

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 388 327**

51 Int. Cl.:
G01N 27/64 (2006.01)
G01N 33/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08870361 .6**
96 Fecha de presentación: **29.12.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2238439**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.10.2010**

54 Título: **5-nitrovainillina en calidad de un calibrante para calibrar el tiempo de deriva de un espectrómetro de movilidad iónica**

30 Prioridad:
31.12.2007 US 6246

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.10.2012

73 Titular/es:
**IMPLANT SCIENCES CORPORATION
600 RESEARCH DRIVE
WILMINGTON, MA 01887, US**

72 Inventor/es:
**GERAGHTY, Edward;
KEKUKH, Vladimer y
BUNKER, Stephen, N.**

74 Agente/Representante:
Lehmann Novo, Isabel

ES 2 388 327 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

5-nitrovainillina en calidad de un calibrante para calibrar el tiempo de deriva de un espectrómetro de movilidad iónica

5

Antecedentes de la invención1. Campo de la invención

10 Esta solicitud se refiere a la detección de explosivos y, más particularmente, a calibrar la escala de tiempo de deriva de movilidad iónica de un espectrómetro de movilidad iónica para la detección de explosivos.

2. Descripción de la técnica relacionada

15 Espectrómetros de movilidad iónica (IMS – siglas en inglés) se utilizan para la identificación de productos químicos basada en el tiempo requerido para que el ion del producto químico atraviese un espacio de deriva hacia una superficie colectora de carga bajo la influencia de un campo eléctrico. El tiempo de deriva resultante depende de la resistencia del campo, de la distancia atravesada, de la densidad, del tipo y del vector de flujo del gas dentro del espacio de deriva, y las características físicas de tamaño y masa de la especie química. En la práctica, habitualmente el gas dentro del espacio de deriva es aire seco controlado en temperatura, y la distancia de deriva, la resistencia del campo eléctrico y la uniformidad del campo eléctrico están fijadas o se controlan. Esto deja a la presión ambiente, irregularidades sutiles de temperatura y especie química ambiente como las variables no controladas principales que afectan al tiempo de deriva. Las propiedades físicas de la especie química junto con las del gas de deriva se combinan para formar un único parámetro conocido como la constante de movilidad reducida, que se representa habitualmente como K_0 . En general, un valor grande de la movilidad reducida equivale a un movimiento rápido de un ion en un campo eléctrico. La movilidad reducida es la movilidad que corresponde en condiciones estándares de temperatura y presión, 273 Kelvin y 760 mm.

20

25

30

35

Con el fin de compensar adicionalmente las variaciones sutiles en temperatura y presión, se puede introducir un compuesto químico calibrante en la región generadora de iones del sistema. Dado que este compuesto químico es conocido, se puede estimar el tiempo de deriva esperado si se mide la presión ambiente. Para un sistema que está abierto a la atmósfera, es suficiente medir la presión externa hacia la región de deriva de iones. El tiempo de deriva real del calibrante puede luego utilizarse para predecir los tiempos de deriva observados de cualquier otra especie iónica deseada con referencia a una tabla de la relación de la movilidad iónica reducida del calibrante al compuesto químico diana. Basándose en el supuesto de que el entorno observado por el ion calibrante y el ion diana es similar a lo largo de la fuente iónica y la región de deriva, cualesquiera imperfecciones, campos eléctricos no uniformes, variaciones de temperatura, y similares se compensan de igual manera para los tiempos de deriva del calibrante y del ion diana, y la relación debería ser una constante.

40

45

Una variable que depende de la especie es el nivel de humedad ambiente en la región de deriva. Es bien sabido que las moléculas de agua forman racimos que se fijan de manera meta-estable a determinadas especies químicas, cambiando así su masa y sección transversal y, así, la movilidad iónica en la región de deriva. Con el fin de minimizar este fenómeno, típicamente el aire dentro de la región de deriva se calienta tanto en un exceso de 100 grados centígrados como se seca utilizando un agente de secado tal como un material de tamiz molecular.

50

En un sistema que está abierto a la atmósfera, el compuesto químico calibrante se admite típicamente a lo largo de la misma trayectoria que la empleada para la entrada de muestra de aire externo a la región de generación de iones. Por lo tanto, el calibrante topa con aire externo potencialmente húmedo y puede verse comprometido en cierto modo por su presencia.

55

En la práctica, el pico de la carga del compuesto químico calibrante se identifica primero en el espectro de la amplitud de carga frente al tiempo de deriva después de haber sido introducido el calibrante en el espectrómetro de movilidad iónica. Se determina el tiempo de deriva específico, y los tiempos de deriva esperados de los compuestos químicos diana se calculan a partir de una tabla previamente medida de las relaciones de compuesto químico diana/calibrante de movilidades reducidas.

Una "ventana" se proporciona generalmente en torno a los tiempos de deriva esperados de los compuestos químicos diana debido a efectos relacionados con la presión del gas de deriva instantáneo y la velocidad de flujo, los aductos químicos meta-estables, la concentración de gas, así como muchos otros efectos sutiles.

5 Un calibrante comúnmente empleado es hidroxitolueno butilado (BHT) que es un aditivo alimenticio normalmente utilizado por sus propiedades antioxidantes. Este compuesto químico es bastante sensible al nivel de la humedad ambiental y a compuestos químicos contaminantes en el medio ambiente. Se caracteriza por dos constituyentes químicos en la fase gaseosa, BHT y BHT + 2O. Estas especies tienen movilidades iónicas con casi, pero no siempre el mismo valor. El pico de carga resultante en el espectro de movilidad iónica es, así, la suma de dos picos gaussianos que, a su vez, también es un pico gaussiano. Cada una de las dos especies químicas tiene una amplitud de transmisión iónica que varía independientemente de la humedad y de la presencia de compuestos químicos contaminantes procedentes del medio ambiente. Cuando las amplitudes relativas de los dos picos varían, el tiempo de deriva aparente de la suma de los dos picos se desplazará por el intervalo entre la movilidad de cada una de las especies constituyentes. Se sabe que compuestos químicos contaminantes comunes, incluido vapor de agua, casi siempre bloquean por completo la formación de iones BHT. Como tal, su amplitud de transmisión de iones inestable y el tiempo de deriva variable significa que el BHT no es un calibrante fiable para un sistema que esté abierto a la atmósfera.

20 Por consiguiente, sería deseable proporcionar un sistema y un método que utilicen un compuesto químico calibrante con un tiempo de deriva y una amplitud de transmisión que sólo se vean débilmente afectados por los compuestos químicos del medio ambiente, incluida la humedad, con el fin de asegurar la estabilidad de la calibración del IMS.

25 El documento EP-A-0 447 158 describe un aparato para detectar sustancias explosivas o narcóticas ocultas, utilizando un espectrómetro de movilidad iónica (IMS) para analizar muestras traza de esas sustancias obtenidas al recoger partículas adherentes de polvo de superficies de recipientes adyacentes que pueden contener esas sustancias ocultas o de la vestimenta de personas que puedan llevarlas. Las partículas de polvo y partículas microscópicas pueden ser recogidas por una corriente de aire con un colector de inercia y pueden ser depositadas sobre un medio recolector que se encuentra sobre una superficie móvil, después son desplazadas a otra posición adyacente a la entrada de un espectrómetro de movilidad iónica en donde existen medios para calentar las partículas hasta una temperatura que evaporará los materiales de las partículas al espectrómetro de movilidad iónica. Esa superficie móvil está provista de un cierto número de medios colectores para las partículas, de modo que cuando uno es movido junto al espectrómetro, otro medio colector es movido por debajo de la base del colector, permitiendo que tengan lugar simultáneamente la recogida y desorción.

40 El documento US-B1-6 627 444 describe un método y un calibrante en fase sólida para calibrar un instrumento analítico. Discos de filtro u otros sustratos adecuados se impregnan, mediante el proceso de adsorción, con disoluciones de concentraciones conocidas de analitos y materiales de fase cromatográfica tales como polímeros, en disolventes adecuados. El material del sustrato se selecciona de modo que sea químicamente inerte y no interactúe negativamente con los analitos, el proceso de calibración o la instrumentación analítica. Los polímeros provocan que el analito se adhiera al sustrato hasta que la disolución se desorba mediante calentamiento, de modo que los sustratos impregnados forman disoluciones de calibración estables en fase sólida que pueden ser almacenadas de forma sencilla y fiable, transportadas y utilizadas mediante operarios con un entrenamiento mínimo. Dentro del instrumento, el calibrante en fase sólida se desorbe calentando el sustrato para liberar una cantidad estandarizada de calibrante de analito en el instrumento.

Sumario de la invención

50 De acuerdo con un aspecto de la invención, se encuentra un método para calibrar el tiempo de deriva de un espectrómetro de movilidad iónica que está abierto a la atmósfera. El método utiliza un espectrómetro de movilidad iónica que incluye una región de ionización, una región de deriva y una superficie colectora de carga. La región de ionización puede estar acoplada neumáticamente a la región de deriva y a la superficie colectora de carga. Se puede proporcionar un campo eléctrico de modo que los iones creados en la región de ionización son transportados a la superficie colectora de carga, que puede estar dispuesta en el extremo de la región de deriva

que es opuesta a la región de ionización.

De acuerdo con otro aspecto de la invención se encuentra un sistema para calibrar el tiempo de deriva. El sistema puede incluir un espectrómetro de movilidad iónica que está abierto a la atmósfera, incluyendo el espectrómetro de movilidad iónica una región de ionización de gas con un tubo de entrada de gas de muestra y un tubo de salida de gas de muestra abierto a la atmósfera, una región de deriva con una entrada y una salida para un flujo de gas de deriva y acoplada neumáticamente a la región de ionización, una superficie colectora de carga en el extremo de la región de deriva opuesta a la región de ionización, y un generador de campo eléctrico para proporcionar un campo eléctrico entre dicha región de ionización y dicha superficie colectora de carga con el fin de transportar iones entre ambas. Una estufa controlada en temperatura en comunicación neumática con dicha región de ionización puede calentar una muestra en fase sólida de un compuesto químico calibrante para producir un gas calibrante, en donde dicho compuesto químico calibrante incluye 5-nitrovainillina, también conocida como 4-hidroxi-3-metoxi-5-nitrobenzaldehído, número CAS 6635-20-7. Una unidad de análisis puede determinar el tiempo de deriva de dicho compuesto químico calibrante a través de dicho espectrómetro de movilidad iónica y puede determinar el tiempo de derivada esperado de un compuesto químico diana utilizando una relación predeterminada de las movilidades reducidas de dicho compuesto químico diana y dicho compuesto calibrante.

El espectrómetro de movilidad iónica puede tener, además, un tubo de entrada de gas de muestra y un tubo de salida de gas de muestra neumáticamente acoplados a la región de ionización. Se puede proporcionar una bomba para transportar el gas de muestra desde el medio ambiente a través del tubo de entrada de gas de muestra, luego hacia la región de ionización del espectrómetro de movilidad iónica y, finalmente, puede ser extraído a través del tubo de salida de gas de muestra. La región de deriva puede tener, además, una entrada y una salida para un gas de deriva. Se puede proporcionar una bomba para hacer que el gas de deriva atraviese la longitud de la región de deriva.

Se puede proporcionar una estufa para calentar un compuesto químico calibrante en fase sólida hasta una temperatura adecuada para producir suficiente presión de vapor para proporcionar una muestra gaseosa de calibrante para el espectrómetro de movilidad iónica, estando dicha temperatura en el intervalo de 40 grados Celsius y el punto de ebullición de 5-nitrovainillina. La salida de la muestra gaseosa de la estufa del calibrante puede estar acoplada neumáticamente a la región de ionización, ya sea a través del tubo de entrada de gas de muestra o directamente acoplada a la región de ionización. Una fuente de gas de soporte se puede elegir de aire que ha sido comprimido por una bomba y que puede estar opcionalmente seco. El gas de soporte puede transportar la muestra gaseosa calibrante a la región de ionización en donde puede combinarse con una muestra de gas procedente del medio ambiente.

En una realización, el compuesto químico calibrante puede tener un tiempo de deriva en el espectrómetro de movilidad iónica que es distinto de los tiempos de deriva típicos de compuestos químicos diana. Además, la presencia de la mayoría de los compuestos químicos de contaminación ambiental más comunes pueden tener sólo un pequeño efecto sobre el tiempo de deriva y la eficacia de ionización del compuesto químico calibrante.

En otra realización, el compuesto químico calibrante puede proporcionar una presión de vapor suficiente para producir suficientes iones en el espectrómetro de movilidad iónica para un pico en un exceso de 1% de la amplitud de la escala completa del instrumento. El compuesto químico calibrante puede ser químicamente estable a lo largo de un período de años, puede estar comúnmente disponible con una pureza mayor que 90%, puede ser mínimamente tóxico y puede permanecer en fase sólida a la temperatura que proporcione una presión de vapor suficiente.

Existen unos pocos compuestos químicos adecuados que cumplen todos estos requisitos. En una realización, a un compuesto químico calibrante que se puede utilizar en relación con el sistema y método descritos en esta memoria se le alude comúnmente como 5-nitrovainillina. El nombre IUPAC es 4-hidroxi-3-metoxi-5-nitrobenzaldehído. El número CAS es 6635-20-7. La fórmula química es $C_8H_7NO_5$.

El compuesto químico calibrante 5-nitrovainillina puede ser ionizado como un ion positivo o como un ion negativo. El tiempo de deriva asociado con 5-nitrovainillina no interfiere con ningún compuesto químico explosivo o narcótico común que son los tipos principales de compuestos químicos diana. El tiempo de deriva y la amplitud de carga de

5-vainillina se ven pocos afectados por la mayoría de los compuestos químicos medioambientales comunes, con la única excepción de ácido láctico y sus derivados de óxidos. La presión de vapor debida a la sublimación en el intervalo de 40 grados Celsius y el punto de fusión de 5-nitrovainillina son suficientes para producir una carga iónica en un exceso de 1% de la amplitud de la escala completa de un espectrómetro de movilidad iónica típico. El compuesto químico 5-nitrovainillina ha sido sometido a ensayo en funcionamiento a lo largo de un período superior a un año sin deterioro reconocible alguno en el compuesto químico. Se encuentra comercialmente disponible con una pureza de hasta 99%, y su uso común se encuentra en la tinción de tejidos. La hoja de datos de seguridad del material (MSDS) describe la toxicidad como "irritante de las membranas de la mucosa", que se considera una toxicidad baja a las concentraciones empleadas como un calibrante. La 5-nitrovainillina sublima a temperaturas inferiores a 100 grados Celsius y, así, permanece en fase sólida.

De acuerdo con el sistema descrito en esta memoria, un espectrómetro de movilidad iónica que está abierto a la atmósfera, está calibrado. El espectrómetro de movilidad iónica incluye una región de ionización de gas con un tubo de entrada de gas de muestra y un tubo de salida de gas de muestra abierto a la atmósfera, una región de deriva con una entrada y una salida para un flujo de gas de deriva y acopladas neumáticamente a la región de ionización, una superficie colectora de carga en el extremo de la región de deriva opuesta a la región de ionización, y un generador de campo eléctrico para proporcionar un campo eléctrico entre dicha región de ionización y dicha superficie colectora de carga con el fin de transportar iones entre ambas. La calibración incluye calentar una muestra en fase sólida de un compuesto químico calibrante para producir un gas calibrante utilizando una estufa controlada en temperatura en comunicación neumática con la región de ionización, en que el compuesto químico calibrante incluye 5-nitrovainillina, también conocida como 4-hidroxi-3-metoxi-5-nitrobenzaldehído, número CAS 6635-20-7, determinar el tiempo de deriva del compuesto químico calibrante a través de dicho espectrómetro de movilidad iónica y determinar el tiempo de derivada esperado de un compuesto químico diana utilizando una relación pre-determinada de las movilidades reducidas de dicho compuesto químico diana y dicho compuesto calibrante. La estufa controlada en temperatura se puede hacer funcionar a una temperatura entre 40 grados Celsius y el punto de fusión de 5-nitrovainillina. El gas calibrante se puede inyectar en la región de ionización utilizando un gas de soporte que incluye al menos uno de aire ambiente presurizado y aire seco presurizado. La muestra en fase sólida del compuesto químico calibrante puede tener una pureza mayor que 90%. El tiempo de deriva se puede determinar en base a la diferencia en el tiempo de llegada de la carga iónica a la superficie colectora de carga y el tiempo de un fenómeno de ionización pulsado o la apertura de una puerta de iones electrónica. El tiempo de deriva se puede desechar si una amplitud de la carga iónica del compuesto químico calibrante es menor que 1% de la amplitud de detección de la escala completa posible o mayor que 30% de la amplitud de detección de la escala completa posible. El tiempo de deriva puede desecharse si un pico de carga iónica correspondiente al ácido láctico o derivados de óxidos del mismo aparece en el espectro del tiempo de deriva con una amplitud mayor que la mitad de la amplitud del pico de carga iónica correspondiente a 5-nitrovainillina.

De acuerdo adicionalmente con el sistema descrito en esta memoria, un sistema calibra el tiempo de deriva para un espectrómetro de movilidad iónica que está abierto a la atmósfera, incluyendo el espectrómetro de movilidad iónica una región de ionización de gas con un tubo de entrada de gas de muestra y un tubo de salida de gas de muestra abierto a la atmósfera, una región de deriva con una entrada y una salida para un flujo de gas de deriva y acopladas neumáticamente a la región de ionización, una superficie colectora de carga en el extremo de la región de deriva opuesta a la región de ionización, y un generador de campo eléctrico para proporcionar un campo eléctrico entre dicha región de ionización y dicha superficie colectora de carga con el fin de transportar iones entre ambas. El sistema incluye una estufa controlada en temperatura en comunicación neumática con la región de ionización que caldea una muestra en fase sólida de un compuesto químico calibrante para producir un gas calibrante, en que el compuesto químico calibrante incluye 5-nitrovainillina, también conocida como 4-hidroxi-3-metoxi-5-nitrobenzaldehído, número CAS 6635-20-7, e incluye una unidad de análisis que determina el tiempo de deriva del compuesto químico calibrante a través de dicho espectrómetro de movilidad iónica y determina el tiempo de derivada esperado de un compuesto químico diana utilizando una relación predeterminada de las movilidades reducidas de dicho compuesto químico diana y dicho compuesto calibrante. La estufa controlada en temperatura se puede hacer funcionar a una temperatura entre 40 grados Celsius y el punto de fusión de 5-nitrovainillina. El gas calibrante se puede inyectar en la región de ionización utilizando un gas de soporte que incluye al menos uno de aire ambiente presurizado y aire seco presurizado. La muestra en fase sólida del compuesto químico calibrante puede tener una pureza mayor que 90%. El tiempo de deriva se puede determinar

en base a la diferencia en el tiempo de llegada de la carga iónica a la superficie colectora de carga y el tiempo de un fenómeno de ionización pulsado o la apertura de una puerta de iones electrónica. El tiempo de deriva se puede desechar si la amplitud de la carga iónica del compuesto químico calibrante es menor que 1% de la amplitud de detección de la escala completa posible o mayor que 30% de la amplitud de detección de la escala completa posible. El tiempo de deriva puede desecharse si un pico de carga iónica correspondiente al ácido láctico o derivados de óxidos del mismo aparece en el espectro del tiempo de deriva con una amplitud mayor que la mitad de la amplitud del pico de carga iónica correspondiente a 5-nitrovainillina.

De acuerdo adicionalmente con el sistema descrito en esta memoria, calibrar el tiempo de deriva para un espectrómetro de movilidad iónica que está abierto a la atmósfera incluye calentar una muestra en fase sólida de un compuesto químico calibrante para producir un gas calibrante utilizando una estufa controlada en temperatura en comunicación neumática con la región de ionización, en donde dicho compuesto químico calibrante 5-nitrovainillina, determinar el tiempo de deriva del compuesto químico calibrante a través del espectrómetro de movilidad iónica y determinar el tiempo de deriva esperado de un compuesto químico diana utilizando una relación predeterminada de las movilidades reducidas del compuesto químico diana y el compuesto químico calibrante. La estufa controlada en temperatura se puede hacer funcionar a una temperatura entre 40 grados Celsius y el punto de fusión de 5-nitrovainillina. El gas calibrante se puede inyectar en una región de ionización del espectrómetro de movilidad iónica utilizando un gas de soporte que incluye al menos uno de aire ambiente presurizado y aire seco presurizado. La muestra en fase sólida de compuesto químico calibrante puede tener una pureza mayor que 90%. El tiempo de deriva se puede determinar en base a la diferencia en el tiempo de llegada de la carga iónica a una superficie colectora de carga del espectrómetro de movilidad iónica y el tiempo de un fenómeno de ionización pulsado o de la apertura de una puerta de iones electrónica. El tiempo de deriva se puede desechar si una amplitud de la carga iónica del compuesto químico calibrante es menor que 1% de la amplitud de detección de la escala completa posible o mayor que 30% de la amplitud de detección de la escala completa posible. El tiempo de deriva puede desecharse si un pico de carga iónica correspondiente al ácido láctico o a derivados de óxidos del mismo aparece en el espectro del tiempo de deriva con una amplitud mayor que la mitad de la amplitud del pico de carga iónica correspondiente a 5-nitrovainillina.

Breve descripción de los dibujos

Realizaciones del sistema y método descritos en esta memoria se detallan con referencia a las varias figuras de los dibujos, en las que

La Fig. 1 es un ejemplo de un espectrómetro de movilidad iónica que puede utilizarse en relación con el sistema y método descritos en esta memoria.

La Fig. 2 es una representación de la estructura química de la molécula de 5-nitrovainillina.

La Fig. 3 es un ejemplo de un sistema dispensador de gas calibrante que puede utilizarse en relación con el sistema y método descritos en esta memoria.

La Fig. 4 es un conjunto de datos que muestran el espectro de masas de especies químicas producidas siguiendo la ionización negativa de la molécula calibrante de 5-nitrovainillina.

La Fig. 5 es un conjunto de datos que muestran la humedad dentro del espectrómetro de movilidad iónica y el porcentaje de desviación del tiempo de deriva corregido a la presión ambiente, observada, de la molécula calibrante de 5-nitrovainillina, del tiempo de deriva corregido a la presión ambiente observada de la molécula de 5-nitrovainillina bajo condiciones de aire seco cuando se mide de acuerdo con el sistema y el método descritos en esta memoria.

La Fig. 6 es un conjunto de datos que muestra la amplitud de carga iónica para una familia de muestras de gases de 5-nitrovainillina a diversos niveles de humedad dentro del espectrómetro de movilidad iónica y medidos de acuerdo con el sistema y método descritos en esta memoria.

La Fig. 7 es un conjunto de datos que demuestra que el tiempo de deriva para 5-nitrovainillina es

ampliamente independiente de la lista indicada de compuestos químicos contaminantes.

La Fig. 8 es un conjunto de datos que demuestra que el tiempo de deriva para 5-nitrovainillina es ampliamente independiente de la lista indicada de compuestos químicos contaminantes.

5

La Fig. 9 es un conjunto de datos que demuestra que el tiempo de deriva para 5-nitrovainillina depende de la presencia de ácido láctico contaminante y de sus derivados de óxidos.

Descripción detallada de diversas realizaciones

10

Haciendo referencia ahora a la Figura 1, se muestra un ejemplo de un espectrómetro de movilidad iónica (IMS) 100 que puede utilizarse en relación con el sistema y método descritos en esta memoria. El IMS incluye una región de ionización 1 acoplada a una región de deriva 2. En el extremo de la región de deriva 2, que está dispuesta enfrentada a la región de ionización 1, se encuentra una superficie colectora de carga 3a que está acoplada a un amplificador de carga 3b. La región de deriva 2 tiene una entrada y una salida para un gas de deriva 7 que es proporcionado por una bomba 6 y es secado utilizando un compuesto secante 5 tal como un tamiz molecular. El flujo de gas de deriva 7 es en dirección a la región de ionización 1. Un generador de campo eléctrico 4 puede proporcionar un campo eléctrico para transportar iones 8 entre la región de ionización 1 y la superficie colectora 3a. Por ejemplo, el generador de campo eléctrico 4 puede incluir una red divisora de la tensión.

20

La región de ionización 1 puede tener un tubo de entrada 11 de gas de muestra y un tubo de salida 12 de gas de muestra. Una bomba 10 impulsa el gas de muestra 13 desde la entrada 14 de gas de muestra. Está prevista una estufa 22 para un compuesto químico calibrante 23 con el fin de calentar el compuesto químico en fase sólida hasta una temperatura en el intervalo de 40 grados Celsius y el punto de fusión de 5-nitrovainillina, con el fin de proporcionar vapor suficiente. Una bomba 21 proporciona un gas de soporte 25 para dirigir el gas químico calibrante al tubo de entrada 11 de gas de muestra junto con gas de muestra 13.

25

El gas de soporte y el gas químico calibrante 25 son transportados a la región de ionización 1, en donde el gas químico calibrante es ionizado. Los iones 8 se derivan a la superficie colectora de carga 3a, en donde la señal es amplificada por parte del amplificador de carga 3b. El tiempo de deriva real para este compuesto químico calibrante conocido puede luego emplearse para determinar los tiempos de deriva esperados de compuestos químicos diana basado en la relación de la movilidad reducida para el compuesto químico diana y el compuesto químico calibrante mide el tiempo de deriva medido, por ejemplo utilizando un sistema de ordenador 15 y/u otra unidad de análisis, que puede incluir un software almacenado en un medio legible por ordenador acoplado al amplificador de carga 3b y/o acoplado de otro modo al espectrómetro de movilidad iónica para recibir información del mismo.

30

35

Haciendo referencia ahora a la Figura 2, se muestra un diagrama de la molécula para el compuesto químico calibrante 5-nitrovainillina. El nombre IUPAC es 4-hidroxi-3-metoxi-5-nitrobenzaldehído. El número CAS es 6635-20-7. La fórmula química es $C_8H_7NO_5$.

40

Haciendo referencia ahora a la Figura 3, se muestra un ejemplo de una realización de sistema dispensador para el compuesto químico calibrante que se puede utilizar en relación con el sistema y método descritos en esta memoria. El compuesto químico calibrante en fase sólida está contenido dentro de la cápsula 23. La cápsula 23 está contenida dentro de una envoltura caldeada o estufa 22 que es calentada por un dispositivo calefactor eléctrico 27. La estufa 22 es calentada hasta una temperatura entre 40 grados Celsius y el punto de fusión de 5-nitrovainillina para proporcionar gas calibrante procedente de la presión de vapor del compuesto químico calibrante. Una bomba 21 proporciona un gas de soporte que incluye aire ambiente o aire secado para producir un flujo de gas de soporte y gas químico calibrante en un tubo 24 que está en comunicación neumática con el tubo 11 de toma de muestras de gas. Una válvula 28, que puede incluir al menos una de una válvula de escape y una válvula de cierre operada eléctricamente, se utiliza para evitar que el gas químico calibrante penetre en el tubo 11 de toma de muestras de gas entre ciclos de calibración del espectrómetro de movilidad iónica. El gas de soporte combinado y el gas calibrante químico 25 se combinan adicionalmente con una muestra de gas de aire ambiente en el tubo de toma de muestras de gas y son transportados a la región de ionización del espectrómetro de movilidad iónica.

45

50

55

Haciendo referencia ahora a la Figura 4, se muestra un ejemplo de datos que muestra el espectro de masas de especies moleculares producidas como resultado de la ionización negativa de la molécula de 5-nitrovainillina. La especie observada incluye 5-nitrovainillina, masa 197, y especies estrechamente relacionadas con hasta 3 átomos de hidrógeno, añadidos o separados. En un espectrómetro de movilidad iónica todas estas especies pueden aparecer como una única sustancia, esencialmente con la misma movilidad que la 5-nitrovainillina.

Haciendo referencia ahora a la Figura 5, se muestra un ejemplo de datos que muestra la sensibilidad del tiempo de deriva de 5-nitrovainillina al nivel de la humedad dentro del espectrómetro de movilidad iónica. Puede ser deseable mantener lo más pequeño posible el cambio en el tiempo de deriva con la humedad. La figura muestra el cambio en la desviación del tiempo de deriva corregido a la presión ambiente en el porcentaje de humedad indicado, del tiempo de deriva corregido a la presión ambiente de 5-nitrovainillina bajo condiciones de aire seco. Los espectrómetros de movilidad iónica pueden mantener aire con un nivel de humedad bastante por debajo de 1 por ciento para evitar cambios en los tiempos de deriva de compuestos químicos diana. En el caso de 5-nitrovainillina, el cambio en el tiempo de deriva bajo estas condiciones es sólo de aproximadamente 0,18%.

Haciendo referencia ahora a la Figura 6, se muestra un ejemplo de datos que muestra el efecto de la sensibilidad de la amplitud de carga negativa de 5-nitrovainillina sobre el nivel de humedad dentro del espectrómetro de movilidad iónica. Puede ser deseable mantener lo más pequeño posible el cambio en la amplitud de carga con la humedad de la 5-nitrovainillina.

Haciendo referencia ahora a las Figuras 7 y 8, se muestran ejemplos de datos que demuestran la variación en el tiempo de deriva de 5-nitrovainillina en presencia de una diversidad de especies contaminantes químicas indicadas. Las bandas horizontales en las figuras muestran el intervalo típico esperado de valores (la "ventana") para el tiempo de deriva de 5-nitrovainillina sin la presencia de especies contaminantes. Es deseable que el cambio en el tiempo de deriva de 5-nitrovainillina en presencia de especies contaminantes sea lo más pequeño posible. En muchos casos, el artículo de ensayo que emitía las especies contaminantes se presentaba de forma repetida al tubo de entrada de gas de muestra para someter a ensayo el efecto del aumento acumulado de contaminación. Estos datos demuestran que para estas especies sometidas a ensayo, el tiempo de deriva de 5-nitrovainillina se ve poco afectado.

Haciendo referencia ahora a la Figura 9, se muestra un ejemplo de datos que demuestra el efecto de la presencia de ácido láctico o de sus derivados de óxidos sobre el tiempo de deriva de 5-nitrovainillina. En este ejemplo, se puede observar que el tiempo de deriva de la 5-nitrovainillina se ve significativamente afectado por el ácido láctico o sus derivados de óxidos. Esto es un indicio de que el software del instrumento y/u otra unidad analítica pueden considerar la presencia de ácido láctico o sus derivados de óxidos. Una opción consiste en realizar una corrección en el tiempo de deriva en base a la concentración observada de ácido láctico o sus derivados de óxido. Una segunda opción es no aceptar el tiempo de deriva de 5-nitrovainillina según se mide y repetir periódicamente la medición hasta que la concentración de ácido láctico o sus derivados de óxidos haya disminuido por debajo de un nivel predeterminado. Una tercera opción consiste en incrementar la concentración de 5-nitrovainillina consistente con la concentración observada del ácido láctico o sus derivados con el fin de reducir el error en el tiempo de deriva.

REIVINDICACIONES

- 1.- Un método para calibrar el tiempo de deriva para un espectrómetro de movilidad iónica que está abierto a la atmósfera, que comprende:
- 5 calentar una muestra en fase sólida de un compuesto químico calibrante para producir un gas calibrante utilizando una estufa controlada en temperatura en comunicación neumática con una región de ionización del espectrómetro de movilidad iónica, en donde dicho compuesto químico calibrante incluye 5-nitrovainillina;
- 10 determinar el tiempo de deriva de dicho compuesto químico calibrante a través de dicho espectrómetro de movilidad iónica; y
- determinar el tiempo de deriva esperado de un compuesto químico diana utilizando una relación predeterminada de las movilidades reducidas de dicho compuesto químico diana y dicho compuesto químico calibrante.
- 15 2.- El método de la reivindicación 1, en el que el espectrómetro de movilidad iónica incluye una región de ionización de gas con un tubo de entrada de gas de muestra y un tubo de salida de gas de muestra abierto a la atmósfera, una región de deriva con una entrada y una salida para un flujo de gas de deriva y que están neumáticamente acopladas a la región de ionización, una superficie colectora de carga en el extremo de la región de deriva opuesta a la región de ionización, y un generador de campo eléctrico para proporcionar un campo
- 20 eléctrico entre dicha región de ionización y dicha superficie colectora de carga con el fin de transportar iones entre ambas.
- 3.- El método de la reivindicación 2, en el que dicha estufa controlada en temperatura se hace funcionar a una temperatura entre 40 grados Celsius y el punto de fusión de 5-nitrovainillina.
- 25 4.- El método de la reivindicación 2, en el que dicho gas calibrante se inyecta en dicha región de ionización utilizando un gas de soporte que incluye al menos uno de aire ambiente presurizado y aire seco presurizado.
- 5.- El método de la reivindicación 2, en el que dicha muestra en fase sólida de compuesto químico calibrante tiene una pureza mayor que 90%.
- 30 6.- El método de la reivindicación 2, en el que dicho tiempo de deriva se determina en base a la diferencia en el tiempo de llegada de la carga iónica a dicha superficie colectora de carga y el tiempo de un fenómeno de ionización pulsado o la apertura de una puerta de iones electrónica.
- 35 7.- El método de la reivindicación 2, en el que dicho tiempo de deriva se desecha si una amplitud de la carga iónica del compuesto químico calibrante es menor que 1% de una amplitud de detección de la escala completa posible o mayor que 30% de la amplitud de detección de la escala completa posible.
- 40 8.- El método de la reivindicación 2, en el que dicho tiempo de deriva se desecha si un pico de carga iónica correspondiente al ácido láctico o a derivados de óxidos del mismo aparece en el espectro del tiempo de deriva con una amplitud mayor que la mitad de la amplitud del pico de carga iónica correspondiente a 5-nitrovainillina.
- 9.- Un sistema para calibrar el tiempo de deriva, que comprende:
- 45 un espectrómetro de movilidad iónica que está abierto a la atmósfera, incluyendo el espectrómetro de movilidad iónica una región de ionización de gas con un tubo de entrada de gas de muestra y un tubo de salida de gas de muestra abierto a la atmósfera, una región de deriva con una entrada y una salida para un flujo de gas de deriva y que están neumáticamente acopladas a la región de ionización, una superficie colectora de carga en el extremo de la región de deriva opuesta a la región de ionización, y un generador de campo eléctrico para proporcionar un campo eléctrico entre dicha región de ionización y dicha
- 50 superficie colectora de carga con el fin de transportar iones entre ambas;
- una estufa controlada en temperatura en comunicación neumática con dicha región de ionización que calienta una muestra en fase sólida de un compuesto químico calibrante para producir un gas calibrante, en donde dicho compuesto químico calibrante incluye 5-nitrovainillina; y
- 55 una unidad de análisis que determina el tiempo de deriva de dicho compuesto químico calibrante a través

de dicho espectrómetro de movilidad iónica y determina el tiempo de deriva esperado de un compuesto químico diana utilizando una relación predeterminada de las movilidades reducidas de dicho compuesto químico diana y dicho compuesto químico calibrante.

- 5 10.- El sistema de la reivindicación 9, en el que dicha estufa controlada en temperatura se hace funcionar a una temperatura entre 40 grados Celsius y el punto de fusión de 5-nitrovainillina.
- 11.- El sistema de la reivindicación 9, en el que dicho gas calibrante se inyecta en dicha región de ionización utilizando un gas de soporte que incluye al menos uno de aire ambiente presurizado y aire seco presurizado.
- 10 12.- El sistema de la reivindicación 9, en el que dicha muestra en fase sólida de compuesto químico calibrante tiene una pureza mayor que 90%.
- 13.- El sistema de la reivindicación 9, en el que dicho tiempo de deriva se determina en base a la diferencia en el tiempo de llegada de la carga iónica a dicha superficie colectora de carga y el tiempo de un fenómeno de ionización pulsado o la apertura de una puerta de iones electrónica.
- 15 14.- El sistema de la reivindicación 10, en el que dicho tiempo de deriva se desecha si la amplitud de la carga iónica del compuesto químico calibrante es menor que 1% de la amplitud de detección de la escala completa posible o mayor que 30% de la amplitud de detección de la escala completa posible.
- 20 15.- El sistema de la reivindicación 10, en el que dicho tiempo de deriva se desecha si un pico de carga iónica correspondiente al ácido láctico o a derivados de óxidos del mismo aparece en el espectro del tiempo de deriva con una amplitud mayor que la mitad de la amplitud del pico de carga iónica correspondiente a 5-nitrovainillina.

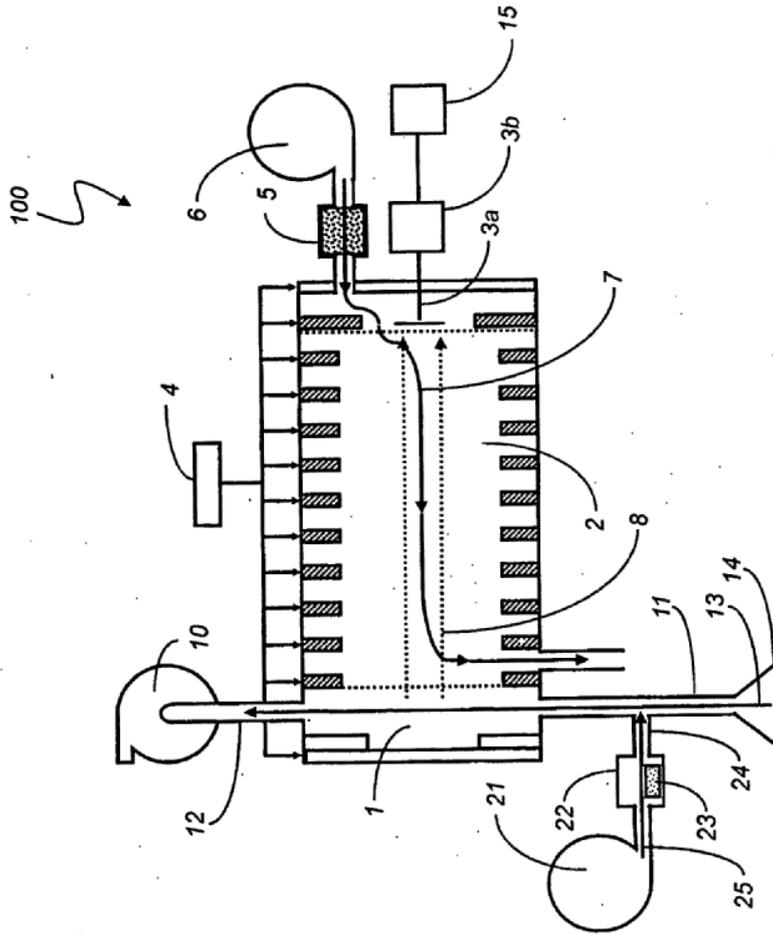


Figura 1

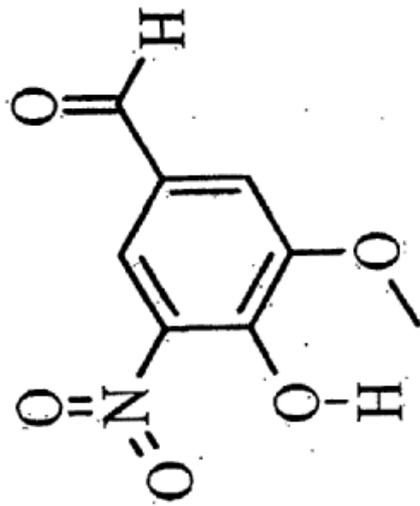


Figura 2

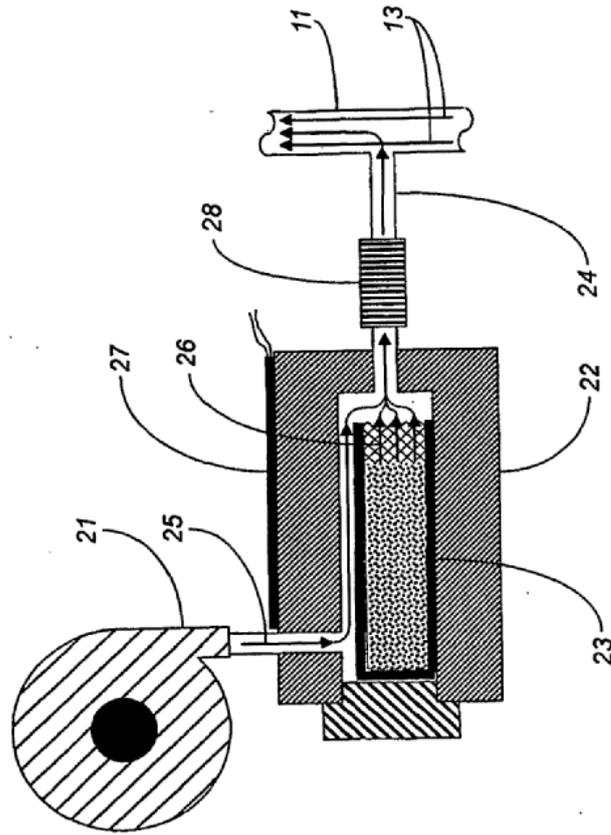


Figura 3

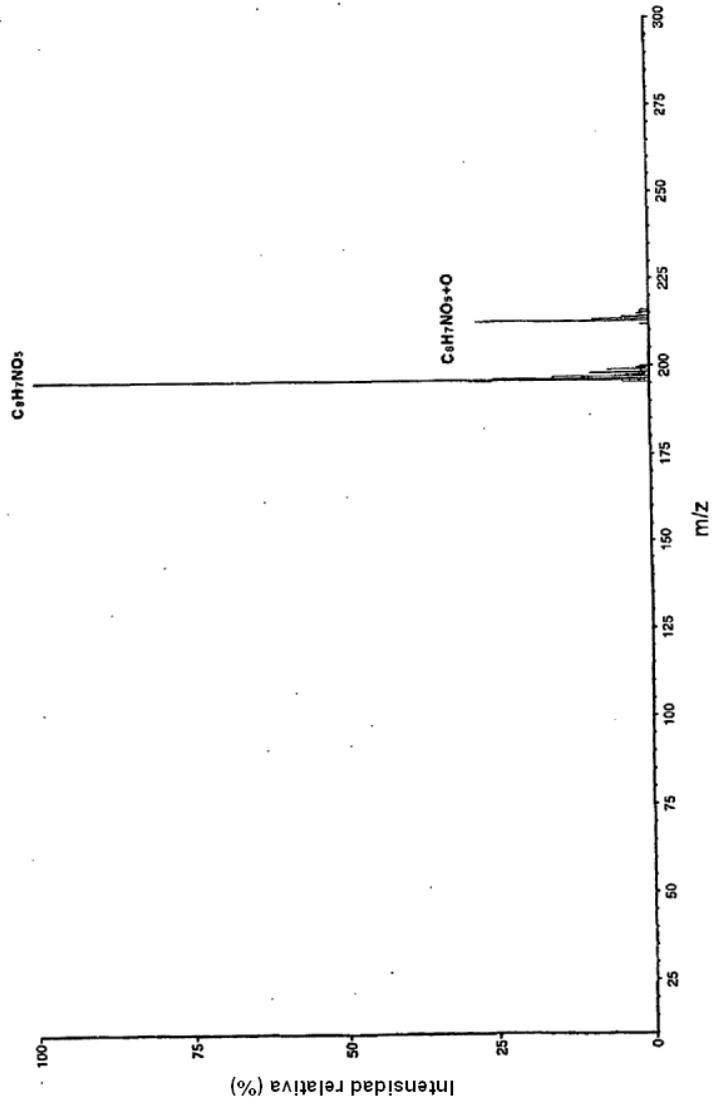


Figura 4

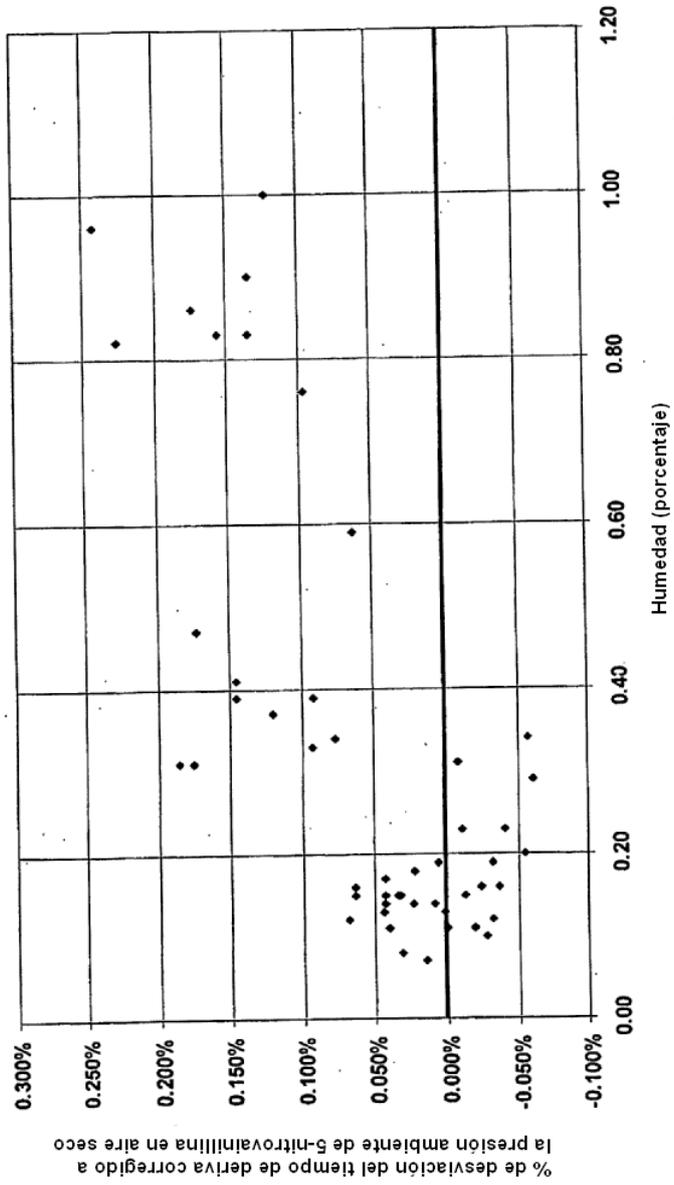


Figura 5

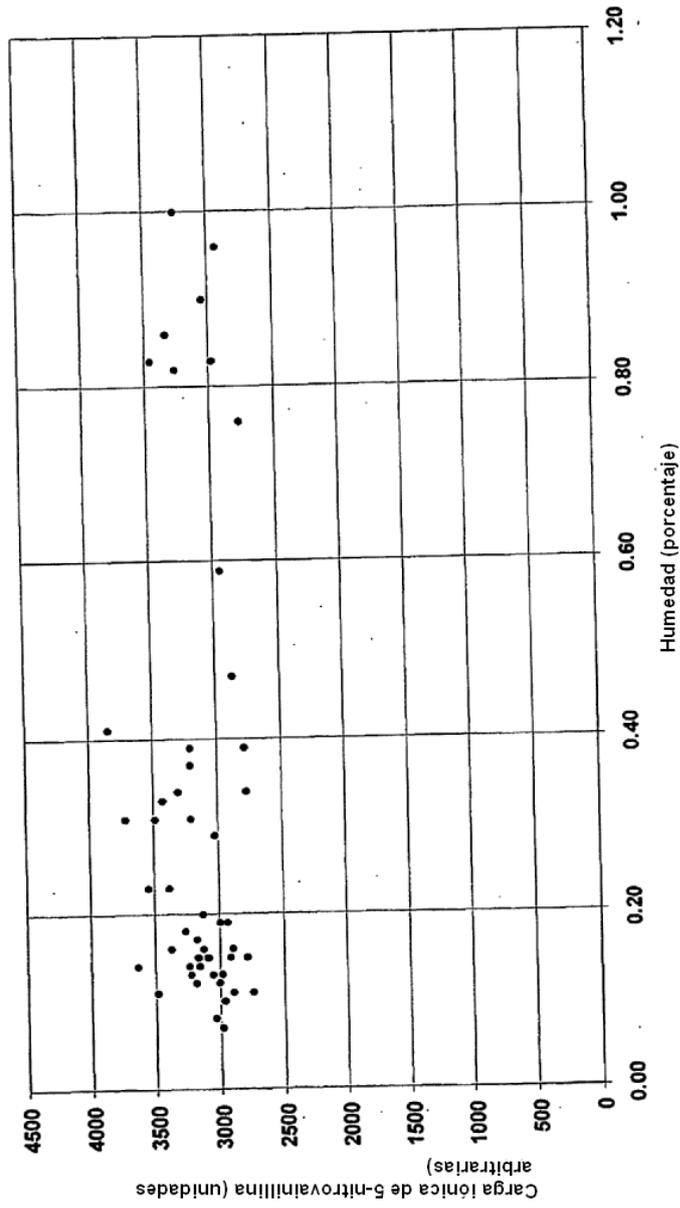


Figura 6

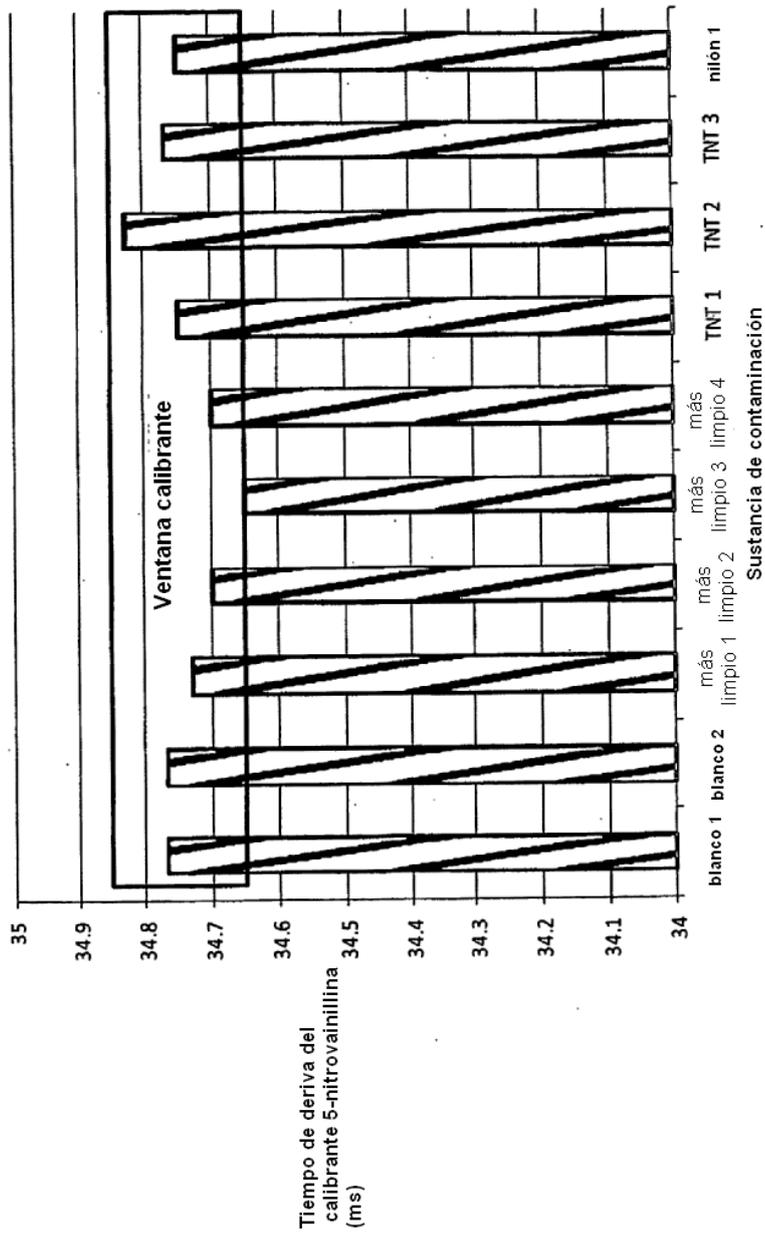


Figura 7

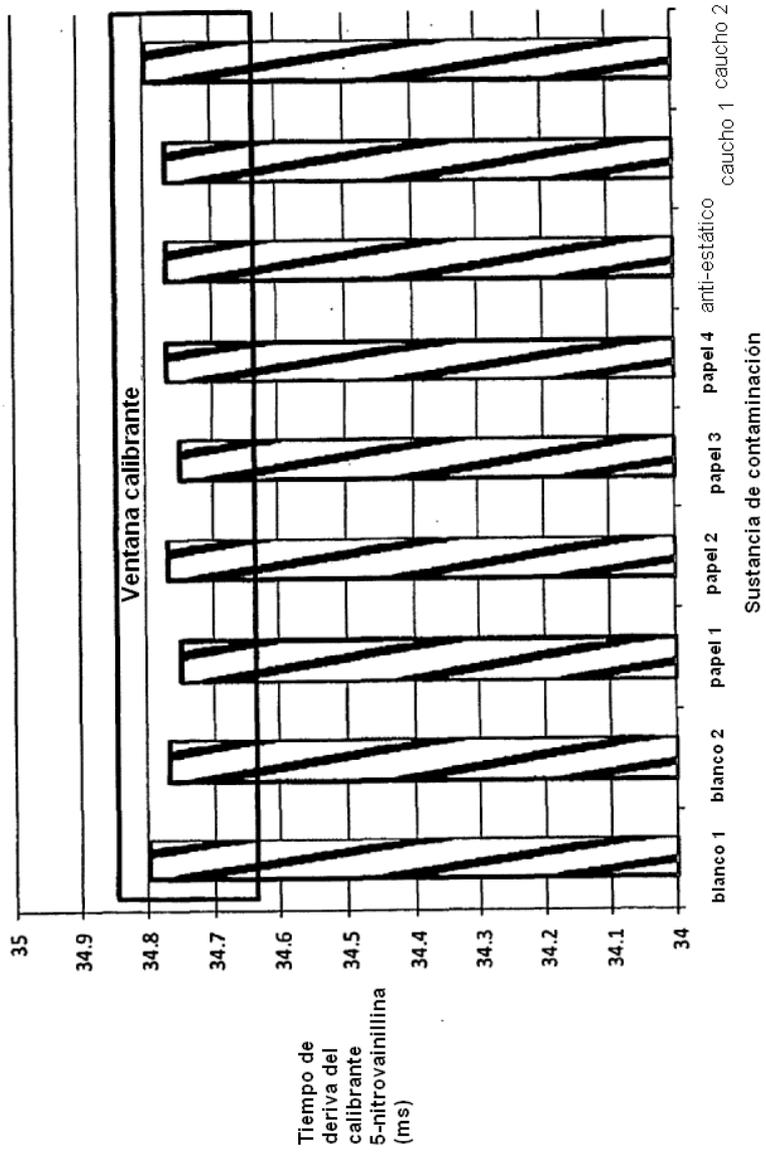


Figura 8

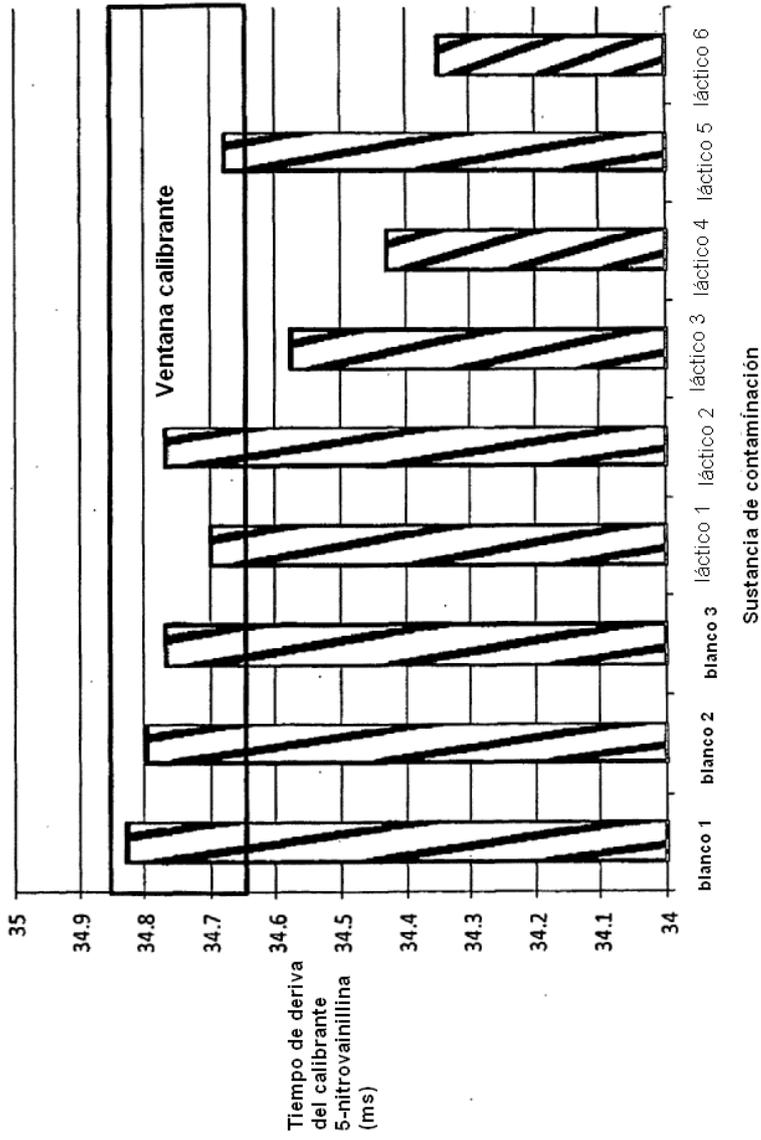


Figura 9