

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 792 462**

51 Int. Cl.:

H01J 49/16 (2006.01)

H01J 49/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.03.2012 PCT/EP2012/055279**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.10.2012 WO12130781**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.03.2012 E 12717215 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2020 EP 2691974**

54 Título: **Procedimiento para la ionización por electrospray con barrera dieléctrica de muestras líquidas y para el análisis subsiguiente por espectrometría de masas de los iones de muestra producidos**

30 Prioridad:

30.03.2011 DE 102011015517

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

11.11.2020

73 Titular/es:

**LEIBNIZ - INSTITUT FÜR ANALYTISCHE
WISSENSCHAFTEN (100.0%)
Bunsen-Kirchhoff-Straße 11
44139 Dortmund, DE**

72 Inventor/es:

**FRANZKE, JOACHIM;
STARK, ANN-KATHRIN;
SCHILLING, MICHAEL;
JANASEK, DIRK;
JESTEL, GÜNTER;
WILBERG, RÜDIGER y
MEYER, CORDULA**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 792 462 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

Procedimiento para la ionización por electrospray con barrera dieléctrica de muestras líquidas y para el análisis subsiguiente por espectrometría de masas de los iones de muestra producidos

5 La invención se refiere a un procedimiento para la ionización por electrospray con barrera dieléctrica de muestras líquidas y para el análisis subsiguiente por espectrometría de masas de los iones de muestra producidos, en el que la muestra líquida respectiva se conduce en un canal capilar de alimentación, cuya pared circundante, compuesta de un material dieléctrico, presenta en el lado exterior un electrodo a cierta distancia del extremo libre, en donde, a cierta distancia del extremo libre del canal de alimentación, formando un espacio libre de formación de iones, está dispuesta una entrada de un espectrómetro de masas que forma un contraelectrodo y a través de la cual los iones formados entran en una trampa que puede abrirse y cerrarse del espectrómetro de masas, en donde, entre el electrodo y la entrada, para producir los iones de muestra, se aplica una tensión rectangular y se abre y se cierra alternativamente la trampa del espectrómetro de masas y en donde se analizan en el espectrómetro de masas los iones de muestra que llegan a través de la trampa del espectrómetro de masas.

15 El término "electrospray" describe la dispersión de un líquido en un gran número de gotitas cargadas pequeñas por medio de un campo eléctrico. En el campo eléctrico, los iones se transfieren a presión atmosférica a la fase gaseosa, dividiéndose este proceso en cuatro etapas:

20 En una primera etapa se forman pequeñas gotitas de electrolito cargadas. En una segunda etapa tiene lugar una pérdida continua de disolvente de estas gotitas mediante evaporación, aumentando la densidad de carga en la superficie de las gotitas. En una tercera etapa se realiza una disgregación espontánea reiterada de las gotitas en microgotitas (explosiones de Coulomb). Finalmente, en una cuarta etapa, tiene lugar una desolvatación de la molécula de analito durante la transferencia al espectrómetro de masas.

25 Para la detección, por ejemplo, de iones con carga positiva (modo positivo del espectrómetro de masas), el proceso de ionización por electrospray comienza con una alimentación continua del analito disuelto en la punta de un canal capilar de alimentación. En los procedimientos convencionales, la puesta en contacto eléctrica se realiza mediante la conexión directa de un conductor eléctrico con la solución de analito. En este contexto, el campo eléctrico aplicado penetra también la solución de analito entre el extremo libre del canal capilar de alimentación y la entrada del espectrómetro de masas. Los iones positivos son atraídos a la superficie del líquido. Correspondientemente, los iones negativos son empujados en sentido opuesto, hasta que el campo eléctrico dentro del líquido es anulado por la redistribución de iones negativos y positivos o hasta que estos iones se neutralizan por intercambio de electrones. De este modo se inhiben otras posibles formas que no sean la de la ionización blanda, por ejemplo, la ionización mediante eliminación de un electrón de la molécula de analito, para lo cual serían necesarios campos eléctricos muy altos.

30 Los iones positivos acumulados en la superficie del líquido son atraídos ulteriormente en dirección al cátodo. De este modo se forma un cono de líquido característico (cono de Taylor), porque la tensión superficial del líquido contrarresta el campo eléctrico. Si el campo eléctrico es suficientemente alto, el cono es estable y emite desde su punta una corriente de líquido continua a modo de filamento de unas pocas micras de diámetro. A cierta distancia del ánodo, ésta se vuelve inestable y se disgrega en minúsculas gotitas yuxtapuestas. La superficie de las gotitas está enriquecida con cargas positivas, que ya no presentan contraiones negativos, de manera que resulta una carga neta positiva.

35 La separación electroforética de los iones es responsable de las cargas en las gotitas. Los iones positivos (al igual que después de la inversión de polaridad del campo los iones negativos), que se observan en el espectro, son siempre los iones que ya están presentes en la solución (de electrolito). Sólo con una tensión muy alta, cuando aparecen descargas eléctricas en la punta del tubo capilar (descargas de efecto corona), se observan iones adicionales y también iones fragmento del analito que se ha de detectar.

40 Los dispositivos convencionales para la ionización por electrospray presentan como canal de alimentación para la muestra líquida un tubo capilar con contacto eléctrico, al que se aplica un potencial, es decir, la punta del tubo capilar misma forma el electrodo. Como alternativa se conoce también el integrar el canal capilar de alimentación necesario en un microchip. Una solución especial de este tipo se describe, por ejemplo, en el documento DE 199 47 496 C2.

45 Tanto en los dispositivos convencionales con tubos capilares como en los dispositivos convencionales que constan de un microchip, el electrodo se pone directamente en conexión con el líquido o la muestra que se ha de analizar. Debido a esto, la vida útil de este dispositivo es muy limitada, dado que forzosamente, después de cierto tiempo de uso, el electrodo se corroe en tal medida que ya no puede utilizarse. Además, en estos dispositivos conocidos, la tensión máxima que puede aplicarse es limitada, dado que de lo contrario se producen descargas de efecto corona no deseadas.

50 Con el documento DE 10 2005 061 381 A1 se han dado a conocer por primera vez un dispositivo y un procedimiento para la ionización por electrospray con barrera dieléctrica de muestras líquidas. En este contexto, la muestra líquida respectiva se conduce en un canal capilar de alimentación, cuya pared circundante presenta en el lado exterior, a cierta distancia del extremo libre, un electrodo separado de la pared por una capa de separación compuesta de un material dieléctrico, estando dispuesta, a cierta distancia del extremo libre del canal de alimentación, formando un

espacio libre de formación de iones, una placa que forma un contraelectrodo. Así pues, la ionización por electrospray se realiza aplicando sin contacto una tensión, dado que el electrodo del canal de alimentación no tiene contacto directo con el líquido de muestra, acoplado el campo eléctrico de manera dieléctrica. El campo eléctrico se transmite mediante un desplazamiento dieléctrico de las cargas a través de las paredes del canal, sin que con ello se perjudique el mecanismo de funcionamiento. Dado que no existe contacto directo de los electrodos con el líquido de muestra, se evita por completo una corrosión de los electrodos, de manera que se aumenta considerablemente la vida útil del dispositivo. Además, en un procedimiento desarrollado de esta manera pueden aplicarse tensiones considerablemente mayores e inducirse corrientes mayores, sin que se dispare una descarga de efecto corona.

En un perfeccionamiento de este procedimiento, que se describe en la publicación "STARK et al: Characterization of dielectric barrier electrospray ionisation for mass spectrometric detection. Anal. Bioanal.Chem., 2010, vol. 397, págs. 1.767 - 1.772", se ha descubierto que en el caso de la ionización por electrospray con barrera dieléctrica es particularmente favorable aplicar entre los electrodos una tensión rectangular, por ejemplo, con una señal de alta tensión de 5 kV y una frecuencia de 0,5 Hz. Tal ionización por electrospray posibilita mediciones por espectrometría de masas, tanto en el modo positivo como en el modo negativo del espectrómetro de masas, sin necesidad de cambiar la polaridad del potencial aplicado, y reduce el riesgo de descargas no deseadas inducidas por corrientes eléctricas altas. Con tal ionización por electrospray con barrera dieléctrica es posible, en relación con la ionización por electrospray convencional, alcanzar corrientes de ionización y por lo tanto señales de medición considerablemente mayores. Éstas se hallan, sin el peligro de una fragmentación, en un orden de magnitud de 1 μ A, mientras que en la ionización por electrospray sin barrera dieléctrica puede alcanzarse una corriente constante de electrospray de aproximadamente 50 nA, y con corrientes mayores aparece una fragmentación.

Dado que la mayoría de los espectrómetros de masas actuales pueden medir sólo iones negativos o positivos en función del modo de polaridad, en un procedimiento de este tipo, en el que se utiliza una tensión rectangular de frecuencia elevada, puede alcanzarse sólo una señal pulsada dentro del tiempo de medición del espectrómetro de masas que es aproximadamente la mitad de grande que una señal constante que se produciría si se aplicase una tensión continua. Por lo tanto, sería deseable poner a disposición un procedimiento en el que puedan obtenerse las ventajas de utilizar una tensión rectangular en la ionización por electrospray con barrera dieléctrica y al mismo tiempo señales (de medición) elevadas.

Otro procedimiento de este tipo se conoce también por la publicación "STARK et al: Electronic coupling and scaling effects during dielectric barrier electrospray ionization, Anal. Bioanal.Chem., 2011, vol. 400, págs. 561 - 569".

Por el documento US 2010/072357 A1 se conoce la utilización de una tensión rectangular asimétrica en conexión con la ionización por electrospray con barrera dieléctrica. La tensión rectangular asimétrica sirve para neutralizar el dieléctrico, con el fin de limitar los campos eléctricos en la solución.

Por lo tanto, el objetivo de la invención es perfeccionar un procedimiento antes descrito de tal manera que, conservando las ventajas de la aplicación de una tensión rectangular, lleguen al espectrómetro de masas sólo iones de muestra positivos o negativos.

Este objetivo se logra con un procedimiento con las características de la reivindicación 1.

Así pues, el procedimiento según la invención utiliza para la ionización por electrospray una tensión rectangular, que no es simétrica, es decir, en la que la relación de ciclo entre el potencial positivo y negativo alternante no es idéntica, sino que difiere. Esto hace posible ajustar la ionización por electrospray en función de la frecuencia de las tensiones de tal manera que lleguen al espectrómetro de masas sólo iones de muestra positivos o sólo iones de muestra negativos. La alta tensión utilizada se halla en un orden de magnitud de 2 a 6 kV. En este contexto, está previsto aplicar entre el electrodo y la entrada una tensión rectangular asimétrica en la que la relación de ciclo se elija de manera que se formen sólo iones de muestra positivos o negativos. Este desarrollo del procedimiento es adecuado en particular en caso de utilizar tensiones rectangulares de frecuencias elevadas, por ejemplo, en el orden de magnitud de 200 Hz, y la relación de ciclo de la tensión rectangular puede ajustarse, por ejemplo, preferiblemente a 80 : 20. Con tal relación de ciclo, el tiempo y por lo tanto la cantidad de iones de muestra no deseados (por ejemplo, negativos) formados no es suficiente para formar un electrospray negativo. En este caso se produce sólo un electrospray positivo y por lo tanto una señal con sólo una polaridad. Esta señal es aproximadamente 2 veces mayor que en el procedimiento de este tipo que utiliza una tensión rectangular simétrica.

A continuación se explica la invención detalladamente a modo de ejemplo por medio del dibujo. Éste muestra en

la Figura 1 una representación esquemática de un dispositivo de ionización por electrospray con un canal de alimentación y una entrada de un espectrómetro de masas insinuada,

la Figura 2 el curso de una tensión rectangular simétrica en función del tiempo en el diagrama superior y, en el diagrama inferior, el curso correspondiente de la corriente en función del tiempo,

- la Figura 3 en una representación ampliada, la intensidad de corriente que puede alcanzarse mediante la ionización por electrospray con barrera dieléctrica en comparación con la ionización por electrospray convencional,
- 5 la Figura 4 en el diagrama superior el curso de los tiempos de apertura de la trampa de un espectrómetro de masas en función del tiempo, en el diagrama central un curso de tensión de alta frecuencia de una tensión rectangular simétrica y en el diagrama inferior el curso correspondiente de la corriente,
- la Figura 5 los diagramas (parcialmente) según la Figura 4 con un eje de tiempo dilatado,
- la Figura 6 en el diagrama superior el curso del tiempo de apertura de la trampa de un espectrómetro de masas en función del tiempo, en el diagrama central el curso de una tensión rectangular asimétrica en función del tiempo, en el diagrama inferior el curso correspondiente de la corriente en función del tiempo,
- 10 la Figura 7 en el diagrama superior de nuevo el curso del tiempo de apertura de la trampa de un espectrómetro de masas en función del tiempo, en el diagrama central el curso de la tensión en función del tiempo, con una tensión rectangular asimétrica adaptada a la frecuencia de apertura de la trampa del espectrómetro de masas, y en el diagrama inferior el curso correspondiente de la corriente en función del tiempo,
- 15 la Figura 8 una representación esquemática de una disposición en forma de estrella de varios dispositivos de ionización por electrospray enfrente de la entrada del espectrómetro de masas y en
- 20 la Figura 9 en el diagrama superior el curso en el tiempo del tiempo de apertura de la trampa del espectrómetro de masas y en los diagramas dispuestos debajo el curso en el tiempo de la tensión de los distintos dispositivos de ionización por electrospray.

En la Figura 1 está representado de forma general un dispositivo 10 de ionización por electrospray, que en primer lugar presenta un canal capilar 1 de alimentación, cuya pared, en este ejemplo tubular, está designada con 2. El canal 1 de alimentación está dispuesto de manera que su eje 3 de simetría coincide con el eje 3' de simetría de una entrada 4 de un espectrómetro de masas no representado más allá.

25

Para conseguir una ionización por electrospray con barrera dieléctrica, la pared 2 se compone, por ejemplo, de vidrio, o sea, de un material dieléctrico.

Una muestra que se ha de analizar se introduce en el canal de alimentación por el extremo trasero 4 del canal 1 de alimentación y sale por el extremo libre delantero 5. Claramente separado del extremo libre delantero 5, está dispuesto un electrodo 6, por ejemplo, tubular, que está separado del canal 1 de alimentación por la capa de separación dieléctrica (pared 2). Este electrodo 6 está conectado a una fuente de alta tensión, no representada, al igual que la entrada 4 del espectrómetro de masas, que está configurada como contraelectrodo.

30

Además, entre el extremo libre 5 del canal 1 de alimentación y la entrada 4 está prevista una separación, que forma un espacio libre 7 de desolvatación.

35 Si se introduce en el canal 1 de alimentación una muestra en forma líquida que haya de analizarse a continuación en el espectrómetro de masas, no existe ningún contacto entre la muestra líquida dentro del canal 1 de alimentación y el electrodo 6. Si se aplica una alta tensión entre el electrodo 6 y el contraelectrodo formado por la entrada 4, y la muestra líquida fluye a través del canal 1 de alimentación, el campo eléctrico producido se transmite mediante un desplazamiento dieléctrico de las cargas a través de las paredes del canal (pared dieléctrica 2). Se produce un electrospray 8 sin que el electrodo 6 entre en contacto con el líquido. El spray de iones producido incide en la entrada 4 del espectrómetro de masas, a continuación los iones llegan a través de la entrada 4 a una trampa que puede abrirse y cerrarse, no representada, del espectrómetro de masas y, una vez que han atravesado la trampa abierta, son analizados en el espectrómetro de masas.

40

Para el procedimiento según la invención es esencial el tipo de tensión aplicada a los electrodos. En principio, se conoce por "Anal. Bioanal.Chem. (2010), páginas 1.767 a 1.772" el utilizar una tensión rectangular normal, es decir, simétrica. En la Figura 2 está representado el curso de una tensión rectangular. Como puede verse, el curso de la corriente resultante de ésta presenta de forma alternativa zonas de corriente positivas y negativas, es decir, se producen alternativamente iones positivos y negativos.

45

La Figura 3 muestra, en una representación ampliada y cuantitativa, una señal de corriente positiva con una ionización por electrospray con barrera dieléctrica con una tensión rectangular, en comparación con una señal de corriente con una ionización por electrospray convencional sin barrera dieléctrica.

50

En una ionización por electrospray convencional con una tensión continua constante se produce una corriente constante de electrospray de, preferiblemente, 50 nA. Esta señal de corriente está sombreada con líneas descendentes en la Figura 3. En cambio, en una ionización por electrospray con barrera dieléctrica puede lograrse

una intensidad de corriente máxima de, por ejemplo, 1,2 μA (señal sombreada con líneas ascendentes) sin fragmentación de las moléculas. Con intensidades de corriente tan altas, en una ionización por electrospray convencional se producirían fragmentaciones no deseadas.

5 La utilización de una tensión rectangular según la Figura 2 en la ionización por electrospray con barrera dieléctrica ofrece ya ventajas en relación con una tensión continua. Sin embargo, un curso de tensión de alta frecuencia tiene también desventajas, que se desprenden de las Figuras 4 y 5. En las Figuras 4 y 5 está representado en el diagrama superior en cada caso el curso del tiempo de apertura de la trampa del espectrómetro de masas en función del tiempo. En comparación con éste, en el diagrama central de las Figuras 4 y 5 puede verse en cada caso el curso de la tensión en función del tiempo en una tensión rectangular simétrica de frecuencia elevada. De ésta resulta, del diagrama respectivamente inferior de las Figuras 4 y 5, un curso de la corriente de electrospray que muestra una formación alternativa de iones positivos y negativos. Dado que un espectrómetro de masas puede medir sólo iones negativos o positivos en función del modo de polaridad, puede verse que con las tensiones rectangulares simétricas de frecuencia elevada según las Figuras 4 y 5, dentro del tiempo de medición, es decir, del espacio de tiempo de apertura de la trampa del espectrómetro de masas, sólo puede alcanzarse una señal pulsada que es aproximadamente la mitad de grande que en el caso de una señal constante (resultante de una tensión continua).

Por lo tanto, según la invención está previsto aplicar entre el electrodo 6 y la entrada 4 del espectrómetro de masas una tensión rectangular asimétrica, en la que la relación de ciclo de las polaridades positivas y negativas sea diferente.

De acuerdo con una primera forma de realización preferida del procedimiento según la invención, que es adecuada para tensiones rectangulares de alta frecuencia, se aplica, según la Figura 6, una tensión rectangular asimétrica en la que la relación de ciclo de la tensión rectangular es preferiblemente de 80 : 20. En el diagrama central de la Figura 6 está representado un curso de tensión rectangular de este tipo. De ello resulta un curso de corriente, que puede verse en el diagrama inferior de la Figura 6.

Con tal tensión rectangular asimétrica, el tiempo y por lo tanto la cantidad de iones negativos formados no es suficiente para formar un electrospray negativo. Se producen casi sólo iones de electrospray positivos, de manera que la señal de corriente puede aumentarse aproximadamente por un factor de 2 en relación con una tensión rectangular simétrica.

Este desarrollo del procedimiento es particularmente adecuado en el caso de tensiones rectangulares de alta frecuencia con una frecuencia en un orden de magnitud de 200 Hz.

Si se emplea una tensión rectangular asimétrica con una frecuencia en un rango de hercios, según una segunda forma de realización, no de acuerdo con la invención, está previsto aplicar entre el electrodo 6 y la entrada 4 del espectrómetro de masas una tensión rectangular asimétrica en la que la frecuencia de las polaridades positivas o negativas corresponda a la frecuencia de apertura de la trampa del espectrómetro de masas. Este desarrollo del procedimiento se desprende de la Figura 7. Puede verse que el curso del tiempo de apertura del espectrómetro de masas en función del tiempo (diagrama superior de la Figura 7) corresponde al curso de la señal de tensión rectangular en función del tiempo (diagrama central de la Figura 7).

De ello resulta un curso de corriente, que se desprende del diagrama inferior de la Figura 7, y se producen iones con carga positiva de manera sincrónica con respecto al tiempo de apertura de la trampa del espectrómetro de masas.

Así pues, en esta forma de realización, el inicio del electrospray positivo está sincronizado en cada caso con la apertura de la trampa de iones del espectrómetro de masas, es decir, el electrospray dieléctrico se activa de manera adaptada a la frecuencia de la apertura de la trampa del espectrómetro de masas.

40 En un perfeccionamiento de la forma de realización del procedimiento según la Figura 7, es posible hacer funcionar varios electrosprays diferentes de manera casi simultánea junto a un único espectrómetro de masas.

Con este fin, como muestra la Figura 8, se disponen una pluralidad de dispositivos 10 de ionización por electrospray, en el ejemplo de realización según la Figura 8 cinco, en forma de estrella o semicírculo de tal manera enfrente de la entrada del espectrómetro de masas indicada con 4 que el spray S de iones formado en cada caso incida en la entrada 4.

En este contexto, se aplica entre el electrodo del dispositivo 10 de ionización por electrospray respectivo y la entrada 4 del espectrómetro de masas en cada caso una tensión rectangular, cuya relación de ciclo de las polaridades positivas (o negativas) esté adaptada a la frecuencia de apertura de la trampa del espectrómetro de masas de tal manera que los sprays de iones procedentes de los distintos dispositivos 10 de ionización por electrospray entren uno tras otro a través de la entrada en la trampa del espectrómetro de masas.

En la Figura 9 está representado el curso correspondiente de la tensión. El diagrama superior de la Figura 9 muestra el curso del tiempo de apertura de la trampa del espectrómetro de masas en función del tiempo. Debajo están representados, con U_1 a U_5 , los cursos de la tensión rectangular de los cinco canales de alimentación. La tensión rectangular U_1 del primer dispositivo 10 de ionización por electrospray se activa de manera adaptada a la frecuencia de la apertura de la trampa del espectrómetro de masas de tal forma que la señal de tensión rectangular está sincronizada en el tiempo con el primer intervalo de apertura de la trampa y luego de nuevo con el sexto, el undécimo,

5 etc. La señal U_2 de tensión del segundo dispositivo 10 de ionización por electro spray está ajustada de manera que la señal de tensión rectangular positiva es sincrónica con respecto al segundo intervalo de apertura de la trampa y a continuación con respecto al séptimo, el duodécimo, etc. Lo análogo es válido para las siguientes señales U_3 de tensión del tercer dispositivo 10 de ionización por electro spray, U_4 del cuarto dispositivo 10 de ionización por electro spray y U_5 del quinto dispositivo 10 de ionización por electro spray.

10 De este modo, pueden hacerse funcionar varios electro sprays, aquí por ejemplo cinco, de manera casi simultánea, o sea, en función de la apertura de la trampa del espectrómetro de masas. Si, en el funcionamiento representado de cinco dispositivos 10 de ionización por electro spray, se utiliza el primer flanco ascendente para el arranque del primer dispositivo 10 de ionización por electro spray, el segundo para el segundo dispositivo 10 de ionización por electro spray, y después del quinto se activa de nuevo el primer dispositivo 10 de ionización por electro spray, es posible medir uno tras otro con sólo un espectrómetro de masas, a partir de distintos dispositivos 10 de ionización por electro spray, analitos procedentes de distintas líneas de alimentación.

15 Varios dispositivos 10 de ionización por electro spray de este tipo según la Figura 8 pueden estar integrados por ejemplo en un microchip. Todos los canales de alimentación del chip deberían ser igual de largos, para, por una parte, evitar un retraso de los analitos separados y, por otra parte, evitar diferencias hidrodinámicas entre los canales. Tales diferencias hidrodinámicas podrían perturbar la separación.

20 Los extremos libres o las salidas de los dispositivos 10 de ionización por electro spray pueden, como está representado, estar dispuestos o dispuestas en forma de estrella en un semicírculo alrededor de la entrada 4 del espectrómetro de masas. El radio de esta disposición debería corresponder preferiblemente a la distancia entre el extremo libre de un canal 1 de alimentación y la entrada 4 del espectrómetro de masas. Por supuesto, cada dispositivo 10 de ionización por electro spray está equipado con un electrodo propio, que está aplicado al chip. Por medio de transistores de alta tensión es posible activar todos los electrodos uno tras otro y es posible generar un electro spray positivo con, en cada caso, un flanco ascendente y un electro spray negativo con cada flanco descendente de la señal rectangular de alta tensión. En este contexto, se conmuta con tal rapidez que no se perturban las características hidrodinámicas del flujo.

25 De este modo, los analitos pulverizados desde los distintos canales de alimentación pueden medirse mediante espectrometría de masas y promediarse a lo largo de varios ciclos.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la ionización por electrospray con barrera dieléctrica de muestras líquidas y para el análisis subsiguiente por espectrometría de masas de los iones de muestra producidos, en el que la muestra líquida respectiva se conduce en un canal capilar de alimentación, cuya pared circundante, compuesta de un material dieléctrico, presenta en el lado exterior un electrodo a cierta distancia del extremo libre, en donde, a cierta distancia del extremo libre del canal de alimentación, formando un espacio libre de formación de iones, está dispuesta una entrada de un espectrómetro de masas que forma un contraelectrodo y a través de la cual los iones formados entran en una trampa que puede abrirse y cerrarse del espectrómetro de masas, en donde, entre el electrodo y la entrada, para producir los iones de muestra, se aplica una tensión rectangular y se abre y se cierra alternativamente la trampa del espectrómetro de masas y en donde se analizan en el espectrómetro de masas los iones de muestra que llegan a través de la trampa del espectrómetro de masas, en donde, entre el electrodo y la entrada, se aplica una tensión rectangular asimétrica en la que la relación de ciclo de las polaridades positiva y negativa es diferente, de tal manera que en el espectrómetro de masas entran sólo iones de muestra positivos o sólo iones de muestra negativos, **caracterizado por que** la relación de ciclo se elige de manera que se formen sólo iones de muestra positivos o sólo iones muestra negativos.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que la relación de ciclo de la tensión rectangular es de 80 : 20.

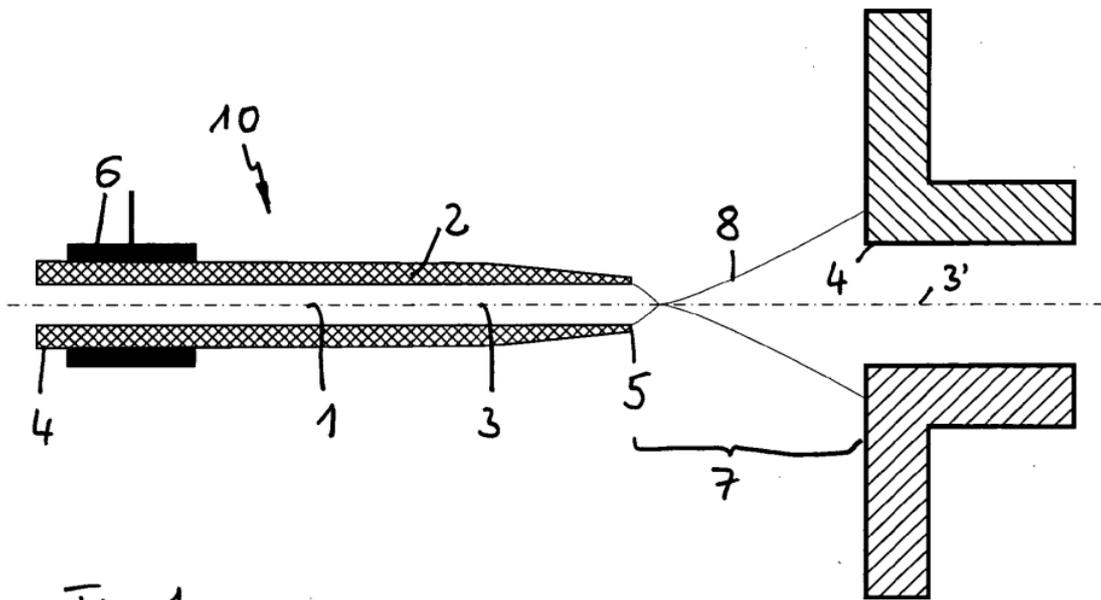


Fig. 1

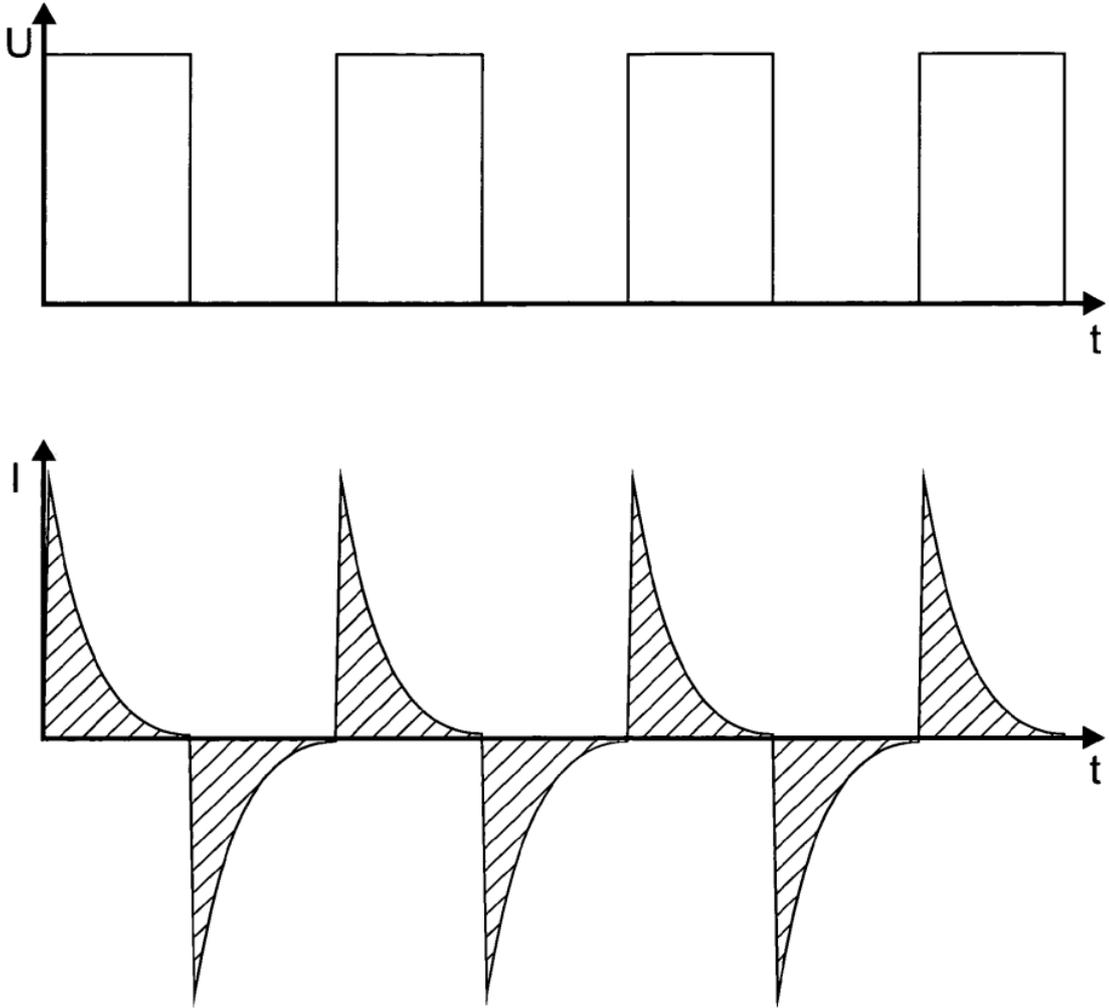


Fig. 2

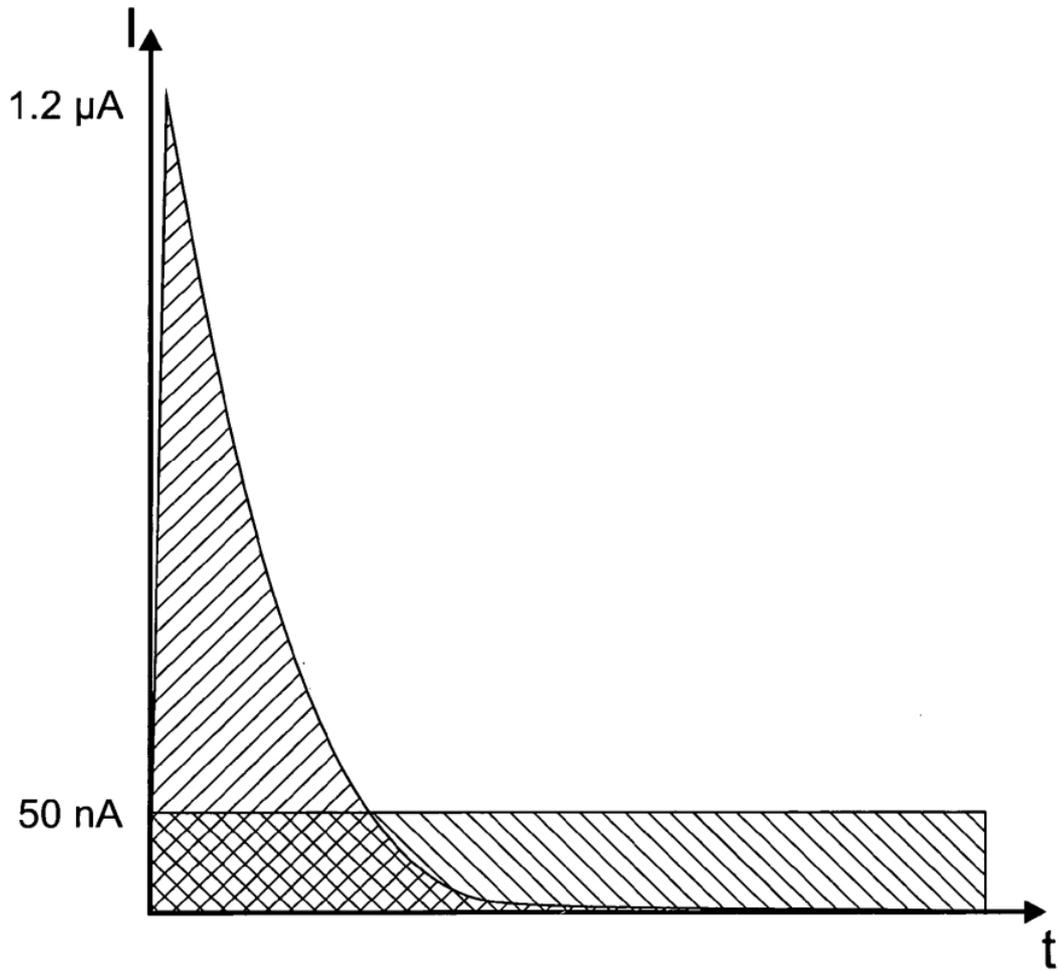


Fig. 3

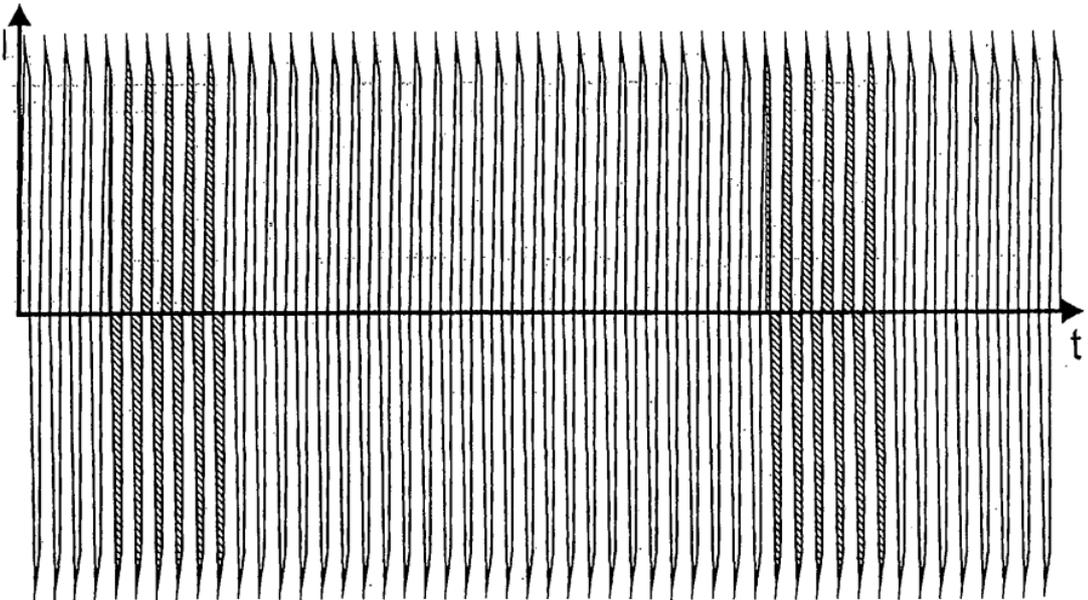
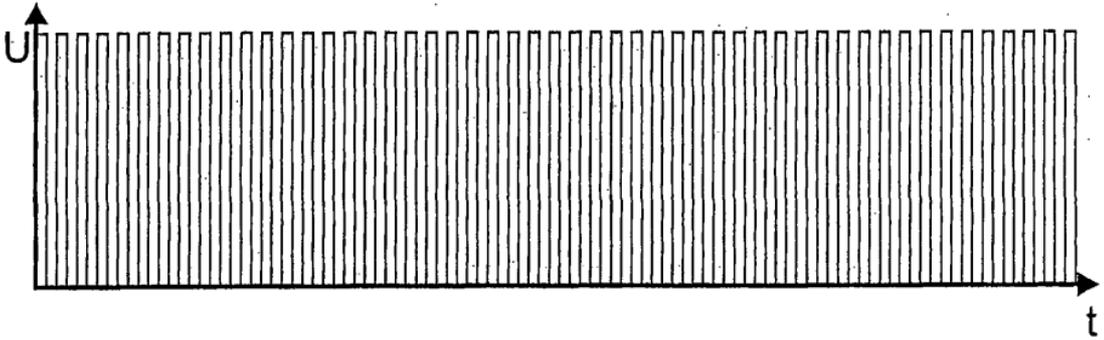
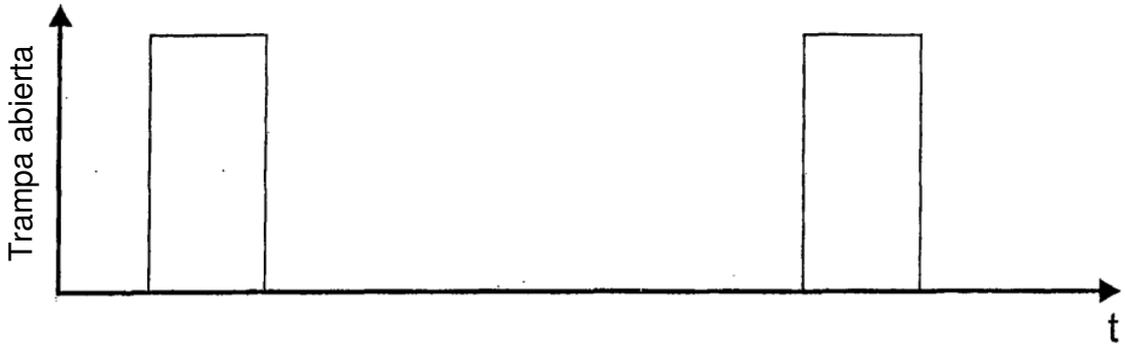


Fig. 4

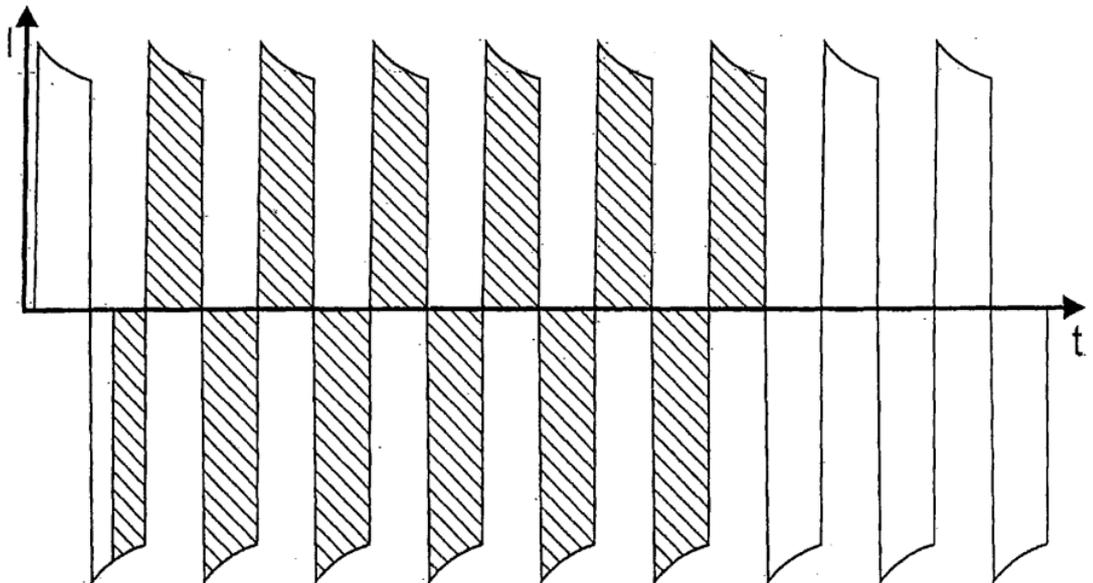
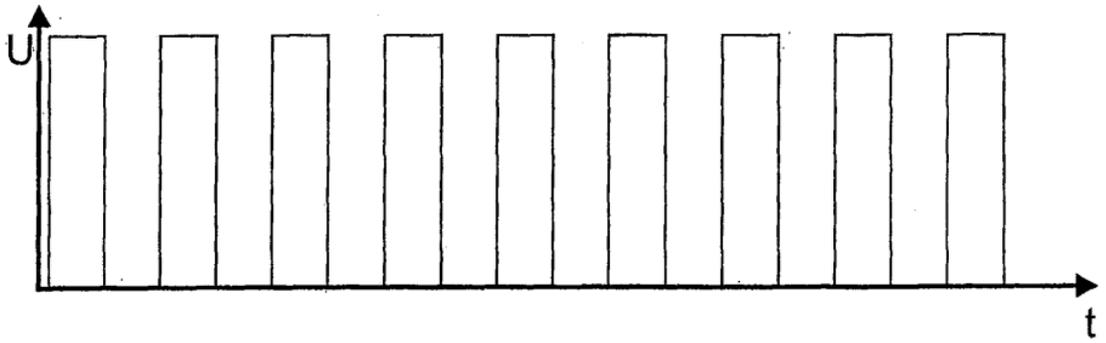
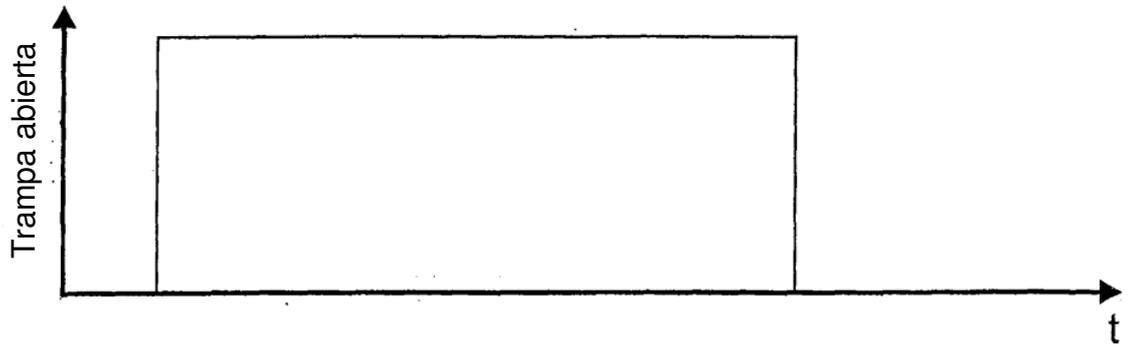


Fig. 5

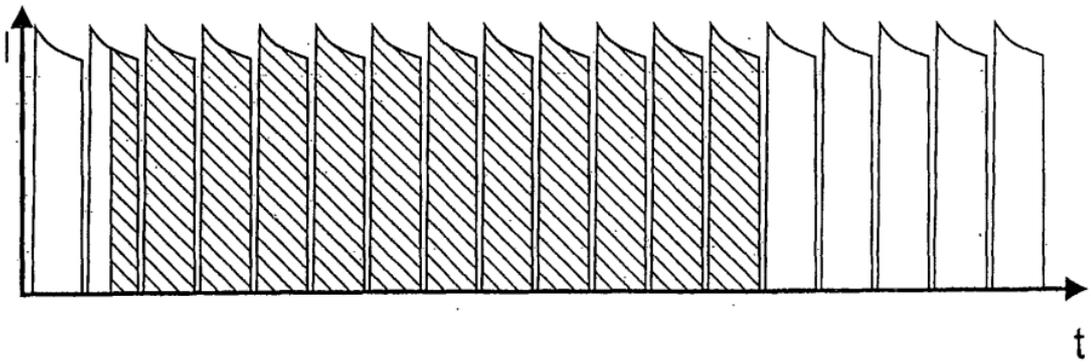
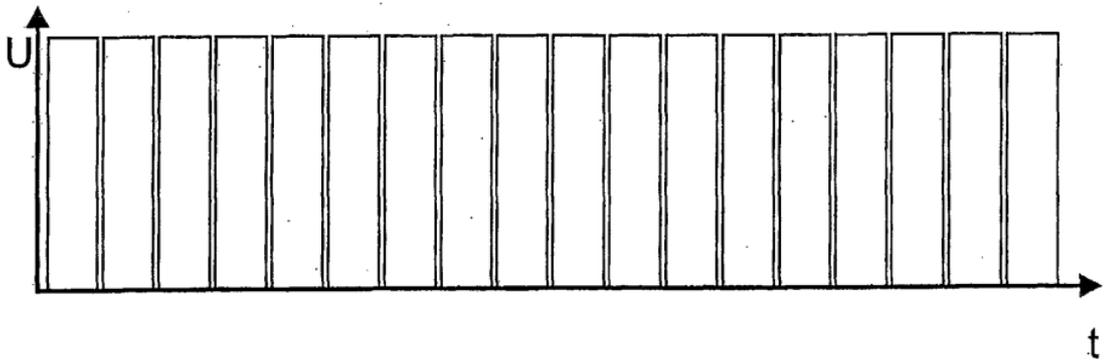
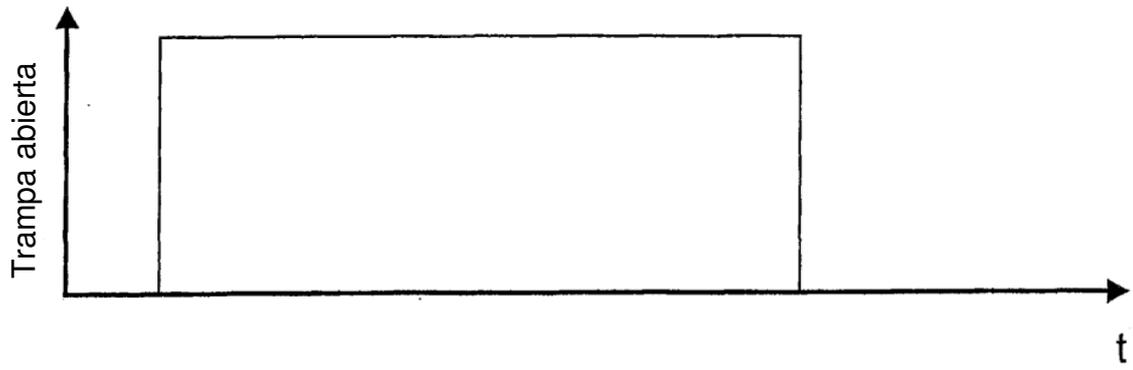


Fig. 6

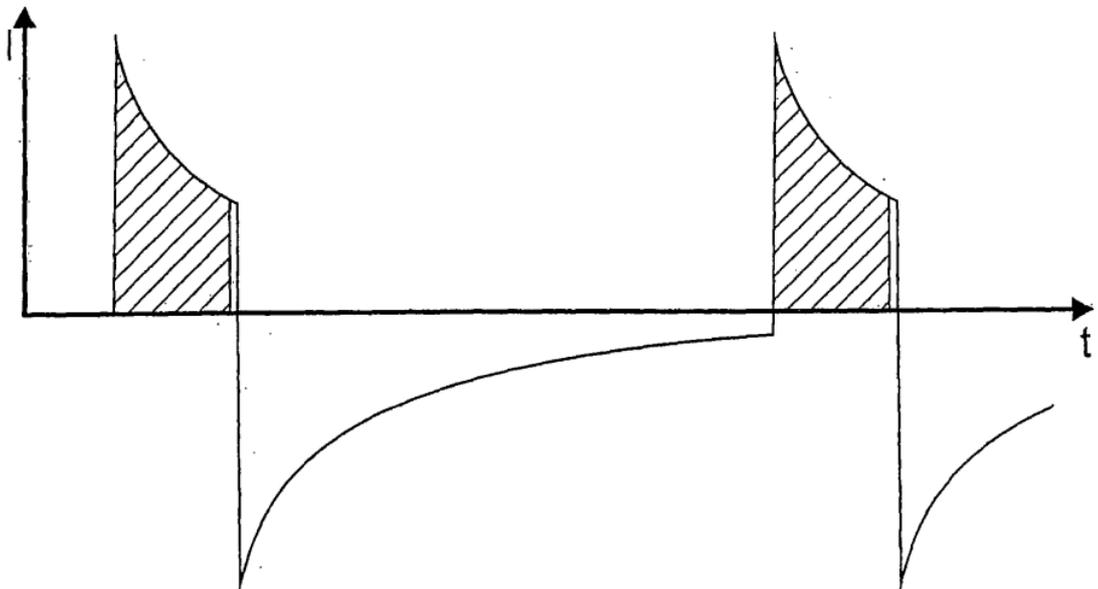
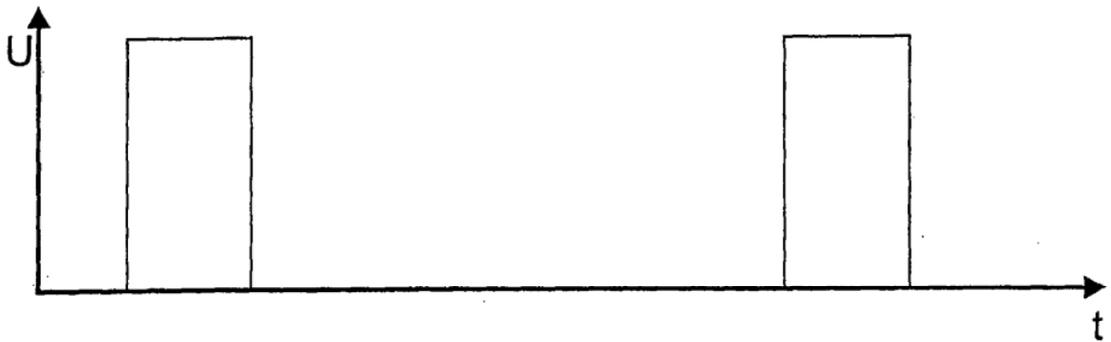
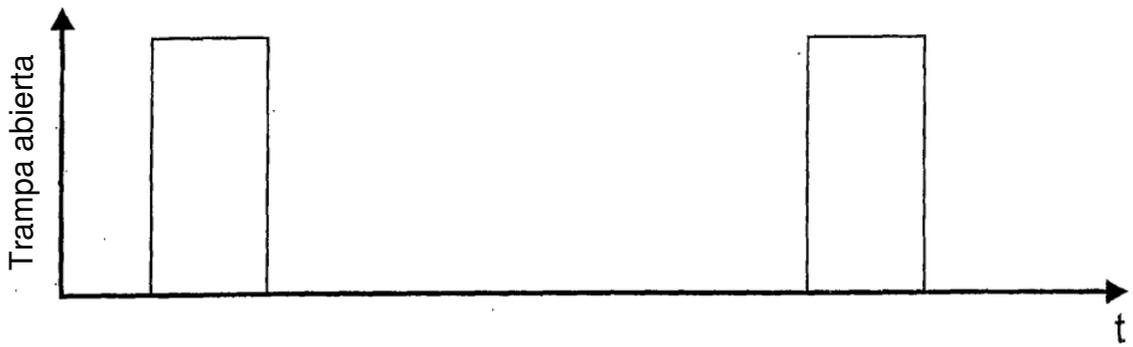


Fig. 7

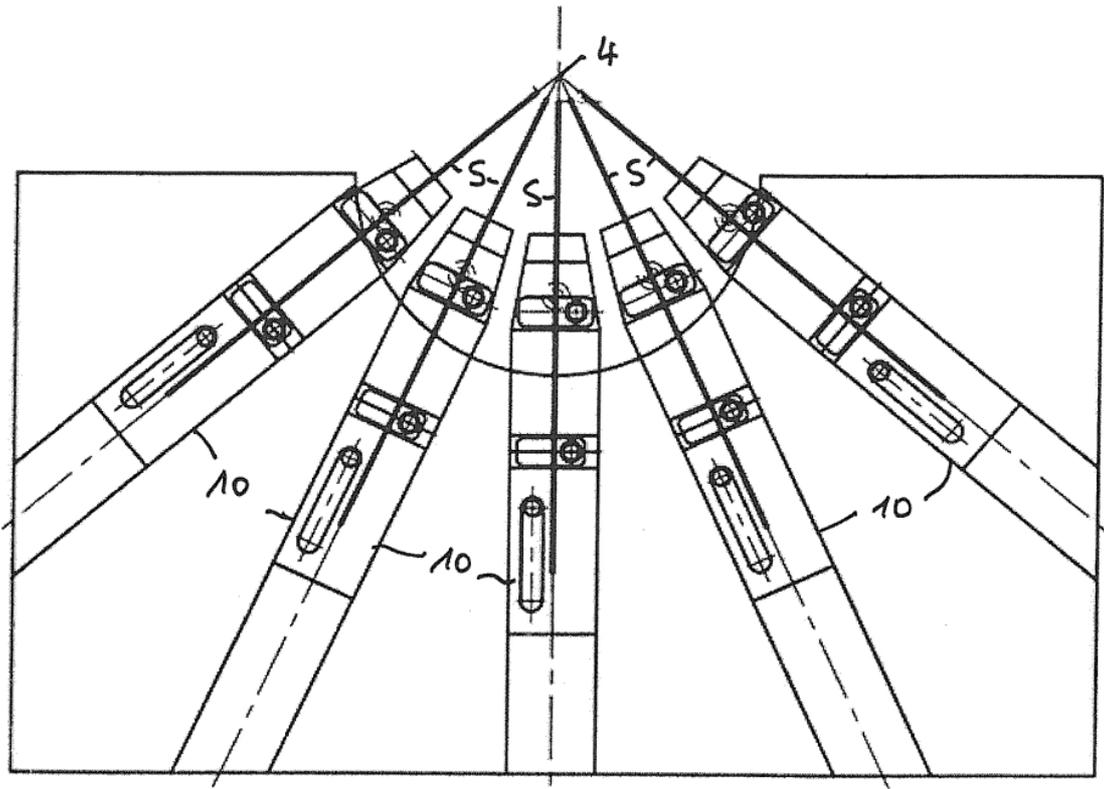


Fig. 8

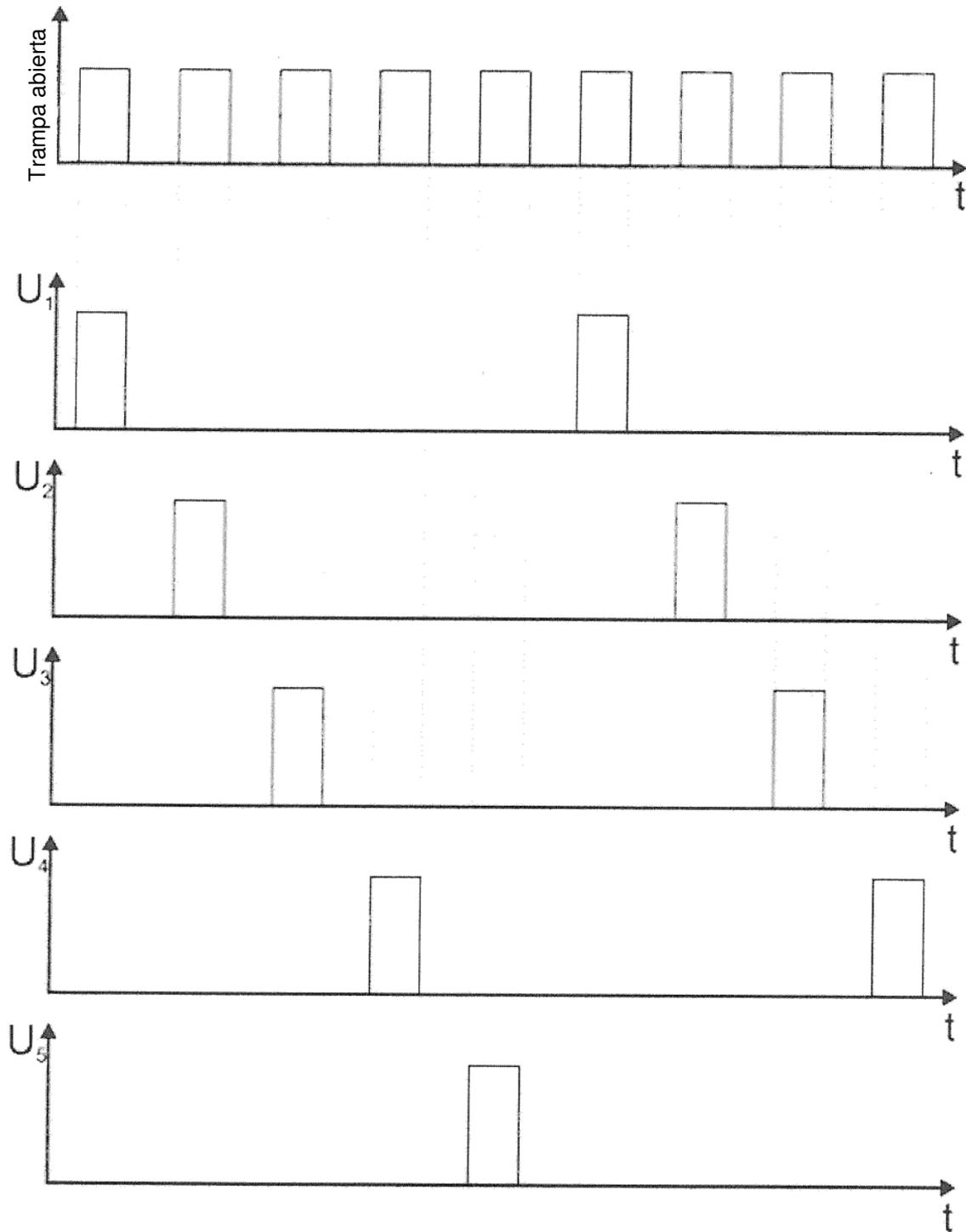


Fig. 9