



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DO DESENVOLVIMENTO, INDÚSTRIA, COMÉRCIO E SERVIÇOS
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº BR 102018002354-3

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: BR 102018002354-3

(22) Data do Depósito: 02/02/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 20/08/2019

(51) Classificação Internacional: H01J 49/04; H01J 49/16; G01N 30/72.

(52) Classificação CPC: H01J 49/0404; H01J 49/0409; H01J 49/165; H01J 49/167; G01N 30/724.

(54) Título: DISPOSITIVO PARA IONIZAÇÃO AMBIENTE NA ESPECTROMETRIA DE MASSAS

(73) Titular: INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO CIÊNCIA E TECNOLOGIA DO ESPÍRITO SANTO, Instituição de Ensino e Pesquisa. CGC/CPF: 10838653000106. Endereço: AV. RIO BRANCO, 50, SANTA LUCIA, Vitória, ES, BRASIL(BR), 29056-225, Brasileira; UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO, Instituição de Ensino e Pesquisa. CGC/CPF: 32479123000143. Endereço: AV. FERNANDO FERRARI, 514. GOIABEIRAS, Vitória, ES, BRASIL(BR), 29075-910, Brasileira; UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS, Instituição de Ensino e Pesquisa. CGC/CPF: 01567601000143. Endereço: RODOVIA GOIÂNIA NERÓPOLIS, Goiânia, GO, BRASIL(BR), 74001-970, Brasileira

(72) Inventor: BONIEK GONTIJO VAZ; ELOILSON DOMINGOS; VITOR CEZAR BROETTO PEGORETTI; LIVIA DE MARTIN LAZZARI; WANDERSON ROMÃO.

Prazo de Validade: 20 (vinte) anos contados a partir de 02/02/2018, observadas as condições legais

Expedida em: 18/02/2026

Assinado digitalmente por:

Alexandre Dantas Rodrigues

Diretor de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados

“DISPOSITIVO PARA IONIZAÇÃO AMBIENTE NA ESPECTROMETRIA DE MASSAS”

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A presente patente de invenção pertence ao setor técnico que corresponde a investigação ou análise dos materiais pela determinação de suas propriedades químicas ou físicas. A presente patente de invenção pertence ao campo de desenvolvimento de métodos analíticos, empregados para a produção de íons ou a ionização de moléculas que podem ser detectadas e/ou identificadas em diversas áreas do conhecimento como Ciência Farmacêutica, Química Forense, produtos naturais, síntese orgânica e inorgânica, caracterização de petróleo, monitoramento de processos químicos e biológicos, entre outros.

[002] Mais especificamente, a invenção se trata de um acessório de ionização ambiente que pode ser acoplado a um espectrômetro de massas, permitindo a ionização de moléculas por um método conhecido como *paper spray*, *leaf spray*, *swab touch spray* e *micro-eletrospray*, onde os íons são gerados de forma rápida, simples, e a fonte apresenta um baixo custo de operação e manutenção. Em especial, a presente invenção tem um comportamento multifuncional como fonte de ionização ambiente, podendo trabalhar com diversas fontes de ionização ambiente.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[003] Esta invenção refere-se, de um modo geral, a um dispositivo para diferentes tipos de ionização ambiente como: *paper spray*, *leaf spray*, *swab touch spray* e *micro-eletrospray*. Esse acessório é projetado para o uso na técnica analítica de espectrometria de massas.

[004] A espectrometria de massa (MS) é uma técnica química analítica que ajuda a identificar a quantidade e o tipo de substâncias químicas presentes em uma amostra, medindo a relação massa-sobre-carga (m/z), e abundância de íons na fase gasosa. Existem várias etapas necessárias para realizar a análise de MS em amostras complexas. Em algumas utilizações da MS, estas etapas incluem extração, pré-concentração e

ionização da amostra. Essas etapas podem fazer com que certos testes de MS sejam demorados, laboriosos, caros e complexos.

[005] A introdução de técnicas com fontes de ionização que operam à pressão atmosférica (API) expandiu grandemente o número de compostos que podem ser analisados. Nesta técnica, as moléculas de analito são primeiro ionizadas à pressão atmosférica. Os íons de analito são então separados espacial e electrostaticamente de moléculas neutras. As técnicas comuns da API incluem: ionização por electrospray (ESI), ionização química à pressão atmosférica (APCI) e fotoionização por pressão atmosférica (APPI). Cada uma destas técnicas tem vantagens e desvantagens particulares.

[006] A ionização por electrospray é particularmente útil para analisar grandes biomoléculas tais como proteínas, oligonucleótidos, péptidos, etc. A técnica também pode ser útil para analisar moléculas polares menores tais como benzodiazepinas e conjugados sulfatados. Outros compostos que podem ser eficazmente analisados incluem sais ionizantes e corantes orgânicos.

[007] As moléculas grandes geralmente adquirem mais de uma carga. O carregamento múltiplo proporciona a vantagem de permitir a análise de moléculas tão grandes quanto 150.000 Da, mesmo que a faixa de massas ou mais precisamente a faixa de m/z para um instrumento MS típico seja de cerca de m/z 3000. Quando uma molécula grande adquire muitas cargas, um processo matemático chamado deconvolução pode ser usado para determinar a massa molecular (M_w) real do analito.

DESCRIÇÃO DO ESTADO DA TÉCNICA

[008] Com o advento de uma nova família de técnicas de ionização, a espectrometria de massas ambientes ou ambiente MS (FENN, J. B. et al. *Electrospray ionization for mass spectrometry of large biomolecules*, Science, v. 246, n. 6, p. 64–71, 1989) foi introduzido como uma forma simples de gerar íons. Estas fontes de ionização têm surgido como alternativas simplificadas e eficientes para a detecção e quantificação de analitos diretamente das amostras sem pré-tratamento, ou quando colocado em superfícies auxiliares. As fontes precursoras e protagonista desta revolução na espectrometria de massa foram a *desorption electrospray ionization (DESI)* e *direct analysis in real time (DART)*. Após estas duas técnicas terem sido introduzidas, inúmeras

outras com o mesmo propósito foram construídas. Os exemplos mais comuns são: *desorption atmospheric pressure photoionization (DAPPI)*, *atmospheric pressure solids analysis probe (ASAP)*, *desorption atmospheric pressure chemical ionization (DAPCI)*, *dielectric barrier discharge ionization (PADI)*, *low-temperature plasma ionization (LTP)*, *laser ablation electrospray ionization (LAESI)*, *paper spray ionization (PSI)*, *leaf-spray (LS) ionization*, e *easy ambient sonic-spray ionization (EASI)* (HUANG, M.-Z. et al. Ambient ionization mass spectrometry: A tutorial. *Analytica Chimica Acta*, v. 702, n. 1, p. 1–15, 2011).

[009] Uma importante técnica de ionização ambiente é a ionização por Paper Spray (PS). A análise por PS é realizada adicionando a amostra no meio de um pedaço de papel triangular, mantido por um clipe metálico ligado a uma fonte de alta-tensão e é posicionado na entrada do espectrômetro de massa (MS). O papel é umedecido, normalmente com um solvente orgânico (quando necessário) e uma alta-tensão é aplicada ao papel através do clipe de metal. Consequentemente, na ponta de papel é formada uma pulverização com gotículas carregadas que vão para a entrada da MS e são analisadas. O processo ocorre em três fases: i) o analito é extraído da amostra pelo solvente; ii) o analito dissolvido é transportado para a ponta de papel por efeito capilar; iii) e os íons são gerados quando uma alta-tensão é aplicada, como no processo de ionização por eletrospray (ESI). A técnica de PS-MS tem sido utilizada na análise de uma grande variedade de analitos, tais como drogas ilícitas, fármacos terapêuticos, aminoácidos, proteínas, lipídios e agroquímicos. A fonte de ionização PS também tem sido utilizada para a obtenção do perfil químico de amostras de azeite, para a discriminação de grãos de café de diferentes regiões, monitoramento de reações, diferenciação de bactérias e fungos, análise inorgânica e monitoramento de culturas celulares. Ela é uma fonte de ionização compatível com várias matrizes e que requer pouca ou nenhuma preparação de amostra. (PEREIRA, Igor et al. *Rapid screening of agrochemicals by paper spray ionization and leaf spray mass spectrometry: which technique is more appropriate?* *Analytical Methods*, v. 8, n. 31, p. 6023-6029, 2016).

[010] Em um panorama geral, um total de 40 diferentes de fontes de ionização já foram reportadas até o ano de 2013, (M. E. Monge, G. a. Harris, P. Dwivedi, and F. M. Fernández, “*Mass spectrometry: Recent advances in direct open air surface sampling/ionization*,” *Chem. Rev.*, vol. 113, no. 4, pp. 2269–2308, 2013) demonstrando

que as técnicas de ambiente MS têm sido atraentes na aplicação de diversas áreas da ciência.

[011] As técnicas de ionização são utilizadas em diversos seguimentos: análise de explosivos, drogas e produtos farmacêuticos, lipídeos, proteínas, peptídeos, química forense, patologia, meio ambiente, combustíveis, óleos vegetais e minerais, polímeros, perfumes, imageamento de tecidos e monitoramento de reações (K. Makkar, H. P. S.; Aderebigbe, A. O.; Becker, “*Comparative evaluation of non-toxic varieties of Jatropha curcas for chemical composition, digestibility, protein degradability and toxic factors.*,” Food Chem., vol. 62, pp. 207–215, 1998).

PROBLEMAS TÉCNICOS E DIFERENÇAS EXISTENTES NO ESTADO DA TÉCNICA

[012] Com relação ao equipamento proposto, a busca na literatura patentária revelou alguns documentos relevantes que serão mostrados a seguir:

[013] A geração de íons usando material poroso úmido simplificou certas aplicações de MS. Exemplos de sistemas e métodos para a geração de íons utilizando material poroso úmido, tais como, por exemplo, ionização por pulverização de papel (Paper Spray), foram revelados e reivindicados na patente **US8859959 B2**, concedida em 14 de Outubro de 2014.

[014] Várias fontes de ionização foram patenteadas ao longo dos anos. A patente **US9111739 B2**, concedida em 18 de agosto de 2015, descreve um método e um dispositivo de ionização que permitem que células vivas ou semelhantes, que não tenham sido pré-tratadas, sejam analisadas por *eletrospray*, sob pressão atmosférica.

[015] A patente **US9252004 B2**, concedida em 2 de fevereiro de 2016, descreve um dispositivo de ionização e um aparelho de espectrometria de massas capaz de medir a distribuição de compostos sobre a microrregião da amostra em um ambiente de pressão atmosférica com elevada sensibilidade.

[016] A patente **US8840037 B2**, concedida em 23 de setembro de 2014, descreve um dispositivo de *eletrospray*, para distribuir um volume controlado de líquido a uma frequência constante. O dispositivo é formado por um emissor com uma área de pulverização, um meio para aplicar um campo elétrico ao líquido. O líquido é aspirado

para a área de pulverização por forças eletrostáticas, onde ocorre a ionização por *eletrospray*.

APRESENTAÇÃO DA SOLUÇÃO EM LINHAS GERAIS

[017] Dentre inúmeras fontes de ionização, para a construção destas fontes há a necessidade de condicionar o sistema elétrico com o tipo de espectrômetro de massas utilizado. De forma geral, este tipo de automatização é feito pelos pesquisadores e não pelas empresas que fabricam os equipamentos. A construção deste acessório representa um avanço na ciência brasileira e permitirá a ionização do analito por diversas fontes de ionização ambiente: *paper Spray*, *leaf Spray*, *micro-Eletrospray*, e *swab touch spray*, além de outras futuras fontes em desenvolvimento. Na Figura 1 é apresentado este acessório.

[018] O “Dispositivo para Ionização Ambiente na Espectrometria de Massas” - fonte de ionização desenvolvida, possibilita a utilização de uma tecnologia nacional, com um custo extremamente reduzido em relação ao mercado internacional, simplificando e barateando a análise de compostos orgânicos de maneira qualitativa ou quantitativa. Além disso, a invenção “Dispositivo para Ionização Ambiente na Espectrometria de Massas”, que atualmente é formatada para ser acoplado a espectrômetros de massas da marca Bruker Daltonics®, pode ser adaptada para ser implementada em outros espectrômetros de massas de outras marcas.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[019] A presente invenção pertence ao setor técnico que corresponde à investigação e análise dos materiais pela determinação de suas propriedades químicas ou físicas. A invenção pertence ao campo de desenvolvimento de métodos analíticos, empregados para a produção de íons ou a ionização de moléculas que podem ser detectadas e/ou identificadas em diversas áreas do conhecimento como Ciência Farmacêutica, Química Forense, Produtos Naturais, Síntese Orgânica e Inorgânica, Caracterização de Petróleo, Monitoramento de Processos Químicos e Biológicos, entre outros. Mais especificamente, a invenção diz respeito a um acessório de ionização ambiente que pode ser acoplado a um espectrômetro de massas, permitindo a ionização de moléculas por um método conhecido como *paper spray*, *leaf spray*, *swab touch spray* e *micro-eletrospray*, onde os íons são gerados de forma rápida, simples, e a fonte

apresenta um baixo custo de operação e manutenção. Em especial, a presente invenção tem um comportamento multifuncional como fonte de ionização ambiente, podendo trabalhar com diversas fontes de ionização ambiente.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[020] A presente invenção, e as vantagens adicionais da mesma são melhores explanadas e compreendidas mediante referência aos desenhos e a seguinte descrição:

[021] A Figura 1 apresenta de forma simplificada, os elementos básicos que compõe o acessório para ionização ambiente na espectrometria de massas em uma vista em 3D com a vista lateral esquerda e traseira sendo representadas.

[022] A Figura 2 representa a mesa XYZ em perspectiva com a garra para fonte *paper spray ionization*.

[023] A Figura 3 apresenta as diferentes Garras para diferentes tipos de fontes ambientes.

[024] A Figura 4 representa o acessório em perspectiva com a mesa XYZ, vista lateral esquerda e frontal.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[025] Esta invenção descreve um dispositivo de ionização que permite a análise de amostras através da técnica de ionização por *paper spray*, *leaf spray*, *swab touch spray* e *micro-eletrospray*. Proporcionando ainda um dispositivo de ionização que tornam possível a dessorção e ionização de íons da amostra sob pressão atmosférica, bem como um acessório de ionização utilizando uma capilar de *eletrospray*, no qual o analito é diluído com um solvente e inserida dentro do capilar de ionização.

[026] De acordo com a presente invenção, a amostra contida no papel, no tecido vegetal ou no *swab touch* é ionizada da mesma forma que o *electrospray*, quando uma alta-tensão é aplicada na haste apresentada na Figura 3, no qual é conectada diretamente à amostra; onde os íons são introduzidos num espectrômetro de massa

devido ao alto campo formado e são conduzidos para dentro do equipamento onde seus valores de m/z são analisados.

[027] A ionização é realizada sob pressão atmosférica sem exigir que o suporte da amostra seja colocado numa câmara de vácuo. Em algumas situações, a amostra pode ter função bidual, hora como analito e hora como ambos: analito e fonte de ionização (Exs: selos de LSD, tecidos vegetais como caule, folha e tecidos animais). Além disso, a amostra não necessariamente deve ser diluída, podendo ser aplicado em sua concentração natural.

[028] O dispositivo (1) em questão possui uma estrutura para se ajustar a entrada do espectrômetro (4) e uma estrutura responsável pela estabilização do *spray* (5), vistas na Figura 1.

[029] A mesa (2), vista na Figura 2, tem movimentação nos eixos X, Y e Z e foi projetada para permitir um ajuste ótimo da amostra na entrada do espectrômetro de massas. A amostra em questão é colocada em uma das hastes (13), (15), (16) apropriada conforme apresentada na Figura 3, e o dispositivo (1) é ligado a uma fonte externa de voltagem capaz de fornecer a tensão necessária para que ocorra a ionização da amostra.

[030] A estrutura responsável como plataforma de trabalho, itens (3), (7) e (10) da Figura 1, é construída de material metálico fundido e leve sendo revestido com pintura eletrostática, sendo utilizado na parte estrutural (7) nas dimensões entre 100 – 110 mm de largura e 155 – 175 mm de altura. No item (10), onde é posicionado a mesa XYZ, possui as seguintes dimensões 130 – 150 mm de comprimento e a mesma largura de (7) 100 – 110 mm.

[031] O item (4), na Figura 1, representa uma extensão para se ajustar a entrada do espectrômetro de massas de 4 – 5 mm de altura e espessura de 1 – 2 mm.

[032] O item (5), na Figura 1, é responsável pela estabilização do *spray* gerado devida a diferença de potencial aplicada, criando um campo magnético mais uniforme. Este item tem como característica ser um cilindro de aço inoxidável com 3-8 mm de espessura com diâmetro 50-80 mm aproximadamente, apresentando $\frac{3}{4}$ de sua circunferência.

[033] O item (6), na Figura 1, são espaçadores para isolamento elétrico do item (5) produzido com material isolante elétrico a título de exemplo, polímeros, cerâmicos, compósitos e outros.

[034] O item (8), na Figura 1, é um pino com diâmetro de 1 – 2 mm e altura de 1 – 3 mm, responsável pela liberação do espectrômetro para realização das análises, sendo um componente de segurança do equipamento.

[035] O item (9), na Figura 1, é uma dobradiça para o posicionamento do acessório para ionização ambiente na espectrometria de massas.

[036] Item (2), Figura 2, é uma mesa com movimentação nos eixos X, Y e Z. Podendo ser usados os modelos i) XYZ Translation Stage with 60 x 60 mm Platform T60XYZ-13L10A ii) XYZ Positioning Stage with Large-Area Platform T125XYZ-25RM10B iii) XYZ Compact Translation Stage - Model: XYZCTS90 iv) 4 Axis Stages - XYZ4A. todos os modelos podem ser utilizados. Este item é fundamental no posicionamento da fonte de trabalho com a entrada do analisador do espectrômetro de massas.

[037] Item (11), Figuras 2 e 3, se trata de uma base fixadora das hastes para diferentes tipos de fontes de ionizações desenvolvida com material polimérico.

[038] O item (11) na Figura 3, representa uma haste (11) para fixação de um triângulo de papel (fonte de *paper spray* – PS) ou um tecido vegetal (*leaf spray* – LS). O item (15) da Figura 3 é uma haste montada para *swab touch spray* e o item (16) para *micro-eletrospray*.

REIVINDICAÇÕES

1. Dispositivo para Ionização Ambiente na Espectrometria de Massas, **caracterizado por compreender** uma estrutura formada por, pelo menos, uma plataforma de trabalho (1); uma mesa (14); uma estrutura de estabilização do spray (5); pelo menos dois espaçadores (6); uma dobradiça (9); pelo menos um pino (8); uma base fixadora das hastes (13); e um fio flexível (12); sendo que a estrutura de estabilização do spray (5) compreende um cilindro apresentando $\frac{3}{4}$ de sua circunferência em aço inoxidável.
2. “Dispositivo para Ionização Ambiente na Espectrometria de Massas”, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pela plataforma de trabalho (1) ser de material metálico fundido, revestida com pintura eletrostática.
3. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelos** espaçadores de isolamento elétrico (6) serem constituídos em material isolante elétrico, selecionado dentre polímeros, cerâmicos ou compósitos.”.
4. “Dispositivo para Ionização Ambiente na Espectrometria de Massas”, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pela** dobradiça (9) de posicionamento do acessório ter de 130 mm a 170 mm de comprimento e, 155 mm a 178 mm de largura.
5. Dispositivo para Ionização Ambiente na Espectrometria de Massas, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pela** mesa de movimentação (2) compreender diferentes modelos de mesas com movimentação nos eixos X, Y e Z, compatíveis com o posicionamento da fonte de ionização.

6. “Dispositivo para Ionização ambiente na espectrometria de Massas” de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** pino (8) ter diâmetro de 1 mm a 2 mm, e altura de 1 mm a 3 mm.

7. “Dispositivo para Ionização Ambiente na Espectrometria de Massas”, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pela** base fixadora das hastes (11) compreende pelo menos três tipos de hastes para fonte.

8. “Dispositivo para Ionização Ambiente na Espectrometria de Massas”, de acordo com a reivindicação 9, **caracterizado por** compreender uma haste fonte paper spray ou leaf spray (13); uma haste fonte swab (15); e uma haste micro eletrospray (16).

9. “Dispositivo para Ionização Ambiente na Espectrometria de Massas” de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** conter um fio flexível (12) para diferença de potencial à ionização das moléculas.

DESENHOS

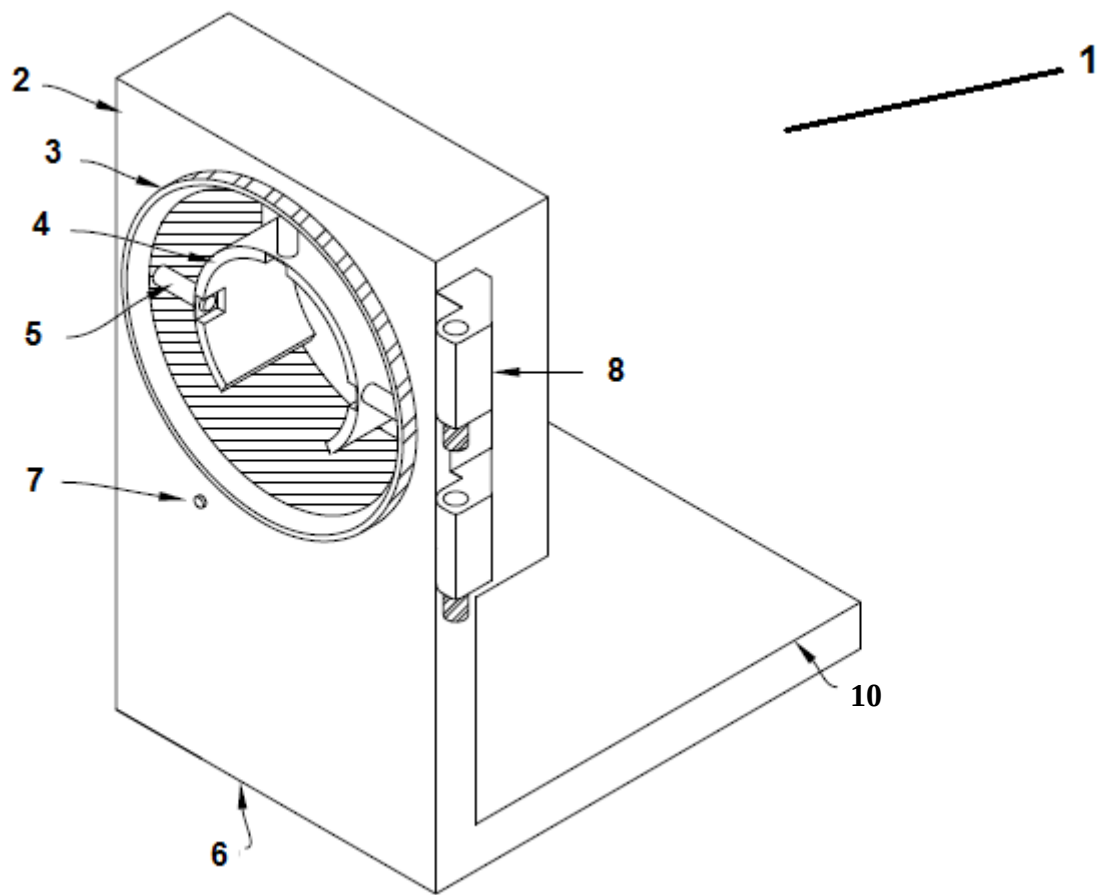


Fig. 01

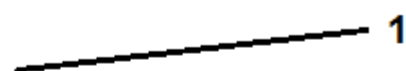
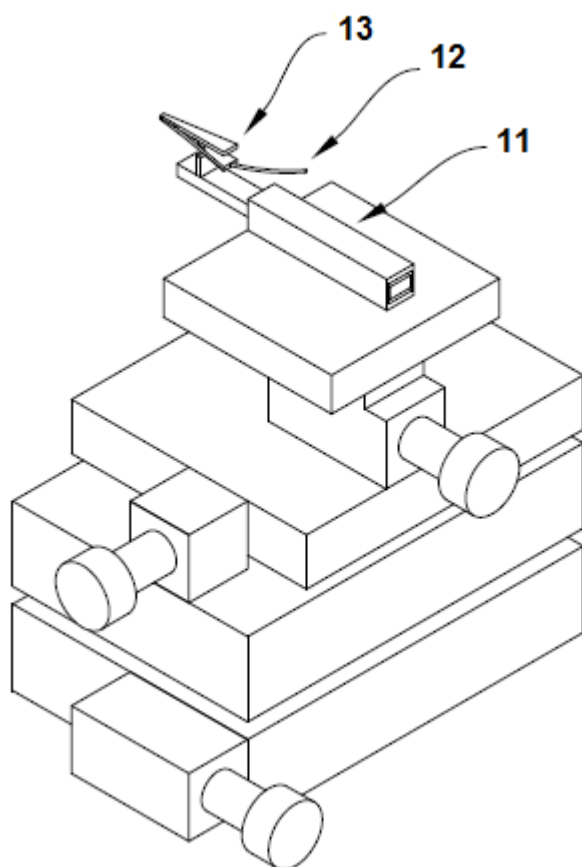


Fig. 02

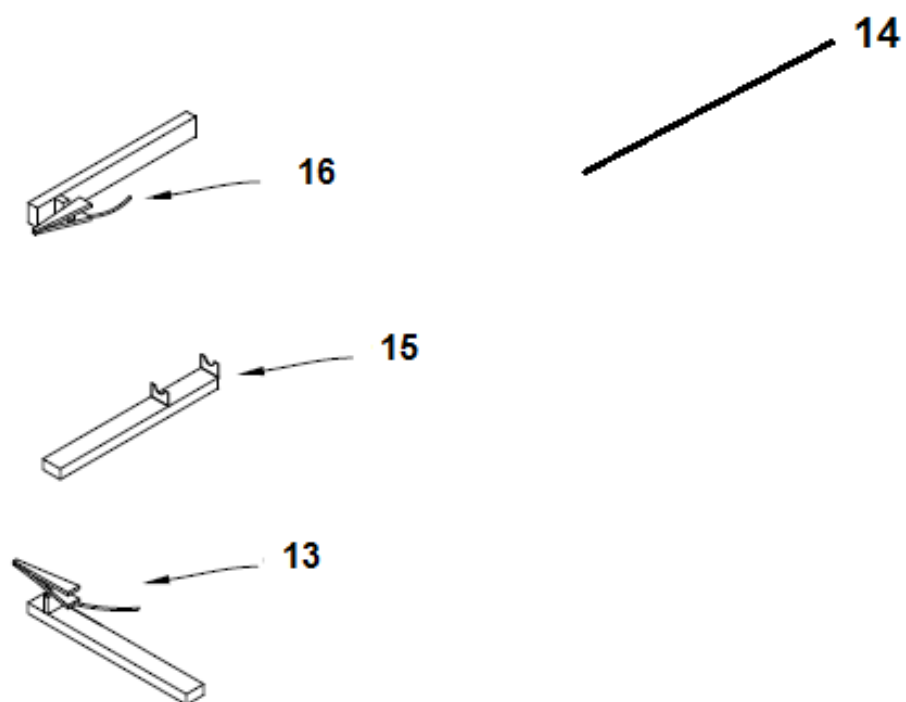


Fig. 03

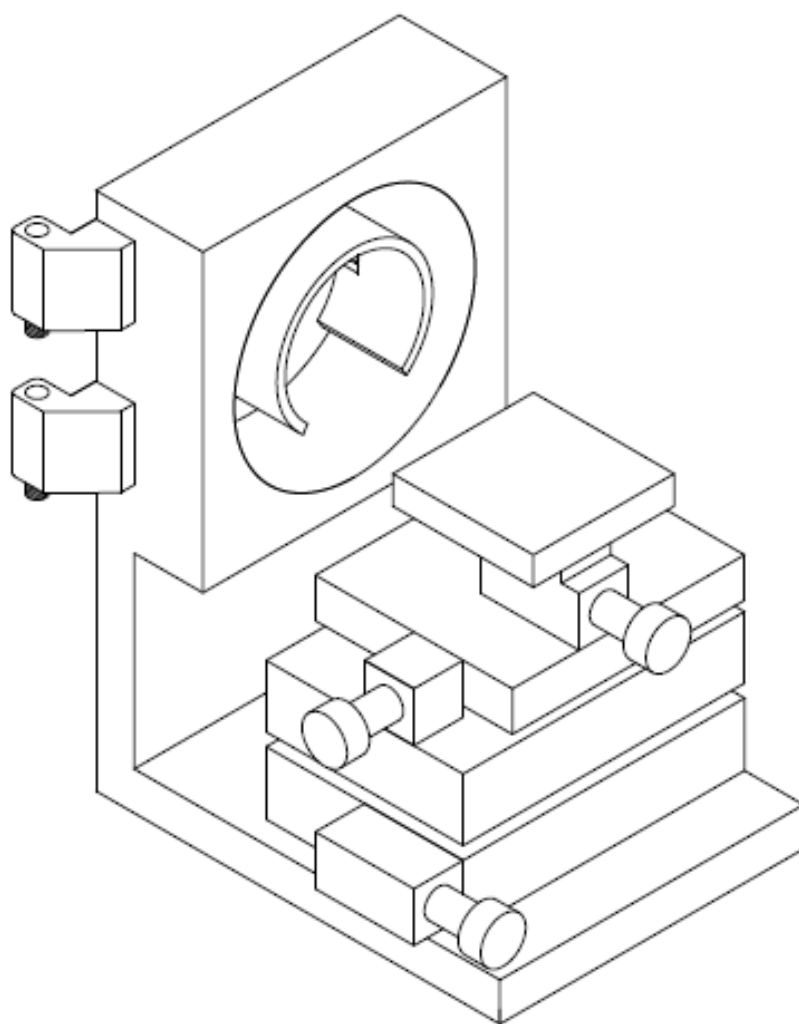


Fig. 04