

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 773 134**

51 Int. Cl.:

H01J 49/00 (2006.01)

H01J 49/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.05.2014 E 14168583 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2019 EP 2819148**

54 Título: **Ionización de electrones (EI) utilizando diferentes energías EI**

30 Prioridad:

24.06.2013 US 201313925470

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

09.07.2020

73 Titular/es:

**AGILENT TECHNOLOGIES, INC. (100.0%)
A Delaware Corporation 5301 Stevens Creek Blvd.
Santa Clara, California 95051, US**

72 Inventor/es:

**PREST, HARRY F.;
KERNAN, JEFFREY T. y
WANG, MINGDA**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 773 134 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

Ionización de electrones (EI) utilizando diferentes energías EI

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a la ionización de electrones (EI) tal como se utiliza en la espectrometría de masas y, más particularmente, a la adquisición de espectros de masas mediante la realización de EI a diferentes energías de electrones.

El documento US 2006/0243901 A1 describe un método de análisis para espectrometría.

10 Un análisis modelo de superficies iónicas para espectrómetros de masas dinámicos se analiza en Zavilopu et al. "An upgraded ion source for a mass spectrometer", Instruments and Experimental Techniques 55, pg. 65-71, XP035014252.

Los espectros de masas de algunas amidas se describen en Allegretti et al. "Mass spectrometry as a valuable tool for the study of tautomerism of amides and thioamides", THEOCHEM 589-590, pg. 161-170, XP027123753.

El documento WO 2014/1284622 (que se ha publicado después de la fecha de presentación del presente documento) describe un aparato analítico con ionización por impacto de electrones.

15 La guía del usuario de espectrometría de masas se encuentra en "Voyager Biospectrometry Workstation - User Guide", agosto de 2000 (08-2000), XP055287288, recuperada de Internet, en la URL: http://www.niu.edu/analyticallab/_pdf/maldi/voyager-v5l-usersguide.pdf.

20 Park Chang et al: "Effect of magnetic field in electron-impact ion sources and simulation of electron trajectories", Review of scientific instruments, AIP, Melville, NY, EE. UU., vol. 77, n.º 8, 22 de agosto de 2006 (22-08-2006), páginas 85107-085107, analiza los efectos del campo magnético para las fuentes de iones de impacto electrónico junto con un espectrómetro de masas cuádruple.

Antecedentes

25 Un sistema de espectrometría de masas (MS) incluye en general una fuente de iones para componentes ionizantes de una muestra de interés, un analizador de masas para separar los iones en función de sus diferentes relaciones masa carga (o relaciones m/z o, de manera más simple, "masas"), un detector de iones para contar los iones separados, y componentes electrónicos para procesar señales de salida del detector de iones según las necesidades para producir un espectro de masas que pueda interpretar un usuario. Habitualmente, el espectro de masas es una serie de picos indicativos de la abundancia relativa de iones detectados en función de sus relaciones m/z. El espectro de masas puede utilizarse para determinar las estructuras moleculares de componentes de la muestra, permitiendo así que la muestra se caracterice de manera cualitativa y cuantitativa.

30 Un ejemplo de una fuente de iones es una fuente de ionización de electrones (EI). En una fuente de EI típica, se introduce material de muestra en una cámara en forma de vapor molecular. Se utiliza un filamento calentado para emitir electrones energéticos, que se coliman y aceleran como un haz en la cámara bajo la influencia de una diferencia de potencial impresa entre el filamento y un ánodo. El material de muestra se introduce en la cámara a lo largo de una ruta que se cruza con la ruta del haz de electrones. La ionización del material de muestra se produce como resultado del haz de electrones que bombardea el material de muestra en la región donde se cruzan la muestra y las rutas de electrones. La reacción primaria del proceso de ionización puede describirse mediante la siguiente relación: $M + e^- \rightarrow M^{*+} + 2e^-$, donde M designa una molécula de analito, e^- designa un electrón, y M^{*+} designa el ion molecular resultante. Es decir, los electrones se acercan a una molécula lo suficientemente cerca como para hacer que la molécula pierda un electrón por repulsión electrostática y, en consecuencia, se forma un ion positivo con carga única. Una diferencia de potencial se emplea para atraer los iones formados en la cámara hacia una abertura de salida, después de lo cual el haz de iones resultante se acelera hacia un dispositivo aguas abajo como el analizador de masas o primero hacia un componente intermedio como una guía de iones, filtro de masa, etc.

35 La muestra puede introducirse en la fuente de EI mediante diversas técnicas. En un ejemplo, un cromatógrafo de gases (GC) está interconectado con la MS de manera que la salida de muestra de la columna GC (que contiene componentes de muestra separados cromatográficamente) actúa como entrada de muestra en la fuente de iones. El último sistema se denomina con frecuencia sistema GC/MS. La cromatografía de gases (GC) implica la separación analítica de una muestra vaporizada o en fase gaseosa que se inyecta en una columna cromatográfica. La muestra se inyecta en la corriente de gas portador y la mezcla resultante de muestra-gas portador fluye a través de la columna. Durante el flujo de la columna, la muestra encuentra una fase estacionaria (un recubrimiento o relleno), que hace que diferentes componentes de la muestra se separen de acuerdo con diferentes afinidades con la fase estacionaria. Los componentes separados eluyen de la salida de la columna en momentos diferentes. Esto permite que la MS ionice los componentes separados por separado y analice los diferentes conjuntos de iones producidos a partir de los componentes separados por separado, lo que puede mejorar significativamente la precisión del análisis y la capacidad de identificar compuestos químicos.

En las operaciones de EI ha sido habitual utilizar una energía de electrones constante que generalmente se establece en 70 eV. Esto se debe a que una amplia variedad de compuestos tiene una fragmentación óptima a 70 eV, significando "óptima" un alto grado de fragmentación útil para la identificación y una gran sección transversal disponible para la ionización en general, lo que da como resultado una señal de iones total abundante. El nivel de energía predeterminado de 70 eV se ha empleado para construir amplias bibliotecas espectrales. Sin embargo, 70 eV no es la energía óptima para todos los compuestos de interés. En particular este nivel de energía más bien alto, en comparación con el potencial de ionización de muchos tipos de moléculas, tiende a producir pocos de los iones de mayor masa que son útiles para la identificación química, experimentos precisos de espectrometría de masas y MS/MS en tándem o experimentos relacionados que implican fragmentación consecutiva. En particular, la ionización dura efectuada a 70 eV tiende a producir pocos iones moleculares (o poliatómicos). Los iones moleculares y otros iones de mayor masa son muy útiles, pero se discriminan en la operación de alta energía de la EI convencional. Los electrones de menor energía (menos de 70 eV) pueden producir menos fragmentación (ionización más suave) cuando las vías de fragmentación competidoras requieren más ionización energética. Por lo tanto, en comparación con la ionización convencional a 70 eV, la ionización a menor energía puede favorecer la formación de iones moleculares o al menos más iones de alta masa, preservando así más información sobre la estructura química y facilitando la identificación de compuestos desconocidos.

La mecánica cuántica ha demostrado que la sección transversal para el impacto de electrones asciende linealmente a energía de electrones a medida que la energía de electrones se acerca al potencial de ionización, o potencial de aparición (la mínima energía de electrones requerida para producir un ion a partir de un átomo o molécula en fase gaseosa). Esto significa que a medida que se reduce la energía del electrón ionizante, el rendimiento de iones del proceso de ionización también se reduce, y finalmente desaparece a medida que la energía de electrones cae por debajo del potencial de ionización. Se ha demostrado que esta es una función casi lineal a medida que la energía se acerca al potencial de ionización. De este modo, una metodología de EI de menor energía parecería poco práctica. Cuando se requiere ionización a energías más bajas, un investigador generalmente descarta la EI y en su lugar recurre a una técnica convencional de ionización suave como la ionización química (CI). Diversos instrumentos de MS tienen fuentes de iones capaces de cambiar entre EI y CI, añadiendo costes y complejidad.

En vista de lo anterior, existe la necesidad de fuentes de EI capaces de ionizar materiales de muestra en una variedad de energías, tanto por debajo como por encima de 70 eV, de manera eficaz, convirtiendo la EI en un enfoque más universal para las operaciones de ionización. También existe la necesidad de fuentes de EI capaces de formar preferentemente una abundancia de iones moleculares y/u otros iones de alta masa favorables para experimentos que impliquen compuestos específicos, clases de compuestos y matrices de muestra. También existe la necesidad de métodos de ionización y adquisición de datos espectrales que exploten la capacidad de realizar EI en una variedad de energías.

Compendio

Para abordar los problemas anteriores, en su totalidad o en parte, y/u otros problemas que puedan haber sido observados por expertos en la técnica, la presente descripción proporciona métodos, procesos, sistemas, aparatos, instrumentos y/o dispositivos, como se describe a modo de ejemplo en las implementaciones indicadas a continuación.

La presente invención está definida en las reivindicaciones independientes.

Según una realización, un método para adquirir datos espectrales de masas incluye: producir un haz de electrones en una fuente de ionización de electrones (EI) en una primera energía de electrones; introducir una muestra que comprende un analito de interés en la fuente de EI; irradiar la muestra con el haz de electrones en la primera energía de electrones para producir primeros iones analito a partir del analito de interés; transmitir los primeros iones analito a un analizador de masas para generar un primer espectro de masas correlacionado con la primera energía de electrones; ajustar la energía de electrones a una segunda energía de electrones diferente de la primera energía de electrones; irradiar la muestra con el haz de electrones en la segunda energía de electrones para producir segundos iones analito a partir del analito de interés; y transmitir los segundos iones analito al analizador de masas para generar un segundo espectro de masas correlacionado con la segunda energía de electrones.

Según otra realización, un método para adquirir datos espectrales de masas incluye: seleccionar al menos una primera energía de electrones y una segunda energía de electrones en la que va a operar una fuente de ionización de electrones (EI), en donde la segunda energía de electrones es diferente de la primera energía de electrones; producir un haz de electrones en la fuente de EI; introducir una muestra en la fuente de EI, en donde se sabe que la muestra incluye, o se sospecha que incluye, al menos un primer analito de interés y un segundo analito de interés; irradiar la muestra con el haz de electrones en la primera energía de electrones para producir un primer conjunto de iones; transmitir el primer conjunto de iones desde la fuente de EI; ajustar la energía de electrones a la segunda energía de electrones; irradiar la muestra con el haz de electrones en la segunda energía de electrones para producir un segundo conjunto de iones; y transmitir el segundo conjunto de iones desde la fuente de EI, en donde la primera energía de electrones se selecciona para producir preferentemente un primer ion analito objetivo conocido por ser característico del primer analito de interés, y la segunda energía de electrones se selecciona para producir preferentemente un segundo ion analito objetivo conocido por ser característico del segundo analito de interés.

Según otra realización, se configura un espectrómetro de masas para realizar cualquiera de los métodos descritos en la presente memoria.

5 Otros dispositivos, aparatos, sistemas, métodos, características y ventajas de la invención serán, o llegarán a ser, evidentes para un experto en la técnica al examinar las siguientes figuras y la descripción detallada. Se pretende que todos esos sistemas, métodos, características y ventajas adicionales estén incluidos en esta descripción, que estén dentro del alcance de la invención, definida por las reivindicaciones adjuntas.

De acuerdo con la invención, se proporciona un método, definido en la reivindicación 1, para adquirir datos espectrales de masas. De acuerdo con la invención, también se proporciona una fuente de iones definida en la reivindicación 10 y un sistema de espectrometría de masas que comprende la ionización electrónica inventiva.

10 Breve descripción de los dibujos

La invención se puede entender mejor haciendo referencia a las siguientes figuras. Los componentes en las figuras no están necesariamente a escala, haciéndose hincapié mejor en ilustrar los principios de la invención. En las figuras, los mismos números de referencia designan partes correspondientes en las diferentes vistas.

15 La figura 1 es un diagrama de flujo que ilustra un ejemplo de un método para adquirir datos espectrales de masas según una realización.

La figura 2 es un diagrama de flujo que ilustra un ejemplo de un método para adquirir datos espectrales de masas según otra realización.

20 La figura 3 es una vista esquemática de un ejemplo de un sistema de espectrometría de masas (MS) en el que se pueden implementar métodos descritos en la presente memoria y se pueden proporcionar fuentes de iones descritas en la presente memoria.

La figura 4 es una vista en perspectiva de un ejemplo de una fuente de iones según algunas realizaciones.

La figura 5 es una vista en sección transversal en perspectiva de la fuente de iones ilustrada en la figura 4.

La figura 6 es una vista esquemática de una parte de la fuente de iones ilustrada en las figuras 4 y 5 según otra realización.

25 La figura 7 ilustra espectros de masas para n-tetracontano adquirido mediante EI con 70 eV (espectro superior) y 11 eV (espectro inferior) de energías de electrones, respectivamente.

La figura 8 ilustra espectros de masas para 2,2', 3,4', 6,6'-hexacloro-1,1'-bifenilo adquirido mediante EI con 70 eV (espectro superior) y 13 eV (espectro inferior) de energías de electrones, respectivamente.

Descripción detallada

30 La presente descripción está dirigida a la espectrometría de masas (MS) en la que se emplea ionización de electrones (EI) como técnica de ionización. La presente descripción describe métodos y fuentes de EI en los que se implementa EI a diferentes energías de electrones, no solo a 70 eV sino también a energías inferiores y/o superiores a 70 eV. Este enfoque tiene en cuenta que varios analitos de interés no tienen exactamente la misma pendiente para el rendimiento de ionización frente a la energía EI a medida que se acercan al umbral de ionización, y que los iones moleculares y otros iones de alta masa a menudo están ausentes de los espectros producidos utilizando EI de 70-eV convencional. p. ej., se puede determinar que ionizar un analito dado a 10 eV produce la abundancia más favorable de un ion molecular, mientras que ionizar un analito diferente a 20 eV produce la abundancia más favorable de un ion molecular para ese analito. En ese caso, según la presente descripción, la fuente de EI puede programarse para ionizar el primer analito a 10 eV y el segundo analito a 20 eV. La ionización a dos energías de electrones diferentes se puede hacer en dos experimentos distintos (muestras), o durante el curso de un solo experimento. En este último caso, p. ej., la muestra se puede introducir en la fuente de EI como una elución de una columna de cromatografía (habitualmente, una cromatografía de gases, o columna GC, de modo que el primer analito y el segundo analito se hayan separado por tiempo de retención y entren así secuencialmente en la fuente de EI. Los niveles de energía de electrones, y el tiempo y la duración de la aplicación de dichos niveles, pueden programarse en la fuente de EI para que la fuente de EI irradie el primer analito a 10 eV, ajuste el haz de electrones, y luego irradie el segundo analito a 20 eV.

De acuerdo con la invención, la operación de la fuente de EI con energías de electrones ajustadas o variadas se utiliza para estudiar un analito en un rango de energías de electrones para encontrar una energía de electrones que sea óptima para formar un ion molecular particular o un ion fragmento a partir de dicho analito, mejorando así la identificación y otros atributos. p. ej., durante el tiempo de elución cromatográfica de un analito (p. ej., seis segundos), la energía de electrones puede cambiarse o ajustarse (p. ej., cada segundo) a diferentes valores (incluyendo, p. ej., la energía de 70 eV convencional) para determinar características moleculares en función de la energía de electrones utilizada para la ionización. El ajuste puede implicar, p. ej., cambiar de un valor inicial a dos o más valores sucesivamente más altos o más bajos (p. ej., 10 eV, 20 eV, 30 eV, 40 eV, ...), o alternar entre un valor alto y un valor bajo (p. ej., 50 eV, 20 eV, 50 eV, 20 eV, ...) o alternar a través de tres o más valores diferentes (p. ej., 10 eV, 20 eV,

50 eV, 10 eV, 20 eV, 50 eV, ...).

Estos métodos pueden utilizarse para compilar amplias bibliotecas (o bases de datos, o tablas de búsqueda, etc.) para una amplia variedad de analitos diferentes. Las bibliotecas pueden contener datos que, para cada analito, asocian espectros de masas con las energías EI utilizadas para generar los respectivos espectros, y/o asocian iones analito objetivo con las energías EI utilizadas para generar los respectivos iones analito objetivo. En el contexto actual, un ion analito "objetivo" es en general cualquier ion conocido o considerado como característico de un analito dado, es decir, un ion de alto valor analítico para determinar la identidad de un analito dado. Dependiendo del analito, un ion analito objetivo a menudo puede ser un ion molecular o un ion de alta masa, pero también puede ser un ion fragmento de menor masa. En el contexto actual, un ion de alta masa es un ion que tiene una masa cercana a la masa molecular del analito a partir del cual se formó el ion de alta masa. Una energía EI que produce una gran abundancia del ion analito objetivo puede denominarse en la presente memoria como una energía de electrones "objetivo" para dicho ion analito objetivo.

Los métodos y las fuentes de EI descritos en la presente memoria permiten así que la fuente de EI implemente ionización dura o ionización suave, y cambie entre ionización dura e ionización suave (incluso durante el mismo experimento), según se desee o se necesite para optimizar los procesos de ionización y análisis de masas para un analito o conjunto de analitos dado. De acuerdo con la presente descripción, la fuente de EI puede emplearse en muchos casos en los que convencionalmente se descarta EI a favor de un proceso de ionización suave convencional tal como ionización química (CI). Por consiguiente, la fuente de EI y los métodos descritos en la presente memoria hacen que la fuente de EI sea un dispositivo de ionización más universal en comparación con otros dispositivos como fuentes de CI y fuentes de EI convencionales.

En realizaciones habituales, la fuente de EI incluye un cátodo o filamento que emite electrones por emisión termiónica. Los electrones emitidos se enfocan en un haz de electrones por una diferencia de potencial entre el cátodo y un ánodo, y opcionalmente también por la aplicación de un campo magnético. La energía del haz de electrones se puede ajustar ajustando el voltaje aplicado al filamento, ajustando así la corriente a través del filamento. En algunas realizaciones, el haz de electrones puede ajustarse en un rango de 9 eV a 150 eV. Las energías de electrones inferiores a 70 eV, p. ej., en un intervalo de 9 eV a 25 eV, pueden considerarse dentro del régimen de ionización suave. La presente descripción proporciona fuentes de EI capaces de implementar EI de manera efectiva en estos intervalos de energías de electrones. Incluso a energías muy bajas, las fuentes de EI descritas en la presente memoria son capaces de producir un haz de electrones con una intensidad y un rendimiento de ionización suficientes para muchos experimentos. Un ejemplo no limitativo de una fuente de EI se describe a continuación y se ilustra en las figuras 4 y 5.

A continuación se describirá un ejemplo de un método para adquirir datos espectrales de masas según una realización. El método puede implementarse operando un espectrómetro de masas (MS) que incluye una fuente de EI y un analizador de masas, como se describe mediante el siguiente ejemplo y se ilustra en la figura 3. En este método, la fuente de EI produce un haz de electrones en una primera energía de electrones. Una muestra que incluye un analito de interés se introduce en la fuente de EI. En algunas realizaciones, la fuente de EI puede interconectarse con un cromatógrafo, habitualmente, un GC, en cuyo caso se hace fluir la muestra hacia la fuente de EI desde la columna GC (o desde una línea de transferencia que interacciona la columna GC con una entrada de muestra de la fuente de EI. La muestra se dirige a la fuente de EI para interactuar con el haz de electrones. Por consiguiente, el haz de electrones irradia la muestra (los electrones bombardean la muestra) en la primera energía de electrones para producir primeros iones analito del analito de interés. A medida que se forman los primeros iones analito, se transmiten desde una salida de iones de la fuente de EI al analizador de masas por medios apropiados apreciados por los expertos en la técnica. La transmisión de iones "al analizador de masas" no solo implica la transmisión de los iones directamente al analizador de masas, sino también la transmisión de iones a uno o más dispositivos de procesamiento de iones intervinientes (guías de iones, filtros de masa, células de colisión, trampas de iones, formadores de haces, etc.) que pueden estar presente y después finalmente al analizador de masas. El analizador de masas separa y detecta los primeros iones analito, y se genera un espectro de masas de los primeros iones analito, de acuerdo con principios conocidos.

Mientras el material de muestra aún reside en la fuente de EI, o mientras la muestra continúa fluyendo hacia la fuente de EI, la energía de electrones se ajusta a una segunda energía de electrones distinta a la primera energía de electrones. Después, el haz de electrones irradia la muestra en la segunda energía de electrones para producir segundos iones analito a partir del analito de interés. A medida que se forman los segundos iones analito, se transmiten al analizador de masas y se genera un espectro de masas de los segundos iones analito.

Como se ha descrito anteriormente, en algunas realizaciones, el haz de electrones se puede alternar entre la primera energía de electrones y la segunda energía de electrones una o más veces. Además, el haz de electrones puede ajustarse a más de dos energías de electrones diferentes para generar espectros de masas adicionales que están basados en energías de electrones adicionales.

En algunas realizaciones, cada espectro de masa generado puede almacenarse como datos de correlación en una memoria. Los datos de correlación pueden correlacionar cada espectro de masas con la energía de electrones utilizada para generar el espectro. La memoria puede ser parte de un controlador (p. ej., un controlador u ordenador basado en un procesador electrónico) que se proporciona con el sistema MS, o un controlador que está separado del sistema MS (p. ej., un ordenador de sobremesa o portátil, un dispositivo portátil, etc.). El controlador utilizado para adquirir y

correlacionar datos también puede controlar el funcionamiento del dispositivo EI y/u otros componentes de la MS. Como alternativa, la memoria puede ser un componente ubicado en el exterior del controlador y accesible por el controlador a través de un enlace de comunicación por cable o inalámbrico. Los datos de correlación pueden utilizarse para construir una biblioteca espectral (o base de datos, o tabla de búsqueda, etc.) para su uso en futuras investigaciones y experimentos. Además, el presente método puede llevarse a cabo en una pluralidad de diferentes análisis de interés, y los datos de correlación resultantes para cada análisis pueden compilarse en la biblioteca espectral.

En algunas realizaciones, el método incluye analizar los espectros de masas generados a partir de la primera y segunda energía de electrones (y de energías de electrones adicionales, de implementarse) para determinar cuál de las energías de electrones produce la mayor abundancia de un ion análisis objetivo específico y/o la relación más alta de un ion análisis objetivo específico a otros iones fragmento. Se puede considerar que la energía de electrones que produce la mayor abundancia del ion análisis objetivo (y/o la mayor relación de un ion análisis objetivo específico respecto a otros iones fragmento) es la energía de electrones "objetivo" que se utilizará para ionizar el análisis en cuestión cuando se desea la formación del ion análisis objetivo en un experimento dado. La correlación entre el ion análisis objetivo y la energía de electrones objetivo puede almacenarse como datos en una biblioteca para uso futuro de manera análoga a la descrita anteriormente. Dichas correlaciones pueden determinarse y almacenarse para cualquier número de análisis diferentes.

En algunas realizaciones, después de determinar la energía de electrones objetivo para un análisis, el método incluye introducir una cantidad adicional de la muestra que contiene el análisis de interés en la fuente de EI, ionizando la muestra en la energía de electrones objetivo, y generando un espectro de masas. Esto puede dar como resultado una señal fuerte para el ion análisis objetivo útil para caracterizar el análisis de interés.

En algunas realizaciones, el método incluye introducir la muestra en la fuente de EI eluyendo la muestra de una columna cromatográfica como una pluralidad de picos o bandas, que entran secuencialmente en la fuente de EI. Uno o más de estos picos pueden contener compuestos considerados análisis de interés en un experimento dado. De este modo, el método descrito anteriormente puede llevarse a cabo en uno o más picos seleccionados de la elución. Es decir, cada análisis de interés puede irradiarse en la primera energía de electrones para producir primeros iones análisis que luego se transmiten desde la fuente de EI para generar un espectro de masas basado en la primera energía de electrones, y luego irradiarse en la segunda energía de electrones para producir segundos iones análisis que luego se transmiten desde la fuente de EI para generar un espectro de masas basado en la segunda energía de electrones, y este proceso puede repetirse en energías de electrones adicionales como se indicó anteriormente. De esta manera, se puede estudiar una pluralidad de análisis diferentes a diferentes energías para fines tales como se describe en la presente memoria. Los métodos descritos en la presente memoria también pueden utilizarse para ionizar dos o más compuestos diferentes que coeluyen desde la columna cromatográfica en el mismo momento o en un momento similar. Es decir, dos o más compuestos diferentes pueden tener tiempos de retención iguales o ligeramente diferentes, de modo que un pico o banda transferida a la fuente de EI incluye los dos o más compuestos diferentes. Uno o más de estos compuestos coeluyentes pueden ser análisis de interés para el experimento. Los métodos descritos en la presente memoria pueden utilizarse para ionizar compuestos coeluyentes a una o más energías de electrones diferentes.

Las diferentes energías de electrones a las que se ioniza un análisis pueden programarse en la fuente de EI, tal como mediante entrada del usuario o proporcionando instrucciones legibles por ordenador a un controlador que controla la fuente de EI (p. ej., controla el voltaje aplicado al filamento termiónico). En otras realizaciones, el método puede implementar un enfoque adaptativo en el que se pueden seleccionar o ajustar una o más energías de electrones durante el curso del experimento. p. ej., después de irradiar la muestra en la primera energía de electrones y generar el primer espectro de masas, puede ser analizado o evaluado el primer espectro de masas. El análisis o evaluación puede ser implementada o asistida por un algoritmo apropiado ejecutado por un firmware basado en un procesador electrónico (es decir, un controlador) y/o por software. Según los datos espectrales proporcionados por el primer espectro de masas, se puede hacer una determinación de cuál debería ser el valor de la segunda energía de electrones. De este modo, puede seleccionarse la segunda energía de electrones en función de los datos espectrales del primer espectro de masas, y, por consiguiente, puede ajustarse el haz de electrones. En algunas realizaciones, el valor seleccionado para la segunda energía de electrones puede reemplazar un valor preprogramado. En algunas realizaciones, este enfoque adaptativo puede implementarse durante el tiempo de elución de un solo pico. p. ej., el primer espectro de masas puede generar una información (p. ej., un determinado pico m/z en una abundancia mínima umbral) que acciona el controlador para determinar un valor para la segunda energía de electrones y, por consiguiente, ajustar la primera energía de electrones a la segunda energía de electrones.

La figura 1 es un diagrama de flujo que ilustra otro ejemplo de un método 100 para adquirir datos espectrales de masas. El método implementa una o más iteraciones n de ionización a una o más energías de electrones diferentes ($n = 1, 2, 3, \dots$). El inicio (102) del método corresponde a la primera iteración, por lo que n se establece inicialmente en 1 (104). Una muestra (106) se introduce en una fuente de EI. La muestra se ioniza en la n -ésima (primera) energía de electrones (108). Los iones resultantes se transmiten (110) desde la fuente de EI para su posterior procesamiento, incluyendo análisis de masas y la generación de un espectro de masas. Otro procesamiento previo al análisis de masas puede incluir, p. ej., filtrado masivo, fragmentación, etc., según aprecian los expertos en la técnica. Luego se toma una decisión (112) sobre si ionizar la muestra a una energía de electrones diferente. La decisión puede tomarse

mediante entrada del usuario o de manera automatizada o (pre-)programada por hardware y/o software. Si la decisión es no cambiar la energía de electrones, el método puede continuar a la energía de electrones actual o finalizar (118). De otra forma, el método avanza a la siguiente (segunda) iteración y n se establece en $n+1$ (114). La fuente de EI ajusta (116) el haz de electrones a la siguiente (segunda) energía de electrones, y el proceso de ionización (108) de la muestra y transmisión (110) de los iones resultantes de la fuente de EI se repite.

Las etapas 108 a 116 del método pueden repetirse cualquier cantidad de veces, y la fuente de EI puede funcionar a cualquier cantidad de energías de electrones diferentes. Cabe señalar que no se requiere una energía de electrones diferente para cada nueva iteración. p. ej., la fuente de EI se puede alternar entre 70 eV y 30 eV un número deseado de veces, es decir, la primera iteración se realiza a 70 eV, la segunda iteración se realiza a 30 eV, la tercera iteración se realiza a 70 eV, etc. Como otro ejemplo, la fuente de EI se puede alternar a través de 70 eV, 30 eV y 10 eV un número deseado de veces.

En otra realización, la figura 1 representa un sistema de MS que incluye componentes configurados para llevar a cabo el método 100 ilustrado.

De acuerdo con otra realización de un método para adquirir datos espectrales de masas, se seleccionan una o más energías de electrones diferentes en las que va a operar una fuente de EI. Las selecciones pueden hacerse para favorecer o promover la formación de uno o más iones analito objetivo útiles para identificar o caracterizar de otro modo uno o más analitos de interés. p. ej., se puede seleccionar una primera energía de electrones para producir preferentemente un primer ion analito objetivo conocido como característico de un primer analito, y se puede seleccionar una segunda energía de electrones para producir preferentemente un segundo ion analito objetivo conocido como característico de un segundo analito. La selección de energías de electrones puede basarse en uno o más atributos de la muestra a ionizar. Ejemplos de atributos incluyen, pero sin limitación, el tipo de analito de interés conocido por ser, o sospechoso de ser, incluido en la muestra, la clase de compuestos que incluye el analito de interés conocido por ser, o sospechoso de ser, incluido en la muestra, y la matriz con la que la muestra va a introducirse en la fuente de EI. p. ej., el análisis o la prueba de una determinada clase de contaminantes ambientales puede requerir ionización a una energía de electrones relativamente alta, mientras que el análisis o la prueba de una determinada clase de esteroides puede requerir ionización a una energía de electrones relativamente baja (es decir, ionización más suave). Como otro ejemplo, se puede seleccionar una energía de electrones por su capacidad para reducir los efectos adversos que puede tener una matriz de muestra particular sobre el proceso de ionización o el análisis espectral.

El proceso de selección puede basarse en conocimientos previos, tal como puede desarrollarse implementando otros métodos descritos en la presente memoria. p. ej., el método puede incluir operar un controlador para acceder a una memoria en la que hay almacenados datos de correlación. Los datos de correlación pueden correlacionar diferentes analitos (o diferentes atributos de un tipo de muestra dado) con respectivas energías de electrones para su uso en la fuente de EI.

Después de realizada la selección, el método puede incluir producir un haz de electrones en la fuente de EI, e introducir en la fuente de EI una muestra conocida por incluir, o sospechosa de incluir, uno o más analitos de interés. La muestra se irradia con el haz de electrones en una primera energía de electrones para producir un primer conjunto de iones, y el primer conjunto de iones se transmite desde la fuente de EI. Si se ha seleccionado una segunda energía de electrones, el haz de electrones se ajusta a la segunda energía de electrones, la muestra se irradia a la segunda energía de electrones para producir un segundo conjunto de iones, el segundo conjunto de iones se transmite desde la fuente de EI. Este proceso puede repetirse para analitos adicionales y energías de electrones seleccionadas adicionales. De esta forma, la vía de ionización puede optimizarse para cualquier número de analitos diferentes, y pueden generarse espectros de masas altamente informativos.

La figura 2 es un diagrama de flujo que ilustra otro ejemplo de un método 200 para adquirir datos espectrales de masas. El método implementa una o más iteraciones n de ionización a una o más energías de electrones diferentes ($n = 1, 2, 3, \dots$). Al inicio (202) del método, se proporciona una muestra para analizar (204). Se sabe que la muestra incluye uno o más analitos de interés, o se sospecha que incluye uno o más analitos de interés. En cualquier caso, se seleccionan una o más energías de electrones diferentes a las que se ionizará la muestra (204). Para cada analito de interés, la energía de electrones seleccionada es una energía de electrones óptima (o energía de electrones objetivo) que promoverá o favorecerá la producción de un ion analito objetivo conocido por ser característico de dicho analito de interés particular. La selección puede ser asistida por el uso de una biblioteca (o base de datos, tabla de búsqueda, etc.) que contiene datos que correlacionan o asocian energías de electrones objetivo con iones analito objetivo. En algunas realizaciones, los datos pueden haberse generado implementando otros métodos descritos en la presente memoria, tales como, p. ej., el método 100 ilustrado en la figura 1. Después de seleccionar la energía o energías de los electrones, la fuente de EI se programa (208) para producir un haz de electrones en la energía o energías de electrones seleccionadas. El inicio del proceso de ionización corresponde a la primera iteración, por lo que n se establece en 1 (210). La muestra se introduce (212) en la fuente de EI. La muestra se ioniza en la n -ésima (primera) energía de electrones (214). Los iones resultantes se transmiten (216) desde la fuente de EI para su posterior procesamiento, incluyendo análisis de masas y la generación de un espectro de masas. Luego se hace una determinación (218) de si la muestra se ionizará a una energía de electrones diferente (o si el programa requiere ajustarse a una energía de electrones diferente). Si no, el método puede finalizar (224). De otra forma, el método avanza a la siguiente (segunda) iteración y n se establece en $n+1$ (220). La fuente de EI ajusta (222) el haz de

electrones a la siguiente (segunda) energía de electrones, y el proceso de ionización (214) de la muestra y transmisión (216) de los iones resultantes de la fuente de EI se repite. Las etapas 214 a 222 del método pueden repetirse cualquier cantidad de veces, y la fuente de EI puede funcionar a cualquier cantidad de energías de electrones diferentes, dependiendo del número de iones analito objetivo diferentes que se busque.

- 5 En otra realización, la figura 2 representa un sistema de MS que incluye componentes configurados para llevar a cabo el método 200 ilustrado.

En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en la presente memoria, la fuente de EI puede ser una fuente de EI axial. La fuente de EI axial puede incluir una cámara o volumen de ionización con una longitud a lo largo de un eje fuente que es coaxial con la salida de iones de la fuente de EI. Con esta configuración, el método puede incluir enfocar el haz de electrones a lo largo del eje fuente, y la irradiación de la muestra produce un haz de iones a lo largo del eje fuente. En algunas realizaciones, el método puede incluir la aplicación de un campo magnético axial a la cámara de ionización para comprimir el haz de electrones a lo largo del eje fuente. En algunas realizaciones, el método puede incluir reflejar electrones del haz de electrones de delante a atrás a lo largo del eje fuente para intensificar el haz de electrones, lo que puede ser particularmente útil al ejecutar la fuente de EI a bajas energías de electrones.

La figura 3 es una vista esquemática de un ejemplo de un sistema de espectrometría de masas (MS) 300 que se puede utilizar en la implementación de los métodos descritos en la presente memoria. El sistema MS 300 generalmente incluye una fuente de muestra 302, una fuente de iones 304, un espectrómetro de masas (MS) 306, un controlador de sistema 324, y un sistema de vacío para mantener los interiores de la fuente de iones 304 y el MS 306 a niveles de presión subatmosférica controlados. El sistema de vacío está representado esquemáticamente por líneas de vacío 308 y 310 que salen de la fuente de iones 304 y el MS 306, respectivamente. Las líneas de vacío 308 y 310 son esquemáticamente representativas de una o más bombas generadoras de vacío y tuberías asociadas y otros componentes apreciados por los expertos en la técnica. También se aprecia que se pueden proporcionar uno o más tipos distintos de dispositivos de procesamiento de iones (no mostrados) entre la fuente de iones 304 y el MS 306. La estructura y el funcionamiento de diversos tipos de fuentes de muestra, espectrómetros y componentes asociados son entendidos generalmente por expertos en la técnica y, por tanto, solo se describirán brevemente según sea necesario para comprender la materia objeto descrita actualmente. En la práctica, la fuente de iones 304 puede integrarse con el MS 306 o considerarse de otro modo el extremo frontal o la entrada del MS 306 y, por tanto, en algunas realizaciones puede considerarse un componente de la MS 306.

La fuente de muestra 302 puede ser cualquier dispositivo o sistema para suministrar una muestra a analizar a la fuente de iones 304. La muestra se puede proporcionar en forma de fase gaseosa o vapor que fluye desde la fuente de muestra 302 hacia la fuente de iones 304. En sistemas compuestos tales como sistemas de cromatografía de gases-espectrometría de masas (GC-MS), la fuente de muestra 302 puede ser un sistema GC, en cuyo caso, una columna analítica del sistema GC está interconectada con una entrada de muestra 318 de la fuente de iones 304 a través de hardware adecuado.

La fuente de iones 304 puede ser una fuente de EI ortogonal (o de haz transversal, o tipo Nier) o una fuente de EI axial. Ambos tipos de fuentes de EI se describen mediante el siguiente ejemplo. La fuente de iones 304 incluye una salida de iones 320 que está interconectada con el MS 306.

El MS 306 puede incluir generalmente un analizador de masas 312 y un detector de iones 314 encerrado en una carcasa 316. La línea de vacío 310 mantiene el interior del analizador de masas 312 a una presión muy baja (vacío). En algunas realizaciones, la presión del analizador de masas 312 varía de 0,0133322368 Pa a $1,33322368 \cdot 10^{-7}$ Pa (10^{-4} a 10^{-9} Torr). La línea de vacío 310 también puede eliminar cualquier molécula neutral no analítica residual del MS 306. El analizador de masas 312 puede ser cualquier dispositivo configurado para separar, ordenar o filtrar iones analito en función de sus respectivas relaciones m/z. Los ejemplos de analizadores de masas incluyen, pero sin limitación, estructuras de electrodos multipolares (p. ej., filtros de masa cuadrupolo, trampas de iones, etc.), analizadores de tiempo de vuelo (TOF) y trampas de resonancia de ciclotrón de iones (ICR). El analizador de masas 312 puede incluir un sistema de más de un analizador de masas, en particular, cuando se desea el análisis de fragmentación iónica. Como ejemplos, el analizador de masas 312 puede ser un sistema MS o MSⁿ en tándem, según aprecian los expertos en la técnica. Como otro ejemplo, el analizador de masas 312 puede incluir un filtro de masas seguido de una célula de colisión, que a su vez es seguido por un filtro de masas (p. ej., un sistema triple-quad o QQQ) o un dispositivo TOF (p. ej., un sistema qTOF). El detector de iones 314 puede ser cualquier dispositivo configurado para recoger y medir el flujo (o corriente) de iones discriminados en masa emitidos desde el analizador de masas 312. Ejemplos de detectores de iones 314 incluyen, pero sin limitación, multiplicadores de electrones, fotomultiplicadores y copas de Faraday.

El controlador del sistema 324 se muestra como si estuviera en comunicación de señal con la fuente de muestra 302, la fuente de iones 304, el MS 306, y una memoria 328. El controlador 324 puede controlar así varias operaciones del sistema MS 300, incluyendo la programación y el control del filamento y otros componentes de la fuente de iones 304 implicados en la producción y el mantenimiento del haz de electrones. El controlador 324 puede incluir un medio legible por ordenador o software 332 para implementar el control programado de la fuente de iones 304 y otros componentes. En algunas realizaciones, el controlador 324 puede implementar (p. ej., utilizando firmware y/o software), en su

totalidad o en parte, uno o más de los métodos descritos en la presente memoria. La memoria 328 puede utilizarse para almacenar datos adquiridos de experimentos y construir bibliotecas o bases de datos como se describe en la presente memoria. La memoria 328 puede ser memoria local integrada con el controlador 324 o, como se ilustra, puede proporcionarse como un componente remoto accesible por el controlador 324. En algunas realizaciones, la memoria 328 puede formar parte de un dispositivo informático remoto, como un servidor de base de datos 336. El servidor de base de datos 336 puede incluir software de base de datos 338 almacenado en la memoria. El servidor de base de datos 336 puede configurarse para ejecutar instrucciones del software de base de datos 338 para crear y mantener datos en la memoria 328 de manera organizada. En algunas implementaciones, el sistema MS 300 puede formar parte de, o estar en comunicación con, un sistema de gestión de información de laboratorio (LIMS).

En algunas realizaciones, los métodos descritos en la presente memoria se facilitan utilizando una fuente de EI axial (o en el eje) en lugar de una fuente de iones ortogonal. En la fuente de EI ortogonal muy utilizada, el haz de iones se genera en una dirección ortogonal al haz de electrones. Este tipo de diseño es propenso a la pérdida de iones, debido a la gran cantidad de iones que se extraen de los filamentos o se desenfocan y neutralizan (se pierden) al colisionar con las superficies internas de la cámara de ionización de la fuente de EI. Para muchas aplicaciones, sería más ventajoso generar un haz de electrones en el eje, es decir, un haz de electrones que sea coaxial con el haz de iones resultante y con el analizador de masas 312 u otro dispositivo aguas abajo al que se transmitan los iones. Un haz de electrones axial puede ser mucho más propenso a crear iones que tendrían mucha más probabilidad de éxito de ser transferidos al dispositivo aguas abajo desde la fuente de EI. Además, un haz de electrones axial proporciona un camino más largo a lo largo del cual los analitos tienen una oportunidad de interactuar con electrones, permitiendo así la creación de más iones analito. Además, se ha descubierto que llevar a cabo el proceso de ionización utilizando una fuente de EI en el eje promueve la formación de iones moleculares y otros iones de alta masa. Además, una fuente de EI en el eje como se describe en la presente memoria es capaz de generar y mantener haces de electrones de baja energía a intensidades y eficiencias de ionización que son suficientemente altas para implementar eficazmente los métodos descritos en la presente memoria, y que no han sido alcanzados previamente por fuentes de EI convencionales.

La figura 4 es una vista en perspectiva de un ejemplo de una fuente de iones 400 según algunas realizaciones. La figura 5 es una vista en sección transversal en perspectiva de la fuente de iones 400 ilustrada en la figura 4. En la realización ilustrada, la fuente de iones 400 incluye generalmente un cuerpo 404 que define una cámara o volumen de ionización 508 interior, un conjunto de imán 412, una fuente de electrones 416 y un conjunto de lente 420.

La fuente de iones 400 puede tener una geometría o configuración global generalmente dispuesta alrededor de un eje fuente 424. Durante el funcionamiento, la fuente de iones 400 produce un haz de electrones a lo largo del eje fuente 424, y puede admitir una corriente de material de muestra ionizar en cualquier dirección relativa al eje fuente 424. El material de muestra a analizar puede introducirse en la fuente de iones 400 por cualquier medio adecuado, incluyendo técnicas compuestas en las que el material de muestra es la salida de un instrumento de separación analítica tal como, p. ej., un instrumento de cromatografía de gases (GC). Posteriormente, la fuente de iones 400 produce iones y enfoca los iones en un haz de iones a lo largo del eje fuente 424. Los iones salen de la fuente de iones 400 a lo largo del eje fuente 424 y entran en el siguiente dispositivo de procesamiento de iones, que puede tener una entrada de iones a lo largo del eje fuente 424.

La cámara de ionización 508 tiene una longitud a lo largo de un eje fuente 424 desde un primer extremo hasta un segundo extremo. Una entrada de muestra 528 se forma a través del cuerpo 404 en cualquier ubicación adecuada para proporcionar una ruta para dirigir material de muestra desde una fuente de muestra a la cámara de ionización 508 donde el material de muestra interactúa con el haz de electrones. La longitud axial de la cámara de ionización 508 puede seleccionarse para proporcionar una región de haces de electrones viable relativamente larga disponible para ionizar las moléculas de analito deseadas, aumentando así la eficiencia de ionización de la fuente de iones 400 y, en consecuencia, la sensibilidad del instrumento en su conjunto.

El conjunto de imán 412 rodea coaxialmente el cuerpo 404. El conjunto de imán 412 está configurado para generar un campo magnético axial uniforme en la cámara de ionización 508, que enfoca y comprime el haz de electrones y el haz de iones resultante a lo largo del eje fuente 424. El haz de electrones con restricción magnética y la cámara de ionización 508 relativamente larga pueden permitir la generación de un haz de iones muy adecuado para una extracción (emisión) mejorada desde la cámara de ionización 508 y finalmente a un dispositivo de procesamiento de iones aguas abajo tal como, p. ej., un analizador de masas u otro tipo de dispositivo que preceda al analizador de masas, tal como una guía de iones, una trampa de iones, un filtro de masa, una célula de colisión, etc. El haz de iones puede extraerse sin sufrir las pérdidas de iones que se sabe que se producen en las fuentes de iones tipo Nier, donde una gran cantidad de iones se extraen a los filamentos o se desenfocan y neutralizan (se pierden) al colisionar con las superficies internas de la cámara de ionización 508. El conjunto de imán 412 puede incluir una pluralidad de imanes 432 separados circunferencialmente entre sí alrededor del eje fuente 424. La realización ilustrada incluye una disposición simétrica de cuatro imanes 432 que están fijados a horquillas 434 en forma de anillo. Los imanes 432 pueden ser imanes permanentes o electroimanes. La entrada de muestra 528 y otros componentes como conductos eléctricos, pueden colocarse en el espacio entre cualquier par de imanes 432 adyacentes. Los imanes 432, aunque separados entre sí por espacios, están dispuestos simétricamente alrededor del eje fuente 424 y el campo magnético axial generado es uniforme.

La fuente de electrones 416 puede ser cualquier dispositivo configurado para producir electrones y dirigir un haz de electrones a través de la cámara de ionización 508 desde el primer extremo. En la realización ilustrada, la fuente de electrones 416 incluye uno o más cátodos 538. El cátodo 538 está configurado para la emisión termoiónica y, por tanto, puede ser o incluir uno o más filamentos (o, alternativamente, recubrimientos en núcleos) compuestos de un material de emisión termoiónica tal como, p. ej., aleación de renio o tungsteno-renio. El cátodo 538 se calienta a una temperatura suficiente para producir una emisión termoiónica. El calentamiento se realiza habitualmente haciendo pasar una corriente eléctrica a través del cátodo 538. La corriente puede ajustarse para ajustar la energía de electrones, que generalmente se establece en aproximadamente 70 eV, pero puede ser más baja o más alta. La fuente de electrones 416 también incluye un repelente de iones 540 y un reflector de electrones 544 (placa o electrodo). El cátodo 538 se coloca entre el reflector de electrones 544 y el repelente de iones 540 en lo que puede considerarse una región fuente de electrones separada de la cámara de ionización 508 por el repelente de iones 540. El repelente de iones 540 (que también puede considerarse un extractor de electrones) puede configurarse como una pared o placa que tiene una abertura en el eje fuente 424. La energía de electrones se establece mediante los voltajes aplicados al repelente de iones 540 y al reflector de electrones 544. Un voltaje aplicado al reflector de electrones 544 acelera los electrones generados hacia el conjunto de lente 420. Para este propósito, se puede aplicar un gradiente de voltaje axial entre el reflector de electrones 544 y cualquier elemento conductor adecuado (ánodo) aguas abajo del cátodo 538, tal como un "extractor" del conjunto de lente 420 como se describe a continuación. Habitualmente, el voltaje aplicado al reflector de electrones 544 es negativa, pero más generalmente es menos positiva que el repelente de iones 540 y otras ópticas aguas abajo hasta un "primer elemento de lente" del conjunto de lente 420, descrito abajo. El reflector de electrones 544 y el cátodo 538 pueden funcionar a potenciales iguales, o el reflector de electrones 544 puede ser más negativo que el cátodo 538 para ayudar a repeler electrones hacia la cámara de ionización 508.

El conjunto de lente 420 se coloca en el segundo extremo de la cámara de ionización 508, axialmente opuesto a la fuente de electrones 416. El conjunto de lente 420 está configurado, entre otras cosas, para dirigir un haz de iones desde la cámara de ionización 508 a lo largo del eje fuente 424 y hacia el siguiente dispositivo de procesamiento de iones. Para este propósito, el conjunto de lente 420 incluye una pluralidad de elementos de lente (o electrodos) independientemente direccionables por fuentes de voltaje. Cada elemento de lente puede tener una abertura o ranura en el eje fuente 424. En la realización ilustrada, el conjunto de lente 420 incluye una lente de extracción de iones (o extractor de iones) 548, un primer elemento de lente (o reflector de electrones) 550 separado del extractor 548 a lo largo del eje fuente 424, un segundo elemento de lente (o reflector de iones) 552 separado del primer elemento de lente 550 a lo largo del eje fuente 424, y un elemento de lente de salida de fuente de iones (o elemento de lente de enfoque de haz de iones) 556 separado del segundo elemento de lente 552 a lo largo del eje fuente 424. El elemento de lente de salida de fuente de iones 556 puede configurarse o también actuar como el elemento de lente de entrada a un dispositivo de procesamiento de iones. El conjunto de lente 420 también puede incluir uno o más elementos de lente de enfoque de iones 554 adicionales entre el segundo elemento de lente 552 y el elemento de lente de salida de fuente de iones 556, que puede utilizarse para enfocar el haz de iones. El repelente de iones 540 y el extractor 548 pueden considerarse los extremos axiales primero y segundo, respectivamente, de la cámara de ionización 508. Según aprecian los expertos en la técnica, se puede aplicar un voltaje de magnitud apropiada al extractor 548 para ayudar a extraer el haz de iones de la cámara de ionización 508.

El primer elemento de lente 550 se coloca justo fuera de la cámara de ionización 508, y está directamente adyacente al extractor 548 en el lado aguas abajo de la misma. Un voltaje de magnitud apropiada se puede aplicar al primer elemento de lente 550 para reflejar el haz de electrones hacia atrás dentro de la cámara de ionización 508. Por consiguiente, el cátodo 538 (o el cátodo 538 y el reflector de electrones 544) y el primer elemento de lente 550 trabajan conjuntamente para reflejar el haz de electrones de delante a atrás a través de la cámara de ionización 508 a lo largo del eje fuente 424, intensificando así la densidad de electrones disponible para la ionización de analitos en la cámara de ionización 508.

Para reflejar los electrones hacia atrás dentro de la cámara de ionización 508, se puede aplicar un voltaje de magnitud relativamente alta al primer elemento de lente 550. Esto puede ocasionar la creación de iones generalmente en la región entre el primer elemento de lente 550 y el extractor 548, lo que se puede denominar una región de atrapamiento de iones. En comparación con la cámara de ionización 508, la energía en esta región es baja y, por tanto, los iones creados en esta región pueden tener energías iónicas inconvenientemente bajas. En consecuencia, estos iones están sujetos a quedar atrapados en esta región. Estos iones se pueden denominar en la presente memoria iones "de baja energía" o "de menor energía" o "atrapados", que, en el presente contexto, se refiere a iones que tienen energías suficientemente bajas como para ser atrapadas en la región de atrapamiento en las condiciones operativas contempladas para la fuente de iones 400. En comparación, los iones "de alta energía" o "de mayor energía" o "no atrapados", habitualmente los producidos en la cámara de ionización 508, son capaces de penetrar el conjunto de lente 420 y entrar en el dispositivo de procesamiento de iones aguas abajo. El atrapamiento de iones puede dar lugar a cargas espaciales inconvenientes e inestabilidades de corriente de iones, ocasionando en consecuencia un desempeño errático inconveniente.

El segundo elemento de lente 552 se proporciona para reducir o eliminar sustancialmente el atrapamiento de iones en la región entre el segundo elemento de lente 552 y el extractor 548. El voltaje establecido en el segundo elemento de lente 552 puede ser más positivo que el voltaje establecido en el primer elemento de lente 550. En consecuencia, el segundo elemento de lente 552 refleja los iones de baja energía hacia el primer elemento de lente 550, y estos iones chocan entonces con el primer elemento de lente 550 y se neutralizan. Además, el primer elemento de lente 550 puede

colocarse lo más cerca posible del extractor 548 para minimizar el atrapamiento de iones en la región de atrapamiento.

En algunas realizaciones, al iniciarse la emisión de electrones, la energía de electrones "inicial" se puede establecer como la diferencia de potencial entre el cátodo termoiónico 538 y el repelente de iones 540. Esta diferencia de potencial puede mantenerse a un valor fijo deseado a medida que cambia el voltaje en el cátodo 538 o el repelente de iones 540, ajustando el voltaje en el otro componente. p. ej., el repelente de iones 540 puede incrementarse y optimizarse manteniendo al mismo tiempo una compensación de energía de electrones adecuada, ajustando el voltaje en el cátodo 538 de modo que siga el voltaje en el reflector de electrones 544. Asimismo, el voltaje en el primer elemento de lente 550 puede seguir el voltaje del cátodo para optimizar la función reflectora de electrones del primer elemento de lente 550. Las funciones de seguimiento pueden implementarse, p. ej., mediante el controlador 324 representado esquemáticamente en la figura 3. Como operación predeterminada, el controlador 324 puede leer el voltaje del cátodo y aplicar el mismo valor al primer elemento de lente 550. Para permitir aún más una mejora en la optimización del primer elemento de lente 550, puede incrementarse y añadirse un voltaje de compensación aplicado adicional con el correspondiente voltaje del cátodo aplicado predeterminado, es decir, $V_{\text{PRIMER ELEMENTO DE LENTE}} = V_{\text{CÁTODO}} + V_{\text{COMPENSACIÓN}}$. La aplicación del voltaje de compensación puede proporcionar una reflexión más fuerte de electrones en el primer elemento de lente 550 para minimizar la incursión de los electrones en la región de atrapamiento de iones entre el primer elemento de lente 550 y el extractor 548, aumentando así aún más la cantidad de los iones de alta energía más viables y reduciendo la cantidad de iones de baja energía inconvenientes. De manera similar, la energía de electrones en incremento varía el voltaje del cátodo, y el voltaje aplicado al primer elemento de lente 550 puede seguir también el voltaje del cátodo en incremento.

En algunas aplicaciones, puede que sea conveniente reducir o eliminar los efectos de la carga espacial de electrones que se desarrolla en la fuente de iones. p. ej., los efectos de la carga espacial pueden ser suficientemente significativos como para hacer que el haz de electrones se module de manera incontrolable, afectando negativamente a la estabilidad del haz de iones. Para abordar esto, en algunas realizaciones se puede aplicar un voltaje periódico a uno o más de los elementos conductores de la fuente de electrones 416, el conjunto de lente 420, y/o el cuerpo 404. El voltaje periódico puede ser un pulso DC periódico (con ancho de pulso, período y amplitud empíricamente optimizados) o un potencial de alta frecuencia (p. ej., RF). El voltaje periódico puede descargar cualquier acumulación de carga superficial no deseada resultante de los crecientes niveles de contaminación. Como alternativa, el haz de electrones se puede regular para aliviar la acumulación de carga espacial, tal como empleando ópticas electrónicas apropiadas para desviar periódicamente el haz de electrones lejos del eje fuente. En algunas realizaciones, los efectos de la carga espacial pueden abordarse implementando técnicas descritas en la patente de los Estados Unidos N^o 7.291.845, cuyo contenido completo se incorpora por referencia en la presente memoria.

La figura 6 es una vista esquemática de una parte de la fuente de iones 400 ilustrada en las figuras 4 y 5 según otra realización. En esta realización, se añade un electrodo adicional (o extractor de electrones) 602 a la fuente de electrones 416 entre el cátodo (filamento) 538 y el repelente de iones 540. Aplicando un voltaje apropiado al extractor de electrones 602, se puede utilizar el extractor de electrones 602 para sintonizar las condiciones del campo eléctrico en la fuente de electrones 416, en particular, cuando se opera a baja energía de electrones (p. ej., 9 eV a 25 eV). P. ej., el extractor de electrones 602 puede ayudar a apartar electrones lejos del cátodo 538 y hacia la cámara de ionización 508, y a mantener baja la diferencia de potencial entre el cuerpo fuente 404 y el repelente de iones 540.

Una descripción adicional de las fuentes de iones axiales adecuadas para su uso en los métodos de implementación descritos en la presente memoria se proporciona en una solicitud de patente de Estados Unidos titulada "FUENTE DE IONES MAGNÉTICOS AXIALES Y MÉTODOS DE IONIZACIÓN RELACIONADOS" n.º de expediente del mandatario 20130105-01, presentada simultáneamente con la presente solicitud.

Ejemplo 1

La figura 7 ilustra espectros de masas para n-tetracontano ($C_{44}H_{90}$, CAS # 7098-22-8, peso molecular: 618,72), o HC44, adquirido por EI con 70 eV (espectro superior) y 11 eV (espectro inferior) de energías de electrones, respectivamente. Como se indicó anteriormente, 70 eV es un valor típico de energía de electrones de uso habitual, casi universal, y 11 eV está en el intervalo de las energías de ionización suave como se enseña en la presente memoria. En la práctica habitual con 70 eV, HC44 es casi idéntico a otros hidrocarburos lineales en su espectro de masa (espectro superior) porque el pico de iones moleculares distintivos de HC44 falta o está enterrado bajo el ruido. En comparación, cambiando rápidamente al modo EI suave (p. ej., 11 eV de energía de electrones) en condiciones preestablecidas, el HC44 puede identificarse inequívocamente, como se muestra en el espectro inferior.

Ejemplo 2

Hay 209 congéneres diferentes de bifenilos policlorados (PCB) con diez grados de cloración diferentes. Es difícil separarlos todos completamente por GC usando configuraciones convencionales. La cuantificación de algunos de los PCB utilizando la energía de EI a 70 eV de la práctica habitual es una tarea bastante exigente cuando no están completamente separados por GC porque los picos de iones fragmentos de los PCB se solapan unos con otros, confundiendo la identificación confirmatoria y ocultando los iones moleculares. La figura 8 ilustra los espectros de masas para 2,2', 3,4', 6,6'-hexacloro-1,1'-bifenilo ($C_{12}H_4Cl_6$, peso molecular: 360,88 g/mol), adquirido por EI con 70 eV (espectro superior) y 13 eV (espectro inferior) de energías de electrones, respectivamente. Está claro que el pico de

iones moleculares es el único pico significativo cuando el modo EI suave (p. ej., 13 eV de energía de electrones) como se enseña en la presente memoria, se aplica para ionizar PCB. De este modo, la cuantificación de los PCB no separados puede lograrse simplemente cambiando a ionización EI de 13 eV durante su período de elución.

5 Se entenderá que el controlador del sistema 324 representado esquemáticamente en la figura 3 puede representar uno o más módulos configurados para controlar, supervisar, temporizar, sincronizar y/o coordinar diversos aspectos funcionales de la fuente de iones. El controlador del sistema 324 también puede representar uno o más módulos configurados para controlar funciones o componentes del sistema de espectrometría asociado, incluyendo, p. ej., recibir las señales de medición de iones y realizar otras tareas relacionadas con la adquisición de datos y el análisis de señales según sea necesario para generar un espectro de masas que caracterice la muestra bajo análisis.

10 Para todos esos propósitos, el controlador 324 puede incluir un medio legible por ordenador que incluya instrucciones para realizar cualquiera de los métodos descritos en la presente memoria. El controlador 324 se ilustra esquemáticamente como si estuviera en comunicación de señal con diversos componentes de la fuente de iones y otros componentes por medio de enlaces de comunicación por cable o inalámbricos representados por líneas discontinuas. También para estos fines, el controlador 324 puede incluir uno o más tipos de hardware, firmware y/o software, así como una o más memorias y bases de datos. El controlador 324 incluye habitualmente un procesador electrónico principal que proporciona control general, y puede incluir uno o más procesadores electrónicos configurados para operaciones de control dedicadas o tareas específicas de procesamiento de señales. El controlador del sistema 324 también puede representar esquemáticamente todas las fuentes de voltaje que no se muestran específicamente, así como controladores de temporización, relojes, generadores de frecuencia/forma de onda y similares según sea necesario para aplicar voltajes a varios componentes. El controlador 324 también puede ser representativo de uno o más tipos de dispositivos de interfaz de usuario, tales como dispositivos de entrada de usuario (p. ej., teclado, pantalla táctil, ratón y similares), dispositivos de salida de usuario (p. ej., pantalla de visualización, impresora, indicadores o alertas visuales, indicadores o alertas acústicos, y similares), una interfaz gráfica de usuario (GUI) controlada por software, y dispositivos para cargar medios legibles por el procesador electrónico (p. ej., instrucciones lógicas incorporadas en software, datos y similares). El controlador 324 puede incluir un sistema operativo (p. ej., software de Microsoft Windows®) para controlar y gestionar diversas funciones del controlador 324.

Se entenderá que la expresión "en comunicación de señal" como se emplea en esta memoria significa que dos o más sistemas, dispositivos, componentes, módulos o submódulos son capaces de comunicarse entre sí por medio de señales que viajan a través de algún tipo de ruta de la señal. Las señales pueden ser señales de comunicación, potencia, datos o energía, que puedan comunicar información, potencia o energía desde un primer sistema, dispositivo, componente, módulo o submódulo a un segundo sistema, dispositivo, componente, módulo o submódulo a lo largo de una ruta de señal entre el primer y el segundo sistema, dispositivo, componente, módulo o submódulo. Las rutas de la señal pueden incluir conexiones físicas, eléctricas, magnéticas, electromagnéticas, electroquímicas, ópticas, por cable o inalámbricas. Las rutas de la señal también pueden incluir sistemas, dispositivos, componentes, módulos o submódulos adicionales entre el primer y el segundo sistema, dispositivo, componente, módulo o submódulo.

Más generalmente, términos como "comunicar" y "en comunicación con" (p. ej., un primer componente "se comunica con" o "está en comunicación con" un segundo componente) se utilizan en la presente memoria para indicar una relación estructural, funcional, mecánica, eléctrica, de señal, óptica, magnética, electromagnética, iónica o fluídica entre dos o más componentes o elementos. Propiamente dicho, el hecho de que se diga que un componente se comunica con un segundo componente no pretende excluir la posibilidad de que componentes adicionales puedan estar presentes entre, y/o asociados o acoplados operativamente con, el primer y segundo componentes.

Se entenderá que pueden cambiarse diversos aspectos o detalles de la invención sin apartarse del alcance de la invención. Asimismo, la descripción anterior solo tiene fines ilustrativos, y no fines de limitación, definiéndose la invención en las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un método para adquirir datos espectrales de masas, comprendiendo el método:

5 (a) producir un haz de electrones en una fuente de EI de ionización de electrones (304, 400) en una primera energía de electrones, comprendiendo la fuente una cámara de ionización (508) entre una fuente de electrones (416) y un conjunto de lente (420), en donde la fuente de electrones (416) incluye un cátodo termiónico (538) colocado entre un reflector de electrones (544) y un repelente de iones (540), en donde el conjunto de lente (420) incluye un extractor (548) y un primer elemento de lente (550) para reflejar el haz de electrones hacia atrás dentro de la cámara de ionización (508);

10 (b) introducir una muestra que comprende un analito de interés dentro de la cámara de ionización (508) de la fuente de EI;

(c) irradiar la muestra con el haz de electrones en la primera energía de electrones para producir primeros iones analito a partir del analito de interés;

15 (d) transmitir los primeros iones analito a un analizador de masas (312) para generar un primer espectro de masas correlacionado con la primera energía de electrones;

(e) ajustar la energía de electrones a una segunda energía de electrones diferente de la primera energía de electrones;

(f) irradiar la muestra con el haz de electrones en la segunda energía de electrones para producir segundos iones analito a partir del analito de interés; y

20 (g) transmitir los segundos iones analito al analizador de masas para generar un segundo espectro de masas correlacionado con la segunda energía de electrones,

en donde la primera y la segunda energía de electrones son establecidas por los voltajes aplicados al repelente de iones (540) y al reflector de electrones (544); en donde el método también comprende:

establecer una diferencia de potencial entre el cátodo termiónico (538) y el repelente de iones (540);

25 mantener la diferencia de potencial a un valor fijo a medida que cambia el voltaje en el cátodo termiónico (538) o el repelente de iones (540), ajustando el voltaje en el otro componente;

hacer que el voltaje en el primer elemento de lente (550) siga el voltaje del cátodo para optimizar la función reflectora de electrones del primer elemento de lente (550), aplicando un voltaje de compensación adicional añadido al voltaje del cátodo aplicado.

2. El método de la reivindicación 1, en donde:

30 determinar, a partir del primer espectro de masas y el segundo espectro de masas, cuál de la primera energía de electrones y la segunda energía de electrones es una energía de electrones objetivo que produce la mayor abundancia de un ion analito objetivo, o produce la relación más alta de un ion analito objetivo respecto a otros iones fragmentos, o produce la mayor abundancia de un ion analito objetivo y la relación más alta del ion analito objetivo respecto a otros iones fragmentos, en donde el ion analito objetivo es un ion conocido por ser característico del analito de interés; y

35 ajustar el haz de electrones a la energía de electrones objetivo, introducir una muestra adicional en la fuente de EI, e ionizar la muestra adicional en la energía de electrones objetivo.

3. El método de la reivindicación 2, que comprende, después de irradiar la muestra en la segunda energía de electrones, al menos uno de los siguientes:

40 alternar el haz de electrones entre la primera energía de electrones y la segunda energía de electrones una o más veces, repitiendo cada vez las etapas de irradiar la muestra y transmitir iones al analizador de masas;

generar uno o más espectros de masas adicionales basados en una o más energías de electrones adicionales repitiendo una o más veces las etapas de ajuste de la energía de electrones, irradiando la muestra, y transmitiendo iones al analizador de masas; y

45 generar uno o más espectros de masas adicionales basados en una o más energías de electrones adicionales repitiendo una o más veces las etapas de ajuste de la energía de electrones, irradiando la muestra, y transmitiendo iones al analizador de masas; y construir una biblioteca espectral almacenando datos de correlación en una memoria, en donde los datos de correlación correlacionan cada espectro de masas con la energía de electrones utilizada para generar el espectro de masas.

50 4. El método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde;

el analito de interés es un primer analito de interés;

introducir la muestra comprende eluir una pluralidad de picos desde una columna cromatográfica, incluir un primer pico que comprende el primer analito de interés, en donde cada pico después del primer pico comprende un respectivo analito de interés diferente del primer analito de interés, y los picos entran secuencialmente en la fuente de EI;

5

para cada pico, realizar los pasos (c) - (g) de la reivindicación 1;

en donde para cada pico, se genera un primer espectro de masas basado en la primera energía de electrones y un segundo espectro de masas basado en la segunda energía de electrones.

10

5. El método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende seleccionar la segunda energía de electrones basada en datos espectrales proporcionados por el primer espectro de masas, en donde la introducción de la muestra comprende eluir un pico que comprende el analito de interés desde una columna cromatográfica, y la selección de la segunda energía de electrones se realiza mientras se eluye el pico.

15

6. El método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde se sabe que la muestra incluye, o se sospecha que incluye, al menos un primer analito de interés y un segundo analito de interés, y que comprende además seleccionar la primera energía de electrones para producir preferentemente un primer ion analito objetivo conocido por ser característico del primer analito de interés, y seleccionar la segunda energía de electrones para producir preferentemente un segundo ion analito objetivo conocido por ser característico del segundo analito de interés.

7. El método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende al menos uno de:

20

seleccionar al menos una de la primera energía de electrones y la segunda energía de electrones en función de un atributo de la muestra;

seleccionar al menos una de la primera energía de electrones y la segunda energía de electrones en función de un atributo de la muestra, en donde la selección comprende operar un controlador para acceder a una memoria en la que se almacenan datos de correlación, y en donde los datos de correlación correlacionan diferentes atributos con respectivas energías de electrones que se utilizarán en la fuente de EI (304, 400);

25

seleccionar al menos una de la primera energía de electrones y la segunda energía de electrones en función de un atributo de la muestra, en donde el atributo se selecciona del grupo que consiste en: un tipo de analito de interés conocido por estar, o sospechoso de estar, incluido en la muestra; una clase de compuestos que incluye el analito de interés conocido por estar, o sospechoso de estar, incluido en la muestra; una matriz con la cual la muestra fluirá hacia la fuente de EI (304, 400); y dos o más de los anteriores; y

30

en donde la fuente de EI (304, 400) es una fuente de EI axial, e irradiar la muestra produce un haz de iones coaxial con el haz de electrones.

8. Un método para adquirir datos espectrales de masas, comprendiendo el método:

producir un haz de electrones en una fuente de EI de ionización de electrones (304, 400) en una primera energía de electrones;

35

introducir una primera muestra en la fuente de EI (304, 400);

irradiar la primera muestra con el haz de electrones en la primera energía de electrones para producir primeros iones analito;

transmitir los primeros iones analito a un analizador de masas (312) para generar un primer espectro de masas;

ajustar la energía de electrones a una segunda energía de electrones diferente de la primera energía de electrones;

40

introducir una segunda muestra en la fuente de EI (304, 400);

irradiar la segunda muestra con el haz de electrones en la segunda energía de electrones para producir segundos iones analito; y

transmitir los segundos iones analito al analizador de masas para generar un segundo espectro de masas,

en donde la primera y segunda energías de electrones se obtienen:

45

estableciendo una diferencia de potencial entre el cátodo termoiónico (538) y el repelente de iones (540);

manteniendo la diferencia de potencial a un valor fijo a medida que cambia el voltaje en el cátodo termoiónico (538) o el repelente de iones (540), ajustando el voltaje en el otro componente;

haciendo que el voltaje en el primer elemento de lente (550) siga el voltaje del cátodo para optimizar la función reflectora de electrones del primer elemento de lente (550); y

aplicando un voltaje de compensación adicional y añadido al voltaje del cátodo aplicado.

9. El método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende al menos uno de:

5 construir una biblioteca espectral almacenando datos de correlación en una memoria, en donde los datos de correlación se correlacionan, para cada muestra, cada espectro de masas con la energía de electrones utilizada para generar el espectro de masas;

seleccionar al menos una de la primera energía de electrones y la segunda energía de electrones para producir iones moleculares;

10 en donde al menos una de la primera energía de electrones y la segunda energía de electrones está dentro de un intervalo de 9 eV a 25 eV;

seleccionar la segunda energía de electrones basada en datos espectrales proporcionados por el primer espectro de masas;

15 en donde la introducción de la muestra comprende eluir un pico que comprende el analito de interés de una columna cromatográfica, y la selección de la segunda energía de electrones se realiza mientras se eluye el pico; y

en donde la fuente de EI (304, 400) es una fuente de EI axial, e irradiar la muestra produce un haz de iones coaxial con el haz de electrones.

10. Una fuente de iones (304, 400) que comprende:

20 un cuerpo (404) que comprende una cámara de ionización (508) y una entrada de muestra (528) que conduce a la cámara de ionización (508), comprendiendo la cámara de ionización (508) un primer extremo y un segundo extremo, y teniendo una longitud a lo largo de un eje fuente (424) desde el primer extremo hasta el segundo extremo;

una fuente de electrones (416) colocada en el primer extremo y que comprende un cátodo termiónico (538) colocado entre un reflector de electrones (544) y un repelente de iones (540), la fuente de electrones (416) configurada para acelerar un haz de electrones a través de la cámara de ionización (508) a lo largo del eje fuente (424); y

25 un conjunto de lente (420) que comprende un extractor (538) colocado en el segundo extremo, un primer elemento de lente (550) fuera de la cámara de ionización (508) y separado del extractor a lo largo del eje fuente (424), y un segundo elemento de lente (552) separado del primer elemento de lente (550) a lo largo del eje fuente (424), en donde el extractor (538) está configurado para dirigir un haz de iones fuera de la cámara de ionización (508) a lo largo del eje fuente (424), el primer elemento de lente (550) está configurado para reflejar el haz de electrones hacia atrás dentro de la cámara de ionización (508) hacia la fuente de electrones (416), y el segundo elemento de lente (552) está configurado para transmitir iones de mayor energía mientras refleja iones de menor energía (470) hacia el primer elemento de lente (550);

en donde la fuente de iones (304, 400) está configurada para:

establecer una diferencia de potencial entre el cátodo termiónico (538) y el repelente de iones (540);

35 mantener la diferencia de potencial a un valor fijo a medida que cambia el voltaje en el cátodo termiónico (538) o el repelente de iones (540), ajustando el voltaje en el otro componente;

hacer que el voltaje en el primer elemento de lente (550) siga el voltaje del cátodo para optimizar la función reflectora de electrones del primer elemento de lente (550); aplicando un voltaje de compensación adicional añadido al voltaje del cátodo aplicado.

40 11. La fuente de iones (400) de la reivindicación 10 configurada para realizar un método según cualquiera de las reivindicaciones 1-9.

12. La fuente de iones de las reivindicaciones 10 u 11, configurada para cambiar entre ionización más dura a 70 eV o mayor cantidad de ionización más suave a menos de 70 eV.

45 13. Un sistema de espectrometría de masas (300) que comprende una fuente de ionización de electrones (304, 400) según la reivindicación 10.

14. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, caracterizado por usar la fuente de iones (400) definida en la reivindicación 10.

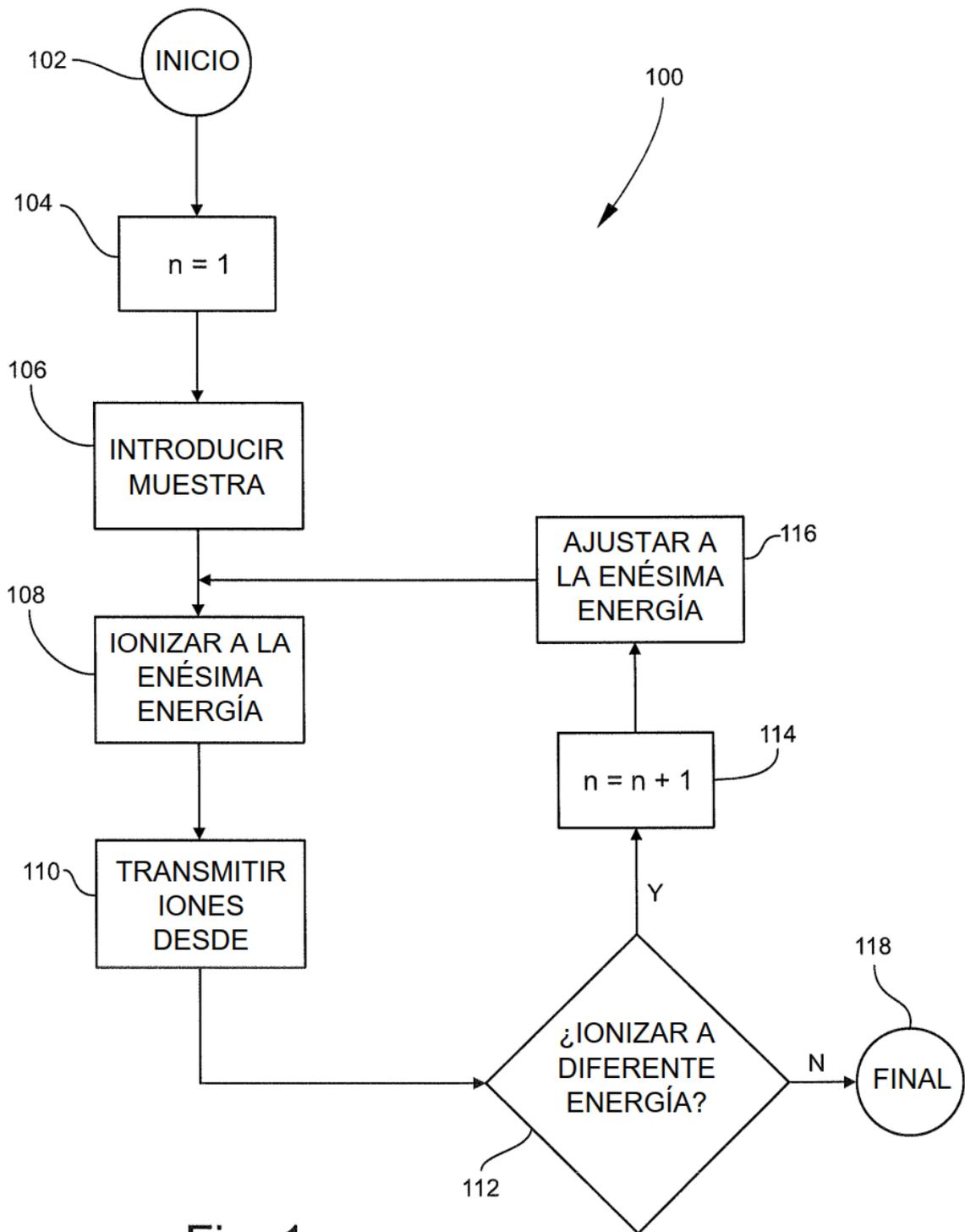


Fig. 1

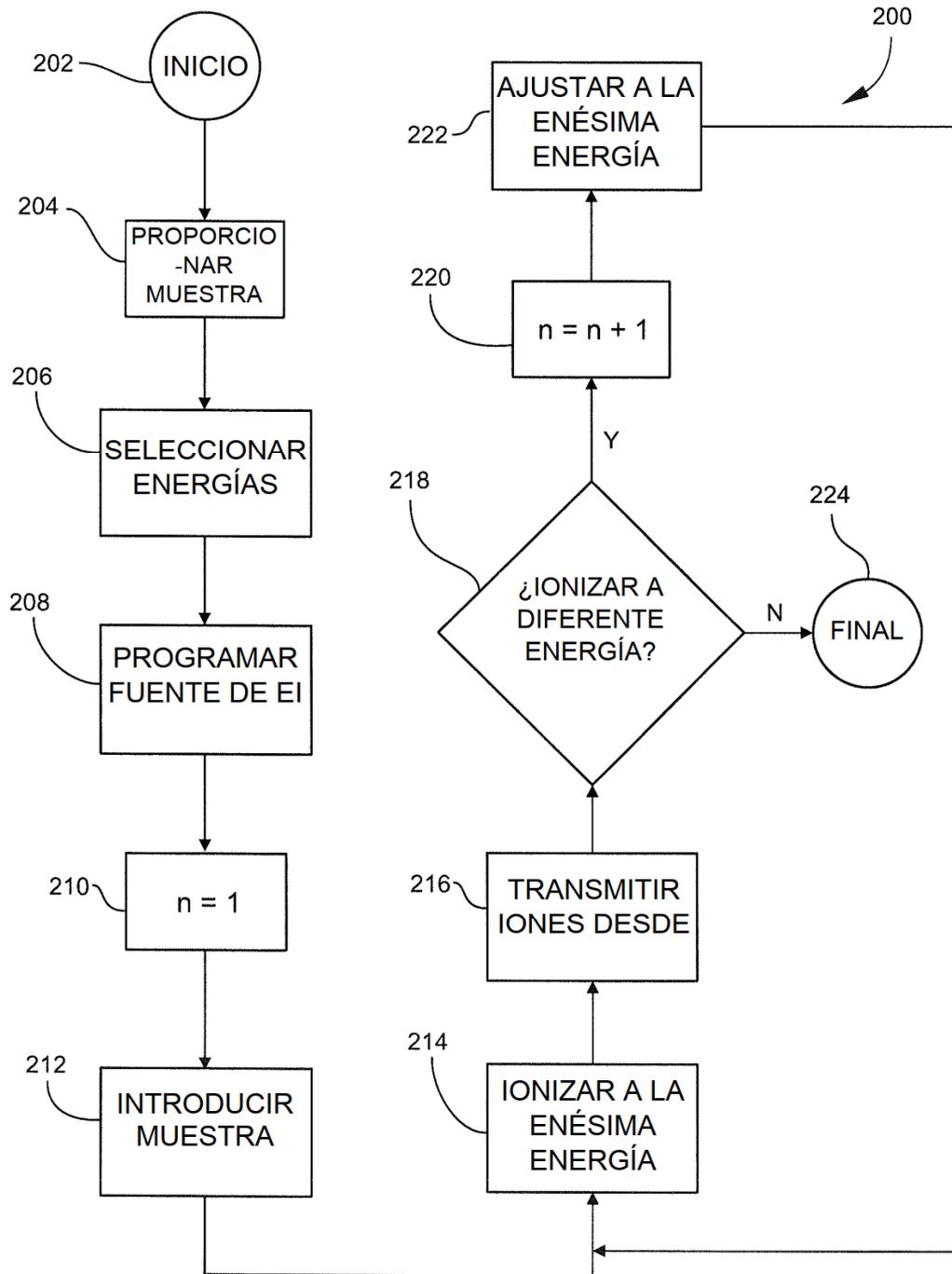


Fig. 2

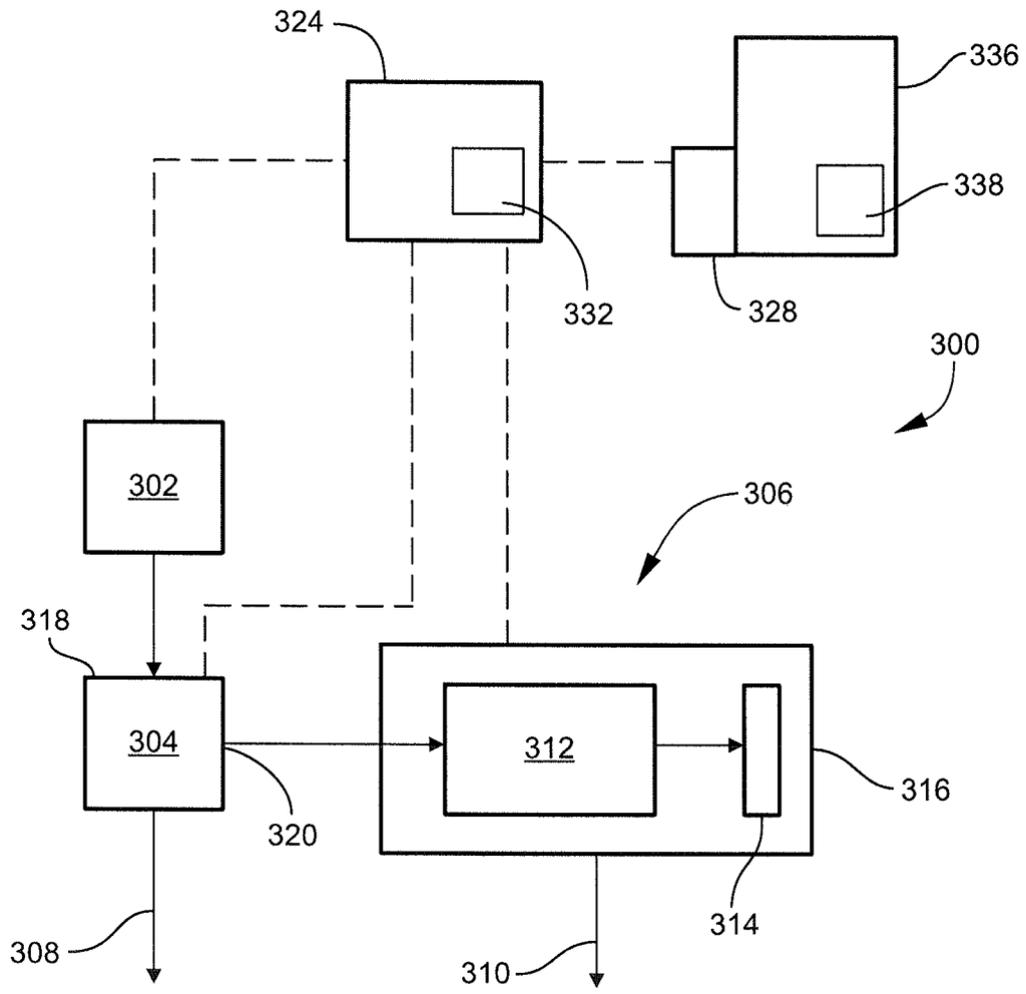


Fig. 3

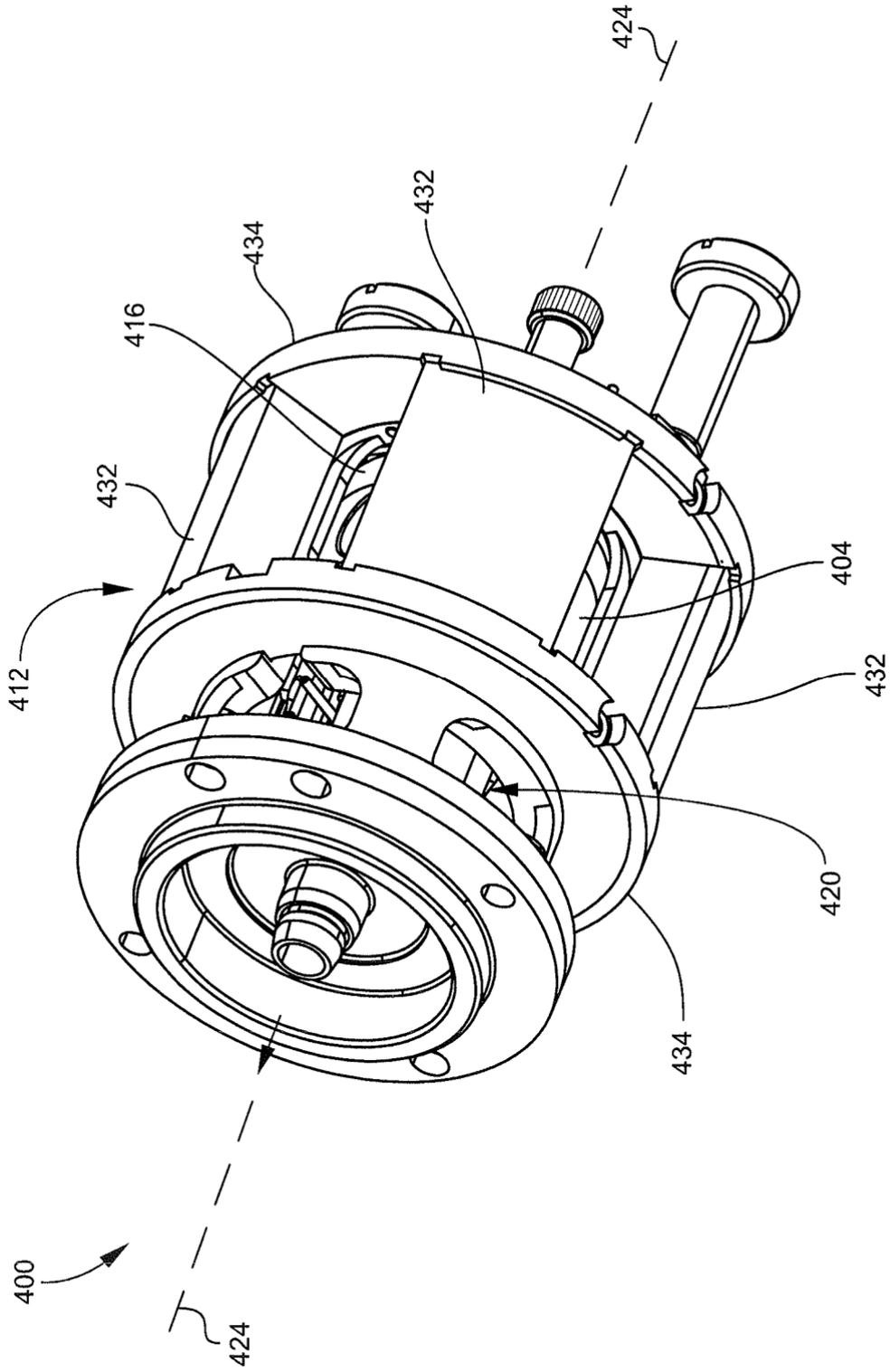


Fig. 4

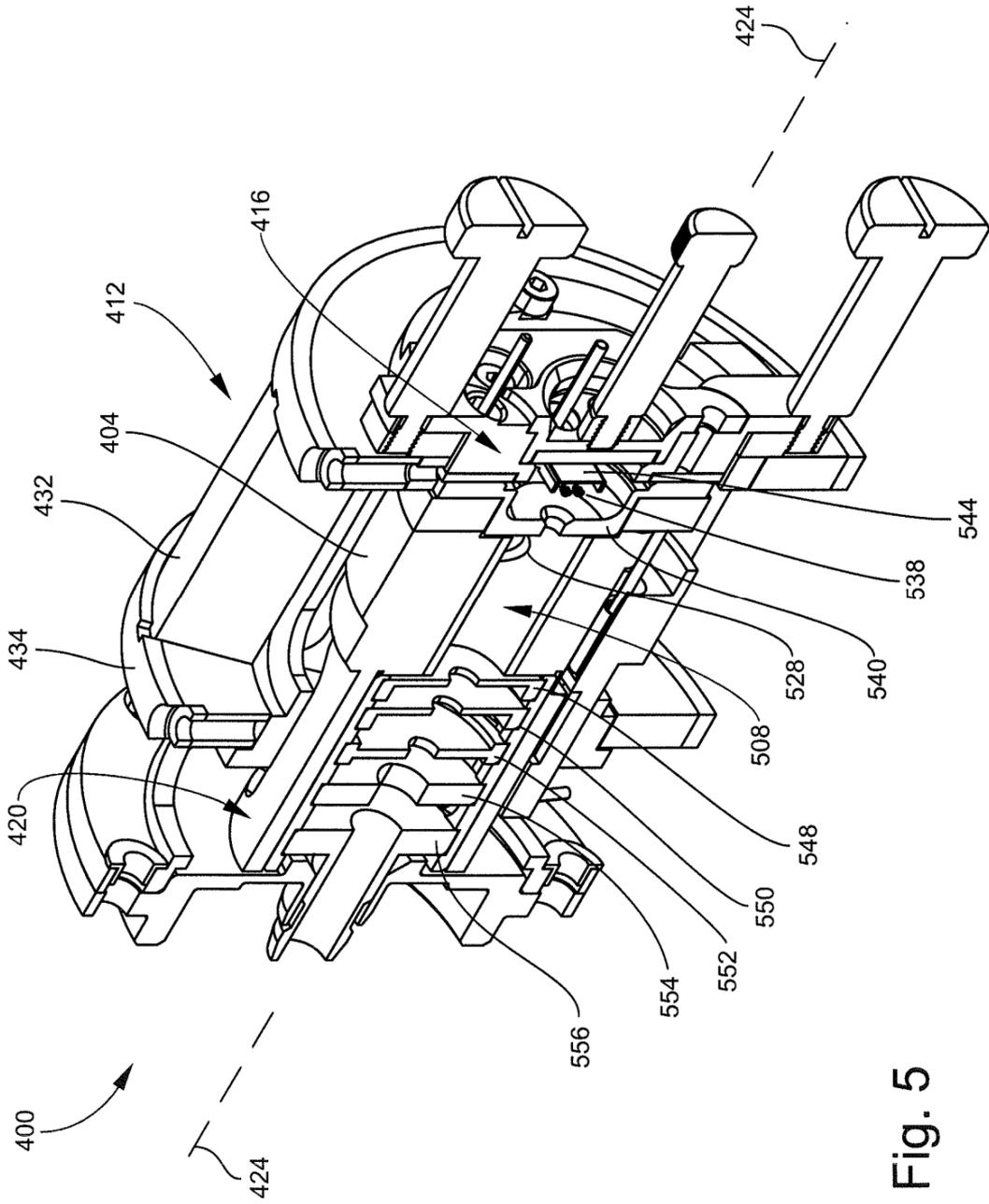


Fig. 5

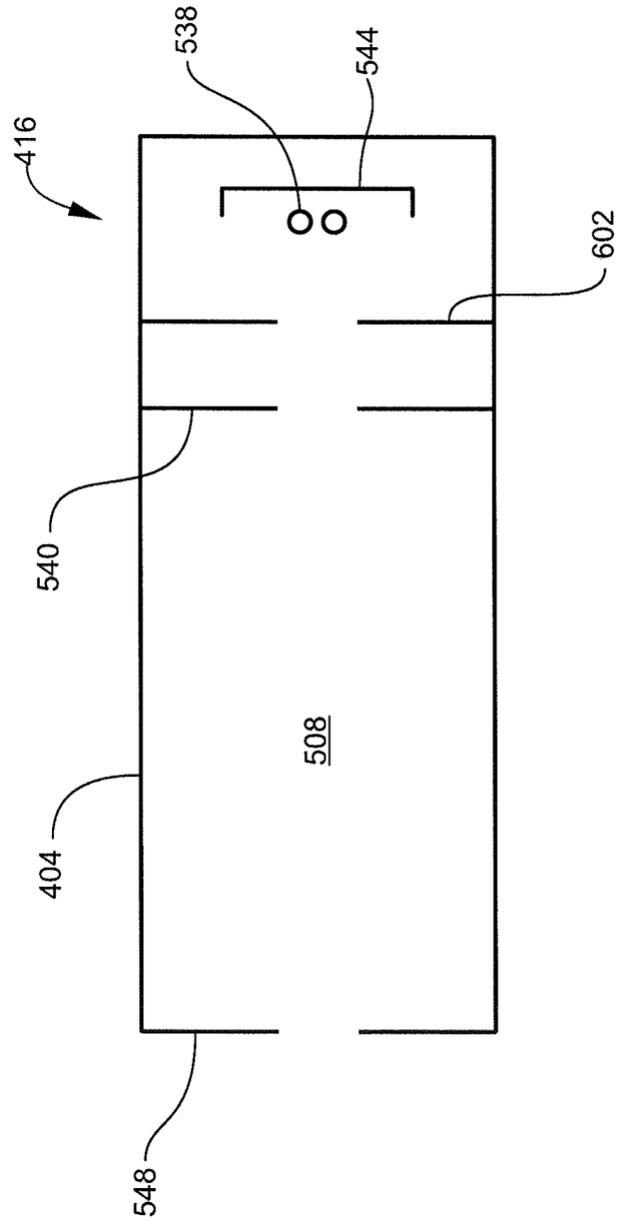


Fig. 6

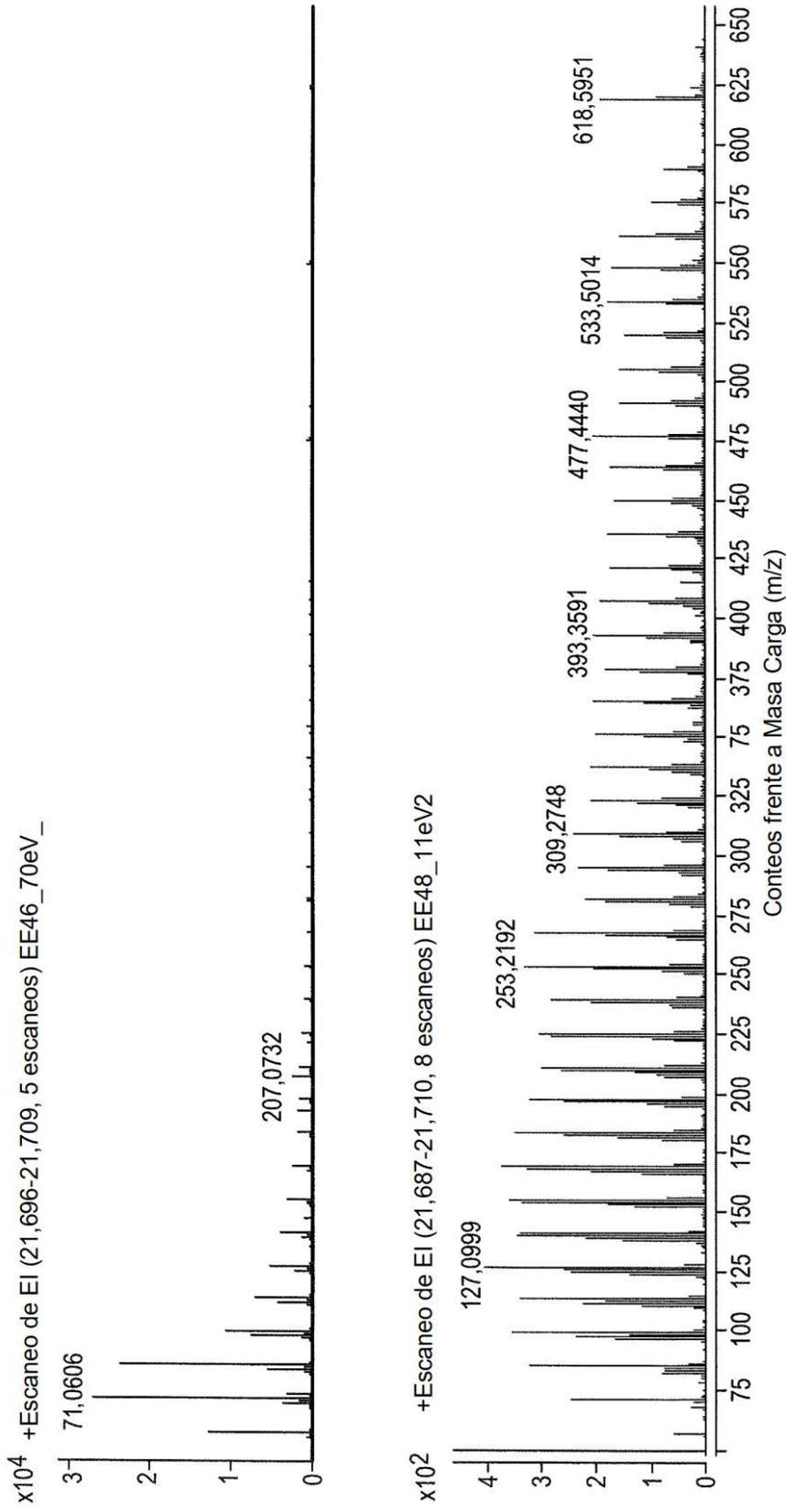


Fig. 7

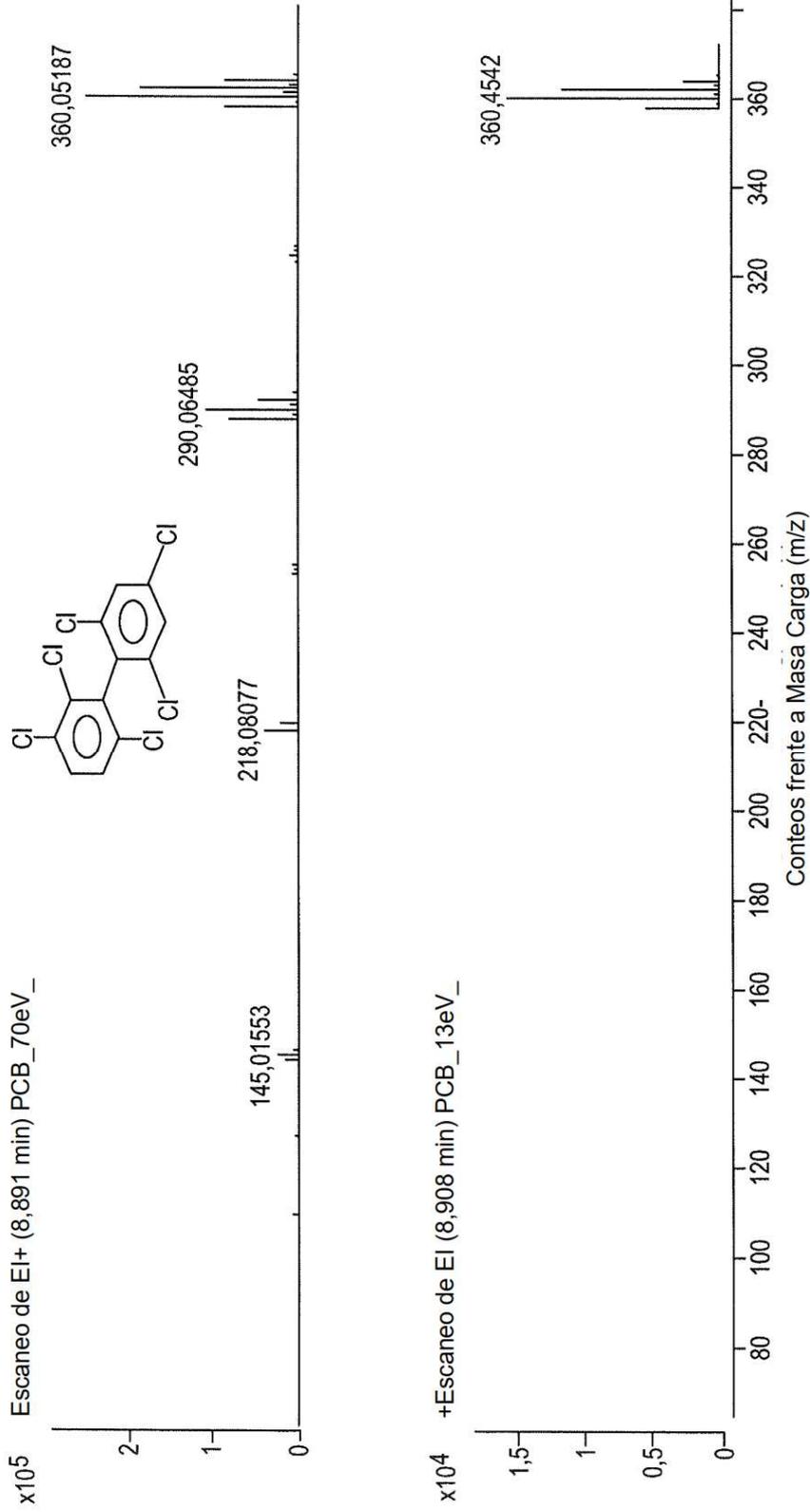


Fig. 8