

FUENTES DE IONIZACIÓN BASADAS EN DESCARGA DE BARRERA DIELÉCTRICA PARA EL ACOPLAMIENTO LC-MS Y GC-MS

David Moreno-González*, Andrés J. Rascón, Bienvenida Gilbert-López, Juan F. García Reyes

Departamento de Química Física y Analítica, Universidad de Jaén, Campus de las Lagunillas S/N 23071, Jaén, España

*E-mail: dmgonzal@ujaen.es

Abstract

Las cromatografías de líquidos (LC) y gases (GC) son técnicas de separación ampliamente utilizadas en los laboratorios de análisis. Su combinación con la espectrometría de masas ha permitido un incremento significativo en la sensibilidad, selectividad y versatilidad de estas técnicas. Uno de los elementos clave para este acoplamiento, que está en continua evolución, es la etapa de ionización. Entre las fuentes modernas de ionización, las fuentes basadas en plasma se han convertido en una alternativa atractiva a las fuentes convencionales debido a la posibilidad de generar iones en condiciones suaves, minimizando la fragmentación de los analitos. Este artículo describe los principios fundamentales del acoplamiento de LC y GC con fuentes de basadas en plasma con especial énfasis en las fuentes basadas en el principio de descarga de barrera dieléctrica.

1. Introducción

La determinación múltiple de compuestos orgánicos de bajo peso molecular se suele llevar a cabo mediante la combinación de técnicas separativas, como la cromatografía líquida (LC) o la cromatografía de gases (GC), acopladas a la espectrometría de masas (MS). La etapa de ionización juega un papel esencial, ya que es responsable de generar los iones representativos de la muestra para poder permitir su posterior análisis y detección. La elección del método de ionización y sus características particulares determinan el tipo de fuente a utilizar. Las fuentes de ionización son diversas y pueden operar bajo condiciones de presión atmosférica (API) o en un entorno de alto vacío. Las técnicas de ionización a vacío, como impacto electrónico (EI) o la ionización química (CI) son las más empleadas en GC-MS. Mientras que para el acoplamiento LC-MS, la ionización por electrospray (ESI) en condiciones de presión atmosférica es el método por defecto. Las técnicas API acopladas a técnicas cromatográficas se pueden clasificar en cinco grupos bien diferenciados: ionización basada en plasma, fotoionización a presión atmosférica (APPI), ionización por láser, ionización química a presión atmosférica (APCI) y electrospray (ESI) (Figura 1) [1,2].

La selección depende principalmente de las propiedades fisicoquímicas de los compuestos a estudiar, en particular la polaridad, solubilidad en agua y propiedades ácido-base, directamente relacionadas con la habilidad para ser

ionizado. Los aspectos más relevantes a tener en cuenta son la estabilidad térmica de los compuestos, necesaria para su análisis mediante GC-MS, y su capacidad para ionizarse de una manera eficiente en una fuente de tipo ESI requerida para su análisis mediante LC-MS. [3]. Sin embargo, los métodos tradicionales de ionización, como la EI y la ESI, presentan ciertas limitaciones: en el caso de la EI, una fragmentación excesiva, y en el de la ESI, restricciones en el rango de aplicación debido a su dependencia de la polaridad. En particular, el uso de ESI no está recomendada para ionizar de manera eficiente moléculas de baja polaridad. Como hemos comentado anteriormente, las fuentes de ionización en acoplamientos GC-MS, operan a presión reducida. Sin embargo, LC-MS requiere fuentes tipo API. Estas fuentes API se desarrollaron para superar los desafíos de combinar los grandes volúmenes de disolvente y muestra propios del sistema cromatográfico con el vacío necesario en el MS [4]. De esto modo, el eluyente líquido se convierte en una corriente gaseosa rica en iones. Para lograrlo, se requieren fuentes capaces de evaporar simultáneamente el disolvente e ionizar los compuestos de interés. Este proceso facilita el análisis de sustancias termolábiles y de baja volatilidad, eliminando la necesidad de derivatización en GC. Debido a su eficacia en la resolución de estos desafíos, las fuentes API son las más utilizadas en la actualidad. Estas fuentes de se diferencian principalmente por cómo ionizan las muestras, el tipo de sonda utilizada para introducir la muestra y sus aplicaciones analíticas. En la Figura 2 se muestra un esquema del rango de aplicación de las tres principales fuentes API (ESI, APCI y APPI) y las que nos vamos a centrar en este trabajo (DBDI), en función de la polaridad y el peso molecular del analito [4].

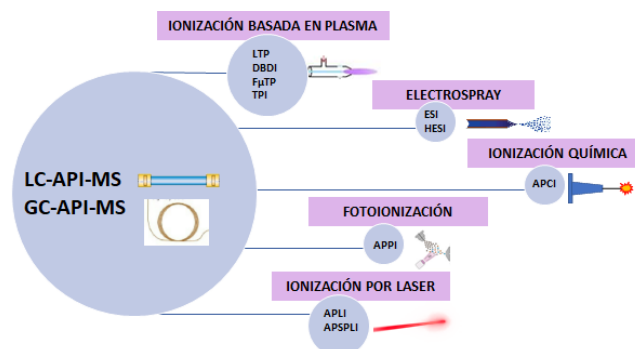


Fig. 1. Clasificación de las principales fuentes de ionización API en LC-MS y GC-MS.

Se pueden encontrar artículos de revisión en donde se abarcan las ventajas de estas fuentes tipo API en su acoplamiento a sistemas cromatográficos [2,5,6]. Cabe destacar que, las técnicas API también pueden emplearse para el análisis directo de muestras en condiciones ambientales lo que se conoce como *Ambient Ionization Mass Spectrometry* (AIMS). Las técnicas AIMS surgieron a mediados de la década de los 2000 y permiten realizar análisis directo de muestras en su estado de agregación original, minimizando las etapas de procesamiento de muestra y aportando información adicional como la capacidad de generar imágenes químicas con la distribución espacial de las especies de interés [7,8]. Cooks y Takáts desarrollaron la técnica DESI (*Desorption Electrospray Ionization*) [9], y Cody la técnica DART (*Direct Analysis in Real Time*) basado en una descarga eléctrica distal a la ubicación de la muestra, siendo el proceso de ionización del tipo ionización química [10]. A partir de estas dos técnicas, en las últimas dos décadas se han desarrollado numerosas técnicas que emplean las mismas especies reactivas de los métodos de ionización clásicos. La diferenciación entre técnicas AIMS y API puede ser complicada. Las AIMS permiten el análisis directo del analito sobre la muestra en condiciones ambientales, mientras que las API están acopladas a una técnica de separación y precisan una manipulación de la muestra (extracción, disolución o dilución en un disolvente adecuado).

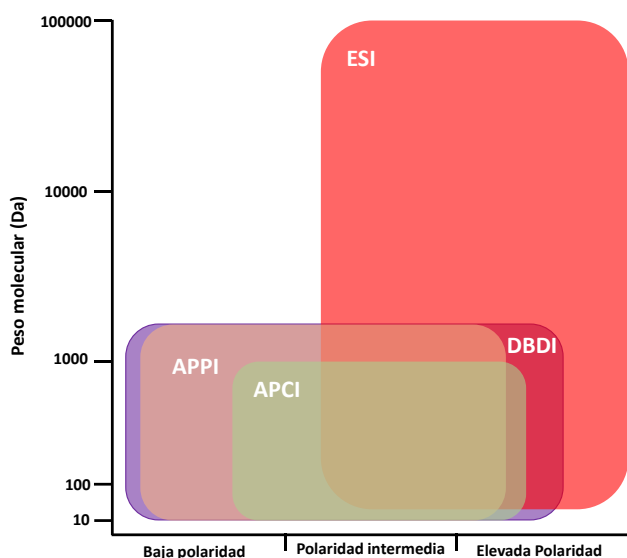


Fig. 2. Rangos de aplicación de las fuentes API según polaridad y peso molecular (APPI, fotoionización a presión atmosférica; APCI, ionización química a presión atmosférica; ESI, electro spray, DBDI: ionización por descarga de barrera dieléctrica).

Una de las técnicas AIMS más estudiada es el plasma de baja temperatura (*low temperature plasma* – LTP) [11]. Está basado en el principio de descarga de barrera dieléctrica (DBD). Este artículo aborda los nuevos desarrollos y las mejoras de configuración en las fuentes

API basadas en una descarga de barrera dieléctrica para su acoplamiento a técnicas cromatográficas. Estas fuentes ofrecen una ionización suave, amplían el rango de polaridad de los analitos a estudiar (Figura 2), minimizan los requerimientos de preparación de la muestra y son compatibles con una amplia variedad de matrices. Las fuentes de iones tipo API basadas en plasma pueden clasificarse en 4 grupos bien diferenciados (Figura 3). El tema central de este trabajo será las fuentes de ionización basadas en DBD. Este tipo de fuentes han sido objeto de extensas revisiones en los últimos años que abarcan diferentes aspectos la aparición de nuevas técnicas, configuraciones y sus aplicaciones [12-17].

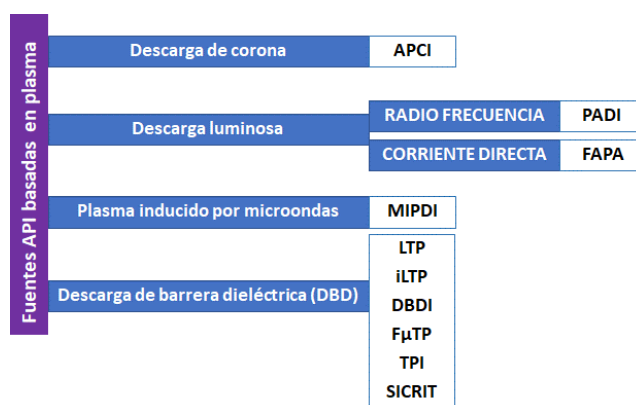


Fig. 3. Principales fuentes API basadas en plasma [13].

2. Descarga de Barrera Dieléctrica como método de ionización en MS

Un plasma es un gas parcialmente ionizado, compuesto por una mezcla de electrones, iones y especies en estado fundamental o excitado, con tiempos de vida medio variables (metaestables) [18]. Su formación requiere la aplicación de una fuente de energía que provoque la reestructuración de las especies presentes en el gas, generando así nuevas partículas como átomos excitados e iones. La energía necesaria para este proceso puede ser suministrada a través de diferentes mecanismos, como el calentamiento térmico, la aplicación de un potencial eléctrico o la interacción con radiación electromagnética [19]. La naturaleza y la cantidad de energía aportada influyen directamente en la composición y el comportamiento del plasma, lo que permite clasificarlos en dos grandes categorías: plasmas térmicos y plasmas no térmicos o fríos [19]. Los plasmas térmicos se caracterizan por alcanzar un equilibrio entre electrones, iones y especies neutras, con temperaturas homogéneas en todos sus componentes. En cambio, los plasmas no térmicos o fríos están caracterizados por tener temperaturas diferentes para los electrones (T_e , temperatura electrónica) y para el resto (T_g , temperatura del gas), siendo $T_e \gg T_g$. [20] La reactividad de estos plasmas fríos procede de la alta energía de sus electrones, mientras que los iones, átomos y moléculas neutras, mantienen una temperatura relativamente baja. En las últimas dos décadas el desarrollo de fuentes de plasma frío que operan a la presión atmosférica se ha incrementado. Además de la

simplicidad de trabajar a presión atmosférica, su bajo consumo de potencia y su capacidad para inducir procesos físicos y químicos a temperaturas de gas relativamente bajas, son propiedades que los hacen muy ventajosa para su implantación como fuente de ionización en acoplamientos LC-MS y GC-MS.

3.1. Parámetros, configuraciones y mecanismos de ionización de los plasmas a bajas temperaturas

El diseño básico de las DBD desde su primera aplicación para generar ozono en el siglo XIX consiste en dos electrodos, uno conectado a tierra y otro a una fuente de alto voltaje, separados por un espacio y una barrera dieléctrica (Figura 4). Al aplicar un voltaje alterno (AC), los electrones fluyen del cátodo al ánodo, generando microdescargas en el dieléctrico cuando se alcanza el voltaje de Paschen [13]. Tan pronto como se alcanza este voltaje, se forman pequeños canales de ruptura, también llamados microdescargas o filamentos, en el material dieléctrico,

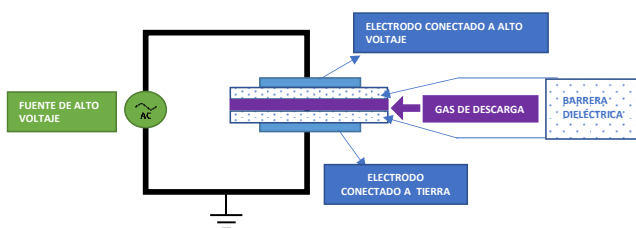


Fig. 4. Configuración básica de un DBD.

Además de este tipo de descarga filamentaria, también puede ocurrir una descarga llamada homogénea con el mismo criterio de ruptura mencionado anteriormente, pero bajo diferentes condiciones de distancia de espacio de gas, presión y temperatura. El grupo del Prof. Franzke (ISAS Dortmund) tras comparar fuentes DBDI basadas tanto en descarga filamentaria como homogénea, llegó a la conclusión que estas últimas presentan una mayor eficiencia de ionización y una ionización más suave [21]. Debido a la barrera dieléctrica, las fuentes de iones basadas en DBD no pueden operar con corriente continua (DC), sino con voltaje alterno, prefiriéndose una onda cuadrada sobre funciones sinusoidales [22]. Las DBD presentan diferentes configuraciones de los electrodos, incluyendo diferentes diseños optimizados para variedad de aplicaciones [23].

3.1.1. Parámetros principales en las fuentes DBD

Para que se produzca la descarga, es necesario contar un electrodo conectado a alto voltaje y otro a tierra, separados por uno o más capas de material dieléctrico. Al mismo tiempo, un gas de trabajo fluye a través del sistema y es ionizado, lo que da lugar a la formación del plasma. El dieléctrico no solo actúa como una barrera que aísla el plasma de los electrodos, sino que también influye en la corriente que puede circular a través de él, dependiendo

de su constante dieléctrica y espesor. Para que la descarga tenga lugar, el campo eléctrico aplicado debe alcanzar o superar el voltaje de ruptura del gas utilizado. Entre los materiales más comunes para la barrera dieléctrica se encuentran el vidrio, aunque también se emplean cuarzo, materiales cerámicos y polímeros [24].

Otro factor esencial es la composición del gas de descarga que influye en los parámetros principales y especies reactivas generadas, responsables de la eficacia de la ionización. Generalmente, se emplean gases nobles, especialmente helio, debido a su alto potencial y eficiencia de ionización, aunque también se usan nitrógeno y mezclas de gases como helio con nitrógeno o argón con propano [25]. El flujo de este gas de descarga depende, en gran medida, de las dimensiones del dispositivo DBD, siendo típicamente de entre 50 y 1000 mL/min. El siguiente factor a tener en cuenta es el voltaje necesario para la ignición y estabilidad de un plasma. Dicho voltaje sigue la ley de Paschen, que depende de la presión del gas y la distancia entre los electrodos. El gas de descarga y la configuración de los electrodos también condicionan la amplitud del voltaje utilizado. Por ejemplo, para una fuente DBDI de dos anillos, se requieren 2 kV con helio y entre 4 y 5 kV con argón para lograr un plasma estable. Además, el voltaje afecta la polarización del dieléctrico y la cantidad de carga en la descarga, lo que influye en la energía y longitud del plasma. Un voltaje bajo reduce la carga total y la energía del plasma, mientras que un voltaje excesivo aumenta la capacidad disociativa del plasma [26]. Por otra parte, el voltaje de ruptura es un factor clave en el diseño de dispositivos miniaturizados de plasma DBD a presión atmosférica, ya que permite establecer la distancia mínima entre electrodos para mantener la estabilidad del plasma. Por ejemplo, en un cálculo teórico con helio a 1000 mbar y aplicando 240 V, se requiere una separación mínima de 24 μm entre el cátodo y el ánodo para garantizar la ignición y estabilidad del plasma [27]. Por último, los plasmas fríos generados por DBD operan mediante pulsos de voltaje en un rango de 500 Hz a 500 kHz, empleando funciones de onda cuadrada y sinusoidal. Los de onda cuadrada ofrecen mayor estabilidad, reproducibilidad y una ionización más eficiente, además de generar un plasma más intenso con menor voltaje en comparación con los de onda sinusoidal, aunque su coste es más elevado [28].

3.1.2. Configuraciones básicas empleadas en DBD

La barrera dieléctrica cumple dos funciones clave: aislar el electrodo del plasma generado y prevenir la formación de descargas de chispa con altas densidades de corriente, asegurando así una operación más estable y controlada del plasma. Se debe tener en cuenta si el plasma permanece confinado entre los electrodos o se libera al exterior. Si el plasma está encapsulado, se trata de una descarga en volumen, mientras que, si se genera en un dispositivo con una abertura al exterior, se denomina descarga capilar (Figura 5). La elección entre ambas configuraciones depende de su capacidad disociativa: las descargas en volumen poseen mayor energía, lo que facilita la

disociación de especies y su uso en técnicas como la espectrometría de emisión. En cambio, cuando el plasma se expande fuera del dispositivo, se emplea en ionización suave, ideal para MS [24]. Las descargas de volumen suelen adoptar dos configuraciones principales: planar y cilíndrica. Como se observa en la Figura 5, la capa dieléctrica puede situarse entre ambos electrodos sin contacto o cubrir al menos uno de ellos. Cuando ambos electrodos están completamente cubiertos por el dieléctrico, evitando el contacto con el plasma, se denomina descarga de barrera dieléctrica completa. En cambio, si solo uno de los electrodos está recubierto, se trata de una descarga de barrera dieléctrica media, donde el electrodo expuesto entra en contacto con el plasma durante un semiciclo, generando una descarga directa que se superpone a la descarga de barrera dieléctrica [24]. La configuración cilíndrica se compone principalmente de un electrodo central y un segundo electrodo coaxial, con al menos un tubo cilíndrico de material dieléctrico que actúa como barrera entre ambos electrodos. Esta configuración permite crear un espacio de descarga cerrado con un volumen considerable, lo que resulta ventajoso para aplicaciones en la conversión de gases y en el campo de las reacciones catalíticas de plasma.

La configuración DBD capilar ha demostrado ser muy versátil con aplicaciones en diversos campos, destacando su relevancia en la Química Analítica debido a su grado de miniaturización y las mejoras obtenidas en diferentes métodos analíticos [14,29]. En la Figura 5 se muestran las configuraciones comúnmente empleadas en DBD capilar. El DBD capilar se caracteriza por un material dieléctrico tubular abierto en ambos extremos, con electrodos dispuestos alrededor o dentro del tubo, generando un plasma que puede salir del capilar. Existen tres configuraciones principales según la forma y disposición de los electrodos:

-Anillo a anillo (ring-to-ring): Ambos electrodos son anulares y rodean el capilar. Pueden estar ambos en el exterior o uno en el exterior y otro en el interior.

-Aguja a anillo (pin-to-ring): Un electrodo en forma de aguja se sitúa dentro del capilar en contacto directo con el plasma, mientras que el otro, anular, lo rodea.

-Una única aguja (single-pin): Un único electrodo dentro del capilar genera la descarga, utilizando las paredes del dieléctrico y la entrada del espectrómetro de masas como electrodo a tierra.

En las configuraciones de anillo-anillo y aguja-anillo, se generan distintos tipos de plasma durante el ciclo de descarga positiva, como son: chorro de plasma (*plasmajet*), plasma temprano y plasma coincidente [28]. Inicialmente, se forma el plasma temprano dentro del capilar y el *plasmajet* en la salida del mismo, seguido por el plasma coincidente entre los dos electrodos. El plasma coincidente se caracteriza por ser más disociativo que el plasma temprano o el *plasmajet* [28]. Esta particularidad del

plasma coincidente lo hace adecuado para el análisis elemental, mientras que el *plasmajet* y el plasma temprano son más apropiados para obtener una ionización suave ideal para la MS [26,30]. Existen alternativas para suprimir este plasma coincidente y así obtener una ionización suave que sea adecuada para la MS, como puede ser modificar ciclo de trabajo del voltaje de onda cuadrada [30]. Otra configuración, donde se puede evitar el plasma coincidente es el Plasma de Microtubo Flexible (FμTP). El FμTP tiene un electrodo de *pin* conectado al voltaje de AC, sin ningún electrodo a tierra (electrodo flotante). Esta variante proporciona una ionización suave con mayor eficiencia en comparación con las fuentes establecidas con la configuración anillo-anillo o aguja-anillo [31].

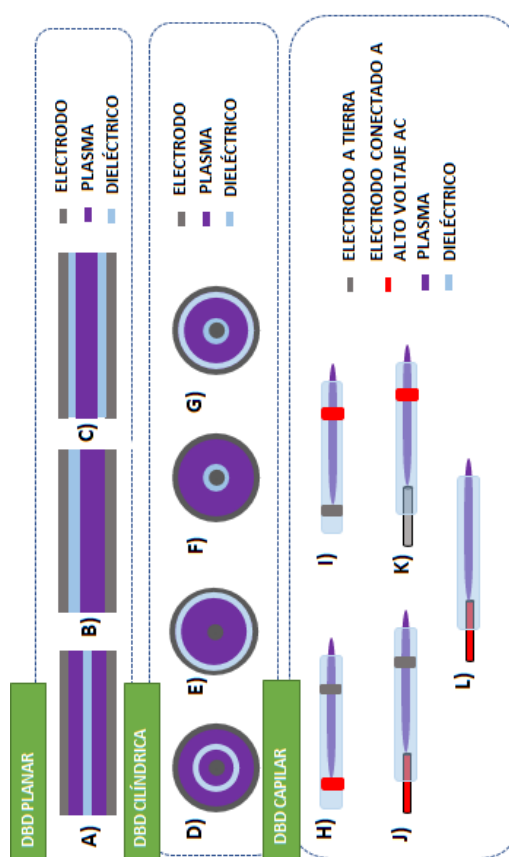
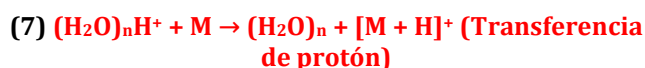
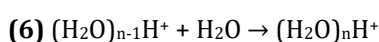
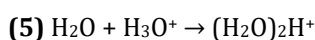
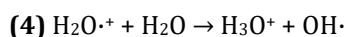
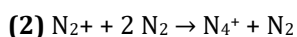
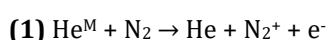


Fig. 5. Diagrama de las principales configuraciones empleadas en DBD. En la parte izquierda se representan las principales disposiciones de la configuración planar: un dieléctrico entre los dos electrodos (A), un dieléctrico junto a un electrodo (B) y dos dieléctricos junto a ambos electrodos (C); en la parte media se muestran las disposiciones de la configuración cilíndrica: el dieléctrico entre los electrodos (D), el dieléctrico junto a uno de los electrodos (E, F) y dos dieléctricos junto a cada electrodo (G); en la parte derecha se muestra la DBD capilar mostrando el intercambio de la posición de los electrodos: configuración *ring-to-ring* (H, I), *pin-to-ring* (J, K) y *single-pin* (L).

2.1.3. Proceso de ionización

El mecanismo de ionización en DBDI es similar al de la APCI, donde electrones colisionan con moléculas de gas para generar especies cargadas reactivas. Como el nitrógeno se utiliza habitualmente en la APCI, la mayoría de la literatura describe el mecanismo de reacción con este gas [32]. Sin embargo, el helio es un gas común para las fuentes de iones basadas en plasma, ya que puede crear especies de larga duración (metaestables), lo que es necesario para sostener un plasma frío estable [33]. El He es el más común por su capacidad producir especies metaestables (He^M). Estos iones metaestables son formados por colisiones con electrones altamente energéticos que van del electrodo de alto voltaje a través del dieléctrico, dentro del espacio lleno con el gas de descarga. Se ha determinado que, en la ionización de especies en carga positiva, la secuencia de reacciones asociadas con los mecanismos de ionización comienza con una ionización tipo *Penning* a presión atmosférica [7]. En este proceso, los átomos de un gas noble, en este caso He^M, en estado metaestable interactúan con las moléculas y especies circundantes, provocando su ionización mediante la transferencia de energía y la pérdida de un electrón. Esta interacción desencadena una serie de reacciones en cascada hasta que el analito de interés se ioniza en su forma protonada. A continuación, se muestran las reacciones que tienen lugar en este proceso:



Como se observa en el mecanismo propuesto, los iones metaestables de helio (He^M) inician la ionización del N₂, que acaba produciendo la ionización de moléculas de agua, siendo finalmente los clústeres de agua los responsables de la ionización de los analitos de interés (reacción de transferencia de protón). Se ha demostrado que la presencia de trazas de vapor de agua presentes en el aire de la cámara de ionización aumenta significativamente la eficiencia de la protonación [34]. Este mecanismo propuesto se puede aplicar perfectamente a N₂ y He como gas descarga. Sin embargo, el mecanismo de ionización para otros gases como el con argón aún no se comprende por completo, ya que la ionización tipo de Penning de N₂ o H₂O por Ar^M no es posible considerando los niveles energéticos de las diferentes especies involucradas [35]. Este hecho se debe a que la presencia de un gas de descarga con alta energía de ionización como son el He y el N₂

provocará la ionización de las moléculas que estén en niveles inferiores y, por tanto, dando lugar a una mayor eficiencia en los mecanismos de ionización. En este contexto, el estado metaestable del helio posee una energía significativamente mayor en comparación con otros gases de descarga comunes (Figura 6). Por el contrario, el estado metaestable del argón (11.56 eV) se encuentra por debajo del nivel de ionización del agua (12.6 eV), lo que impide su ionización directa. Para superar esta limitación, sería necesario introducir una especie con mayor energía que facilite una cascada de reacciones eficiente. Por ello, cuando el argón se utiliza como gas de descarga, se han propuesto dos posibles mecanismos de ionización: uno basado en la ionización química mediante dopantes [34] y otro en la ionización de Penning directa de los analitos, siempre que la diferencia de energía entre estos y el estado metaestable del argón (Ar^M) sea lo suficientemente pequeña [35].

Los mecanismos de ionización en modo negativo aún no están completamente definidos para este tipo de plasmas. Sin embargo, se ha observado que las especies generadas son similares tanto en la fuente DBDI como en la APCI [36]. Se han propuesto diversos procesos involucrados en técnicas basadas en plasma para la formación de iones M⁻ y [M-H]⁻ [7], incluyendo captura electrónica, disociación por captura electrónica, transferencia de protón, unión aniónica y el intercambio de carga mediado por el ion O₂⁻. Existen diversas revisiones que abordan en profundidad los mecanismos de ionización tanto en modo positivo como negativo, siendo lecturas imprescindibles para una mayor comprensión de este aspecto [15,16].

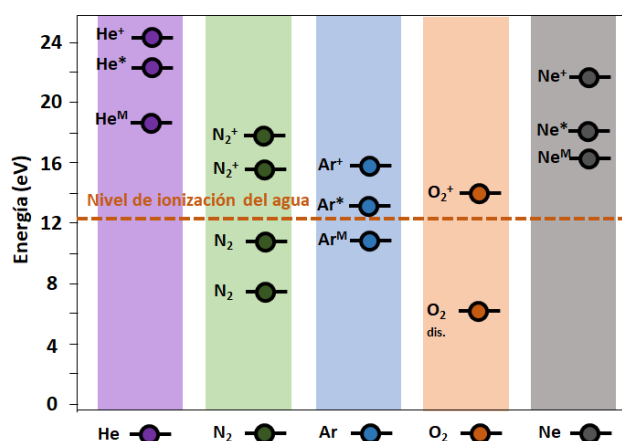


Fig. 6. Diagrama de energía de los estados electrónicos de He, N₂, Ar, O₂ y Ne. La línea discontinua muestra el nivel de ionización del agua (12,6 eV).

3. Principales diseños de DBD en el acoplamiento con LC-MS y GC-MS

Las fuentes DBD se usaron inicialmente para análisis directo de muestras en condiciones ambientales desde 2007 [27]. Posteriormente, este principio se ha empleado también para fuentes API. Existen varios artículos de revisión dedicados al desarrollo de fuentes de ionización

basadas en plasma y sus aplicaciones [2, 13,16,38]. En este artículo nos vamos a centrar en las fuentes DBD que han sido empleadas para el acoplamiento LC-MS o GC-MS.

4.1. Plasma de baja temperatura (Low Temperature Plasma - LTP)

En 2008, el grupo del profesor R. Graham Cooks presentó una nueva fuente denominada Plasma de Baja Temperatura (LTP) [11]. La principal novedad de esta fuente, en comparación con el diseño previo presentado por Na y col. en 2007, radicaba en la modificación de la configuración de los electrodos, pasando a una disposición *pin-to-ring* [39] (Figura 5K). El primer acoplamiento de LTP a GC-MS fue desarrollado por Nørgaard y col. [40]. En este estudio se analizaron veinte compuestos orgánicos volátiles (VOC) comunes en ambientes domésticos de interior como alcanos, alquenos, alcoholes, compuestos aromáticos, aldehídos, PAH, fenoles y alcoholes terpénicos. La sonda LTP es instalada en una fuente APCI modificada y alineada cuidadosamente con la columna frente al orificio de entrada del MS. Para mantener la temperatura de la columna desde el GC hasta la fuente de ionización en 225 °C, se utilizó una línea de transferencia calentada. En modo positivo, la ionización mediante LTP dio lugar a la formación de iones moleculares M^+ , moléculas protonadas $[M+H]^+$ e iones aductos como $[M + NO]^+$. Los límites de detección se encontraron en el rango de 0.5 ng (en columna), obteniendo una sensibilidad comparable con GC/EI-MS.

El acoplamiento LC-MS también es posible a través de fuentes LTP. Por ejemplo, se ha empleado esta fuente para la detección de explosivos obteniéndose LOD instrumentales de 50pg. Estos límites son comparables a los obtenidos con fuentes convencionales tipo fuente de ionización APCI. El electrodo interno en forma de aguja era más largo que el dieléctrico capilar. Esta modificación menor permitió confinar el plasma dentro del tubo de descarga lo que resultó en un aumento en la intensidad de las señales de iones moleculares y en una reducción de la fragmentación en los analitos estudiados [41]. Brecht y col. desarrollaron una variante de la fuente LTP para su acoplamiento con LC-MS [42]. Esta nueva configuración, denominada LTP inverso (iLTP), se basa en la inversión de la conexión de los electrodos en una disposición *pin-to-ring* (Figura 5J). Este tipo de configuración ofrece generalmente una menor fragmentación que el LTP tradicional gracias a un mejor control del plasma. La fuente de ionización iLTP consistió en fuente APCI modificada, en la que la aguja de ionización APCI se sustituye por una sonda iLTP. Esta fuente está compuesta por un tubo de cuarzo que actúa como dieléctrico, un electrodo interno en forma de aguja fabricado en acero inoxidable con punta cónica y un electrodo de plata conectado a tierra en el exterior del tubo de cuarzo. Para evaluar su rendimiento, se analizaron cinco compuestos como prueba de concepto: Reserpina, Cafeína, Testosterona, Vitamina B₃ y su metabolito 25-hidroxivitamina D₃. El método propuesto presentó una buena reproducibilidad con RSD % menores

del 5% y una sensibilidad adecuada, obteniendo LOD instrumentales menores de 5 $\mu\text{g L}^{-1}$ en todos los compuestos estudiados.

4.2. Ionización por descarga de barrera dieléctrica (Dielectric Barrier Discharge Ionization - DBDI)

Después del primer diseño de DBDI desarrollado para aplicaciones en AIMS en 2007 [23], el grupo del Profesor Franzke presentó un nuevo tipo de fuente basada en DBDI, que podía ser acoplado a técnicas cromatográficas [43]. Este nuevo enfoque emplea una disposición *ring-to-ring*, lo que proporciona una mayor versatilidad y adaptabilidad como fuente de ionización para MS (Figura 5I). En este diseño un capilar de vidrio actúa como dieléctrico, sobre el cual se colocan dos electrodos en forma de anillo, separados entre sí por una cierta distancia. En este diseño, el primer electrodo está conectado a tierra, mientras que el segundo, de alto voltaje, se encuentra a 2 mm del extremo del capilar. Esta sonda DBDI fue empleada de forma satisfactoria para el análisis de n-alcanos semifluorados en muestras de cera para esquí [44]. Se demostró que esta fuente DBDI ofrecía una mayor sensibilidad, alcanzando LODs en el rango pg en columna, además de ofrecer una ionización más suave en comparación con las mediciones realizadas con GC-EI-MS. Gracias a la versatilidad en su diseño esta fuente puede acoplarse a diferentes equipos GC-MS sin ninguna limitación.

Empleando este mismo tipo de sonda es posible el acoplamiento LC-MS [43]. Como puede observarse en la Figura 7, el acoplamiento se logra mediante una sencilla modificación en la fuente comercial de APCI, utilizando una sonda de PEEK y una junta tórica para ajustar la posición del plasma. La sonda puede orientarse de forma ortogonal o axial respecto a la entrada del MS, optimizando la ionización según el diseño del MS. Para lograr una ionización eficiente de los compuestos con DBDI, fue necesario utilizar el vaporizador de la fuente APCI comercial, asegurando así que el flujo proveniente de la LC se vaporice, como en APCI y APPI, y permitiendo que la ionización ocurra en fase gaseosa.

El primer acoplamiento LC-DBDI-MS fue publicado en 2009 por Hayen y col. [43]. Como prueba de concepto se estudiaron analitos de diversa polaridad como azuleno, bifenilo, PAH, etc. Finalmente se realizó una comparación entre distintas fuentes de ionización (DBDI, ESI, APCI y APPI).

Se observó que para analitos de baja polaridad como los PAH la ionización era más efectiva usando una fuente DBDI en comparación con el resto. Desde la publicación de este trabajo, el grupo de Franzke en colaboración con nuestro grupo de investigación ha propuesto diversas mejoras y aplicaciones analíticas basadas en LC-DBDI-MS con resultados prometedores. Un trabajo que muestra la potencialidad de esta fuente DBDI fue la determinación de 80 plaguicidas, incluidos organoclorados típicamente analizados por GC-MS [14]. Los resultados indicaron que la

DBDI permitió la ionización de analitos que no eran ionizables por ESI, mejoró la sensibilidad al evitar la formación de aductos de sodio y redujo el efecto matriz en comparación con APCI. Otras aplicaciones llevadas a cabo por estos dos grupos de investigación son la determinación de contaminantes en alimentos [45], explosivos [36] y lípidos, incluidos los triacilglicéridos y esteroides en muestras arqueológicas [46]. En todas estas aplicaciones queda de manifiesto la versatilidad de esta fuente DBDI para analizar muestras que contenían moléculas con un amplio rango de polaridad. Además de permitir la utilización simultánea de modos de iones positivos y negativos para la adquisición de MS.

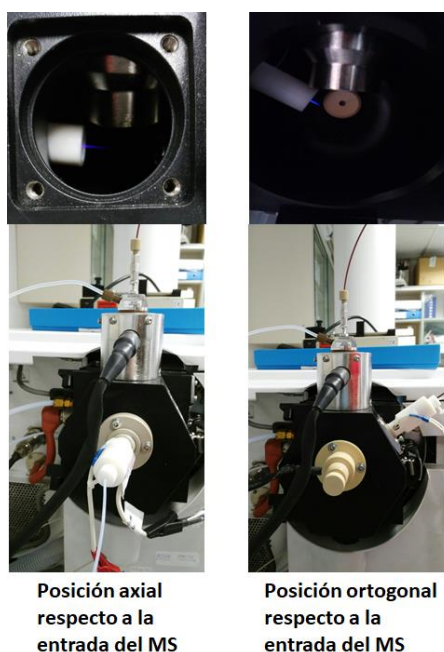


Fig. 7. Diferentes montajes de una sonda DBDI en una fuente APCI comercial.

4.3. Plasma por microtubo flexible (Flexible Microtube Plasma - F μ TP)

En el año 2018, Brandt *et al.* propusieron un diseño de descarga miniaturizado denominado plasma de microtubo flexible (F μ TP) [47]. Este diseño genera una descarga de barrera semidieléctrica basada en una configuración LTP inversa (iLTP) donde el alto voltaje se aplica al electrodo de *pin* interno y el electrodo "virtualmente conectado a tierra" se crea mediante los procesos de autocarga de la superficie capilar. En la Figura 8 puede verse una representación de esta fuente. Brevemente, consiste en un capilar de sílice fundida recubierto colocado en un tubo de poliéter éter cetona (PEEK). Un alambre de wolframio actúa como un electrodo de alto voltaje que se coloca en el capilar de sílice fundida. El plasma de helio fluye a través del capilar de sílice fundida y, por lo tanto, siempre está en contacto directo con el electrodo de alambre. De hecho, toda la superficie interna del tubo actúa como un "electrodo virtual". En este caso, no es necesario un electrodo conectado a tierra. La ausencia del electrodo

conectado a tierra es la principal diferencia con respecto a una fuente DBDI.

Gracias a su diseño miniaturizado, el F μ TP requiere un bajo flujo de gas de descarga (aproximadamente 50 mL/min) así como voltajes más bajos para producir la descarga del gas, y voltajes reducidos para generar la descarga. Esto lo convierte en una fuente más sostenible, alineada con tres principios de la Química Analítica Verde (GAC): su tamaño compacto, la reducción del consumo de helio en un orden de magnitud y una mayor seguridad para el operador, ya que el electrodo de alto voltaje está completamente cubierto por el tubo [48].

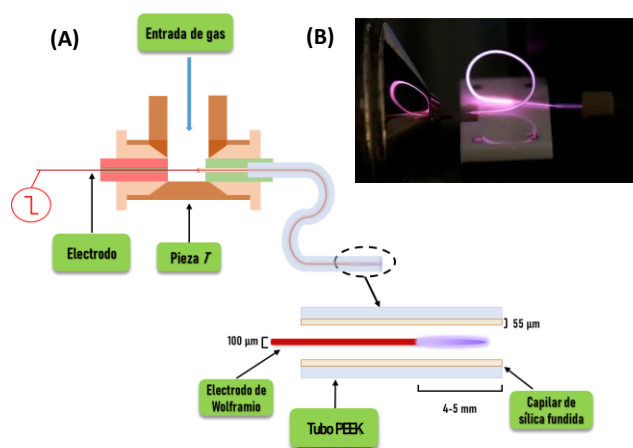


Fig. 8. Representación de la fuente F μ TP (A) y fotografía de la formación de plasma a lo largo del canal y posicionado a la entrada del espectrómetro de masas [49]

En el primer estudio donde se estudió el acoplamiento GC-F μ TP-MS se evaluó la potencialidad de esta nueva fuente para la detección de compuestos perfluorados. Para ello, la salida de la columna del cromatógrafo se posicionó a 30° con respecto a la entrada del MS, dirigiendo el flujo de analitos hacia la plasma para su ionización. Los autores compararon el F μ TP con otras configuraciones de fuente de plasma (DBDI, LTP e iLTP) mostrando que esta fuente, junto con la configuración iLTP, conducía a los LOD más bajos del orden los $\mu\text{g L}^{-1}$.

Esto reafirma la importancia fundamental de la disposición de los electrodos en la generación y comportamiento del plasma, influyendo directamente en su eficiencia y rendimiento. Recientemente, Vogel *et al.* [50] propusieron una modificación de esta fuente llamada atmósfera controlada-F μ TP (CA-F μ TP). Se emplea una pieza en forma de cruz de vidrio borosilicato para conectar el F μ TP con la entrada MS y la salida de la columna de gases. Usando este enfoque, las condiciones atmosféricas en los alrededores de la columna de plasma se pueden controlar fácilmente para modificar y/o mejorar la eficiencia de ionización de las moléculas. Se comprobó que las mezclas N₂/O₂ con un porcentaje de N₂ comprendido entre 80 y 90%

proporcionaban una mejor sensibilidad. Este diseño ha sido aplicado en dos estudios con muestras reales: la detección de biomarcadores de cáncer en saliva [50] y el análisis de BTEX (benceno, tolueno, etilbenceno y xileno) en aceite de oliva [51]. En ambos casos, el GC-CA-F μ TP-MS mejoró significativamente la eficiencia de ionización, generando espectros con una fragmentación mínima.

4.4. Ionización por plasma con capilar activo (Active Capillary Plasma Ionization - ACaPI)

En 2012, el grupo del Prof. Zenobi (ETH Zurich) propuso una configuración basada en DBD con los electrodos integrados en un capilar que actúa como una extensión del *transfer tube* de un espectrómetro de masas con introducción de muestra a presión atmosférica (*Active Capillary Plasma Ionization* - ACaPI) [52]. Este capilar no solo contiene el plasma generado que funciona como fuente de ionización, sino que también facilita el transporte de las moléculas hacia la entrada del espectrómetro de masas para su análisis por la acción del vacío dentro del MS. Esta sonda ACaPI presenta una configuración de electrodos tipo *ring-to-ring*, como se ilustra en la Figura 9. Está compuesta por un electrodo hueco de acero inoxidable a través del cual fluye el gas de descarga, centrado axialmente dentro de un capilar de cuarzo que actúa como dieléctrico. Este capilar está recubierto por una lámina de cobre en la zona donde se genera el plasma. La conexión de los electrodos a alto voltaje o tierra varía según la polaridad seleccionada, ya sea positiva o negativa, para el análisis de las especies.

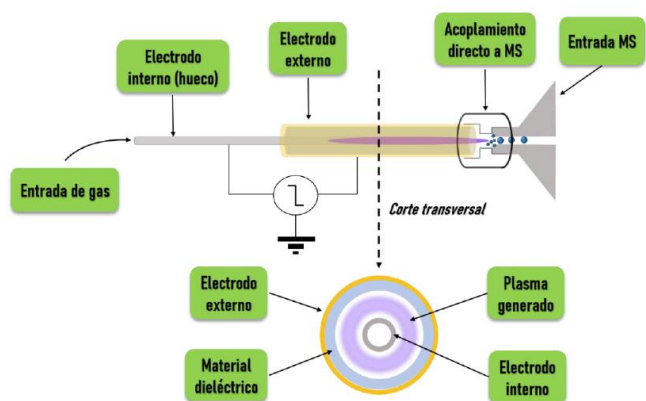


Fig. 9. Representación esquemática de la fuente de ionización ACaPI [49]

Posteriormente en el año 2017, esta fuente de ionización basada en DBD también se acopló a GC, demostrando su eficacia en la ionización suave de pesticidas y drogas ilícitas [53]. Se empleó nitrógeno humidificado como gas de descarga, lo que mejoró la eficiencia de ionización al favorecer la transferencia de protones desde los grupos de hidronio, generando iones $[M-H]^+$ con mínima fragmentación. La ionización ocurre principalmente por reacciones secundarias fuera de la región del plasma, donde las moléculas neutras interactúan con los iones

generados. Esta fuente fue acoplada a un nano-LC para el análisis de pesticidas [54]. Al comparar los análisis de pesticidas de triazina se observó que la sensibilidad era similar empleando fuentes tipo ESI, y que los sistemas convencionales LC-ESI-MS suelen verse más afectados por la supresión de matriz.

5. Conclusiones

Aunque el principio de la descarga de barrera dieléctrica es conocido desde hace más de un siglo, su aplicación en Química Analítica data de finales de la primera década del siglo XXI. Desde entonces, se han desarrollado diversas configuraciones, como el plasma de baja temperatura (LTP), la ionización por descarga de barrera dieléctrica (DBDI), el plasma de microtubo flexible (F μ TP) y la ionización por plasma con capilar activo (ACaPI). Se ha demostrado el gran potencial del acoplamiento GC-MS y LC-MS con este tipo de fuentes. Los resultados son especialmente relevantes, ya que no solo muestran una mejora en la sensibilidad en comparación con la fuente de ionización comercial, APCI, sino también la capacidad de ionizar compuestos poco polares. Aunque se ha profundizado en el proceso de ionización con helio como gas de descarga, es crucial continuar investigando en esta área para mejorar aún más la eficiencia de ionización de estas nuevas fuentes de iones e implementarlas en los diferentes sistemas GC-MS y LC-MS comerciales que se usan. Se requieren más estudios con enfoques sistemáticos para concluir si las fuentes basadas en DBD pueden ser una alternativa a las más comunes que se emplean actualmente.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades la financiación recibida para desarrollar esta investigación a través de los proyectos PID2021-12233070B-I00, CNS2022-135439, y por el contrato Ramón y Cajal (D.M.G) (RYC2022-035915-I).

Referencias

- [1] J. H. Gross, *Mass Spectrometry: A Textbook*, third ed., Springer International Publishing, New York. 2017.
- [2] J. F. Ayala-Cabrera, L. Montero, S.W. Meckelmann, F. Uteschil, O. J. Schmitz, Review on atmospheric pressure ionization sources for gas chromatography-mass spectrometry. Part I: Current ion source developments and improvements in ionization strategies. *Anal. Chim. Acta* 1238 (2023) 340353. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2022.340353>
- [3] L. Alder, K. Greulich, G. Kempe, B. Vieth, Residue analysis of 500 high priority pesticides: better by GC-MS or LC-MS/MS?. *Mass Spectrom. Rev.* 25 (2006) 838-865. <https://doi.org/10.1002/mas.20091>
- [4] D.X. Li, L. Gan, A. Bronja O.J. Schmitz, Gas chromatography coupled to atmospheric pressure ionization mass spectrometry (GC-API-MS): Review. *Anal.*

- Chim. Acta 891(2015)43–61.
<https://doi.org/10.1016/j.aca.2015.08.002>
- [5] I.A. Revel'skii, Y.S. Yashin, A.I. Revel'skii, Atmospheric pressure photoionization mass spectrometry: new capabilities for the determination of the numbers of components in complex mixtures and their identification. *J. Anal. Chem.*, 74 (2019) 192–197.
<https://doi.org/10.1134/S1061934819020102>
- [6] T.J. Kauppila, J.A. Syage, T. Benter, Recent developments in atmospheric pressure photoionization-mass spectrometry. *Mass Spectrom. Rev.* 36 (2017) 423–449. <https://doi.org/10.1002/mas.21477>
- [7] H. Chen, G. Gamez, R. Zenobi, What Can We Learn from Ambient Ionization Techniques? *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* 20 (2009) 1947–1963.
<https://doi.org/10.1016/j.jasms.2009.07.025>
- [8] A. Venter, M. Nefliu, R. Graham Cooks, Ambient desorption ionization mass spectrometry. *TrAC - Trends Anal. Chem.* 27 (2008) 284–290.
<https://doi.org/10.1016/j.trac.2008.01.010>
- [9] Z. Takáts, J.M. Wiseman, B. Gologan, R. Graham Cooks, Mass spectrometry sampling under ambient conditions with desorption electrospray ionization. *Sci.* 306 (2004):471–473.
<https://doi.org/10.1126/science.1104404>
- [10] Cody, R.B., Laramée, J.A., Durst, H.D. Versatile new ion source for the analysis of materials in open air under ambient conditions. *Anal. Chem.* 77 (2005) 2297–2302.
<https://doi.org/10.1021/ac050162j>
- [11] Harper, J.D., Charipar, N.A., Mulligan, C.C., Zhang, X., Cooks, R.G., Ouyang, Z. Low temperature plasma probe for ambient desorption ionization. *Anal. Chem.* 80 (2008) 9097–9104. <https://doi.org/10.1021/ac801641a>
- [12] X. Ding, Y. Duan, Plasma-based ambient mass spectrometry techniques: The current status and future prospective. *Mass Spectrom. Rev.* 34 (2015), 449–473.
<https://doi.org/10.1002/mas.21415>
- [13] A. Pape, O.J. Schmitz, Dielectric barrier discharge in mass spectrometry – An overview over plasma investigations and ion sources applications. *TrAC - Trends Anal. Chem.* 170 (2024) 117420.
<https://doi.org/10.1016/j.trac.2023.117420>
- [14] F.J. Lara-Ortega, J. Robles-Molina, S. Brandt, A. Schütz, B. Gilbert-López, A. Molina-Díaz, J.F. García-Reyes, J. Franzke, Use of dielectric barrier discharge ionization to minimize matrix effects and expand coverage in pesticide residue analysis by liquid chromatography-mass spectrometry. *Anal. Chim. Acta* 1020 (2018) 76–85.
<https://doi.org/10.1016/j.aca.2018.02.077>
- [15] S. Martínez-Jarquín, R. Winkler, Low-temperature plasma (LTP) jets for mass spectrometry (MS): Ion processes, instrumental set-ups, and application examples. *TrAC - Trends Anal. Chem.* 89 (2017) 133–145.
<https://doi.org/10.1016/j.trac.2017.01.013>
- [16] K. Dryahina, M. Polášek, J. Jašík, K. Sovová, P. Španěl, Ion Chemistry in Dielectric Barrier Discharge Ionization: Recent Advances in Direct Gas Phase Analyses. *Mass Spectrom. Rev.* (2024) 1–25.
<https://doi.org/10.1002/mas.21914>
- [17] S. Reuter, T. von Woedtke, K.D. Weltmann, The kINPen-a review on physics and chemistry of the atmospheric pressure plasma jet and its applications. *J. Phys. D: Appl. Phys.* 51 (2018) 233001.
<https://doi.org/10.1088/1361-6463/aab3ad>
- [18] C. Tendero, C. Tixier, P. Tristant, J. Desmaison, P. Leprince, Atmospheric pressure plasmas: A review. *Spectrochim. Acta B* 61 (2006) 2–30.
<https://doi.org/10.1016/j.sab.2005.10.003>
- [19] H. Conrads, M. Schmidt, Plasma generation and plasma sources. *Plasma Sources Sci. Technol.* 9(2004) 441–454. <https://doi.org/10.1088/0963-0252/9/4/301>
- [20] A. Bogaerts, E. Neyts, R. Gijbels, J. van der Mullen, Gas discharge plasmas and their applications. *Spectrochim. Acta B* 57(2002) 609–658.
[https://doi.org/10.1016/S0584-8547\(01\)00406-2](https://doi.org/10.1016/S0584-8547(01)00406-2)
- [21] S. Müller, T. Krähling, D. Veza, V. Horvatic, C. Vadla, J. Franzke, Operation modes of the helium dielectric barrier discharge for soft ionization. *Spectrochim. Acta B* 85 (2013) 104–111.
<https://doi.org/10.1016/j.sab.2013.04.005>
- [22] V. Horvatic, A. Michels, N. Ahlmann, G. Jestel, D. Veza, C. Vadla, J. Franzke, Time-resolved spectroscopy of a homogeneous dielectric barrier discharge for soft ionization driven by square wave high voltage. *Anal. Bioanal. Chem.*, 407 (2015) 7973–7981.
<https://doi.org/10.1007/s00216-015-8969-7>
- [23] N. Na, C. Zhang, M. Zhao, S. Zhang, C. Yang, X. Fang, X. Zhang, Direct detection of explosives on solid surfaces by mass spectrometry with an ambient ion source based on dielectric barrier discharge. *J. Mass Spectrom.*, 42 (2007) 1079–1085. <https://doi.org/10.1002/jms.1243>
- [24] G. Niu, A. Knodel, S. Burhenn, S. Brandt, J. Franzke, Review: Miniature dielectric barrier discharge (DBD) in analytical atomic spectrometry. *Anal. Chim. Acta* 1147(2021) 211–239.
<https://doi.org/10.1016/j.aca.2020.11.034>
- [25] S.B. Olenici-Craciunescu, A. Michels, C. Meyer, R. Heming, S. Tombrink, W. Vautz, J. Franzke, Characterization of a capillary dielectric barrier plasma jet for use as a soft ionization source by optical emission and ion mobility spectrometry. *Spectrochim. Acta B* 64 (2009)253–1258.
<https://doi.org/10.1016/j.sab.2009.10.001>
- [26] F.D. Klute, A. Michels, A. Schütz, C. Vadla, V. Horvatic, J. Franzke, Capillary Dielectric Barrier Discharge: Transition from Soft Ionization to Dissociative Plasma. *Anal. Chem.* 88 (2016) 4701–4705.
<https://doi.org/10.1021/acs.analchem.5b04605>
- [27] J. Franzke, The micro-discharge family (dark, corona, and glow-discharge) for analytical applications realized by dielectric barriers. *Anal. Bioanal. Chem.* 395 (2009) 549–557. <https://doi.org/10.1007/s00216-009-2799-4>
- [28] V. Horvatic, A. Michels, N. Ahlmann, G. Jestel, D. Veza, C. Vadla, J. Franzke, Time and spatially resolved emission spectroscopy of the dielectric barrier discharge for soft ionization sustained by a quasi-sinusoidal high voltage. *Anal. Bioanal. Chem.* 407(2015) 6689–6696.
<https://doi.org/10.1007/s00216-015-8827-7>

- [29] L. Gyr, F.D. Klute, J. Franzke, R. Zenobi, Characterization of a nitrogen-based dielectric barrier discharge ionization source for mass spectrometry reveals factors important for soft ionization. *Anal. Chem.* 91 (2019) 6865-6871. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.9b01132>
- [30] A. Schütz, F.D. Klute, S. Brandt, S. Liedtke, G. Jestel, J. Franzke, Tuning soft ionization strength for organic mass spectrometry. *Anal. Chem.*, 88 (10) (2016) 5538-5541. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.6b01131>
- [31] S. Brandt, F.D. Klute, A. Schütz, U. Marggraf, C. Drees, P. Vogel, W. Vautz, J. Franzke, Flexible Microtube plasma (FμTP) as an embedded ionization source for a microchip mass spectrometer interface. *Anal. Chem.* 90 (2018) 10111-10116. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.8b01493>
- [32] F.J. Andrade, J.T. Shelley, W.C. Wetzel, M.R. Webb, G. Gamez, S.J. Ray, G.M. Hieftje, *Anal. Chem.* 80 (2008) 2646-2653. <https://doi.org/10.1021/ac800156y>
- [33] C. Reininger, K. Woodfield, J.D. Keelor, A. Kaylor, F.M. Fernández, P.B. Farnsworth, *Spectrochim. Acta B* 100 (2014) 98-104. <https://doi.org/10.1016/j.sab.2014.08.012>
- [34] I. Dzidic, D.I. Carroll, R.N. Stillwell, E.C. Horning, Comparison of positive ions formed in nickel-63 and corona discharge ion sources using nitrogen, argon, isobutane, ammonia and nitric oxide as reagents in atmospheric pressure ionization mass spectrometry *Anal. Chem.* 48 (1976) 1763-176. <https://doi.org/10.1021/ac50006a035>
- [34] A. Schütz, F.J. Lara-Ortega, F.D. Klute, S. Brandt, M. Schilling, A. Michels, D. Veza, V. Horvatic, J.F. García-Reyes, J. Franzke, Soft Argon-Propane Dielectric Barrier Discharge Ionization. *Anal. Chem.* 90 (2018) 3537-3542. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.7b05390>
- [35] A. Bogaerts, The afterglow mystery of pulsed glow discharges and the role of dissociative electron-ion recombination. *J. Anal. At. Spectrom.* 22 (2007) 502-512. <https://doi.org/10.1039/b618035c>
- [36] B. Gilbert-López, F.J. Lara-Ortega, J. Robles-Molina, S. Brandt, A. Schütz, D. Moreno-González, J.F. García-Reyes, A. Molina-Díaz, J. Franzke, Detection of multiclass explosives and related compounds in soil and water by liquid chromatography-dielectric barrier discharge ionization-mass spectrometry. *Anal. Bioanal. Chem.* 411(2019)4785-96. <https://doi.org/10.1007/s00216-019-01627-2>
- [38] S. Brandt, F.D. Klute, A. Schutz, J. Franzke, *Anal. Chim. Acta* 951 (2017) 16-31. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2016.10.037>
- [39] J.F. Garcia-Reyes, F. Mazzoti, J.D. Harper, N.A. Charipar, S. Oradu, Z. Ouyang, G. Sindona, R. Graham Cooks, Direct olive oil analysis by low-temperature plasma (LTP) ambient ionization mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 23 (2009) 3057-3062. <https://doi.org/10.1002/rcm.4220>
- [40] A.W. Nørgaard, V. Kofoed-Sørensen, B. Svensmark, P. Wolkoff, P.A. Clausen, Gas chromatography interfaced with atmospheric pressure ionization-quadrupole time-of-flight-mass spectrometry by low-temperature plasma ionization. *Anal. Chem.* 85 (2013),28-32. <https://doi.org/10.1021/ac301859r>
- [41] K. Hiraoka, L.C. Chen, T. Iwama, M.K. Mandal, S. Ninomiya, H. Suzuki, O. Ariyada, H. Furuya, K. Takekawa, Development of a Remote-from-Plasma Dielectric Barrier Discharge Ion Source and Its Application to Explosives. *J. Mass Spectrom. Soc. Jpn.* 58 (2010) 215-220. <https://doi.org/10.5702/massspec.58.215>
- [42] D. Brecht, F. Uteschil, O.J. Schmitz, Development of an inverse low-temperature plasma ionization source for liquid chromatography/mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 35 (2021) e9071. <https://doi.org/10.1002/rcm.9071>
- [43] H. Hayen, A. Michels, J. Franzke, Dielectric barrier discharge ionization for liquid chromatography/mass spectrometry. *Anal. Chem.* 81 (2009) 10239-10245. <https://doi.org/10.1021/ac902176k>
- [44] S. Hagenhoff, A. Korf, U. Markgraf, S. Brandt, A. Schütz, J. Franzke, Hayen, H. Screening of semifluorinated n-alkanes by gas chromatography coupled to dielectric barrier discharge ionization mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 32 (2018) 1092-1098. <https://doi.org/10.1002/rcm.8139>
- [45] B. Gilbert-López, J.F. García-Reyes, C. Meyer, A. Michels, J. Franzke, A. Molina-Díaz, H. Hayen, Simultaneous testing of multiclass organic contaminants in food and environment by liquid chromatography/dielectric barrier discharge ionization-mass spectrometry. *Analyst* 137(2012) 5403-5410. <https://doi.org/10.1039/c2an35705d>
- [46] M. Bouza, J. García-Martínez, B. Gilbert-López, D. Moreno-González, P. Rocío-Bautista, D. Parras-Guijarro, A. Sánchez-Vizcaino, S. Brandt, J.F. García-Reyes, A. Molina-Díaz, J. Franzke Liquid Chromatography-Dielectric Barrier Discharge Ionization Mass Spectrometry for the Analysis of Neutral Lipids of Archaeological Interest. *J. Sep. Sci.* 45 (2022) 3105-3114. <https://doi.org/10.1002/jssc.202200402>
- [47] S. Brandt, F.D. Klute, A. Schütz, U. Marggraf, C. Drees, P. Vogel, W. Vautz, J. Franzke, Flexible Microtube Plasma (FμTP) as an Embedded Ionization Source for a Microchip Mass Spectrometer Interface. *Anal. Chem.* 90 (2018)10111-10116. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.8b01493>
- [48] A. Gałuszka, Z. Migaszewski, J. Namieśnik, The 12 principles of green analytical chemistry and the SIGNIFICANCE mnemonic of green analytical practices. *Trac. Trends Anal. Chem.* 50 (2013) 78-84. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2013.04.010>
- [49] J. García-Martínez, aplicaciones de la descarga de barrera dieléctrica como fuente de ionización en Cromatografía líquida/espectrometría de masas. Ph.D. Thesis, Univ. of Jaén, Spain (2024).
- [50] P. Vogel, C. Lazarou, O. Gazeli, S. Brandt, J. Franzke, D. Moreno-González, Study of Controlled Atmosphere Flexible Microtube Plasma Soft Ionization Mass Spectrometry for Detection of Volatile Organic Compounds as Potential Biomarkers in Saliva for Cancer. *Anal. Chem.* 92 (2020) 9722-9729. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.0c01063>

- [51] D. Moreno-González, D. Castilla-Fernández, P. Vogel, G. Niu, S. Brandt, C. Drees, J.F. García-Reyes A. Molina-Díaz, J. Franzke, Evaluation of a novel controlled-atmosphere flexible microtube plasma soft ionization source for the determination of BTEX in olive oil by headspace-gas chromatography/mass spectrometry. *Anal. Chim. Acta* 1179 (2021) 338835. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2021.338835>
- [52] M.M. Nudnova, L. Zhu, R. Zenobi, Active capillary plasma source for ambient mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass. Spectrom.* 26 (2012) 1447–1452. <https://doi.org/10.1002/rcm.6242>
- [53] M.F. Mirabelli, J.C. Wolf, R. Zenobi, Atmospheric Pressure Soft Ionization for Gas Chromatography with Dielectric Barrier Discharge Ionization-Mass Spectrometry (GC-DBDI-MS). *Analyst* 142 (2017) 1909–1915. <https://doi.org/10.1039/c7an00245a>
- [54] M.F. Mirabelli, J.C. Wolf, R. Zenobi, Pesticide analysis at ppt concentration levels: coupling nano-liquid chromatography with dielectric barrier discharge ionization-mass spectrometry. *Anal. Bioanal. Chem.* 408 (2016) 3425–3434. <https://doi.org/10.1007/s00216-016-9419-x>