó con agua (1/1, v/v) antes de su análisis mediante LC-MS/MS. El método proporcionó recuperaciones superiores al 86 % para las 23 sustancias y efectos de matriz aceptables para el 91 % de los compuestos estudiados.

La elevada concentración de anfifilo y la gran superficie interfacial proporcionada por los cubosomas favorecen, respectivamente, la disponibilidad de múltiples sitios de interacción y una rápida transferencia de masa, permitiendo abordar la extracción de sustancias con un amplio intervalo de polaridad (log P -0,3/7,0) utilizando un reducido volumen de SUPRAS. Los límites de detección y cuantificación se situaron entre 0,1 y 24,2 y entre 0,4 y 80 pg mg^{-1}, respectivamente, y fueron inferiores a los valores de corte recomendados para todas las sustancias estudiadas excepto uno de los cannabinoides. Finalmente, el método se aplicó a muestras reales de cabello, en las que se identificaron diferentes sustancias y metabolitos, confirmando su aplicabilidad a este tipo de muestras.

5. Conclusiones

Los estudios revisados ponen de manifiesto el potencial de los SUPRAS para simplificar la preparación de muestra en el control antidopaje, tanto en matrices líquidas como sólidas. La diversidad de composiciones y nanoestructuras disponibles permite seleccionar SUPRAS con propiedades adaptadas a las necesidades de cada aplicación, combinando una elevada capacidad de extracción multiclase con características adicionales de interés. Así, los SUPRAS cubosómicos basados en hexano-1,2-diol presentan una elevada hidrofilicidad y permiten desarrollar tratamientos rápidos sin utilizar disolventes orgánicos, mientras que los basados en 1-hexanol aportan propiedades de acceso restringido y

volatilidad que pueden aprovecharse para integrar mecanismos de purificación del extracto. Esta versatilidad ha permitido abordar sustancias con propiedades fisicoquímicas muy diversas, reducir los efectos de matriz y desarrollar procedimientos compatibles tanto con LC-MS/MS como con estrategias no dirigidas mediante HRMS. En conjunto, los SUPRAS constituyen una plataforma versátil para desarrollar tratamientos de muestra más simples, amplios y sostenibles, con un elevado potencial para responder a las crecientes exigencias del control antidopaje.

Agradecimientos

Los autores agradecen la financiación a MCIU/AEI/10.13039/501100011033/FEDER, UE (PID2023-149488OB-I00). APZ agradece la ayuda Dotación-de-Refuerzo_RYC2023-045005-I financiada por Universidad de Córdoba. NCC agradece el contrato RYC2023-045005-I, financiado por MICIU/AEI/10.13039/501100011033 y por el Fondo Social Europeo Plus (ESF+).

Referencias

[1] World Anti-Doping Agency (WADA), The 2026 Prohibited List. World Anti-Doping Code, 2026. https://www.wada-ama.org/en/prohibited-list (accessed september 2026)

[2] World Anti-Doping Agency (WADA), International Standard for Laboratories (ISL), Version 11.0, 2021. https://www.wada-ama.org/en/resources/world-anti-doping-code-and-international-standards/international-standard-laboratories#resource-download (accessed september 2026)

[3] M. Thevis, Human Sports Drug Testing: Analytical Challenges and Solutions, Anal. Chem. 97 (2025) 5880–5892. https://doi.org/10.1021/acs.analchem.5c00339.

[4] A. Thomas, K. Walpurgis, N. Naumann, T. Piper, M. Thevis, Bioanalytical methods in doping controls: a review, Bioanalysis 17 (2025) 359–370. https://doi.org/10.1080/17576180.2025.2460951.

[5] A. Wahi, R. Nagpal, S. Verma, A. Narula, R.K. Tonk, S. Kumar, A comprehensive review on current analytical approaches used for the control of drug abuse in sports, Microchem. J. 190 (2023) 108834. https://doi.org/10.1016/j.microc.2023.108834.

[6] S. Rubio, Twenty years of supramolecular solvents in sample preparation for chromatography: achievements and challenges ahead, Anal. Bioanal. Chem. 412 (2020) 6037–6058. https://doi.org/10.1007/s00216-020-02559-y.

[7] N. Caballero-Casero, A.M. Ballesteros-Gómez, S. Rubio, Supramolecular solvents: a gateway to all-in-one extractions in chemical exposomics, Anal. Bioanal. Chem. 417 (2025) 1229–1237. https://doi.org/10.1007/s00216-024-05645-7.

[8] A.M. Ballesteros-Gómez, S. Rubio, Environment-responsive alkanol based supramolecular solvents: characterization and potential as restricted access property and mixed-mode extractants, Anal. Chem. 84 (2012) 342–349. https://doi.org/10.1021/ac2026207.

[9] A.M. Ballesteros-Gomez, M.L. Lunar, M.D. Sicilia, S. Rubio, Hyphenating supramolecular solvents and liquid chromatography: tips for efficient extraction and reliable determination of organics. Chromatographia 82 (2019) 111–24. https://doi.org/10.1007/s10337-018-3614-1.

[10] S. González-Rubio, A. Ballesteros-Gómez, G. Muñoz, S. Rubio, Cubosomic supramolecular solvents: Synthesis, characterization, and potential for high-throughput multiclass testing of banned substances in urine, Anal. Chem. 94 (2022) 4103–4111. https://doi.org/10.1021/acs.analchem.2c00082.

[11] S. González-Rubio, N. Caballero-Casero, A. Ballesteros-Gómez, D. Cuervo, G. Muñoz, S. Rubio, Supramolecular solvents for making comprehensive liquid-liquid microextraction in multiclass screening methods for drugs of abuse in urine based on liquid chromatography-high resolution mass spectrometry, J. Chromatogr. A 1701 (2023) 464061. https://doi.org/10.1016/j.chroma.2023.464061.

[12] P. Kintz, Hair analysis in forensic toxicology: an updated review with a special focus on pitfalls, Curr. Pharm. Des. 23 (2017) 5480–5486. https://doi.org/10.2174/1381612823666170929155628.

[13] N. Caballero-Casero, G.N. Beza, S. Rubio, Supramolecular solvent-based sample treatment workflow for determination of multi-class drugs of abuse in hair by liquid chromatography-tandem mass spectrometry, J. Chromatogr. A 1673 (2022) 463100. https://doi.org/10.1016/j.chroma.2022.463100.

[14] N. Almofti, A. Ballesteros-Gómez, E. Girela, S. Rubio, Hair analysis of selected drug-facilitated sexual assault substances using green supramolecular solvent extraction and LC-MS/MS analysis, Microchem. J. 193 (2023) 109144. https://doi.org/10.1016/j.microc.2023.109144

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